



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 111951

(13) C2

(51) МПК

C07H 19/20 (2006.01)  
A61K 31/708 (2006.01)  
A61P 31/16 (2006.01)  
A61K 31/7064 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
C07F 9/165 (2006.01)  
A61K 31/7076 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)  
C07H 19/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 05009  
(22) Дата подання заявки: 19.09.2011  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.07.2016  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/385,363, 61/426,461  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.09.2010, 22.12.2010  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US  
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2013, Бюл.№ 16  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.07.2016, Бюл.№ 13  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2011/052220, 19.09.2011

(72) Винахідник(и):  
Сміт Девід Бернард (US),  
Деваль Жером (US),  
Дяткіна Наталія (US),  
Бейгельман Леонід (US),  
Ван Гуані (US)  
(73) Власник(и):  
АЛІОС БІОФАРМА, ІНК.,  
260 E. Grand Ave. 2nd Floor, South San Francisco,  
CA 94080, United States of America (US)  
(74) Представник:  
Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
HONG J. A. et al., "Identification of Critical Ligand Binding Determinants in Mycobacterium tuberculosis Adenosine-5'-phosphosulfate Reductase.", Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 17, pages 5485-5495  
HILLAIRE-BUYS D. et al., "Pharmacological evaluation and chemical stability of 2-benzylthioether-5'-O-(l-thiotriphosphate)-Adenosine, A New Insulin Secretagogue Acting Through P2Y Receptors.", Drug Development Research, 2001, Vol. 53, No. 1, pages 33-43

UA 111951 C2

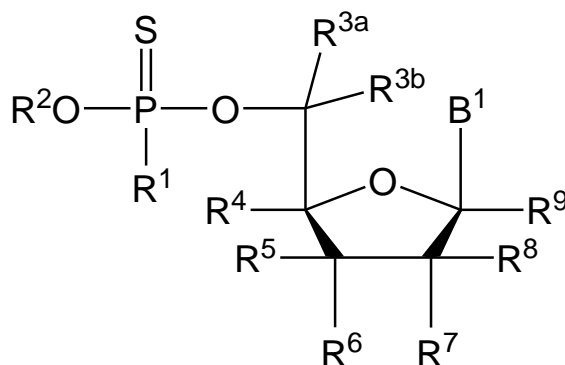
- (56) FISCHER B. et al., "2-Thioether 5'-O-(1-Thiotriphosphate)adenosine Derivatives as New Insulin Secretagogues Acting through P2Y-Receptors.", *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, Vol. 42, No. 18, pages 3636-3646  
 LIN C. et al., "Synthesis of Dinucleotide Thiophosphoramidates as Anti-HIV New Prodrugs.", *Synthesis*, 2003, No. 13, pages 1989-1994  
 WO 2007020018 A1, 22.02.2007  
 WO 2005020885 A2, 10.03.2005  
 US 20040077585 A1, 22.04.2004  
 US 6004939 A, 21.12.1999  
 US 5620676 A, 15.04.1997  
 DE 4341161 A1, 08.06.1995  
 WO 2006038865 A1, 13.04.2006  
 CAS RN 486446-48-4, STN, 06.02 2003  
 WO 2009146123 A2, 03.12.2009  
 WO 2010030858 A1, 18.03.2010

- (56) ZHONG WEIDONG ET AL: "Dinucleotide analogues as novel inhibitors of RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus", *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 47, no. 8, 1 August 2003 (2003-08-01) , pages 2674-2681  
 ZHI-WEI MIAO ET AL: "ONE POT SYNTHESIS OF ARYL THIOPHOSPHORAMIDATE DERIVATIVES OF AZT", *SYNTHETIC COMMUNICATIONS*, vol. 32, no. 21, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 3301-3309  
 US 2007042988 A1, 22.02.2007  
 CN 1343673 A, 10.04.2002  
 ELIAHU S. et al., "A Novel Insulin Secretagogue Based on a Dinucleoside Polyphosphate Scaffold.", *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, Vol. 53, No. 6, pages 2472-2481

#### (54) ЗАМІЩЕНІ АНАЛОГИ НУКЛЕОТИДІВ

##### (57) Реферат:

У даній заявці запропоновані фосфоротіоатні аналоги нуклеотидів, способи синтезу фосфоротіоатних аналогів нуклеотидів і способи лікування захворювань і/або станів, таких як вірусні інфекції, рак і/або паразитарні захворювання, з застосуванням фосфоротіоатних аналогів нуклеотидів.



## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] У даній заявці заявляється конвенційний пріоритет на підставі попередніх заявок на патент США № 61/385363, поданої 22 вересня 2010 р., і 61/426461, поданої 22 грудня 2010 р., зміст кожної з яких включений до даної заявки за допомогою посилання у всій повноті, включаючи будь-які креслення.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Область техніки

[0002] Дана заявка відноситься до області хімії, біохімії та медицини. Зокрема, в даній заявці запропоновані фосфоротіоатні аналоги нуклеотидів, фармацевтичні композиції, які містять один або більше нуклеотидних аналогів, і способи їх отримання. Також у даній заявці запропоновані способи лікування захворювань і/або станів із застосуванням фосфоротіоатних нуклеотидних аналогів, застосовуваних окремо або в рамках комбінованої терапії з іншими агентами.

## Опис винаходу

[0003] Аналоги нуклеозидів являють собою клас сполук, які, як було показано, проявляють протівірусну та протипухлинну активність як *in vitro*, так і *in vivo*, і, таким чином, були об'єктом широкомасштабного дослідження на предмет лікування вірусних інфекцій і раку. Аналоги нуклеозидів, як правило, є терапевтично неактивними сполуками, які перетворюються під впливом ферментів організму-господаря або вірусу у відповідні активні антиметаболіти, які, в свою чергу, здатні інгібувати полімерази, що беруть участь у вірусній або клітинній проліферації. Активація відбувається за рахунок різних механізмів, таких як додавання однієї або більше фосфатних груп і/або у поєднанні з іншими метаболічними процесами.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0004] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0005] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів полегшення і/або лікування неопластичного захворювання, які можуть включати введення суб'єкту, що страждає на неопластичне захворювання, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до застосування однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарських засобів для полегшення і/або лікування неопластичного захворювання. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, які можна застосовувати для полегшення і/або лікування неопластичного захворювання.

[0006] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів придушення росту пухлини, які можуть включати введення суб'єкту з пухлиною терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до застосування однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарських засобів для придушення росту пухлини. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, які можна застосовувати для придушення росту пухлини.

[0007] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів полегшення і/або лікування вірусної інфекції, які можуть включати введення суб'єкту, що страждає на вірусну інфекцію, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук Формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до застосування однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарських засобів для полегшення і/або лікування вірусної інфекції. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, які можна застосовувати для полегшення і/або лікування вірусної інфекції.

[0008] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів полегшення і/або лікування вірусної інфекції, які можуть включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук згідно з даним описом або фармацевтично прийнятної солі однієї або більше сполук згідно з даним описом, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук згідно з даним описом чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до

застосування однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятною солі однієї або більше сполук згідно з даним описом для отримання лікарських засобів для полегшення і/або лікування вірусної інфекції, яке може включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и). Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятною солі однієї або більше сполук згідно з даним описом, які можна застосовувати при полегшенні і/або лікуванні вірусної інфекції шляхом приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и).

[0009] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів інгібування реплікації вірусу, які можуть включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук згідно з даним описом або фармацевтично прийнятною солі однієї або більше сполук згідно з даним описом, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук згідно з даним описом чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до застосування однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятною солі однієї або більше сполук згідно з даним описом для отримання лікарських засобів для інгібування реплікації вірусу, яке може включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и). Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятною солі однієї або більше сполук згідно з даним описом, які можна застосовувати при інгібуванні реплікації вірусу шляхом приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и).

[0010] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів полегшення і/або лікування паразитарного захворювання, які можуть включати введення суб'єкту, що страждає від паразитарного захворювання, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до застосування однієї або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарських засобів для полегшення і/або лікування паразитарного захворювання. Інші варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до однієї або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятних солей, які можна застосовувати для полегшення і/або лікування паразитарного захворювання.

[0011] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів полегшення і/або лікування вірусної інфекції, які можуть включати введення суб'єкту, що страждає на вірусну інфекцію, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним описом або її фармацевтично прийнятною солі (наприклад, однієї або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятних солей), або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку згідно з даним описом у поєднанні з агентом, вибраним із інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС (вірусу гепатиту С), інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, іншої противірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату або фармацевтично прийнятною солі вищевказаних сполук, сполуки Формули (BB) або її фармацевтично прийнятною солі і сполуки Формули (DD) або її фармацевтично прийнятною солі. Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів полегшення і/або лікування вірусної інфекції, які можуть включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із терапевтично ефективною кількістю сполуки згідно з даним описом або її фармацевтично прийнятною солі (наприклад, однієї або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятних солей), або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку згідно з даним описом у поєднанні з агентом, вибраним із інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, іншої противірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату або фармацевтично прийнятною солі вищевказаних сполук, сполуки Формули (BB) або її фармацевтично прийнятною солі і сполуки Формули (DD) або її фармацевтично прийнятною солі. Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способів інгібування реплікації вірусу, які можуть включати введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним описом або її фармацевтично прийнятною солі (наприклад, однієї або більше сполук Формули (I) чи їх фармацевтично прийнятних солей), або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку згідно з даним описом чи її фармацевтично прийнятну сіль, у поєднанні з агентом, вибраним із інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, іншої противірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату або фармацевтично прийнятною солі вищевказаних сполук, сполуки

Формули (BB) або її фармацевтично прийнятної солі і сполуки Формули (DD) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації агент може являти собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, вибрану зі Сполуки 1001-1014, 2001-2010, 3001-3008, 4001-4005, 5001-5002, 7000-7077, 8000-8012 або 9000, або фармацевтичну композицію, яка містить одну або більше вищевказаних сполук чи їх фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах реалізації спосіб може включати введення другого агента, вибраного з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, іншої противірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату або фармацевтично прийнятної солі вищевказаних сполук, сполуки Формули (BB) або її фармацевтично прийнятної солі і сполуки Формули (DD) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації вірусна інфекція являє собою ВГС.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0012] На Фігурі 1 показані чотири хроматограми, позначені A, B, C і D, які демонструють результати дослідження активування гепатоцитів.

[0013] На Фігурі 2 показані приклади нуклеозидних інгібіторів протеази ВГС.

[0014] На Фігурі 3 показані приклади нуклеозидних інгібіторів полімерази ВГС.

[0015] На Фігурі 4 показані приклади ненуклеозидних інгібіторів полімерази ВГС.

[0016] На Фігурі 5 показані приклади інгібіторів NS5A.

[0017] На Фігурі 6 показані приклади інших противірусних засобів.

[0018] На Фігурах 7A-7I показані приклади сполук Формули (I).

[0019] На Фігурах 8A-8I показані приклади сполук Формули (AA) та їх трифосфатів.

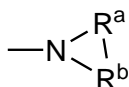
[0020] На Фігурах 9A-9B показані приклади сполук Формули (BB).

[0021] На Фігурі 10 показана сполука Формули (DD).

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0022] Якщо не вказано інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному описі, мають традиційне значення зрозуміле фахівцю в даній області техніки. Усі патенти, заявки, опубліковані заявки та інші публікації, наведені в даному описі, включені до даної заявки у всій повноті за допомогою посилання, якщо не вказано інше. У випадку, якщо існує багато визначень терміну, використовуваного в даному описі, переважаючим є визначення, яке використовується в даному описі, якщо не вказано інше.

[0023] Згідно з даним описом будь-яка "R" група(и), така як, без обмеження,  $R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}$  і  $R^n$ , являє(ють) собою замісники, які здатні приєднуватися до зазначеного атома. R група може бути заміщеною або незаміщеною. Якщо дві "R" групи описані, як "взяті разом", R групи і атоми, до яких вони приєднані, можуть утворювати циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикл. Наприклад, без обмеження, якщо  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$  з  $NR^{1a}R^{1b}$  групи позначені, як "взяті разом", це означає, що вони ковалентно з'єднані одна з одною з утворенням кільця:



[0024] У всіх випадках, коли група описується, як "можливо заміщена", це означає, що група може бути незаміщеною або бути заміщеною одним чи більше зазначеними замісниками. Аналогічно, коли група, описана, як "незаміщена або заміщена", є заміщеною, замісник(и) може бути вибраний з одного або більше зазначених замісників. Якщо замісники не вказані, це означає, що зазначена "можливо заміщена" або "заміщена" група, може бути заміщена однією або більше групою(ами), індивідуально й незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, аралкілу, гетероаралкілу, (гетероаліцикліл)алкілу, гідрокси, захищеного гідроксилу, алкокси, арилокси, ацилу, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбокси, захищеного С-карбокси, О-карбокси, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінію, сульфону, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи і дизаміщеної аміногрупи, та їх захищених похідних.

[0025] Згідно з даним описом термін " $C_a - C_b$ ", де "a" і "b" є цілими числами, відноситься до кількості атомів вуглецю в алкільній, алкенільній чи алкінільній групі або до кількості атомів вуглецю в кільці циклоалкільної, циклоалкенільної, циклоалкінільної, арильної, гетероарильної чи гетероаліциклільної групи. Тобто алкіл, алкеніл, алкініл, кільце циклоалкілу, кільце циклоалкенілу, кільце циклоалкінілу, кільце арилу, кільце гетероарилу або кільце

гетероаліциклілу можуть містити від "а" до "b" включно атомів вуглецю. Таким чином, наприклад, визначення "C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub> алкільна" група відноситься до всіх алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, тобто CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- і (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Якщо відносно алкільної, алкенільної, алкінільної, циклоалкільної, циклоалкенільної, циклоалкінільної, арильної, гетероарильної або гетероаліциклільної груп "а" і "b" не позначені, то мається на увазі найбільш широкий спектр визначених значень.

[0026] Згідно з даним описом термін "алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить повністю насичену (без подвійних чи потрійних зв'язків) вуглеводневу групу. Алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (у всіх випадках при згадуваннях у даному описі числовий діапазон, наприклад, "від 1 до 20", відноситься до кожного цілого числа в заданому діапазоні; наприклад, визначення "від 1 до 20 атомів вуглецю" означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю і т.д. аж до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює згадку терміну "алкіл" у випадку, коли числовий діапазон не позначений). Алкільна група також може являти собою алкіл середнього розміру, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Алкільна група також може являти собою нижчий алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група сполук може бути позначена, як "C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub> алкіл" або схожими позначеннями. Як приклад, "C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub> алкіл" позначає алкільний ланцюг, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкільний ланцюг, вибраний із метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу і трет-бутилу. Типові алкільні групи включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, третинний бутил, пентил і гексил. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0027] Згідно з даним описом термін "алкеніл" відноситься до алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі один або більше подвійних зв'язків. Алкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0028] Згідно з даним описом термін "алкініл" відноситься до алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі один або більше потрійних зв'язків. Алкінільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0029] Згідно з даним описом термін "циклоалкіл" відноситься до повністю насиченої (без подвійних чи потрійних зв'язків) моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець. Якщо система складається з двох або більше кілець, кільця можуть бути конденсовані один із одним. Циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів у кільці(ях) або від 3 до 8 атомів у кільці(ях). Циклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною. Типові циклоалкільні групи включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

[0030] Згідно з даним описом термін "циклоалкеніл" відноситься до моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець, яка містить один або більше подвійних зв'язків у щонайменше одному кільці, хоча, якщо є присутніми більше одного подвійного зв'язку, вони не здатні утворити повністю делокалізовану π-електронну систему в усіх кільцях (у іншому випадку група буде являти собою "арил", як визначено в даному описі). Якщо система складається з двох або більше кілець, кільця можуть бути конденсовані одне з одним. Циклоалкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0031] Згідно з даним описом термін "циклоалкініл" відноситься до моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець, яка містить одну або більше потрійних зв'язків у щонайменше одному кільці. Якщо є присутніми більше одного потрійного зв'язку, вони не здатні утворити повністю делокалізовану π-електронну систему в усіх кільцях. Якщо система складається з двох або більше кілець, кільця можуть бути конденсовані одне з одним. Циклоалкінільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0032] Згідно з даним описом термін "арил" відноситься до карбоциклічної (тільки атоми вуглецю) моноциклічної або мультициклічної ароматичної системи кілець (у тому числі до систем конденсованих кілець, де у двох карбоциклічних кілець є спільний хімічний зв'язок), яка має повністю делокалізовану π-електронну систему в усіх кільцях. Кількість атомів вуглецю в арильній групі може змінюватись. Наприклад, арильна група може являти собою C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильну групу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильну групу або C<sub>6</sub> арильну групу. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, бензол, нафталін і азулен. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0033] Згідно з даним описом термін "гетероарил" відноситься до моноциклічної або мультициклічної ароматичної системи кілець (системи кілець з повністю делокалізованою π-електронною системою), яка містить один або більше гетероатомів, тобто елементи, відмінні від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень і сірку. Кількість атомів в кільці(ях)

гетероарильної групи може змінюватись. Наприклад, гетероарильна група може містити від 4 до 14 атомів у кільці(ях), від 5 до 10 атомів у кільці(ях) або від 5 до 6 атомів у кільці(ях). Крім того, термін "гетероарил" включає системи конденсованих кілець, у яких у двох кілець, наприклад, щонайменше одного арильного кільця і щонайменше одного гетероарильного кільця, або щонайменше двох гетероарильних кілець є щонайменше один спільний хімічний зв'язок. Приклади гетероарильних кілець включають, але не обмежуються ними, фуран, фуразан, тіофен, бензотіофен, фталазин, пірол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, бензотіазол, імідазол, бензімідазол, індол, індазол, піразол, бензопіразол, ізоксазол, бензоізоксазол, ізотіазол, триазол, бензотриазол, тіадіазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, пурин, птеридин, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, цинолін і триазин. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0034] Згідно з даним описом терміни "гетероциклілі" і "гетероаліциклілі" відносяться до трьох-, чотирьох-, п'яти-, шести-, семи-, восьми-, дев'яти-, десяти- і аж до 18-членних, моноциклічних, біциклічних або трициклічних систем кілець, у яких атоми вуглецю сумісно з гетероатомами в кількості від 1 до 5 утворюють зазначену систему кілець. Гетероциклілі можливо може містити один або більше ненасичених зв'язків, які розташовані таким чином, що повністю делокалізована  $\pi$ -електронна система не утворюється в усіх кільцях. Гетероатом(и) являє(ють) собою елемент, відмінний від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, кисень, сірку і азот. Також гетероциклілі може містити одну або більше карбонільних або тіокарбонільних функціональних груп з тим, щоб визначення включало оксо-системи та тіо-системи, наприклад, лактами, лактони, циклічні іміди, циклічні тіоіміди і циклічні карбамати. Якщо система складається з двох або більше кілець, кільця можуть бути конденсовані одне з одним. Крім того, будь-які атоми азоту в гетероаліциклілі системі можна кватернізувати. Гетероциклілі або гетероаліциклілі групи можуть бути незаміщеними або заміщеними. Приклади таких "гетероциклілі" або "гетероаліциклілі" груп включають, але не обмежуються ними, 1,3-діоксин, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, 1,2-діоксолан, 1,3-діоксолан, 1,4-діоксолан, 1,3-оксатіан, 1,4-оксатіан, 1,3-оксатіолан, 1,3-дитіол, 1,3-дитіолан, 1,4-оксатіан, тетрагідро-1,4-тіазин, 2H-1,2-оксазин, малеїмід, сукцинімід, барбітурову кислоту, тіобарбітурову кислоту, діоксопіперазин, гідантоїн, дигідроурацил, триоксан, гексагідро-1,3,5-триазин, імідазолін, імідазолідинілі, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазолін, тіазолідин, морфолін, оксиран, піперидин N-оксид, піперидин, піперазин, піролідін, піролідон, піролідіон, 4-піперидон, піразолін, піразолідин, 2-оксопіролідін, тетрагідрофуран, 4H-фуран, тетрагідротіопіран, тіаморфолін, тіаморфолін сульфоксид, тіаморфолін сульфон та їх бензо-конденсовані аналоги (наприклад, бензімідазолідинон, тетрагідрохінолін, 3,4-метилendioксифеніл).

[0035] Згідно з даним описом терміни "аралкілі" і "арил(алкілі)" відносяться до арильної групи, з'єднаної, як замісник, через низькоалкіленову групу. Низькоалкіленова і арильна групи можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають, але не обмежуються ними, бензил, 2-фенілалкілі, 3-фенілалкілі і нафтилалкілі.

[0036] Згідно з даним описом терміни "гетероаралкілі" і "гетероарил(алкілі)" відносяться до гетероарильної групи, з'єднаної, як замісник, через низькоалкіленову групу. Низькоалкіленова і гетероарильна групи можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають, але не обмежуються ними, 2-тієнілалкілі, 3-тієнілалкілі, фурилалкілі, тієнілалкілі, піролілалкілі, піридилалкілі, ізоксазолілалкілі та імідазолілалкілі та їх бензо-конденсовані аналоги.

[0037] Згідно з даним описом терміни "(гетероаліциклілі)алкілі" і "(гетероциклілі)алкілі" відносяться до гетероциклічної або гетероаліциклічної групи, з'єднаної, як замісник, через низькоалкіленову групу. Низькоалкіленова і гетероциклілі групи (гетероаліциклілі)алкілі можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають, але не обмежуються ними, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил, (піперидин-4-іл)пропілі, (тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метил і (1,3-тіазинан-4-іл)метил.

[0038] "Низькоалкіленові групи" представляють собою лінійні зв'язані через  $-CH_2-$  групи, що утворюють зв'язки для з'єднання молекулярних фрагментів через їхні кінцеві атоми вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються ними, метилен ( $-CH_2-$ ), етилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропілен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) і бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Низькоалкіленова група може бути заміщеною при заміні одного або більше атомів водню низькоалкіленової групи замісниками(ом), переліченими у визначенні "заміщений".

[0039] Згідно з даним описом термін "алкокси" відноситься до формули  $-OR$ , де R являє собою алкілі, алкенілі, алкінілі, циклоалкілі, циклоалкенілі або циклоалкінілі, як визначено вище. Необмежувачий список алкокси являє собою метокси, етокси, n-пропокси, 1-метилетокси (ізопропокси), n-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси і трет-бутокси. Алкокси може бути заміщеним або незаміщеним.

[0040] Згідно з даним описом термін "ацил" відноситься до водню, алкілу, алкенілу, алкінілу або арилу, з'єднаних, як замісники, через карбонільну групу. Приклади включають форміл, ацетил, пропаноїл, бензоїл і акрил. Ацил може бути заміщеним або незаміщеним.

5 [0041] Згідно з даним описом термін "гідроксиалкіл" відноситься до алкільної групи, в якій один або більше атомів водню замінені на гідроксильну групу. Приклади гідроксиалкільних груп включають, але не обмежуються ними, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл і 2,2-дигідроксиетил. Гідроксиалкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

10 [0042] Згідно з даним описом термін "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, в якій один або більше атомів водню замінені на галоген (наприклад, моногалогеналкіл, дигалогеналкіл і тригалогеналкіл). Зазначені групи включають, але не обмежуються ними, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил і 1-хлор-2-фторметил, 2-фторізобутил. Галогеналкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

15 [0043] Згідно з даним описом термін "галогеналкокси" відноситься до алкокси групи, в якій один або більше атомів водню замінені на галоген (наприклад, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси і тригалогеналкокси). Зазначені групи включають, але не обмежуються ними, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси і 1-хлор-2-фторметокси, 2-фторізобутокси. Галогеналкокси може бути заміщеним або незаміщеним.

20 [0044] Згідно з даним описом терміни "арилокси" і "арилтіо" відносяться до RO- і RS-, в яких R являє собою арил, наприклад, але не обмежуючись ним, феніл. І арилокси, і арилтіо можуть бути заміщеними або незаміщеними.

[0045] Термін "сульфеніл" група відноситься до "-SR" групи, в якій R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. Сульфеніл може бути заміщеним або незаміщеним.

25 [0046] Термін "сульфініл" група відноситься до "-S(=O)-R" групи, в якій R може бути таким, як визначено для сульфенілу. Сульфініл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0047] Термін "сульфоніл" група відноситься до "SO<sub>2</sub>R" групи, в якій R може бути таким, як визначено для сульфенілу. Сульфоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

30 [0048] Термін "О-карбокси" група відноситься до "RC(=O)O-" групи, в якій R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл згідно з даним описом. О-карбокси може бути заміщеним або незаміщеним.

[0049] Терміни "ефір" і "С-карбокси" відносяться до "-C(=O)OR" групи, в якій R може бути таким, як визначено для О-карбокси. Ефір і С-карбокси можуть бути заміщеними або незаміщеними.

35 [0050] Термін "тіокарбоніл" група відноситься до "-C(=S)R" групи, в якій R може бути таким, як визначено для О-карбокси. Тіокарбоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0051] Термін "тригалогенметансульфоніл" група відноситься до "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-" групи, в якій X являє собою галоген.

40 [0052] Термін "тригалогенметансульфонамідо" група відноситься до "X<sub>3</sub>CS(O)<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" групи, в якій X являє собою галоген, а R<sub>A</sub> являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл.

[0053] Згідно з даним описом термін "аміно" відноситься до -NH<sub>2</sub> групи.

45 [0054] Згідно з даним описом термін "гідрокси" відноситься до -OH групи.

[0055] Термін "ціано" група відноситься до "-CN" групи.

[0056] Згідно з даним описом термін "азидо" відноситься до -N<sub>3</sub> групи.

[0057] Термін "ізоціанато" група відноситься до "-NCO" групи.

[0058] Термін "тіоціанато" група відноситься до "-CNS" групи.

50 [0059] Термін "ізотіоціанато" група відноситься до "-NCS" групи.

[0060] Термін "меркапто" група відноситься до "-SH" групи.

[0061] Термін "карбоніл" група відноситься до C=O групи.

55 [0062] Термін "S-сульфонамідо" група відноситься до "-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" групи, в якій R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. S-сульфонамідо може бути заміщеним або незаміщеним.

60 [0063] Термін "N-сульфонамідо" група відноситься до "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" групи, в якій R і R<sub>A</sub> незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. N-сульфонамідо може бути заміщеним або незаміщеним.

[0064] Термін "О-карбаміл" група відноситься до " $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ " групи, в якій  $\text{R}_\text{A}$  і  $\text{R}_\text{B}$  незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. О-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

5 [0065] Термін "N-карбаміл" група відноситься до " $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})$ -" групи, в якій  $\text{R}$  і  $\text{R}_\text{A}$  незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. N-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

10 [0066] Термін "О-тіокарбаміл" група відноситься до " $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ " групи, в якій  $\text{R}_\text{A}$  і  $\text{R}_\text{B}$  незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. О-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

15 [0067] Термін "N-тіокарбаміл" група відноситься до " $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})$ -" групи, в якій  $\text{R}$  і  $\text{R}_\text{A}$  незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. N-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

20 [0068] Термін "С-амідо" група відноситься до " $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ " групи, в якій  $\text{R}_\text{A}$  і  $\text{R}_\text{B}$  незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. С-амідо може бути заміщеним або незаміщеним.

[0069] Термін "N-амідо" група відноситься до " $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})$ -" групи, в якій  $\text{R}$  і  $\text{R}_\text{A}$  незалежно можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, аралкіл або (гетероаліцикліл)алкіл. N-амідо може бути заміщеним або незаміщеним.

25 [0070] Згідно з даним описом термін "атом галогену" або "галоген" позначає будь-який із стабільних ізотопів атомів 7 групи періодичної таблиці елементів, наприклад, фтор, хлор, бром і йод.

[0071] Якщо кількість замісників не вказана (наприклад, галогеналкіл), може бути присутнім один або більше замісників. Наприклад, "галогеналкіл" може містити один або більше однакових або різних галогенів. Як інший приклад, " $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкоксифеніл" може містити одну або більше однакових або різних алкоксигруп, що містять один, два або три атоми вуглецю.

[0072] Згідно з даним описом аббревіатури будь-яких заміщених груп, аміногруп та інших сполук, якщо не вказано інше, застосовують у відповідності з їх повсюдним використанням чи згідно з положеннями комісії ІЮПАК-МБС з біохімічної номенклатури (див. Biochem. 11:942-944 (1972)).

35 [0073] Згідно з даним описом термін "нуклеозид" використовується в його звичайному розумінні, зрозумілому фахівцям у даній області техніки, і відноситься до сполуки, що складається з можливо заміщеного фрагмента пентози або фрагмента модифікованої пентози, приєднаного до гетероциклічної основи чи її таутомеру через N-глікозидний зв'язок, наприклад, приєднаного через 9-положення пуринової основи або 1-положення піримідинової основи. Приклади включають, але не обмежуються ними, рибонуклеозид, що містить фрагмент рибози, і дезоксирибонуклеозид, що містить фрагмент дезоксирибози. Фрагмент модифікованої пентози являє собою фрагмент пентози, в якому атом кисню замінений атомом вуглецю і/або атом вуглецю замінений атомом сірки або кисню. "Нуклеозид" являє собою мономер, який може містити заміщену основу і/або фрагмент цукру. Крім того, нуклеозид може бути включений до більш великих ДНК і/або РНК полімерів та олігомерів. У деяких випадках нуклеозид може являти собою нуклеозидний аналог.

40 [0074] Згідно з даним описом термін "гетероциклічна основа" відноситься до можливо заміщеного гетероциклілу, що містить атом азоту, який приєднаний до можливо заміщеного фрагменту пентози або фрагменту модифікованої пентози. У деяких варіантах реалізації гетероциклічна основа може бути вибрана з можливо заміщеної пуринової основи, можливо заміщеної піримідинової основи і можливо заміщеної триазольної основи (наприклад, 1,2,4-триазол). Згідно з даним описом термін "пуринова основа" використовується в його звичайному розумінні, зрозумілому фахівцям в даній області техніки, і включає його таутомери. Аналогічно, термін "піримідинова основа" використовується в його звичайному розумінні, зрозумілому фахівцям в даній області техніки, і включає його таутомери. Необмежуючий список можливо заміщених пуринових основ включає пурин, аденін, гуанін, гіпоксантин, ксантин, алоксантин, 7-алкілгуанін (наприклад, 7-метилгуанін), теобромін, кофеїн, сечову кислоту й ізогуанін. Приклади піримідинових основ включають, але не обмежуються ними, цитозин, тимін, урацил, 5,6-дигідроурацил і 5-алкілцитозин (наприклад, 5-метилцитозин). Прикладом можливо заміщеної

триазольної основи є 1,2,4-триазол-3-карбоксамід. Інші необмежуючі приклади гетероциклічних основ включають діамінопурін, 8-оксо- $N^6$ -алкіладенін (наприклад, 8-оксо- $N^6$ -метиладенін), 7-деазаксантін, 7-деазагуанін, 7-деазааденін,  $N^4, N^4$ -етаноцитозин,  $N^6, N^6$ -етано-2,6-діамінопурін, 5-галогенурацил (наприклад, 5-фторурацил і 5-бромурацил), псевдоізоцитозин, ізоцитозин, ізогуанін та інші гетероциклічні основи, описані в патенті США № 5,432,272 та № 7,125,855, які за допомогою посилання включені до даної заявки з обмеженою метою опису додаткових гетероциклічних основ. У деяких варіантах реалізації гетероциклічна основа може бути можливо заміщеною(ими) аміногрупою(ами) або захисною(ими) фенольною(ими) групою(ами).

[0075] Термін "амінокислота, зв'язана через  $-N$ ", відноситься до амінокислоти, яка приєднана до зазначеного фрагменту через аміногрупу головного ланцюга або монозаміщену аміногрупу. Коли амінокислота міститься у вигляді амінокислоти, яка приєднується через  $-N$ , один із атомів водню, що є частиною аміногрупи головного ланцюга або монозаміщеної аміногрупи, відсутній, а амінокислота приєднується через атом азоту. Згідно з даним описом термін "амінокислота" відноситься до будь-якої амінокислоти (стандартних і нестандартних амінокислот), включаючи, але не обмежуючись ними,  $\alpha$ -амінокислоти,  $\beta$ -амінокислоти,  $\gamma$ -амінокислоти і  $\delta$ -амінокислоти. Приклади відповідних амінокислот включають, але не обмежуються ними, аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Додаткові приклади відповідних амінокислот включають, але не обмежуються ними, орнітин, піпозин, 2-аміноізобутанову кислоту, дегідроаланін, гамма-амінобутанову кислоту, цитрулін, бета-аланін, альфа-етил-гліцин, альфа-пропіл-гліцин і норлейцин. Амінокислота, зв'язана через  $-N$ , може бути заміщеною або незаміщеною.

[0076] Термін "складноефірна похідна амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ", відноситься до амінокислоти, в якій карбоксильна група головного ланцюга перетворена на складноефірну групу. У деяких варіантах реалізації складноефірна група має формулу, вибрану з алкіл- $O-C(=O)-$ , циклоалкіл- $O-C(=O)-$ , арил- $O-C(=O)-$  і арил(алкіл)- $O-C(=O)-$ . Необмежуючий список складноефірних груп включає метил- $O-C(=O)-$ , етил- $O-C(=O)-$ , н-пропіл- $O-C(=O)-$ , ізопропіл- $O-C(=O)-$ , н-бутил- $O-C(=O)-$ , ізобутил- $O-C(=O)-$ , трет-бутил- $O-C(=O)-$ , неопентил- $O-C(=O)-$ , циклопропіл- $O-C(=O)-$ , циклобутил- $O-C(=O)-$ , циклопентил- $O-C(=O)-$ , циклогексил- $O-C(=O)-$ , феніл- $O-C(=O)-$  і бензил- $O-C(=O)-$ . Складноефірна похідна амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , може бути заміщеною або незаміщеною.

[0077] Згідно з даним описом терміни "захисна група" і "захисні групи" відносяться до будь-якого атома або групи атомів, що додаються до молекули з метою запобігання утворення груп у молекулі в результаті протікання небажаних хімічних реакцій. Приклади фрагментів захисних груп описані в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, і в J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, які за допомогою посилання включені до даної заявки з обмеженою метою опису відповідних захисних груп. Захисні групи можуть бути вибрані таким чином, щоб вони були стабільними в конкретних умовах реакції та легко видалялися способами, відомими фахівцям у даній області техніки. Необмежуючий список захисних груп включає бензил; заміщений бензил; алкілкарбоніли і алкоксикарбоніли (наприклад, трет-бутоксикарбоніл (BOC), ацетил або ізобутирил); арилалкілкарбоніли і арилалкоксикарбоніли (наприклад, бензилоксикарбоніл); заміщений метиловий ефір (наприклад, метоксиметиловий ефір); заміщений етиловий ефір; заміщений бензиловий ефір; тетрагідропіранільний ефір; силіли (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, триізопропілсилілоксиметил, [2-(триметилсиліл)етокси]метил або трет-бутилдифенілсиліл); складні ефіри (наприклад, ефір бензойної кислоти); карбонати (наприклад, метоксиметилкарбонат); сульфонати (наприклад, тозилат або мезилат); ациклічні кеталі (наприклад, диметилацеталь); циклічні кеталі (наприклад, 1,3-діоксан, 1,3-діоксолан і сполуки згідно з даним описом); ациклічні ацеталі; циклічні ацеталі (наприклад, сполуки згідно з даним описом); ациклічні напівацеталі; циклічні напівацеталі; циклічні дитіокеталі (наприклад, 1,3-дитіан або 1,3-дитіолан); ортоєфіри (наприклад, сполуки згідно з даним описом) і триарилметильні групи (наприклад, тритій; монометокситритил (ММТр); 4,4'-диметокситритил (ДМТр); 4,4',4"-триметокситритил (ТМТр) і сполуки згідно з даним описом).

[0078] Згідно з даним описом термін "відхідна група" відноситься до будь-якого атома або фрагменту, здатного замінюватися іншим атомом або фрагментом у ході хімічної реакції. Зокрема, в деяких варіантах реалізації термін "відхідна група" відноситься до атома або фрагменту, що замінюється в реакції нуклеофільного заміщення. У деяких варіантах реалізації "відхідні групи" являють собою атоми або фрагменти, які є основами, спряженими з сильними кислотами. Приклади підходящих відхідних груп включають, але не обмежуються ними, тозилат

і галогени. Необмежуючі характеристики і приклади відхідних груп наведені, наприклад, в Organic Chemistry, 2d ed., Francis Carey (1992), сторінки 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), сторінки 169-171 і Organic Chemistry, 5th ed., John McMurry (2000), сторінки 398 і 408; які за допомогою посилання включені до даної заявки з обмеженою метою опису характеристик і прикладів груп.

[0079] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі сполуки, яка не викликає значного подразнення організму, до якого її вводять, і не знижує біологічну активність та властивості сполуки. У деяких варіантах реалізації сіль сполуки являє собою сіль приєднання кислоти. Фармацевтичні солі можна отримувати за допомогою взаємодії сполуки з неорганічними кислотами, такими як галогенводнева кислота (наприклад, соляна кислота або бромистоводнева кислота), сірчана кислота, азотна кислота та фосфорна кислота. Фармацевтичні солі також можна отримувати за допомогою взаємодії сполуки з органічними кислотами, такими як аліфатичні або ароматичні карбонові або сульфонові кислоти, наприклад, мурашина, оцтова, бурштинова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, нікотинова, метансульфонова, етансульфонова, п-толуолсульфонова, саліцилова або нафталінсульфонова кислота. Фармацевтичні солі також можна отримувати за допомогою взаємодії сполуки з основою з утворенням солі, наприклад, солі амонію, солі лужного металу, наприклад, солі натрію або калію, солі лужноземельного металу, наприклад, солі кальцію або магнію, солі органічних основ, наприклад, дициклогексиламіну, N-метил-D-глюкаміну, трис(гідроксиметил)метиламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіламіну, циклогексиламіну, триетаноламіну, етилендіаміну, і солей з амінокислотами, наприклад, аргініну і лізіну.

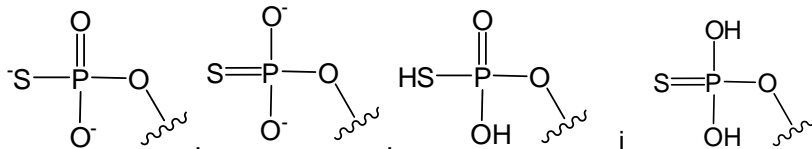
[0080] Терміни і вирази, що застосовуються в даній заявці, та їх варіації, особливо в доданий формулі винаходу, якщо не вказано інше, слід розглядати як відкриті, а не як обмежуючі. Як приклади вищевикладеного, термін "включаючи" слід читати, як "включаючи без обмеження", "включаючи, але не обмежуючись ними" і т.п.; термін "містить" згідно з даним описом має синоніми "що включає", "що складається" і "що характеризується" і є вичерпним чи відкритим, і не виключає додаткових, не перелічених елементів або стадій способів; термін "що має" слід інтерпретувати як "що має щонайменше"; термін "включає" слід інтерпретувати як "включає, але не обмежується ними"; термін "приклад" застосовують для забезпечення випадків елемента для прикладу в описі, які не є вичерпними або такими, що обмежують їх список; а застосування термінів, таких як "переважно", "переважний", "бажаний" і "бажано", і слів з аналогічним значенням не слід розуміти, як вказівку на те, що конкретні особливості є необхідними, обов'язковими або навіть важливими для структури або функціонування винаходу; замість цього вони призначені тільки для освітлення альтернативних або додаткових функцій, які можуть або не можуть бути використані в конкретному варіанті реалізації винаходу. Крім того, термін "містить" є синонімом виразів "що має щонайменше" і "що включає щонайменше". При застосуванні в контексті процесу термін "містить" означає, що процес включає щонайменше перераховані стадії, але може включати й додаткові стадії. При застосуванні в контексті сполуки, композиції або пристрою термін "містить" означає, що сполука, композиція або пристрій включають щонайменше перераховані функції чи компоненти, але також можуть включати і додаткові функції чи компоненти. Подібним чином, групу елементів, пов'язаних зі сполучником "і", не слід читати, як вимогу того, щоб усі без винятку ці елементи були присутніми в групі, а слід читати як "і/або", якщо не вказано інше. Аналогічно, групу елементів, пов'язаних зі сполучником "або", не слід читати як вимогу взаємного виключення елементів групи, а слід читати як "і/або", якщо не вказано інше.

[0081] Стосовно застосування в даному описі по суті будь-яких термінів у формах множини і/або однини, фахівець в даній області техніки може переводити множинну форму в форму однини і/або форму однини в множинну форму залежно від контексту і/або заявки. Різні зміни однина/множина можуть бути наведені в даному описі для внесення ясності. Застосування термінів у однині не виключає їх множинності. Одиночний прилад або інший елемент може виконувати функції декількох елементів, перерахованих у формулі винаходу. Той факт, що конкретні показники наведені у взаємно різних залежних пунктах формули винаходу, не означає, що для забезпечення переваги не може бути застосована комбінація цих показників. Будь-яке посилання, наведене в формулі винаходу, не слід розглядати як таке, що обмежує об'єм винаходу.

[0082] Слід розуміти, що в будь-якій сполуці згідно з даним описом, яка має один або більше хіральних центрів, якщо абсолютна стереохімія не вказана, кожен центр незалежно може перебувати в R-конфігурації чи S-конфігурації або являти собою їх суміш. Таким чином, сполуки, запропоновані в даному описі, можуть бути енантімерно чистими, енантімерно збагаченими, являти собою рацемічну суміш, бути діастереомерно чистими, діастереомерно

збагаченими або являти собою суміш стереоізомерів. Також слід розуміти, що в будь-якій сполуці згідно з даним описом, яка має одну або більше подвійних зв'язків, що утворюють геометричні ізомери, що визначаються як E або Z, кожен подвійний зв'язок може незалежно утворювати E-ізомер або Z-ізомер, або їх суміш.

- 5 [0083] Подібним чином, слід розуміти, що будь-які визначення сполук згідно з даним описом також включають всі таутомерні форми. Наприклад, включають всі таутомери фосфатної і фосфоротіоатної груп. Приклади таутомерів фосфоротіоату включають наступні:



- Крім того, включають всі таутомери гетероциклічних основ, відомі в даній області техніки, у тому числі таутомери природних і штучних пуринових основ і піримідинових основ.

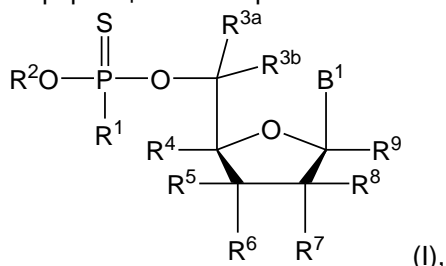
[0084] Слід розуміти, що якщо сполуки згідно з даним описом мають вакантні валентності, то валентності зайняті воднем або його ізотопами, наприклад, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій).

- [0085] Слід розуміти, що сполука згідно з даним описом може бути ізотопно міченою. Застосування ізоотопів, таких як дейтерій, може забезпечити певні терапевтичні переваги завдяки більшій метаболічній стійкості, такі як, наприклад, збільшення *in vivo* періоду напіврозпаду або зниження необхідного дозування. Кожен хімічний елемент, представлений у структурі сполуки, може містити будь-які свої ізотопи. Наприклад, атом водню в структурі сполуки вказаний, або ж його присутність в сполуці тільки лише мається на увазі. У будь-якому положенні сполуки, в якому може бути присутнім атом водню, атом водню може являти собою будь-який ізоотоп водню, включаючи, але не обмежуючись ними, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій). Таким чином, визначення сполуки згідно з даним описом охоплює всі потенційні ізотопні форми, якщо в контексті явно не вказано інше.

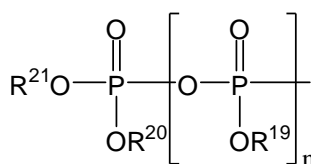
- [0086] Слід розуміти, що способи і комбінації згідно з даним описом включають кристалічні форми (також відомі як поліморфи, які включають різні розподіли атомів у кристалічній решітці одного і того ж хімічного складу сполуки), аморфні фази, солі, сольвати і гідрати. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним описом існують у сольватованих формах із фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т.п. У інших варіантах реалізації, сполуки згідно з даним описом існують у несольватованій формі. Сольвати містять стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника і здатні утворюватися протягом процесу кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т.п. Гідрати утворюються у випадку, якщо розчинником є вода, а алкоголяти утворюються у випадку, якщо розчинником є спирт. Крім того, сполуки, запропоновані в даному описі, можуть існувати в несольватованих, а також сольватованих формах. У цілому, в контексті сполук і способів, запропонованих у даному описі, сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим формам.

[0087] Слід розуміти, що в тих випадках, коли зазначений діапазон значень, варіант реалізації охоплює верхню й нижню межу, а також всі проміжні значення між верхньою й нижньою межею діапазону.

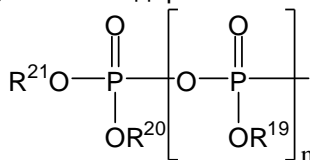
[0088] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі:



де: B<sup>1</sup> може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу з захищеною аміногрупою; R<sup>1</sup> може бути вибраний із O<sup>-</sup>, OH, можливо заміщеної амінокислоти, що приєднується через -N, і можливо заміщеної складноєфірної похідної амінокислоти, що приєднується через -N; R<sup>2</sup> може бути вибраний із можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу і

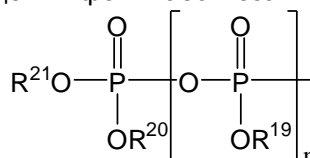


, де  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  можуть незалежно бути відсутніми або являти собою водень, а  $n$  може дорівнювати 0 або 1; за умови, що коли  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{O}^-$  або  $\text{OH}$ ,  $\text{R}^2$  являє



собою  $\text{R}^{3a}$  і  $\text{R}^{3b}$  можна незалежно вибирати з водню, дейтерію, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкілу і арил ( $\text{C}_{1-6}$  алкілу); або  $\text{R}^{3a}$  і  $\text{R}^{3b}$  можуть сумісно утворювати  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл;  $\text{R}^4$  може бути вибраний із водню, азида, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкенілу і можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкінілу;  $\text{R}^5$  може бути вибраний із водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{10}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ;  $\text{R}^6$  може бути вибраний із водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{12}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ;  $\text{R}^7$  може бути вибраний із водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{14}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ; або  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  обидва можуть являти собою атоми кисню і бути з'єднані одним карбонільною групою;  $\text{R}^8$  може бути вибраний із водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{16}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{17}$ ;  $\text{R}^9$  може бути вибраний із водню, азида, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу і  $-\text{OR}^{18}$ ;  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{16}$  і  $\text{R}^{18}$  можна незалежно вибирати з водню і можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу; і  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{17}$  можна незалежно вибирати з можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу і можливо заміщеного  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу; за умови, що коли всі з  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{3b}$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  являють собою водень,  $\text{R}^6$  не є азида.

[0089] Стосовно  $\text{R}^2$ , в деяких варіантах реалізації,  $\text{R}^2$  може являти собою можливо заміщений гетероарил. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^2$  може являти собою можливо заміщений гетероцикліл. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^2$  може являти собою можливо заміщений арил. Наприклад,  $\text{R}^2$  може являти собою можливо заміщений феніл або можливо заміщений нафтил. Якщо  $\text{R}^2$  являє собою можливо заміщений феніл або можливо заміщений нафтил, фенільне кільце і нафтильне кільце(я) можуть бути заміщені одним або більше замісниками. Відповідні замісники, які можуть бути присутніми в можливо заміщеному фенілі або можливо заміщеному нафтілі, включають електронодонорні групи і електроноакцепторні групи. У деяких варіантах реалізації,  $\text{R}^2$  може являти собою пара-заміщений феніл. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^2$  може являти собою незаміщений феніл або незаміщений нафтил. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^2$



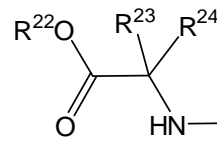
може являти собою  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  можуть незалежно бути відсутніми або являти собою водень, а  $n$  може дорівнювати 0 або 1. У деяких варіантах реалізації,  $n$  може дорівнювати 0. У інших варіантах реалізації,  $n$  може дорівнювати 1. Фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що, коли  $n$  дорівнює 0,  $\text{R}^2$  може являти собою  $\alpha$ -тіодифосфат. Подібним чином, фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що, коли  $n$  дорівнює 1,  $\text{R}^2$  може являти собою  $\alpha$ -тіотрифосфат. У деяких варіантах реалізації щонайменше один із  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  може бути відсутнім. У інших варіантах реалізації щонайменше один із  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  може являти собою водень. У деяких варіантах реалізації,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  можуть бути відсутніми. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  можуть являти собою водень. У деяких варіантах реалізації,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  можуть бути відсутніми. У деяких варіантах реалізації,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  можуть являти собою водень. Фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що, коли будь-який із  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  є відсутнім, атом кисню, з яким  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  зв'язані, може мати негативний заряд. Наприклад, коли  $\text{R}^{20}$  відсутній, атом кисню, з яким  $\text{R}^{20}$  зв'язаний, може являти собою  $\text{O}^-$ . У залежності від замісників, приєднаних до кожного атома фосфору, один або більше атомів фосфору можуть бути хіральними центрами. Наприклад, коли  $n$  дорівнює 1, альфа-фосфор (фосфор найближчий до кільця пентози) може бути хіральним центром. У деяких варіантах реалізації альфа-фосфор може являти собою (R)-стереоцентр. У інших варіантах реалізації альфа-фосфор може являти собою (S)-стереоцентр.

[0090] У деяких варіантах реалізації,  $\text{R}^1$  може бути відсутнім. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^1$  може являти собою водень. У інших варіантах реалізації,  $\text{R}^1$  може являти собою можливо

заміщену  $\alpha$ -амінокислоту, що приєднується через  $-N$ . У інших варіантах реалізації  $R^1$  може являти собою можливо заміщену складноефірну похідну  $\alpha$ -амінокислоти, що приєднується через  $-N$ . Можна застосовувати різні амінокислоти і складноефірні похідні амінокислот, включаючи запропоновані в даному описі. Відповідні амінокислоти включають, але не обмежуються ними, аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Додаткові амінокислоти включають, але не обмежуються ними, альфа-етил-гліцин, альфа-пропіл-гліцин і бета-аланін. Приклади складноефірних похідних амінокислот, пов'язаних через  $-N$ , включають, але не обмежуються ними, складноефірні похідні будь-якої з наступних амінокислот: аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Додаткові приклади складноефірних похідних амінокислот, пов'язаних через  $-N$ , включають, але не обмежуються ними, складноефірні похідні з наступних амінокислот: альфа-етил-гліцин, альфа-пропіл-гліцин і бета-аланін.

[0091] У деяких варіантах реалізації,  $R^1$  може являти собою складноефірну похідну аланіну. У одному з варіантів реалізації,  $R^1$  може бути вибраний із метилового ефіру аланіну, етилового ефіру аланіну, ізопропілового ефіру аланіну, циклогексилового ефіру аланіну, неопентилового ефіру аланіну, ізопропілового ефіру валіну й ізопропілового ефіру лейцину. У деяких варіантах реалізації можливо заміщена амінокислота, зв'язана через  $-N$ , або можливо заміщена складноефірна похідна амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , можуть перебувати в L-конфігурації. У інших варіантах реалізації можливо заміщена амінокислота, зв'язана через  $-N$ , або можливо заміщена складноефірна похідна амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , можуть перебувати в D-конфігурації.

[0092] У деяких варіантах реалізації, коли  $R^1$  являє собою можливо заміщену  $\alpha$ -амінокислоту, що приєднується через  $-N$ , або можливо заміщену складноефірну похідну  $\alpha$ -амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ,  $R^2$  може бути вибраний із можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу і можливо заміщеного гетероциклілу. У деяких варіантах реалізації, коли  $R^1$  являє собою можливо заміщену складноефірну похідну  $\alpha$ -амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ,  $R^2$  може являти собою можливо заміщений арил. У інших варіантах реалізації, коли  $R^1$  являє собою можливо заміщену складноефірну похідну  $\alpha$ -амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ,  $R^2$  може являти собою можливо заміщений гетероарил. У інших варіантах реалізації, коли  $R^1$  являє собою можливо заміщену складноефірну похідну  $\alpha$ -амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ,  $R^2$  може являти собою можливо заміщений гетероциклілу.



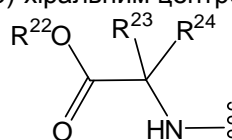
[0093] У деяких варіантах реалізації,  $R^1$  може мати структуру може бути вибраний із водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ -алкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$  алкілу) і можливо заміщеного  $C_{1-6}$  галогеналкілу; і  $R^{23}$  може бути вибраний із водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ -алкілу, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  галогеналкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, можливо заміщеного  $C_6$  арилу, можливо заміщеного  $C_{10}$  арилу і можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$  алкілу); і  $R^{24}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-4}$ -алкіл; або  $R^{23}$  і  $R^{24}$  можуть сумісно утворювати можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл.

[0094] Коли  $R^1$  має структуру, наведену вище,  $R^{23}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ -алкіл. Приклади відповідних можливо заміщених  $C_{1-6}$ -алкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). Коли  $R^{23}$  є заміщеним,  $R^{23}$  може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з N-амідо, меркапто, алкілтію, можливо заміщеного арилу, гідрокси, можливо заміщеного гетероарилу, O-карбокси і аміно. У деяких варіантах реалізації,  $R^{23}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-6}$ -алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). У одному з варіантів реалізації,  $R^{23}$  може являти собою метил.

[0095] Стосовно  $R^{22}$ , в деяких варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ -алкіл. Приклади можливо заміщених  $C_{1-6}$ -алкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). У деяких варіантах

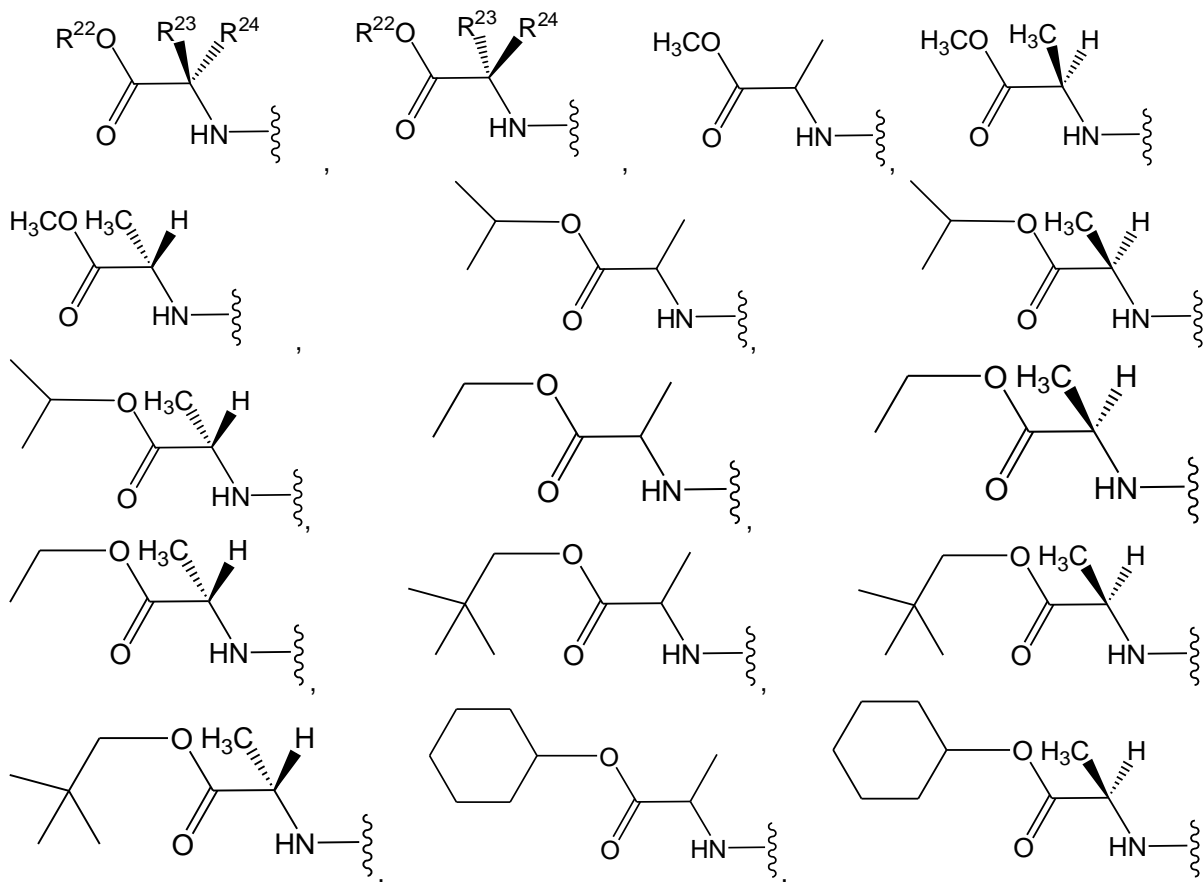
реалізації  $R^{22}$  може являти собою метил або ізопропіл. У деяких варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою етил або неопентил. У інших варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл. Приклади можливо заміщених  $C_{3-6}$  циклоалкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. У одному з варіантів реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений циклогексил. У інших варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений арил, наприклад, феніл і нафтил. У інших варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений арил( $C_{1-6}$  алкіл). У деяких варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений бензил. У деяких варіантах реалізації  $R^{22}$  може являти собою можливо заміщений  $C_1$ -галогеналкіл, наприклад,  $CF_3$ .

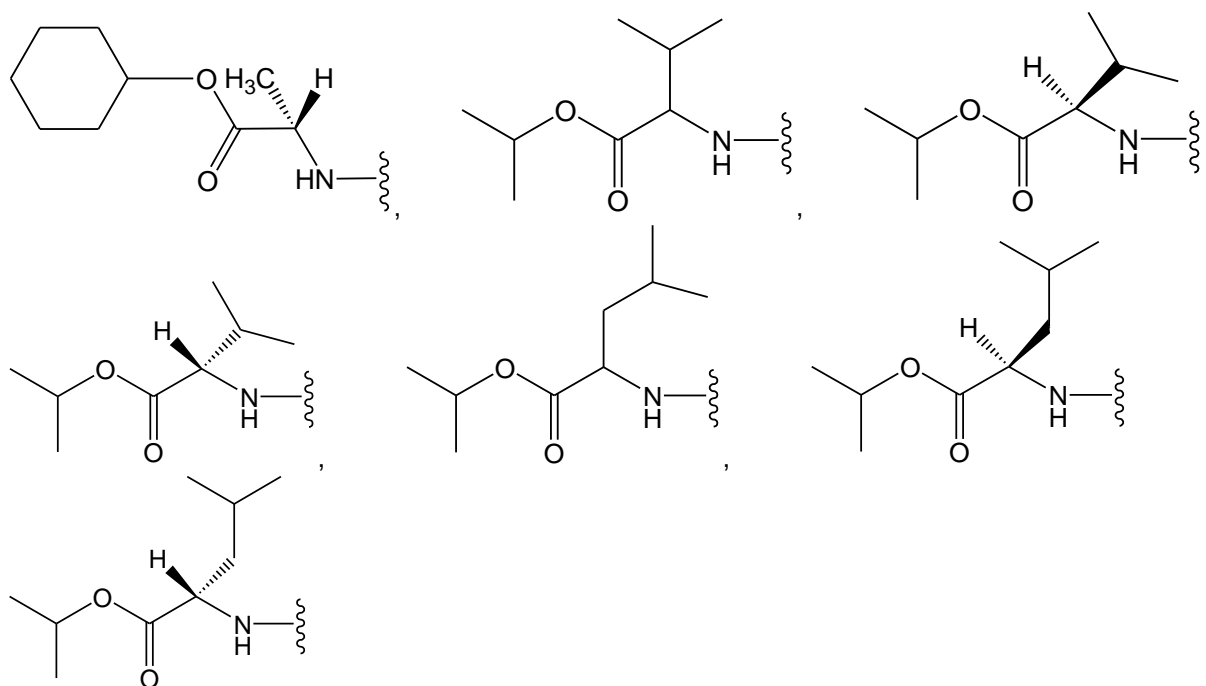
[0096] У деяких варіантах реалізації  $R^{24}$  може являти собою водень. У інших варіантах реалізації  $R^{24}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-4}$ -алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил. У одному з варіантів реалізації  $R^{24}$  може являти собою метил. У деяких варіантах реалізації  $R^{23}$  і  $R^{24}$  можуть сумісно утворювати можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл. Приклади можливо заміщених  $C_{3-6}$  циклоалкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. У залежності від груп, обраних для  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , атом вуглецю, до якого приєднані  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , може бути хіральним центром. У деяких варіантах реалізації атом вуглецю, до якого приєднані  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , може бути (R)-хіральним центром. У інших варіантах реалізації атом вуглецю, до якого приєднані  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , може бути (S)-хіральним центром.



[0097] Приклади відповідних

груп включають наступні варіації:





5 [0098] Замісники, що знаходяться в 5'-положенні сполуки Формули (I), можуть варіюватися. У деяких варіантах реалізації R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> можуть бути однаковими. У інших варіантах реалізації R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> можуть відрізнятися. У деяких варіантах реалізації R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> можуть являти собою водень. У деяких варіантах реалізації щонайменше один із R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub>-алкіл; а інший із R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> може являти собою водень. Приклади можливо заміщених C<sub>1-6</sub>-алкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). У одному з варіантів реалізації щонайменше один із R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> може являти собою метил, а інший із R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> може являти собою водень. У інших варіантах реалізації щонайменше один із R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, а інший із R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> може являти собою водень. У одному з прикладів підходящий можливо заміщений C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл являє собою CF<sub>3</sub>. У інших варіантах реалізації R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> можуть сумісно утворювати можливо заміщений C<sub>3-6</sub> циклоалкіл. Коли замісники, що приєднані до 5'-вуглецю, роблять 5'-вуглець хіральним, у деяких варіантах реалізації 5'-вуглець може бути (R)-стереоцентром. У інших варіантах реалізації 5'-вуглець може бути (S)-стереоцентром.

20 [0099] Замісники, приєднані до 4'-вуглецю, можуть варіюватися. У деяких варіантах реалізації R<sup>4</sup> може являти собою водень. У інших варіантах реалізації R<sup>4</sup> може являти собою азидо. У інших варіантах реалізації R<sup>4</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub> алкіл, наприклад, можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). У деяких варіантах реалізації R<sup>4</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>2-6</sub> алкеніл. У деяких варіантах реалізації R<sup>4</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>2-6</sub> алкініл.

30 [0100] Замісники, приєднані до 2'-вуглецю і 3'-вуглецю, також можуть варіюватися. У деяких варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою водень. У інших варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою галоген. У інших варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою азидо. У інших варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою ціано. У деяких варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub> алкіл, наприклад, можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). У інших варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою -OR<sup>10</sup>, де R<sup>10</sup> може являти собою водень. У інших варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою -OR<sup>10</sup>, де R<sup>10</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub> алкіл. У інших варіантах реалізації R<sup>5</sup> може являти собою -OC(=O)R<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> може являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub> алкіл або можливо заміщений C<sub>3-6</sub> циклоалкіл. Приклади відповідних C<sub>1-6</sub> алкілів і C<sub>3-6</sub> циклоалкілів описані в даній заявці.

40 [0101] У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> може являти собою водень. У інших варіантах реалізації R<sup>6</sup> може являти собою галоген. У інших варіантах реалізації R<sup>6</sup> може являти собою азидо. У інших варіантах реалізації R<sup>6</sup> може являти собою ціано. У деяких варіантах реалізації

$R^6$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У інших варіантах реалізації  $R^6$  може являти собою  $-OR^{12}$ , де  $R^{12}$  може являти собою водень. У інших варіантах реалізації  $R^6$  може являти собою  $-OR^{12}$ , де  $R^{12}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. Необмежуючий список прикладів  $R^6$ , який являє собою  $-OR^{12}$ , де  $R^{12}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, включає метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси, пентокси (розгалужений або лінійний) і гексокси (розгалужений або лінійний). У інших варіантах реалізації  $R^6$  може являти собою  $-OC(=O)R^{13}$ , де  $R^{13}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл або можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл. Приклади відповідних можливо заміщених  $C_{1-6}$  алкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). Приклади відповідних можливо заміщених  $C_{3-6}$  циклоалкілів включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

[0102] У деяких варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою водень. У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою галоген. У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою азидо. У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою ціано. У деяких варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою  $-OR^{14}$ . У одному з варіантів реалізації, коли  $R^{14}$  являє собою водень,  $R^7$  може являти собою гідроксильну групу. У інших варіантах реалізації, коли  $R^{14}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $R^7$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкокси. Приклади  $R^7$ , який являє собою  $-OR^{14}$ , де  $R^{14}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси, пентокси (розгалужений або лінійний) і гексокси (розгалужений або лінійний). У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою  $-OC(=O)R^{15}$ , де  $R^{15}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, наприклад, можливо заміщений варіант наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний). У деяких варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою  $-OC(=O)R^{15}$ , де  $R^{15}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл.

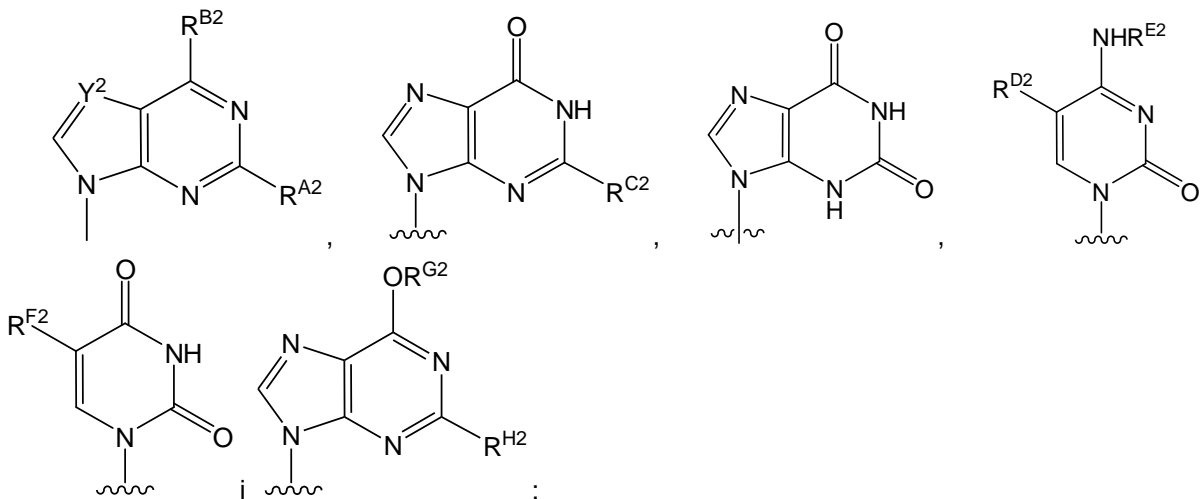
[0103] У деяких варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою водень. У інших варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою галоген. У інших варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою азидо. У інших варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою ціано. У деяких варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою  $-OR^{16}$ . Коли  $R^{16}$  являє собою водень,  $R^8$  може являти собою гідроксильну групу. Також, коли  $R^{16}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $R^8$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкокси. Відповідні гідроксильні групи описані в даній заявці. У інших варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У інших варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою  $-OC(=O)R^{17}$ , у якому  $R^{17}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У інших варіантах реалізації  $R^8$  може являти собою  $-OC(=O)R^{17}$ , в якому  $R^{17}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл. Приклади відповідних  $C_{1-6}$  алкільних і  $C_{3-6}$  циклоалкільних груп описані в даній заявці.

[0104] У деяких варіантах реалізації  $R^6$  і  $R^7$  можуть являти собою гідроксильні групи. У інших варіантах реалізації  $R^6$  і  $R^7$  можуть являти собою атоми кисню і можуть бути зв'язані один із одним карбонільною групою, наприклад, у вигляді  $-O-C(=O)-O-$ . У деяких варіантах реалізації щонайменше один із  $R^7$  і  $R^8$  може являти собою галоген. У деяких варіантах реалізації  $R^7$  і  $R^8$  можуть являти собою галогени. У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою галоген, а  $R^8$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, як описано в даній заявці. У інших варіантах реалізації  $R^7$  може являти собою водень, а  $R^8$  може являти собою галоген. У інших варіантах реалізації щонайменше один із  $R^6$  і  $R^7$  може являти собою гідрокси, а  $R^8$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У інших варіантах реалізації  $R^6$  може являти собою гідрокси,  $R^7$  може являти собою гідрокси, Н або галоген, а  $R^8$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^9$  можуть являти собою водень у будь-якому з варіантів реалізації, описаних у даному абзаці. У деяких варіантах реалізації  $B^1$  може являти собою можливо заміщений аденін, можливо заміщений гуанін, можливо заміщений тимін, можливо заміщений цитозин або можливо заміщений урацил у будь-якому з варіантів реалізації, описаних у даному абзаці.

[0105] У деяких варіантах реалізації  $R^9$  може являти собою водень. У інших варіантах реалізації  $R^9$  може являти собою азидо. У інших варіантах реалізації  $R^9$  може являти собою ціано. У інших варіантах реалізації  $R^9$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, такий як описаний у даній заявці. У деяких варіантах реалізації  $R^9$  може являти собою  $-OR^{18}$ . У деяких варіантах реалізації, коли  $R^9$  являє собою  $-OR^{18}$ ,  $R^9$  може являти собою гідроксильну групу. У інших варіантах реалізації, коли  $R^9$  являє собою  $-OR^{18}$ ,  $R^9$  може являти собою можливо

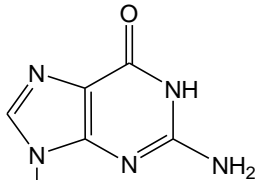
заміщений  $C_{1-6}$  алкокси. Приклади можливо заміщених  $C_{1-6}$  алкокси включають наступні замісники: метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси, пентокси (розгалужений або лінійний) і гексокси (розгалужений або лінійний).

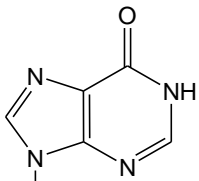
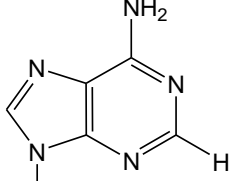
[0106] Різні можливо заміщені гетероциклічні основи можуть бути приєднані до кільця пентози. У деяких варіантах реалізації один або більше амінів і/або аміногруп можуть бути захищені підходящою захисною групою. Наприклад, аміногрупа може бути захищена за допомогою перетворення аміну і/або аміногрупи в амід або карбамат. У деяких варіантах реалізації можливо заміщена гетероциклічна основа або можливо заміщена гетероциклічна основа з однією або більше захищеними аміногрупами можуть мати одну з наступних структур:

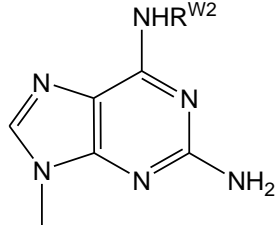


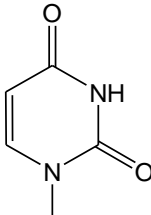
де:  $R^{A2}$  може бути вибраний із водню, галогену і  $NHR^{J2}$ , де  $R^{J2}$  може бути вибраний із водню,  $-C(=O)R^{K2}$  і  $-C(=O)OR^{L2}$ ;  $R^{B2}$  може являти собою галоген або  $NHR^{W2}$ , де  $R^{W2}$  вибраний із водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-C(=O)R^{M2}$  і  $-C(=O)OR^{N2}$ ;  $R^{C2}$  може являти собою водень  $NHR^{O2}$ , де  $R^{O2}$  може бути вибраний із водню,  $-C(=O)R^{P2}$  і  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;  $R^{D2}$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу;  $R^{E2}$  може бути вибраний із водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілу,  $-C(=O)R^{R2}$  і  $-C(=O)OR^{S2}$ ;  $R^{F2}$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу;  $Y^2$  може являти собою N (азот) або  $CR^{I2}$ , де  $R^{I2}$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу;  $R^{G2}$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл;  $R^{H2}$  може являти собою водень або  $NHR^{T2}$ , де  $R^{T2}$  може бути незалежно вибраний із водню,  $-C(=O)R^{U2}$  і  $-C(=O)OR^{V2}$ , і  $R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  та  $R^{V2}$  можуть бути незалежно вибрані з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкенілу,  $C_{3-6}$  циклоалкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, арил( $C_{1-6}$  алкілу), гетероарил( $C_{1-6}$  алкілу) і гетероаліцикліл( $C_{1-6}$  алкілу). У деяких варіантах реалізації структури, наведені вище, можна змінювати шляхом заміни одного або більше воднів на замісники, обрані зі списку замісників, наведеного для визначення "заміщений". Відповідні можливо заміщені  $C_{1-6}$  алкільні групи, які можуть бути присутніми в можливо заміщеній гетероциклічній основі або можливо заміщеній гетероциклічній основі з однією або більше захищеними аміногрупами, описані в даній заявці і включають можливо заміщені варіанти наступних замісників: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або лінійний) і гексил (розгалужений або лінійний).

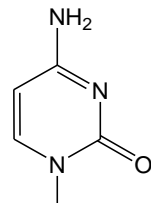
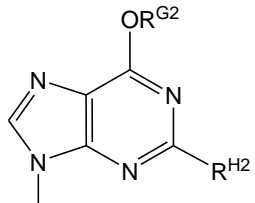
[0107] У деяких варіантах реалізації  $B^1$  може бути вибраний із аденіну, гуаніну, тиміну, цитозину і урацилу. У деяких варіантах реалізації  $R^{B2}$  може являти собою  $NH_2$ . У інших варіантах реалізації  $R^{E2}$  може являти собою водень. У деяких варіантах реалізації  $B^1$  може

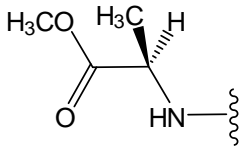
являти собою  . У інших варіантах реалізації B<sup>1</sup> може являти

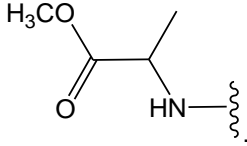
собою  . У деяких варіантах реалізації B<sup>1</sup> може являти собою  .

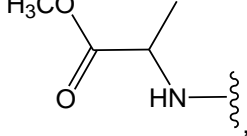
У деяких варіантах реалізації B<sup>1</sup> може являти собою  . У інших варіантах

реалізації B<sup>1</sup> може являти собою  . У інших варіантах реалізації B<sup>1</sup> може являти

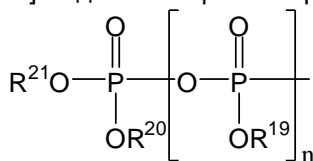
собою  . У деяких варіантах реалізації B<sup>1</sup> може являти собою  . У деяких варіантах реалізації, коли R<sup>2</sup> являє собою заміщений або незаміщений феніл, R<sup>1</sup> не

може являти собою  . У інших варіантах реалізації, коли R<sup>2</sup> являє собою

заміщений або незаміщений феніл, R<sup>1</sup> не може являти собою  . У інших варіантах реалізації, коли R<sup>2</sup> являє собою заміщений або незаміщений феніл і R<sup>1</sup> являє собою

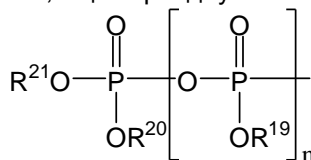
10  , щонайменше один із R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> не може являти собою гідрокси.

[0108] У деяких варіантах реалізації, коли  $R^1$  являє собою  $O^-$  або  $OH$ ,  $R^2$  не може являти

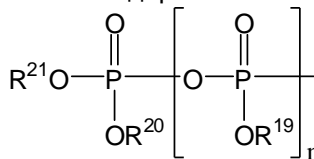


собою  $\text{OR} \left[ \begin{smallmatrix} \text{OR} \\ \text{OR} \end{smallmatrix} \right]_n$ . У деяких варіантах реалізації щонайменше один із  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  не може являти собою водень. У деяких варіантах реалізації  $R^4$  не є ази́до. У деяких варіантах реалізації, коли  $R^4$  не є ази́до,  $R^7$  і  $R^8$  не є галогенами. У деяких варіантах реалізації, коли  $R^4$  являє собою ази́до,  $B^1$  не є можливо заміщеним урацилом, можливо заміщеним урацилом з однією або більше захищеними аміногрупами, можливо заміщеним цитозином або можливо заміщеним цитозином із однією або більше захищеними аміногрупами. У деяких варіантах реалізації  $R^6$  не є ази́до. У деяких варіантах реалізації, коли  $R^1$  являє собою метиловий ефір гліцину, аланіну, валіну або фенілаланіну;  $R^2$  являє собою *p*-хлорфеніл або *p*-нітрофеніл;  $B$  являє собою тимін;  $a^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^9$  являють собою галогени; тоді  $R^6$  не є ази́до. У деяких варіантах реалізації щонайменше один із  $R^6$  і  $R^7$  не є гідрокси. Наприклад,  $R^6$  не є гідрокси,  $R^7$  не є гідрокси або і  $R^6$ , і  $R^7$  не є гідрокси.

[0109] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де:  $B^1$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу, як описано в абзаці [0106];  $R^1$  може бути вибраний із  $O^-$ ,  $OH$ , можливо заміщеної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , і можливо заміщеної складноефірної похідної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ;  $R^2$  може бути вибраний із можливо

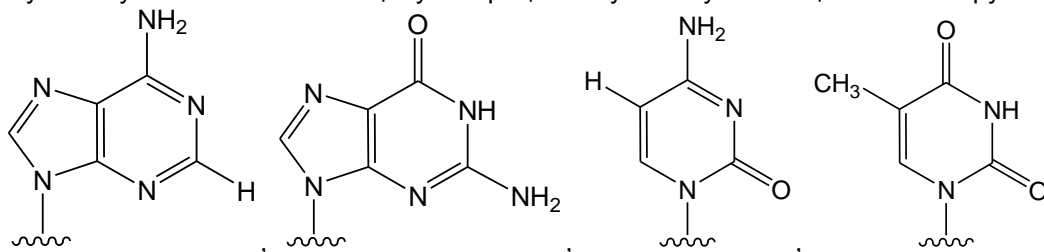


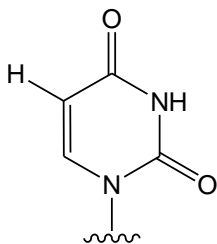
заміщеного арилу і  $\text{OR} \left[ \begin{array}{c} \text{OR} \\ \text{OR} \end{array} \right]_n$ , де  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  і  $R^{21}$  можуть незалежно бути відсутніми або бути воднем, а  $n$  може дорівнювати 0 або 1; за умови, що, коли  $R^1$  являє собою  $O^-$  або  $OH$ ,



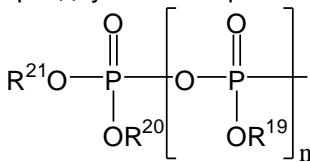
R<sup>2</sup> являє собою  $\left[ \begin{array}{c} \text{OR} \\ \text{OR} \end{array} \right]_n$ ; R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> можуть являти собою водень; R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу і -OR<sup>10</sup>; R<sup>6</sup> може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, -OR<sup>12</sup> і -OC(=O)R<sup>13</sup>. R<sup>7</sup> може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, -OR<sup>14</sup> і -OC(=O)R<sup>15</sup>; або R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> обидва можуть являти собою атоми кисню і бути з'єднані один із одним карбонільною групою; R<sup>8</sup> може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу і -OR<sup>16</sup>; R<sup>9</sup> може являти собою водень; R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>16</sup> можуть бути незалежно вибрані з водню і можливо заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу; а R<sup>13</sup> і R<sup>15</sup> можуть бути незалежно вибрані з можливо заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу і можливо заміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу.

[0110] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де:  $B^1$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу з захищеною аміногрупою.

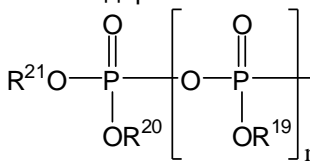




;  $R^1$  може бути вибраний із  $O^-$ ,  $OH$ , можливо заміщеної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , і можливо заміщеної складноефірної похідної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ;  $R^2$  може бути вибраний із можливо заміщеного арилу і

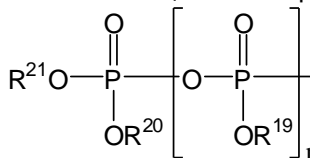


5  $n$ , де  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  і  $R^{21}$  можуть незалежно бути відсутніми або бути воднем, а  $n$  може дорівнювати 0 або 1; за умови, що, коли  $R^1$  являє собою  $O^-$  або  $OH$ ,  $R^2$  являє собою

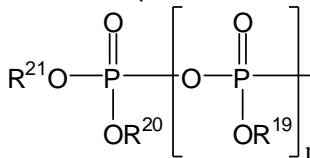


10  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  можуть являти собою водень;  $R^4$  може являти собою водень;  $R^5$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу і  $-OR^{10}$ ;  $R^6$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{12}$  і  $-OC(=O)R^{13}$ ;  $R^7$  може бути вибраний із водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{14}$  і  $-OC(=O)R^{15}$ ; або  $R^6$  і  $R^7$  обидва можуть являти собою атоми кисню і бути з'єднані один із одним карбонільною групою;  $R^8$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу і  $-OR^{16}$ ;  $R^9$  може являти собою водень;  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{16}$  можуть бути незалежно вибрані з водню і можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу; а  $R^{13}$  і  $R^{15}$  можуть бути незалежно вибрані з можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу і можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу.

15 [0111] У деяких варіантах реалізації Формула (I) може являти собою сполуку Формули (Ia), де:  $B^1$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу з захищеною аміногрупою, вибраною з цитозину, уридину, тимідину, гуаніну і аденіну;  $R^1$  може бути вибраний із  $O^-$ ,  $OH$  і можливо заміщеної складноефірної похідної аланіну, валіну або лейцину, що приєднується через  $-N$ ;  $R^2$  може бути вибраний із можливо заміщеного фенілу, можливо заміщеного нафтилу, можливо заміщеного піридилу, можливо

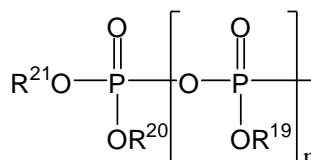


заміщеного хінолілу і собою водень або бути відсутніми, а  $n$  може дорівнювати 0 або 1; за умови, що, коли  $R^1$  являє

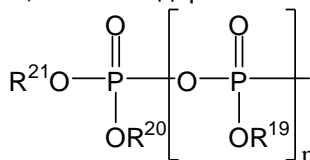


25 собою  $O^-$  або  $OH$ ,  $R^2$  являє собою водень;  $R^4$  може являти собою водень;  $R^5$  може являти собою водень;  $R^6$  може являти собою  $-OR^{12}$  або  $-OC(=O)R^{13}$ ;  $R^7$  може бути вибраний із галогену,  $-OR^{14}$  і  $-OC(=O)R^{15}$ ;  $R^8$  може являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл;  $R^9$  може являти собою водень;  $R^{12}$  і  $R^{14}$  незалежно можуть являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл; а  $R^{13}$  і  $R^{15}$  можуть незалежно являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл.

30 [0112] Деякі варіанти реалізації належать до сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де:  $B^1$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу з захищеною аміногрупою;  $R^1$  може бути вибраний із  $O^-$ ,  $OH$ , можливо заміщеної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , і можливо заміщеної складноефірної похідної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ;  $R^2$  може бути вибраний із можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного



гетероциклілу і  
бути відсутніми, а  $n$  може дорівнювати 0 або 1; за умови, що, коли  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{O}^-$  або  $\text{OH}$ ,  $\text{R}^2$

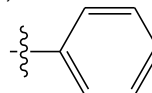


являє собою

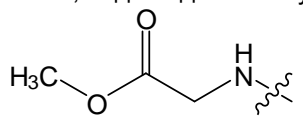
- можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкілу і арил( $\text{C}_{1-6}$  алкілу); або  $\text{R}^{3a}$  і  $\text{R}^{3b}$  можуть сумісно утворювати можливо заміщений  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл;  $\text{R}^4$  може бути вибраний із водню, азидо, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкенілу і можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$  алкінілу;  $\text{R}^5$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{11}$ ;  $\text{R}^6$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{12}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ;  $\text{R}^7$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{14}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ; або  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  обидва можуть являти собою атоми кисню і бути з'єднані один із одним карбонільною групою;  $\text{R}^8$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^{16}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{17}$ ;  $\text{R}^9$  може бути вибраний із водню, азидо, ціано, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу і  $-\text{OR}^{18}$ ;  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{16}$  і  $\text{R}^{18}$  можна незалежно вибирати з водню і можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу; а  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{17}$  можуть незалежно являти собою можливо заміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл і можливо заміщений  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл.

- [0113] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може являти собою один діастереомер. У інших варіантах реалізації сполука Формули (I) може являти собою суміш діастереомерів. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може являти собою 1:1 суміш двох діастереомерів. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може бути діастереомерно збагаченою (наприклад, один діастереомер може бути присутнім у концентрації  $> 55\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 80\%$ ,  $\geq 90\%$ ,  $\geq 95\%$ ,  $\geq 98\%$  або  $\geq 99\%$  у порівнянні з загальною концентрацією інших діастереомерів).

- [0114] Деякі варіанти реалізації  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі наведені в Таблиці 1. У Таблицях 2-4 наведені структури змінних bb01-bb12, aa01-aa11 і es01-es14 відповідно. Наприклад, перший запис у Таблиці 1, який являє собою "bb01, aa01,



es01", відповідає сполучі Формули (I), де  $\text{R}^2$  являє собою



30

Таблиця 1

$\text{R}^2, \text{R}^1, \text{R}_a$	$\text{R}^2, \text{R}^1, \text{R}_a$	$\text{R}^2, \text{R}^1, \text{R}_a$	$\text{R}^2, \text{R}^1, \text{R}_a$	$\text{R}^2, \text{R}^1, \text{R}_a$
bb01,aa01,es01	bb03,aa01,es01	bb05,aa01,es01	bb07,aa01,es01	bb09,aa01,es01
bb01,aa01,es02	bb03,aa01,es02	bb05,aa01,es02	bb07,aa01,es02	bb09,aa01,es02
bb01,aa01,es03	bb03,aa01,es03	bb05,aa01,es03	bb07,aa01,es03	bb09,aa01,es03
bb01,aa01,es04	bb03,aa01,es04	bb05,aa01,es04	bb07,aa01,es04	bb09,aa01,es04
bb01,aa01,es05	bb03,aa01,es05	bb05,aa01,es05	bb07,aa01,es05	bb09,aa01,es05
bb01,aa01,es06	bb03,aa01,es06	bb05,aa01,es06	bb07,aa01,es06	bb09,aa01,es06
bb01,aa01,es07	bb03,aa01,es07	bb05,aa01,es07	bb07,aa01,es07	bb09,aa01,es07
bb01,aa01,es08	bb03,aa01,es08	bb05,aa01,es08	bb07,aa01,es08	bb09,aa01,es08
bb01,aa01,es09	bb03,aa01,es09	bb05,aa01,es09	bb07,aa01,es09	bb09,aa01,es09
bb01,aa01,es10	bb03,aa01,es10	bb05,aa01,es10	bb07,aa01,es10	bb09,aa01,es10
bb01,aa01,es11	bb03,aa01,es11	bb05,aa01,es11	bb07,aa01,es11	bb09,aa01,es11
bb01,aa01,es12	bb03,aa01,es12	bb05,aa01,es12	bb07,aa01,es12	bb09,aa01,es12

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Таблица 2

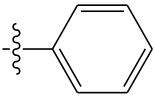
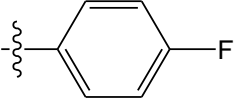
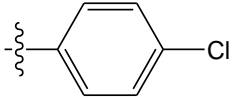
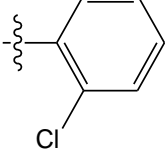
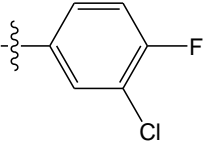
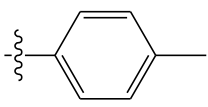
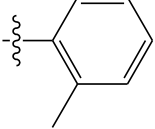
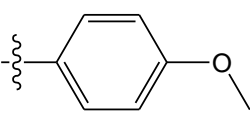
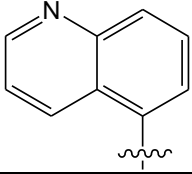
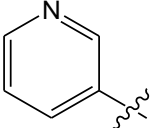
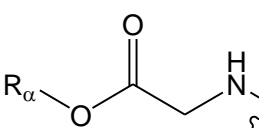
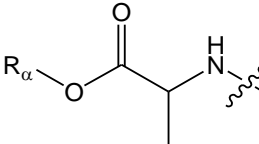
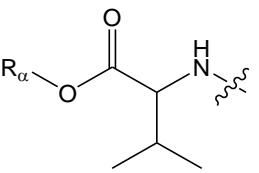
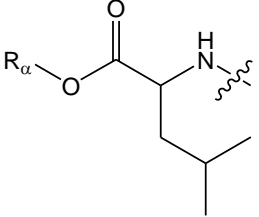
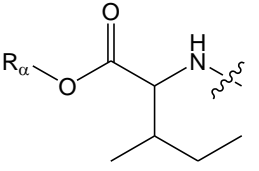
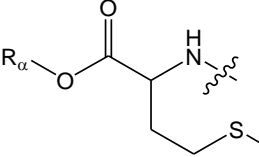
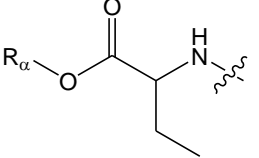
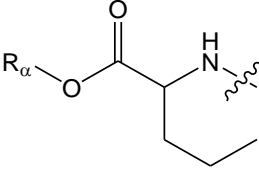
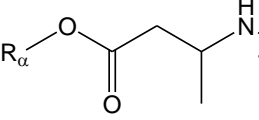
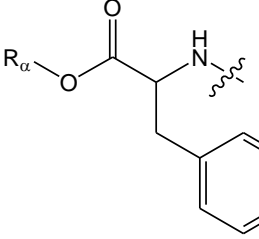
bb01		bb02		bb03	
bb04		bb05		bb06	
bb07		bb08		bb09	
bb10					

Таблица 3

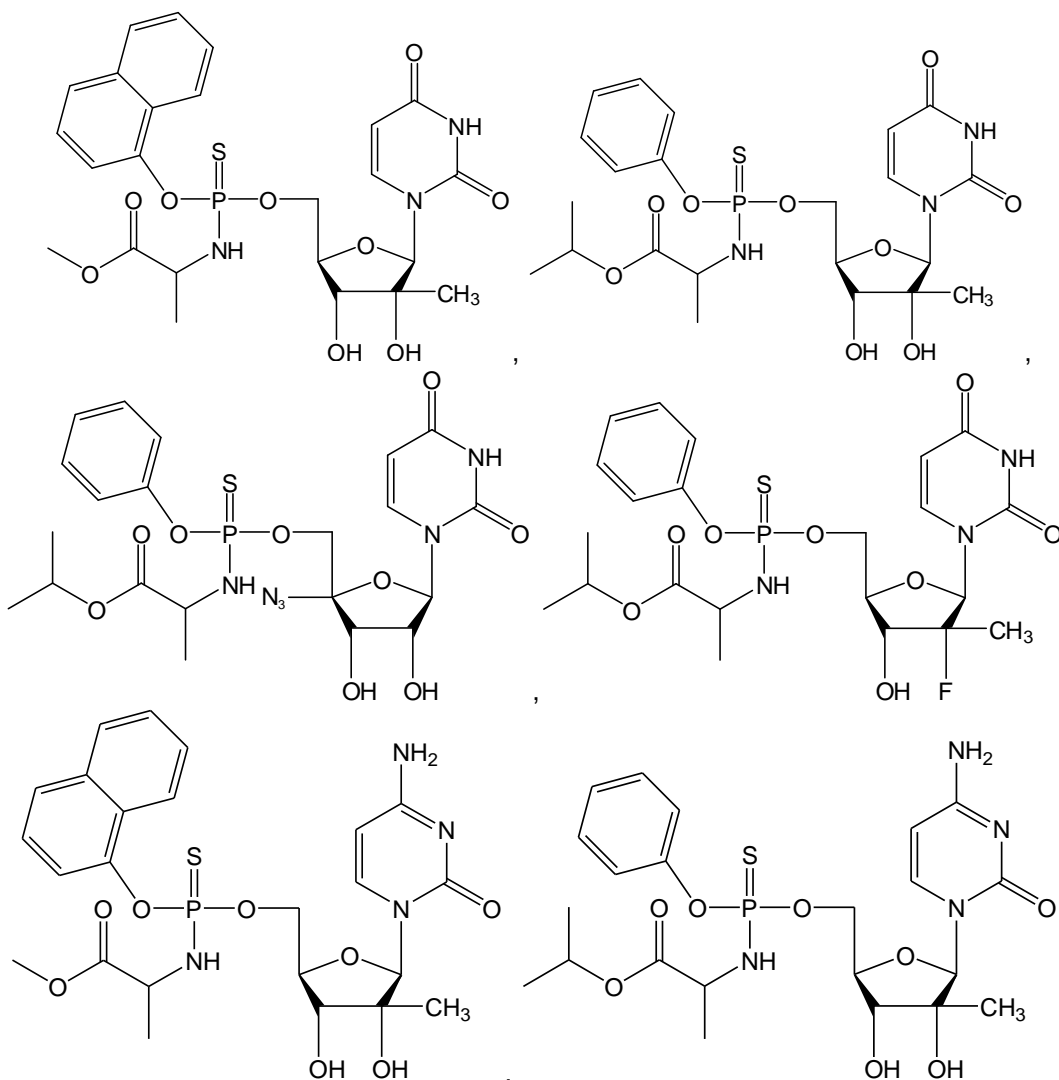
aa01		aa02		aa03	
aa04		aa05		aa06	
aa07		aa08		aa09	
aa10					

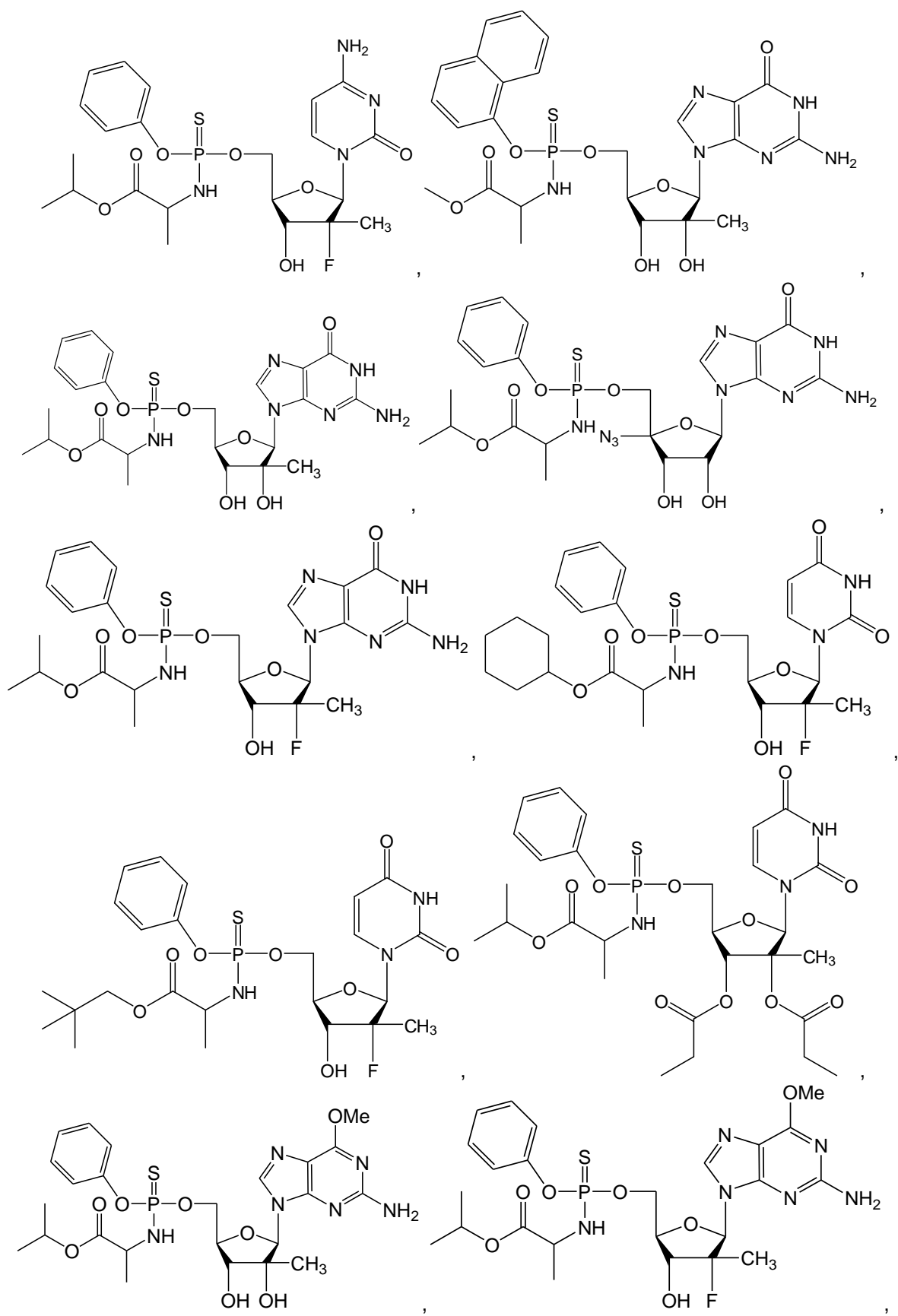
Таблиця 4

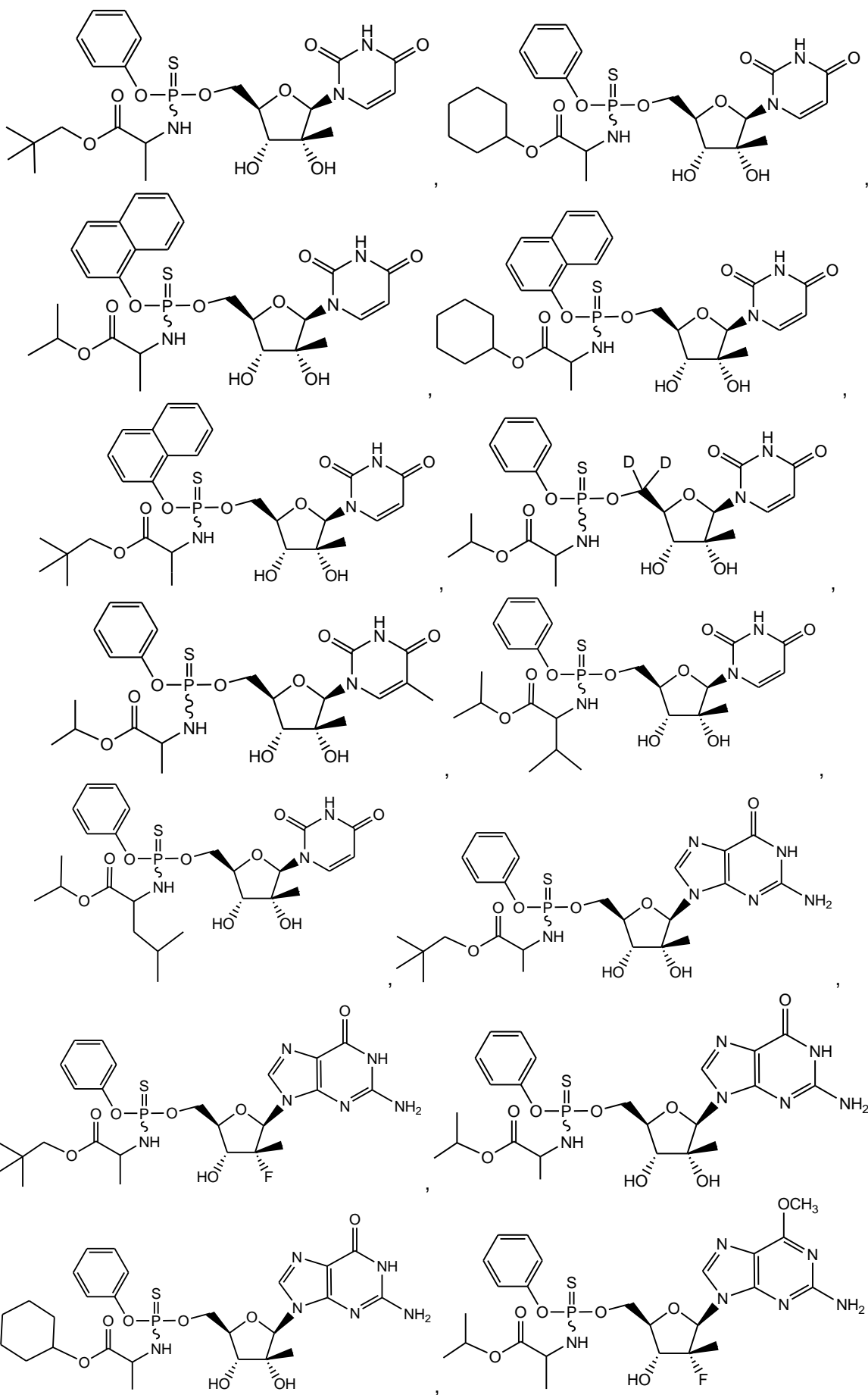
es01	R <sub>α</sub> = метил	es02	R <sub>α</sub> = етил	es03	R <sub>α</sub> = ізопропіл
es04	R <sub>α</sub> = пропіл	es05	R <sub>α</sub> = циклогексил	es06	R <sub>α</sub> = циклопентил
es07	R <sub>α</sub> = циклобутил	es08	R <sub>α</sub> = циклопропіл	es09	R <sub>α</sub> = бензил
es11	R <sub>α</sub> = неопентил	es10	R <sub>α</sub> = трет-бутил	es12	R <sub>α</sub> = водень

[0115] У деяких варіантах реалізації всі R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>9</sup> можуть являти собою водень у будь-якому з варіантів реалізації, описаних у Таблиці 1. У деяких варіантах реалізації щонайменше один із R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> може являти собою OH у будь-якому з варіантів реалізації, описаних у Таблиці 1. У деяких варіантах реалізації R<sup>8</sup> може являти собою C<sub>1-6</sub> алкіл у будь-якому з варіантів реалізації, описаних у Таблиці 1. У деяких варіантах реалізації B<sup>1</sup> може являти собою аденін, гуанін, урацил, тимін або цистин у будь-якому з варіантів реалізації, описаних у Таблиці 1. У деяких варіантах реалізації R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і B<sup>1</sup> можуть являти собою групи, запропоновані в описі Формули (Iα), в будь-якому з варіантів реалізації, описаних в Таблиці 1.

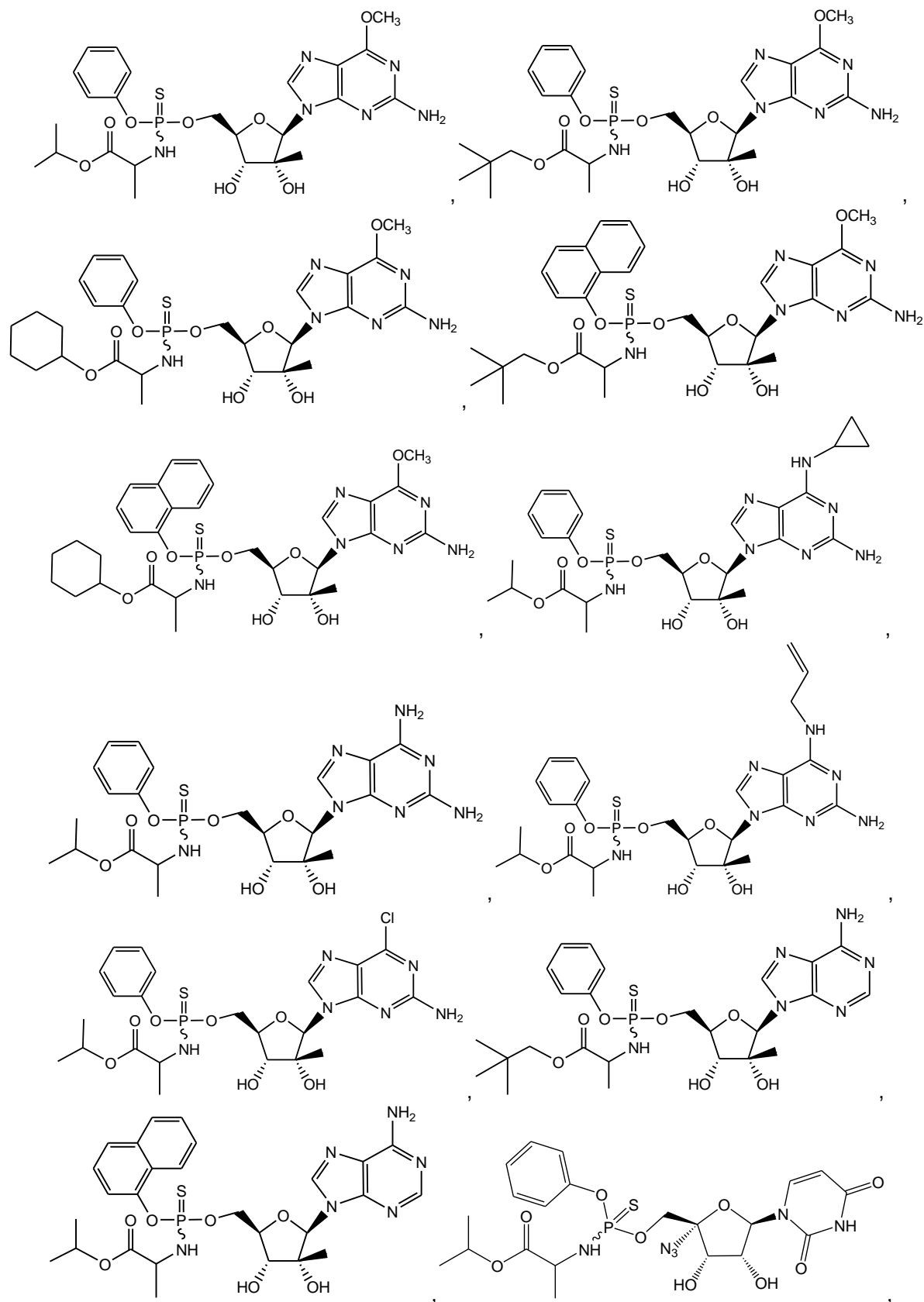
[0116] Приклади сполук Формули (I) включають наступні сполуки, але не обмежуються ними:



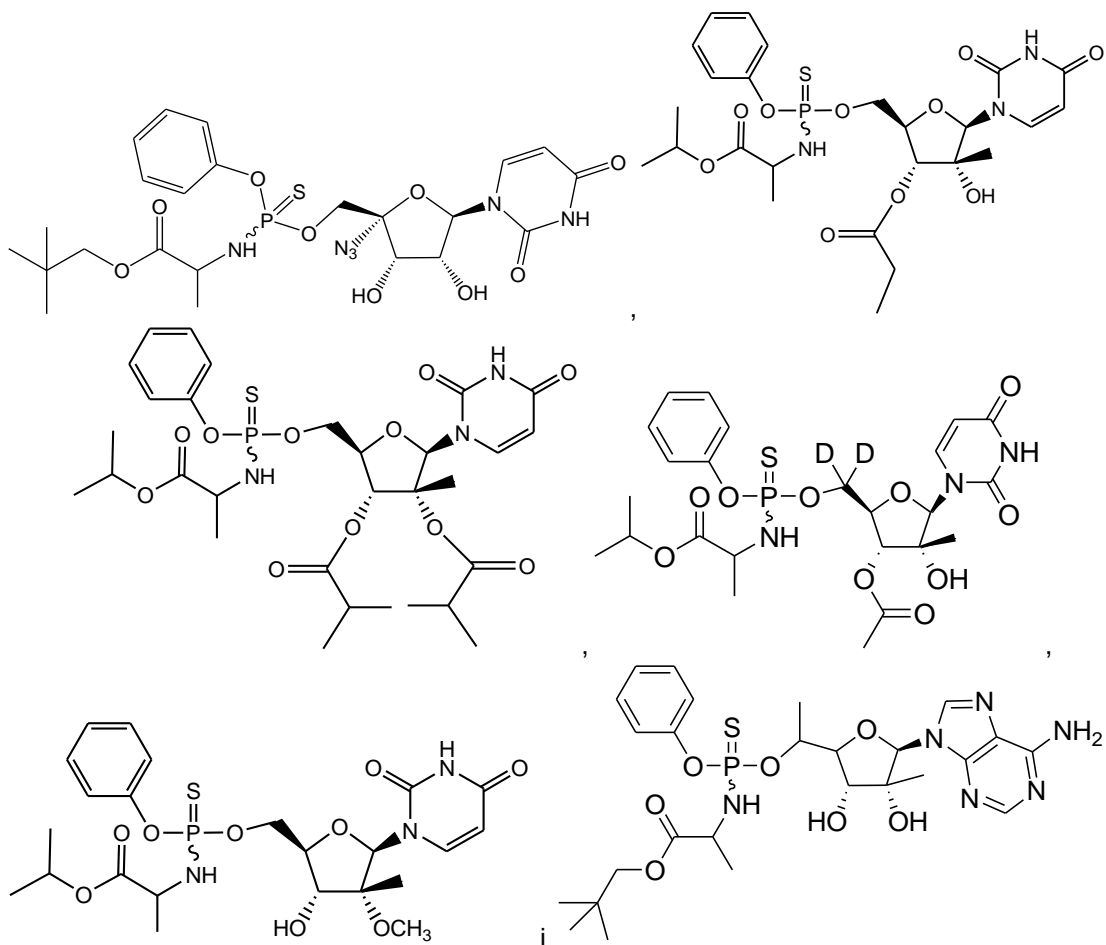




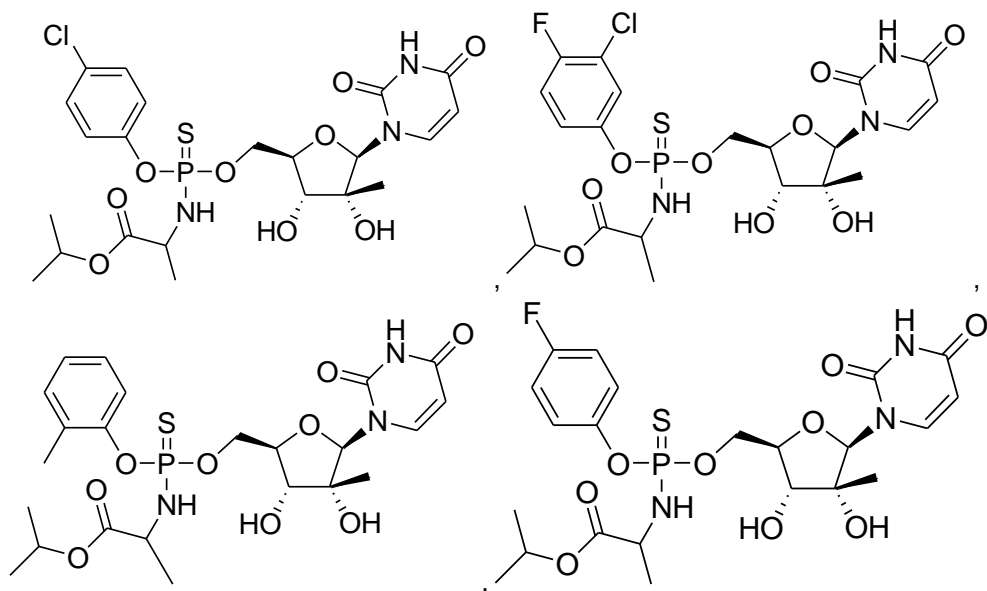
5

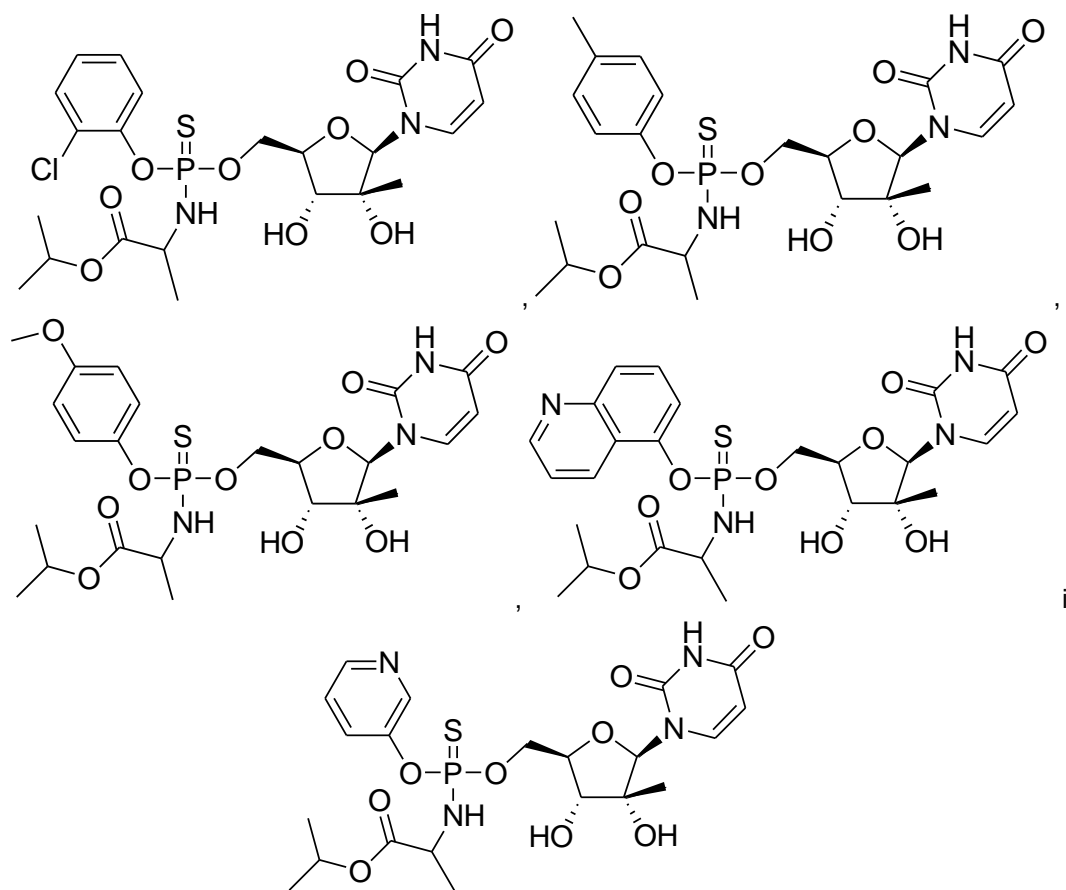


5

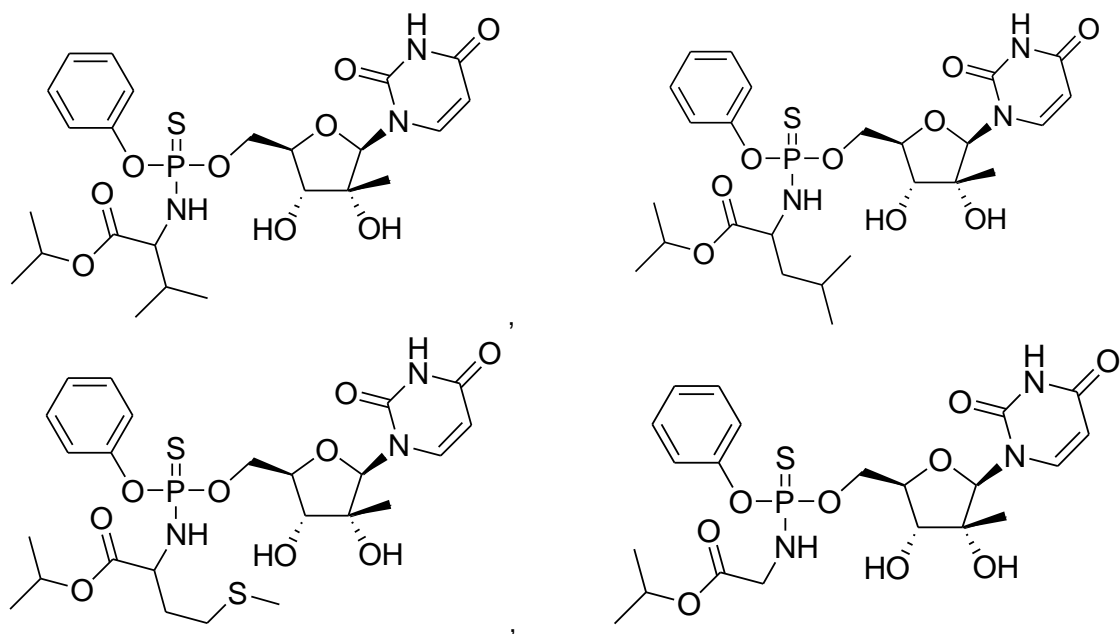


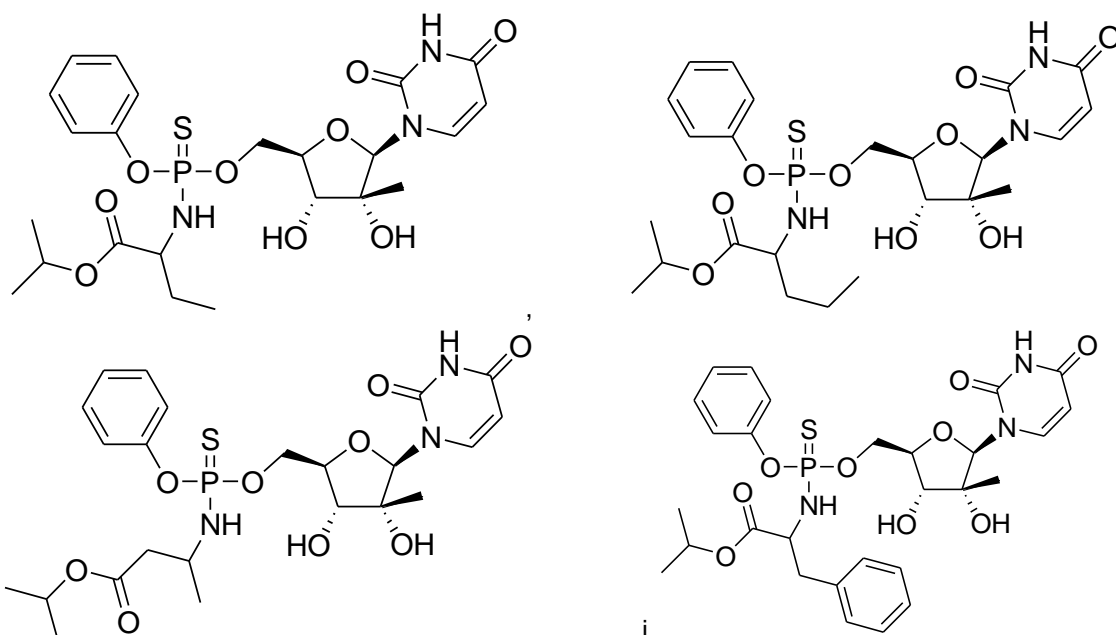
5 [0117] Додаткові приклади сполук Формули (I) включають наступні сполуки, але не обмежуються ними:



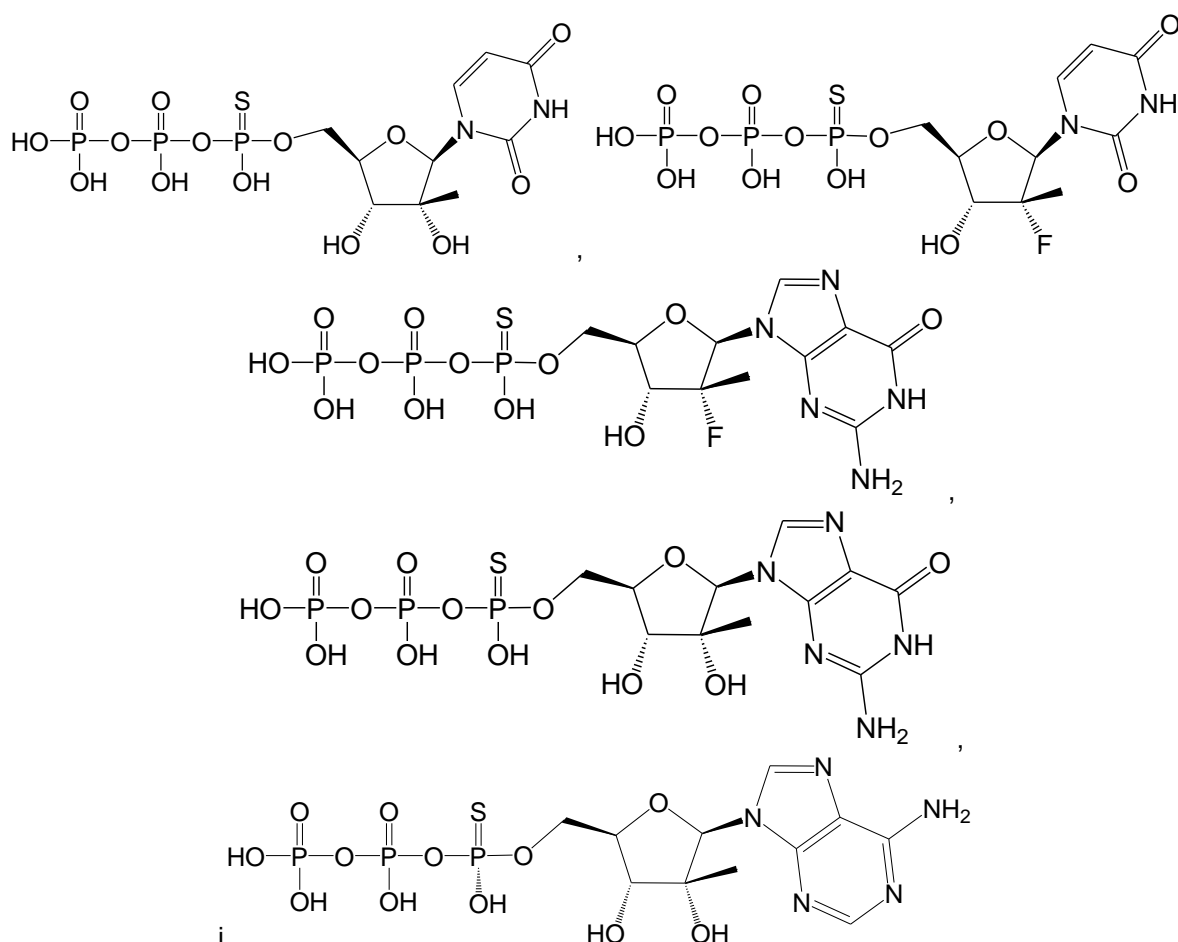


5 [0118] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) може являти собою одну з наступних сполук:





[0119] Додаткові приклади сполук Формули (I) включають наступні сполуки:



5

10

[0120] У деяких варіантах реалізації нейтралізація заряду на тіофосфатній групі може сприяти проходженню сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Iα)) через клітинну мембрану завдяки перетворенню сполуки в більш ліпофільну в порівнянні з тіонуклеотидом схожої структури з одним або більше зарядами, присутніми на фосфаті. Після абсорбції і проникнення всередину клітини групи, приєднані до тіофосфату, можна легко видаляти за

допомогою естерази, протеази або інших ферментів. У деяких варіантах реалізації групи, приєднані до тіофосфату, можна видаляти шляхом простого гідролізу. Тіо-монофосфат, що вивільняється таким чином всередині клітини, потім можна метаболізувати клітинними ферментами з утворенням тіо-дифосфату або активного тіо-трифосфату. У деяких варіантах реалізації фосфорилювання тіо-монофосфату сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі може бути стереоселективним. Наприклад, тіо-монофосфат сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) можна фосфорилювати для отримання альфа-тіодифосфату і/або альфа-тіотрифосфату сполуки, яка може бути збагаченою (R) або (S) діастереомером відносно 5'-О-фосфорного атома. Наприклад, одна з (R) і (S) конфігурацій відносно 5'-О-фосфорного атома альфа-тіодифосфату і/або альфа-тіотрифосфату сполуки може міститися в кількості  $> 50\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$ ,  $\geq 95\%$  або  $\geq 99\%$  у порівнянні з загальною кількістю іншої (R) і (S) конфігурації стосовно 5'-О-фосфорного атома. У деяких варіантах реалізації фосфорилювання сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі може призводити до утворення сполуки, яка має (R)-конфігурацію 5'-О-фосфорного атома. У деяких варіантах реалізації фосфорилювання сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі може призводити до утворення сполуки, яка має (S)-конфігурацію 5'-О-фосфорного атома.

[0121] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполука Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть виступати як обриваючий агент реплікації ВГС. Наприклад, включення сполуки Формули (I), яка містить замісник у 2'-вуглецевому положенні, може обривати подальше подовження ланцюга РНК ВГС. Наприклад, сполука Формули (I) може містити модифікацію 2'-вуглецю, коли  $R^8$  являє собою відмінну від водню групу, вибрану з галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{16}$  і  $-OC(=O)R^{17}$ .

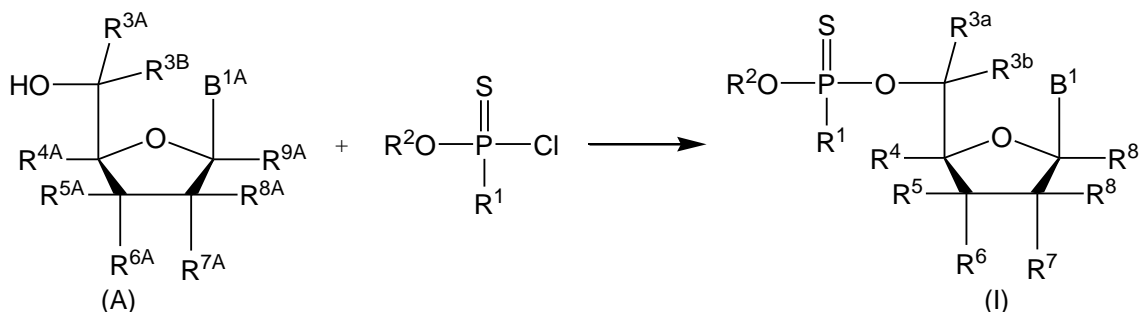
[0122] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполука Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати підвищену метаболічну стійкість і/або стійкість плазми. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполука Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути більш стійкими до гідролізу і/або більш стійкими до ферментативних перетворень. Наприклад, сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати підвищену метаболічну стійкість, підвищену стійкість плазми, бути більш стійкими до гідролізу і/або бути більш стійкими до ферментативних перетворень в порівнянні зі сполукою схожої структури, що містить фосфат, приєднаний до 5'-вуглецю кільця рибози. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполука Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати покращені властивості. У попередніх дослідженнях заміна сірки киснем у альфа-фосфаті нуклеотиду фосфорамідату призводила до більше, ніж 1000-кратного зниження активності. Дивись Venkatachalam et al. European Journal of Medicinal Chemistry (2004) 39:665-683. Необмежувачий список прикладів властивостей включає, але не обмежується ними, збільшення періоду напіввиведення, збільшення біодоступності, збільшення активності, уповільнення *in vivo* відповіді, збільшення інтервалів дозування, зменшення кількості дозувань, зменшення цитотоксичності, зниження необхідних кількостей для лікування хворобливих станів, зниження вірусного навантаження, скорочення часу сероконверсії (тобто вірус у сироватці стає недетектованим), збільшення уповільнення вірусної відповіді, зниження захворюваності або смертності в клінічних результатах, покращення дотримання суб'єктом схеми лікування, зниження хвороб печінки (таких як фіброз печінки, цироз печінки і/або рак печінки) і сумісність із іншими лікарськими засобами. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати період напіввиведення більший, ніж 24 години. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати період напіввиведення в діапазоні від приблизно 40 годин до приблизно 46 годин. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати період напіввиведення більший, ніж сполука, яка містить фосфат, приєднаний до 5'-вуглецю кільця рибози (наприклад, сполука схожої структури, що містить фосфат, приєднаний до 5'-вуглецю кільця рибози). У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати більш ефективну противірусну активність (наприклад, більш низький IC50 у дослідженні реплікону ВГС) у порівнянні з поточним стандартом лікування.

#### Синтез

[0123] Сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) і сполуки, описані в даній заявці, можна отримувати різними способами. Основні способи синтезу сполуки Формули (I) і деякі приклади початкових матеріалів, застосовуваних при синтезі сполук Формули (I), наведені в Схемі 1 і описані в даній заявці. Способи, наведені й описані в даній заявці, представлені виключно для ілюстрації і ні в якій мірі не обмежують даний винахід. Фахівцям у даній області техніки модифікації описаних синтезів і варіанти розробки альтернативних способів, основаних

на даному описі, є очевидними; всі такі модифікації та альтернативні способи включені до об'єму формули винаходу.

Схема 1



5

[0124] Один із способів отримання сполуки Формули (I) наведений на Схемі 1. На Схемі 1,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{9A}$  і  $B^{1A}$  можуть бути такими ж, як і  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $B^1$ , як описано в даній заявці для Формули (I); а  $R^1$  і  $R^2$  можуть бути такими ж, як описано в даній заявці для Формули (I). Як показано на Схемі 1, сполука Формули (A) може взаємодіяти зі сполукою, яка має формулу  $R^2O-P(=S)(R^1)-Cl$ , з утворенням сполуки Формули (I).

10

[0125] Щоб зменшити утворення побічних продуктів, одну або більше груп, які приєднані до кільця пентози, можна захищати однією або більше захисними групами. Наприклад, якщо  $R^{6A}$  і/або  $R^{7A}$  являють собою гідроксильну(і) групу(и), гідроксильну групу можна захищати підходящою захисною групою, наприклад, триарилметильною і/або силільною групами. Приклади триарилметильних груп включають, але не обмежуються ними, тритил, монометокситритил (ММТр), 4,4'-диметокситритил (ДМТр), 4,4',4''-триметокситритил (ТМТр), 4,4',4''-трис-(бензоїлокси)тритил (ТБТр), 4,4',4''-трис-(4,5-дихлорфталімідо)тритил (ХФТр), 4,4',4''-трис-(левулінілокси)тритил (ТЛТр), п-анізил-1-нафтилфенілметил, ди-о-анізил-1-нафтилметил, п-толілдіфенілметил, 3- (імідазолілметил)-4,4'-диметокситритил, 9-фенілксантен-9-іл (Pixyl), 9- (п-метоксифеніл)ксантен-9-іл (Mox), 4-децилокситритил, 4-гексадецилокситритил, 4,4'-діоктадецилтритил, 9-(4-октадецилоксифеніл)ксантен-9-іл, 1,1'-біс-(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 4,4',4''-трис-(трет-бутилфеніл)метил (ТТТр) і 4,4'-ди-3,5-гексадієнокситритил. Приклади відповідних силільних груп описані в даній заявці. Крім того,  $R^{6A}$  і/або  $R^{7A}$  можна захищати за допомогою однієї ахіральної або хіральної захисної групи, наприклад, шляхом утворення ортоєфіру, циклічної ацеталі або циклічної кеталі. Відповідні ортоєфіри включають метоксиметиленацеталь, етоксиметиленацеталь, складний ортоєфір 2-оксациклопентилідену, складний ортоєфір диметоксиметилєну, складний ортоєфір 1-метоксиетилідену, складний ортоєфір 1-етоксиетилідену, складний ортоєфір метилідену, складний ефір ортофталєвої кислоти, складний ортоєфір 1,2-диметоксиетилідену і складний ортоєфір альфа-метоксибензилідену; підходящі циклічні ацеталі включають метиліденацеталь, етиліденацеталь, трет-бутилметиліденацеталь, 3-(бензілокси)пропілацеталь, бензиліденацеталь, 3,4-диметоксибензиліденацеталь і п-ацетоксибензиліденацеталь; а підходящі циклічні кеталі включають 1-трет-бутилєтилідєнкєталь, 1-фєнїлєтилїдєнкєталь, ізопропілїдєнкєталь, циклопєнтїлїдєнкєталь, циклогєксілїдєнкєталь, циклогєптїлїдєнкєталь і 1-(4-метоксифєнїл)єтилїдєнкєталь.

15

20

25

30

35

[0126] За необхідності будь-які  $-NH$  і/або  $NH_2$  групи, присутні в  $B^{1A}$ , також можна захищати однією або більше підходящими захисними групами. Приклади відповідних захисних груп включають триарилметильні групи і силільні групи. Приклади силільних груп включають, але не обмежуються ними, триметилсиліл (ТМС), трет-бутилдиметилсиліл (ТБДМС), триізопропілсиліл (ТІПС), трет-бутилдифенілсиліл (ТБДФС), триізопропілсилілоксиметил і [2-(триметилсиліл)єтоксї]метил.

40

[0127] Відповідні тіофосфорохлоридати можна отримувати з комерційних джерел або за допомогою синтетичного способу, описаного в даній заявці. Приклад загальної структури тіофосфорохлоридату наведений на Схемі 1. У деяких варіантах реалізації тіофосфорохлоридат може бути підданий реакції сполучення зі сполукою Формули (A). У деяких варіантах реалізації для полегшення сполучення можна застосовувати реактив Грін'єра. Відповідні реактиви Грін'єра відомі фахівцям у даній області техніки і включають, але не обмежуються ними, алкілмагній-хлориди і алкілмагній-броміди. У інших варіантах реалізації тіофосфорохлоридат можна додавати до сполуки Формули (A) з застосуванням основи. Відповідні основи відомі фахівцям у даній області техніки. Приклади основ включають, але не

50

обмежуються ними, амінні основи, наприклад, алкіламіни (в тому числі моно-, ди- і триалкіламіни (наприклад, триетиламін)), можливо заміщені піридини (наприклад, колідин) і можливо заміщені імідазоли (наприклад, N-метилімідазол)).

[0128] Коли щонайменше один із  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл або можливо заміщений  $C_{1-6}$  галогеналкіл, можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл або можливо заміщений  $C_{1-6}$  галогеналкіл можна додавати до 5'-положення за допомогою способів, відомих фахівцям у даній області техніки. У деяких варіантах реалізації гідрокси, приєднаний до 5'-вуглецю, можна окисляти до альдегіду. Відповідні умови окислення включають, але не обмежуються ними, ДМСО у поєднанні з активуючим агентом (як правило, ацилюючим агентом або кислотою) і амінною основою, окислення Мофата, окислення Сверна і окислення Копі-Кіма, а підходящі окислювачі включають, але не обмежуються ними, періодат Деса-Мартіна, ТРАР/НМО (тетрапропіламонію перутенат/Н-морфолін-Н-оксид), окислювач Сверна, ПХХ (піридинію хлорохромат) і/або ПДХ (піридинію дихромат), періодат натрію, реагент Коліна, церієвий нітрат амонію ЦАН,  $Na_2Cr_2O_7$  у воді,  $Ag_2CO_3$  на целіті, гарячу  $HNO_3$  у водному глімі,  $O_2$ -піридин  $CuCl$ ,  $Pb(OAc)_4$ -піридин і бензоїл пероксид- $NiBr_2$ . Кінцевий альдегід може взаємодіяти з реактивом Грін'єра, літіюорганічним реагентом або триалкілалюмінієм (наприклад, триметилалюмінієм) з утворенням сполуки Формули (A), де щонайменше один із  $R^{3A}$  і  $R^{3B}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл або можливо заміщений  $C_{1-6}$  галогеналкіл. За бажанням, алкілюючі реагенти можуть перебувати в присутності кислоти Льюїса. Відповідні кислоти Льюїса відомі фахівцям у даній області техніки.

[0129] Хіральність 5'-вуглецю сполук Формул (A) і/або (I) можна змінювати за допомогою способів, відомих фахівцям у даній області техніки. Наприклад, кисень, приєднаний до 5'-вуглецю, можна окисляти, наприклад, до альдегіду у випадку сполуки Формули (A) або до кетону у випадку сполуки Формули (I) за допомогою підходящого окислювача. Потім альдегід і/або кетон можна відновлювати за допомогою підходящого відновлювача. Приклади відповідних відновлювачів включають, але не обмежуються ними,  $NaH$ ,  $LiH$ ,  $NaBH_4$ ,  $LiAlH_4$  і  $CaH_2$ . Відповідні окислювачі та відновлювачі відомі фахівцям у даній області техніки. Приклади відповідних окислювачів і умов окислення описані в даній заявці.

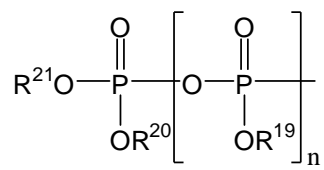
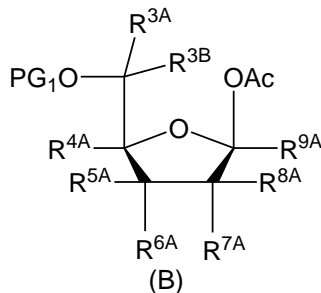
[0130] Згідно з даним описом у деяких варіантах реалізації  $R^6$  і  $R^7$  обидва можуть являти собою атоми кисню і бути з'єднані один із одним карбонільною групою.  $-O-C(=O)-O$ -групу можна отримувати за допомогою способів, відомих фахівцям у даній області техніки. Наприклад, сполуку Формули (I), де  $R^6$  і  $R^7$  обидва являють собою гідроксильні групи, можна обробляти 1,1'-карбонілдіімідазолом (КДІ).

[0131] У деяких варіантах реалізації  $R^6$  і/або  $R^7$  можуть являти собою  $-OC(=O)R^{13}$  і  $-OC(=O)R^{15}$  відповідно.  $-OC(=O)R^{13}$  і  $-OC(=O)R^{15}$  групи можна отримувати у 2'- і 3'-положеннях за допомогою різних способів, відомих фахівцям у даній області техніки. Наприклад, сполуку Формули (I), де  $R^6$  і  $R^7$  обидва являють собою гідроксильні групи, можна обробляти алкіл ангідридом (наприклад, оцтовим ангідридом або пропіоновим ангідридом) або хлорангідридом (наприклад, ацетилхлоридом). За бажанням, для полегшення протікання реакції можна застосовувати каталізатор. Прикладом підходящого каталізатора є 4-диметиламінопіридин (ДМАП). Крім того, групи  $-OC(=O)R^{13}$  і  $-OC(=O)R^{15}$  можна отримувати у 2'- і 3'-положеннях шляхом взаємодії з алкільною кислотою (наприклад, оцтовою кислотою або пропіоновою кислотою) в присутності карбодііміду або реагенту для сполучення. Приклади карбодіімідів включають, але не обмежуються ними, N,N'-дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), N,N'-диізопропілкарбодіімід (ДІК) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (ЕДК).

[0132] Згідно з даним описом  $B^{1A}$  може включати карбамат і/або амід. Фахівцям у даній області техніки відомі способи отримання карбамату і/або амиду на  $B^{1A}$ . У деяких варіантах реалізації карбамат можна отримувати за допомогою 1,1'-карбонілдіімідазолу і спирту.

[0133]  $B^{1A}$  можна приєднувати до кільця пентози за допомогою різних способів, відомих фахівцям у даній області техніки. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (B) може взаємодіяти з азотистою основою. У деяких варіантах реалізації  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{9A}$  і  $B^{1A}$  сполуки Формули (B) можуть бути такими ж, як описано в даній заявці стосовно  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $B^1$ , а  $PG^1$  може являти собою відповідну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $PG^1$  може являти собою п-нітробензильну групу. У деяких варіантах реалізації будь-які гідроксильні групи, які приєднані до кільця пентози, можна захищати однією або більше підходящими захисними групами. У деяких варіантах реалізації будь-які гідроксильні групи, які приєднані до кільця пентози, можна захищати бензоїльними групами. Приклади азотистих основ включають можливо заміщені гетероциклічні основи згідно з даним описом, де атом азоту (-N), приєднаний до кільця пентози, являє собою  $-NH$ . За бажанням, будь-які  $-NH$  і/або  $NH_2$  групи, які містяться в азотистій основі, можна захищати однією або більше підходящими захисними

групами. Захисні групи описані в даній заявці. У деяких варіантах реалізації азотну основу можна додавати за допомогою реакції сполучення у присутності кислоти Льюїса або TMSOTf (триметилсилілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти). Відповідні кислоти Льюїса відомі фахівцям у даній області техніки.



[0134] Для отримання сполуки Формули (I), де  $R^1$  являє собою можна застосовувати різні способи. Наприклад, тіофосфорохлоридат, що має загальну формулу  $P(=S)Cl_3$ , можна перетворювати на фосфоровмісний реагент, що має загальну формулу  $P(=S)LG_3$ , де кожен LG може являти собою відхідну аміногрупу. У деяких варіантах реалізації кожен LG може являти собою триазол. Фосфоровмісний реагент, що має загальну формулу  $P(=S)LG_3$ , може взаємодіяти зі сполукою Формули (I).  $\beta$  і  $\gamma$  фосфати можна приєднувати з застосуванням підходящого пірофосфорилуючого реагенту. Приклад підходящого пірофосфорилуючого реагенту являє собою трис(тетрабутиламоній)гідроксипірофосфат.

[0135] За бажанням, у процесі синтезу будь-якої зі сполук згідно з даним описом будь-які гідроксильні групи, які приєднані до кільця пентози, і будь-які  $-NH$  і/або  $NH_2$  групи, що містяться в  $B^{1A}$ , можна захищати однією або більше підходящими захисними групами. Захисні групи описані в даній заявці. Фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що групи, які приєднані до кільця пентози, і будь-які  $-NH$  і/або  $NH_2$  групи, які містяться в  $B^{1A}$ , можна захищати різними захисними групами, і що будь-які представлені захисні групи можна замінювати іншими захисними групами. Вибір і заміна захисних груп знаходяться в компетенції фахівців у даній області техніки. Також будь-яку(і) захисну(і) групу(и) можна видаляти за допомогою способів, відомих у даній області техніки, наприклад, з кислотою (наприклад, мінеральною або органічною кислотою), основою або фторидом.

Фармацевтичні композиції

[0136] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполук згідно з даним описом (наприклад, сполук Формули (I) або (Ia)) або їх фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їх комбінацію. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція може містити один діастереомер сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль (наприклад, один діастереомер присутній у фармацевтичній композиції в концентрації більше, ніж 99 %, у порівнянні з загальною концентрацією інших діастереомерів). У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція може містити суміш діастереомерів сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, фармацевтична композиція може містити один діастереомер в концентрації  $> 50 \%$ ,  $\geq 60 \%$ ,  $\geq 70 \%$ ,  $\geq 80 \%$ ,  $\geq 90 \%$ ,  $\geq 95 \%$  або  $\geq 98 \%$  у порівнянні з загальною концентрацією інших діастереомерів. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція містить 1:1 суміш двох діастереомерів сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0137] Термін "фармацевтична композиція" відноситься до суміші однієї або більше сполук згідно з даним описом з іншими хімічними сполуками, наприклад, розріджувачами або носіями. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки до організму. Фармацевтичні композиції також можна отримувати шляхом взаємодії сполук з неорганічними або органічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова

кислота і саліцилова кислота. Фармацевтичні композиції, як правило, адаптують до конкретного способу введення.

[0138] Термін "фізіологічно прийнятний" відноситься до носія, розріджувача або допоміжної речовини, які не знижують біологічну активність і властивості сполуки.

5 [0139] Згідно з даним описом термін "носій" відноситься до сполуки, яка полегшує включення сполуки до клітини або тканини. Наприклад, без обмеження, диметилсульфоксид (ДМСО) є широко застосовуваним носієм, який сприяє засвоєнню багатьох органічних сполук у клітинах або тканинах суб'єкта.

10 [0140] Згідно з даним описом термін "розріджувач" відноситься до інгредієнта фармацевтичної композиції, який не має фармакологічної активності, але може бути фармацевтично необхідним або бажаним. Наприклад, розріджувач можна застосовувати для збільшення маси сильнодіючого лікарського засобу, маса якого занадто мала для виробництва і/або введення. Він також може являти собою рідину для розчинення лікарського засобу з метою введення шляхом ін'єкції, ковтання або інгаляції. Поширена в даній області техніки форма

15 розріджувача являє собою буферний водний розчин, наприклад, без обмеження, фосфатний буферний розчин, який імітує склад крові людини.

[0141] Згідно з даним описом термін "допоміжна речовина" відноситься до інертної речовини, яку додають до фармацевтичної композиції для надання композиції, без обмеження, маси, консистенції, стійкості, зв'язуючої здатності, змащування, здатності розпадатися і т.п.

20 "Розріджувач" є одним із видів допоміжних речовин.

[0142] Фармацевтичні композиції згідно з даним описом можна вводити пацієнту як такі або у вигляді фармацевтичних композицій, у яких їх змішують із іншими активними інгредієнтами, або в комбінованій терапії, або з носіями, розріджувачами, допоміжними речовинами або їх комбінаціями. Відповідний склад залежить від обраного способу введення. Способи розробки

25 складу і введення сполук, описані в даній заявці, відомі фахівцям у даній області техніки.

[0143] Фармацевтичні композиції згідно з даним описом можна отримувати за допомогою відомих способів, наприклад, шляхом звичайних способів змішування, розчинення, гранулювання, приготування драже, відмучування, емульгування, інкапсулювання, включення або таблетування. Крім того, активні інгредієнти містяться в кількостях, ефективних для

30 досягнення поставлених цілей. Багато сполук, що застосовуються в фармацевтичних комбінаціях згідно з даним описом, можуть знаходитися у вигляді солей із фармацевтично сумісними протийонами.

[0144] У даній області техніки існують різні способи введення сполуки, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральний, ректальний, місцевий, за допомогою аерозолі, ін'єкції та шляхом парентеральної доставки, в тому числі внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньомозкові ін'єкції, інтратекальні, прямі внутрішньошлуночкові, внутрішньочеревинні, інтраназальні і внутрішньоочні ін'єкції.

35

[0145] Також сполуку можна вводити місцево, а не загальним способом, наприклад, шляхом ін'єкції сполуки безпосередньо до зараженої зони, часто шляхом ін'єкції речовини уповільненого всмоктування або складу з уповільненим вивільненням. Крім того, сполуку можна вводити у вигляді системи спрямованої доставки лікарських засобів, наприклад, у вигляді ліпосоми, покритої тканинспецифічним антитілом. Дія ліпосом є спрямованою, і вони селективно поглинаються в органах.

40

[0146] За бажанням, композиції можуть знаходитися в упаковці або в дозуючому пристрої, який може містити одну або більше стандартних лікарських форм, що містять активний інгредієнт. Упаковка, наприклад, може містити металеву або пластикову плівку, таку як блістерна упаковка. Упаковка або дозуючий пристрій також можуть супроводжуватися інструкціями з введення. Упаковка або дозуючий пристрій також можуть супроводжуватися повідомленням, яке стосується упаковки, в формі, встановленій урядовим агентством, що

50 регулює отримання, застосування або продаж фармацевтичних засобів, яке відображає утвердження агентством форми лікарського засобу для введення людині або тварині. Таке повідомлення, наприклад, може бути марковане затвердженням Управління США з контролю за продуктами і ліками для рецептурних лікарських засобів або листком-вкладишем. Можна отримувати композиції, які можуть містити сполуки згідно з даним описом, отримані на сумісному фармацевтичному носії, а також упаковувати їх у відповідні ємності і маркувати для лікування вказаного стану.

55

Способи застосування

[0147] Один із варіантів реалізації, описаний у даній заявці, відноситься до способу лікування і/або полегшення захворювання або стану, який може включати введення суб'єкту

60 терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук, описаних у даній заявці,

наприклад, сполук Формули (I) (у тому числі, сполук Формули (Ia)) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, описану в даній заявці.

[0148] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу полегшення або лікування неопластичного захворювання, який може включати введення суб'єкту, що страждає на неопластичне захворювання, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук, описаних у даній заявці (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятної солі), або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, описану в даній заявці. У одному з варіантів реалізації неопластичне захворювання може являти собою рак. У деяких варіантах реалізації неопластичне захворювання може являти собою пухлину, наприклад, солідну пухлину. У одному з варіантів реалізації неопластичне захворювання може являти собою лейкоз. Зразкові лейкози включають, але не обмежуються ними, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ) і ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ).

[0149] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу пригнічення росту пухлини, який може включати введення суб'єкту з пухлиною терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук, описаних у даній заявці, (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia)) або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даній заявці.

[0150] Інші варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу полегшення або лікування вірусної інфекції, який може включати введення суб'єкту, що страждає на вірусну інфекцію, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук, описаних у даній заявці (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia)), або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даній заявці. У одному з варіантів реалізації вірусна інфекція може бути викликана вірусом, вибраним із аденовірусу, Alphaviridae, Arbovirus, Astrovirus, Bunyaviridae, Coronaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae, Gammaherpesvirinae, норовірусу (вірусу Norwalk), Astroviridae, Caliciviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, параміксовірусів, Rubulavirus, Morbillivirus, Papovaviridae, Parvoviridae, Picornaviridae, Aphthoviridae, Cardioviridae, Enteroviridae, вірусу Коксаки, поліовірусу, Rhinoviridae, Phycodnaviridae, Poxviridae, Reoviridae, Rotavirus, Retroviridae, ретровірусу типу А, вірусу імунodefіциту, вірусів лейкозу, вірусів саркоми птахів, рабдовірусів, Rubiviridae, Togaviridae, Arenaviridae і/або Bornaviridae. У деяких варіантах реалізації вірусна інфекція може являти собою інфекцію вірусу гепатиту С (ВГС). У інших варіантах реалізації вірусна інфекція може являти собою ВІЛ.

[0151] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способів полегшення і/або лікування вірусної інфекції, які можуть включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук згідно з даним описом або фармацевтично прийнятної солі сполук згідно з даним описом, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даній заявці, чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до застосування однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятної солі згідно з даним описом для отримання лікарських засобів для полегшення і/або лікування вірусної інфекції, яка може включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и). Інші варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятної солі сполук згідно з даним описом, які можна застосовувати для полегшення і/або лікування вірусної інфекції шляхом приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и). У деяких варіантах реалізації сполука може являти собою сполуку Формули (I) і/або (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль. У інших варіантах реалізації сполука може являти собою моно-, ди- і/або трифосфат сполуки Формули (I) і/або (Ia) або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаних сполук. У деяких варіантах реалізації вірус може являти собою ВГС.

[0152] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способів інгібування реплікації вірусу, які можуть включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук згідно з даним описом або фармацевтично прийнятної солі сполуки згідно з даним описом, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даній заявці, чи їх фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до застосування однієї або більше сполук згідно з даним описом чи фармацевтично прийнятної солі згідно з даним описом для отримання лікарських засобів для інгібування реплікації вірусу, яке може включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и). Інші

варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться сполуки згідно з даним описом або фармацевтично прийнятної солі сполуки згідно з даним описом, які можна застосовувати при інгібуванні реплікації вірусу шляхом приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із ефективною кількістю зазначених(ої) сполук(и). У деяких варіантах реалізації сполука може

5

являти собою сполуку Формули (I) і/або (Ia) чи її фармацевтично прийнятну сіль. У інших варіантах реалізації сполука може являти собою моно-, ди- і/або трифосфат сполуки Формули (I) і/або (Ia) або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаних сполук. У деяких варіантах реалізації вірус може являти собою ВГС.

10

[0153] ВГС являє собою оболонковий вірус, який містить плюс-ланцюг РНК, родини Flaviviridae. Існують різні неструктурні білки ВГС, наприклад, NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B. Вважається, що NS5B являє собою РНК-залежну РНК-полімеразу, яка бере участь у реплікації РНК ВГС.

15

[0154] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу інгібування активності NS5B полімерази, який може включати приведення клітини (наприклад, клітини, інфікованої ВГС) в контакт із ефективною кількістю сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей. Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу інгібування активності NS5B полімерази, який може включати введення клітини (наприклад, клітини, інфікованої ВГС) з ефективною кількістю сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть інгібувати РНК-залежну РНК-полімеразу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть інгібувати полімеразу ВГС (наприклад, полімеразу NS5B).

20

[0155] Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу лікування інфекції ВГС у суб'єкта, який страждає від інфекції ВГС, який може включати введення суб'єкту ефективною кількістю сполук формули (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей. Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу лікування стану, вибраного з фіброзу печінки, цирозу печінки і раку печінки, у суб'єкта, який страждає на одну або більше вищезазначених станів печінки, який може включати введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції згідно з даним описом (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей). Однією з причин фіброзу печінки, цирозу печінки і/або раку печінки може бути інфекція ВГС. Деякі варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу підвищення функції печінки у суб'єкта з інфекцією ВГС, який може включати введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції згідно з даним описом (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей). Також передбачається спосіб зниження або усунення подальшого пошкодження печінки, викликаного вірусом, у суб'єкта з інфекцією ВГС шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції згідно з даним описом (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей). У одному з варіантів реалізації даний метод включає уповільнення або припинення прогресування захворювання печінки. У іншому варіанті реалізації інвертують перебіг хвороби і припускають стаза або покращення функції печінки.

30

35

40

[0156] Існують різні генотипи ВГС і різні підтипи в межах кожного генотипу. Наприклад, у даний час відомо, що існує одинадцять (пронумерованих від 1 до 11) основних генотипів ВГС, хоча інші класифікують генотипи на 6 основних генотипів. Кожен із зазначених генотипів далі підрозділяють на підтипи (1a-1c; 2a-2c; 3a-3b; 4a-4e; 5a; 6a; 7a-7b; 8a-8b; 9a; 10a і 11a). У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей, може бути ефективною при лікуванні щонайменше одного генотипу ВГС. У деяких варіантах реалізації сполука, описана в даній заявці, (наприклад, сполуки Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі) може бути ефективною при лікуванні всіх 11 генотипів ВГС. У деяких варіантах реалізації сполука, описана в даній заявці (наприклад, сполуки Формули (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі), може бути ефективною при лікуванні 3 або більше, 5 або більше, 7 або більше, 9 або більше генотипів ВГС. У деяких варіантах реалізації сполуки Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі є більш ефективними стосовно великої кількості генотипів ВГС, ніж стандартне лікування. У деяких варіантах реалізації сполуки Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі є більш ефективними стосовно конкретного генотипу ВГС, ніж стандартне лікування (наприклад, генотипу 1, 2, 3, 4, 5 і/або 6).

50

55

60

[0157] Фахівцям у даній області техніки відомі різні показники для визначення ефективності способу лікування інфекції ВГС. Приклади відповідних показників включають, але не обмежуються ними, зниження вірусного навантаження, зниження вірусної реплікації, скорочення часу сероконверсії (вірус у сироватці стає недетектованим), збільшення швидкості стійкої вірусної відповіді на терапію, зниження захворюваності або смертності в клінічних результатах, скорочення швидкості зниження функції печінки; стаза функції печінки; покращення функції печінки; скорочення одного або більше маркерів дисфункції печінки, в тому числі аланін-амінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, загального білірубіну, кон'югованого білірубіну, гамма-глутамілтранспептидази і/або інших показників відповіді захворювання. Подібним чином, успішна терапія з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції згідно з даним описом (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей) може знижувати захворюваність на рак печінки у пацієнтів із ВГС.

[0158] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей може являти собою кількість, яка є ефективною для зниження вірусних титрів до недетектованих вмістів, наприклад, від приблизно 1000 до приблизно 5000, від приблизно 500 до приблизно 1000 або від приблизно 100 до приблизно 500 геномних копій/мл сироватки. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей може являти собою кількість, яка є ефективною для зниження вірусного навантаження в порівнянні з вірусним навантаженням до введення сполук Формули (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, вірусне навантаження вимірюють до введення сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей і ще раз після завершення режиму лікування сполуками Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятними солями (наприклад, через 1 місяць після завершення). У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей може являти собою кількість, яка є ефективною для зниження вірусного навантаження до рівня нижчого, ніж приблизно 100 геномних копій/мл сироватки. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей може являти собою кількість, яка є ефективною для досягнення зниження вірусних титрів у сироватці суб'єкта в діапазоні від приблизно на 1,5 порядки до приблизно на 2,5 порядки зниження, від приблизно на 3 порядки до приблизно на 4 порядки зниження або більше, ніж приблизно на 5 порядків зниження, у порівнянні з вірусним навантаженням до введення сполук Формули (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, вірусне навантаження вимірюють до введення сполук Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятних солей і ще раз після завершення режиму лікування сполуками Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятними солями (наприклад, через 1 місяць після завершення).

[0159] У деяких варіантах реалізації сполуки Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть призводити щонайменше до 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100-кратного або більше зниження у суб'єкта реплікації ВГС у порівнянні з рівнями до лікування, що визначається після завершення режиму лікування (наприклад, через 1 місяць після завершення). У деяких варіантах реалізації сполуки Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть призводити до зниження реплікації ВГС у порівнянні з рівнями до лікування в діапазоні від приблизно 2- до приблизно 5-кратного, від приблизно 10- до приблизно 20-кратного, від приблизно 15- до приблизно 40-кратного або від приблизно 50- до приблизно 100-кратного. У деяких варіантах реалізації сполуки Формул (I) і/або (Ia) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть призводити до зниження реплікації ВГС у діапазоні від приблизно на 1 порядок до приблизно на 1,5 порядки, від приблизно на 1,5 порядки до приблизно на 2 порядки, від приблизно на 2 порядки до приблизно на 2,5 порядки, від приблизно на 2,5 порядки до приблизно на 3 порядки, від приблизно на 3 порядки до приблизно на 3,5 порядки або від приблизно на 3,5 порядки до приблизно на 4 порядки або більше зниження реплікації ВГС у порівнянні зі зниженням реплікації ВГС, яке досягається за допомогою пегільованого інтерферону в поєднанні з рибавірином, що вводиться згідно зі стандартом лікування, або можуть досягати такого ж зниження, як при стандартному лікуванні, але за більш короткий термін, наприклад, за один місяць, два місяці чи три місяці в порівнянні зі зниженням, яке досягається після шести місяців при стандартному лікуванні з рибавірином і пегільованим інтерфероном.

[0160] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки Формули (I) і/або (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі являє собою кількість, яка є ефективною для досягнення стійкої вірусної відповіді, наприклад, РНК ВГС у недетектованому або по суті недетектованому вмісті (наприклад, менше, ніж приблизно 500, менше, ніж приблизно 400, менше, ніж приблизно

200, або менше, ніж приблизно 100 геномних копій на мл сироватки) знаходиться в сироватці суб'єкта протягом щонайменше приблизно одного місяця, щонайменше приблизно двох місяців, щонайменше приблизно трьох місяців, щонайменше приблизно чотирьох місяців, щонайменше приблизно п'яти місяців або щонайменше приблизно шести місяців після припинення терапії.

[0161] У деяких варіантах реалізації терапевтично ефективна кількість сполуки Формули (I) і/або (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі може знижувати вміст маркера фіброзу печінки щонайменше приблизно на 10 %, щонайменше приблизно на 20 %, щонайменше приблизно на 25 %, щонайменше приблизно на 30 %, щонайменше приблизно на 35 %, щонайменше приблизно на 40 %, щонайменше приблизно на 45 %, щонайменше приблизно на 50 %, щонайменше приблизно на 55 %, щонайменше приблизно на 60 %, щонайменше приблизно на 65 %, щонайменше приблизно на 70 %, щонайменше приблизно на 75 % або щонайменше приблизно на 80 % або більше в порівнянні зі вмістом маркера у суб'єкта, який не піддавався лікуванню, або у суб'єкта, який одержував плацебо. Способи вимірювання сироваткових маркерів відомі фахівцям у даній області техніки і включають імунологічні способи, наприклад, імуноферментальні твердофазні аналізи (ІФТА), радіоімуноаналізи і т.п., із застосуванням антитіл, специфічних для конкретного сироваткового маркера. Необмежуючий список прикладів маркерів включає вимірювання вмістів сироваткових аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтранспептидази (ГГТ) і загального білірубину (TBIL) за допомогою відомих способів. У цілому, вміст АЛТ менш, ніж 45 МО/л (міжнародних одиниць/літр), АСТ в діапазоні 10-34 МО/л, ЛФ в діапазоні 44-147 МО/л, ГГТ в діапазоні 0-51 МО/л, TBIL в діапазоні 0,3-1,9 мг/дл вважається нормальним. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки Формули (I) і/або (Ia) являє собою кількість, ефективну для зниження вмістів АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ і/або TBIL до вмістів, що вважаються нормальними.

[0162] Суб'єкти з клінічно діагностованою інфекцією ВГС включають суб'єктів "із вперше діагностованим захворюванням" (наприклад, суб'єкти, що раніше не піддавалися лікуванню ВГС, особливо ті, хто раніше не проходив лікування на основі ІФН-альфа і/або рибавіріну) та осіб, що пройшли раніше неефективне лікування ВГС (суб'єкти з "неефективним лікуванням"). Суб'єкти з неефективним лікуванням включають суб'єктів "без відповіді" (тобто суб'єктів, у яких титр ВГС у результаті попереднього лікування ВГС не знизився в значній або достатній мірі ( $\leq 0,5$  порядку МО/мл), наприклад, у результаті попередньої ІФН-альфа монотерапії, попередньої комбінованої терапії на основі ІФН-альфа і рибавіріну або попередньої комбінованої терапії на основі пегільованого ІФН-альфа і рибавіріну); і "суб'єктів із рецидивом захворювання" (тобто суб'єктів, які раніше пройшли лікування ВГС, наприклад, піддавалися попередній ІФН-альфа монотерапії, попередній комбінованій терапії на основі ІФН-альфа і рибавіріну або попередній комбінованій терапії на основі пегільованого ІФН-альфа і рибавіріну, в результаті яких титр ВГС знизився, але згодом збільшився).

[0163] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту з неефективним лікуванням, що страждає на ВГС. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити безвідповідному суб'єкту, страждаючому від ВГС. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту з рецидивом захворювання, страждаючому від ВГС.

[0164] З часом інфекційні агенти можуть розвинути резистентність до одного або більше терапевтичних агентів. Згідно з даним описом термін "резистентність" відноситься до вірусного штаму, який проявляє затриману, зменшену і/або нульову відповідь на терапевтичний(і) агент(и). Наприклад, після лікування з антивірусним агентом вірусне навантаження суб'єкта, інфікованого резистентним вірусом, може знижуватися в меншій мірі в порівнянні зі зниженням вірусного навантаження у суб'єкта, інфікованого нерезистентним штамом. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту, інфікованому ВГС штамом, який є резистентним до одного або більше різних анти-ВГС агентів. У деяких варіантах реалізації розвиток резистентності ВГС штамів затримується, якщо пацієнти піддаються лікуванню сполукою Формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, у порівнянні з розвитком резистентності ВГС штамів до інших ВГС лікарських засобів.

[0165] У деяких варіантах реалізації ефективну кількість сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі можна вводити суб'єкту, для якого протипоказані інші анти-ВГС лікарські засоби. Наприклад, введення пегільованого інтерферону-альфа в поєднанні з рибавірином протипоказано суб'єктам із гемоглобінопатіями (наприклад, великою таласемією, серповидноклітинною анемією) та іншим суб'єктам із підвищеним ризиком розвитку гематологічних побічних ефектів при поточному лікуванні. У деяких варіантах реалізації сполуку

Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту з підвищеною чутливістю до інтерферону або рибавіріну.

[0166] У деяких суб'єктів, що піддаються лікуванню ВГС, відбувається повторне підвищення вірусного навантаження. Згідно з даним описом термін "повторне підвищення вірусного навантаження" відноситься до стійкого  $\geq 0,5$  порядку МО/мл збільшення вірусного навантаження вищого від найнижчого рівня до кінця лікування, де найнижчий рівень являє собою  $\geq 0,5$  порядку МО/мл зниження відносно початкового рівня. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) чи її фармацевтично прийнятна сіль може бути введена суб'єкту з повторним підвищенням вірусного навантаження або може запобігати такому повторному підвищенню вірусного навантаження в разі застосування при лікуванні суб'єкта.

[0167] Стандартне лікування ВГС пов'язане з декількома побічними ефектами (небажаними явищами). У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) (у тому числі сполука Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть знижувати кількість і/або тяжкість побічних ефектів, які можна спостерігати у пацієнтів із ВГС, що піддаються лікуванню рибавірином та пегільованим інтерфероном відповідно до стандартного лікування. Приклади побічних ефектів включають, але не обмежуються ними, лихоманку, нездужання, тахікардію, озноб, головний біль, артралгію, міалгію, слабкість, апатію, втрату апетиту, нудоту, блювоту, когнітивні зміни, астеною, сонливість, відсутність ініціативи, дратівливість, сплутаність свідомості, депресію, тяжку депресію, суїцидальні думки, анемію, низький вміст білих кров'яних клітин і стоншення волосся. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту, для якого припинено лікування ВГС через один або більше небажаних ефектів або побічних ефектів, пов'язаних із одним або декількома іншими ВГС агентами.

[0168] У Таблиці 5 представлені деякі варіанти реалізації сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в порівнянні зі стандартним лікуванням. Приклади включають наведене нижче: у деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призводять до кількості суб'єктів без відповіді на 10 % меншої, ніж кількість суб'єктів без відповіді, які отримують стандартне лікування; в деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призводять до кількості побічних ефектів на від приблизно 10 % до приблизно 30 % меншої, ніж кількість побічних ефектів у суб'єкта, що одержує стандартне лікування; і в деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призводять до тяжкості побічного ефекту (наприклад, одного з описаних у даній заявці) на 25 % меншої в порівнянні з тяжкістю аналогічного побічного ефекту у суб'єкта, що одержує стандартне лікування. Способи кількісної оцінки тяжкості побічного ефекту відомі фахівцям у даній області техніки.

Таблиця 5

Відсоток суб'єктів без відповіді	Відсоток суб'єктів із рецидивом захворювання	Відсоток резистентності	Відсоток повторного підвищення вірусного навантаження	Кількість побічних ефектів	Тяжкість побічних ефектів
10 % менше	10 % менше	10 % менше	10 % менше	10 % менше	10 % менше
25 % менше	25 % менше	25 % менше	25 % менше	25 % менше	25 % менше
40 % менше	40 % менше	40 % менше	40 % менше	40 % менше	40 % менше
50 % менше	50 % менше	50 % менше	50 % менше	50 % менше	50 % менше
60 % менше	60 % менше	60 % менше	60 % менше	60 % менше	60 % менше
70 % менше	70 % менше	70 % менше	70 % менше	70 % менше	70 % менше
80 % менше	80 % менше	80 % менше	80 % менше	80 % менше	80 % менше
90 % менше	90 % менше	90 % менше	90 % менше	90 % менше	90 % менше
від приблизно 10 % до приблизно 30 % менше	від приблизно 10 % до приблизно 30 % менше	від приблизно 10 % до приблизно 30 % менше	від приблизно 10 % до приблизно 30 % менше	від приблизно 10 % до приблизно 30 % менше	від приблизно 10 % до приблизно 30 % менше

від приблизно 20 % до приблизно 50 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 50 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 50 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 50 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 50 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 50 % менше
від приблизно 30 % до приблизно 70 % менше	від приблизно 30 % до приблизно 70 % менше	від приблизно 30 % до приблизно 70 % менше	від приблизно 30 % до приблизно 70 % менше	від приблизно 30 % до приблизно 70 % менше	від приблизно 30 % до приблизно 70 % менше
від приблизно 20 % до приблизно 80 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 80 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 80 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 80 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 80 % менше	від приблизно 20 % до приблизно 80 % менше

[0169] Інші варіанти реалізації, описані в даній заявці, відносяться до способу полегшення або лікування паразитарного захворювання, який може включати введення суб'єкту, що страждає на паразитарне захворювання, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук згідно з даним описом (наприклад, сполук Формул (I) і/або (Iα)) або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук згідно з даним описом. У одному з варіантів реалізації паразитарне захворювання може являти собою хворобу Чагаса.

[0170] Згідно з даним описом термін "суб'єкт" відноситься до тварини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Термін "тварина" включає холодно-та теплокровних хребетних і безхребетних тварин, наприклад, риб, молюсків, рептилій і, зокрема, ссавців. Термін "ссавці" включає, без обмеження, мишей, пацюків, кроликів, морських свинок, собак, кішок, овець, кіз, корів, коней, приматів, наприклад, мавп, шимпанзе і людиноподібних мавп, і зокрема людину. У деяких варіантах реалізації суб'єктом є людина.

[0171] Згідно з даним описом терміни "вилікування", "лікування", "терапевтичний" або "терапія" необов'язково означають підсумкове лікування або усунення захворювання чи стану. Будь-яке пом'якшення будь-яких небажаних ознак або симптомів захворювання чи стану певною мірою можна вважати лікуванням і/або терапією. Більше того, лікування може включати дії, які можуть призводити до погіршення загального самопочуття або зовнішнього вигляду пацієнта.

[0172] Термін "терапевтично ефективна кількість" застосовується для позначення кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну відповідь. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки може являти собою кількість, необхідну для запобігання, пом'якшення чи полегшення симптомів захворювання або продовження виживання суб'єкта, що піддається лікуванню. Зазначена відповідь може відбуватися в тканині, системі, тварині або людині та включає пом'якшення ознак або симптомів захворювання суб'єкта, що піддається лікуванню. Визначення терапевтично ефективної кількості знаходиться в компетенції фахівців у даній області техніки з урахуванням опису згідно з даною заявкою. Визначення терапевтично ефективної кількості сполук згідно з даним описом є необхідним, оскільки доза залежить від способу введення, виду тварини, в тому числі людини, що піддається лікуванню, і фізичних характеристик конкретної випробуваної тварини. Дозу можна адаптувати для досягнення бажаного ефекту, але вона залежатиме від таких факторів, як вага, дієта, сумісного лікарського лікування та інших факторів, які є зрозумілими фахівцям у області медицини.

[0173] Фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що підходящу для застосування *in vivo* лікарську форму для введення і конкретний спосіб введення можна варіювати в залежності від віку, ваги, тяжкості захворювання та типу ссавця, що піддається лікуванню, конкретних застосовуваних сполук і конкретних цілей, для яких застосовують зазначені сполуки. Визначення ефективних рівнів дозування, необхідних для досягнення бажаного результату, може бути здійснене фахівцем у даній області техніки за допомогою звичайних способів, наприклад, клінічних випробувань на людині або *in vitro* досліджень.

[0174] Дозування може змінюватись у широких межах у залежності від бажаних ефектів і терапевтичних показань. Крім того, дозування можна визначати і розраховувати з урахуванням площі поверхні тіла пацієнта. Хоча точне дозування визначають у залежності від конкретного лікарського засобу, в більшості випадків можна робити деякі узагальнення стосовно дозування.

Добовий режим дозування для дорослої людини може становити, наприклад, для перорального дозування від 0,01 мг до 3000 мг кожного активного інгредієнта, переважно від 1 мг до 700 мг, наприклад від 5 до 200 мг. У залежності від суб'єкта дозування можна здійснювати одноразово або у вигляді серій із двох або більше прийомів протягом одного або більше днів. У деяких варіантах реалізації сполуки вводять протягом терміну безперервної терапії, наприклад, протягом тижня чи більше або протягом місяців чи років. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити рідше в порівнянні з частотою введення агента при стандартному лікуванні. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити один раз на день. Наприклад, сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити один раз на день суб'єкту, що страждає від інфекції ВГС. У деяких варіантах реалізації загальний час режиму лікування сполукою Формули (I) (у тому числі сполукою Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятною сіллю може бути меншим у порівнянні з загальним часом режиму лікування при стандартному лікуванні.

[0175] У випадках, коли встановлені дозування сполук для людей принаймні для деяких станів, можна застосовувати ті ж дозування або дозування, які становлять від приблизно 0,1 % до 500 %, більш переважно від приблизно 25 % до 250 % встановленого дозування для людей. Якщо дозування для людей не встановлені, наприклад, у випадку зі знову відкритими фармацевтичними композиціями, підходяще дозування для людини можна визначити з ED<sub>50</sub> або ID<sub>50</sub> значень або інших відповідних значень, одержуваних у результаті *in vitro* або *in vivo* досліджень, з урахуванням досліджень токсичності та досліджень ефективності у тварин.

[0176] У разі введення фармацевтично прийнятої солі, дозування можна розраховувати в перерахунку на вільну основу. Фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що в конкретних ситуаціях може виявитися необхідним вводити сполуки, описані в даній заявці, у кількостях, що перевищують або навіть набагато перевищують вище визначені переважні діапазони дозування для ефективного та інтенсивного лікування особливо динамічних захворювань та інфекцій.

[0177] Кількість та інтервал дозування можна індивідуально коригувати для забезпечення вмістів активного компонента в плазмі, які є достатніми для підтримання регулюючих ефектів, або мінімальної ефективної концентрації (МЕК). МЕК варіюється для кожної сполуки, але може бути оцінена на основі даних, отриманих *in vitro*. Дозування, необхідні для досягнення МЕК, залежать від індивідуальних характеристик і способу введення. Однак для визначення концентрацій у плазмі, можна застосовувати ВЕРХ аналізу або біоаналізи. Інтервали дозування також можна визначати за допомогою значення МЕК. Композиції слід вводити відповідно до режиму, який дозволяє підтримувати вміст у плазмі, вищий за МЕК на 10 – 90 %, переважно на 30 – 90 % і найбільш переважно на 50 – 90 %. У випадках місцевого введення або селективного поглинання, ефективна місцева концентрація лікарського засобу може бути не пов'язаною з концентрацією в плазмі.

[0178] Слід зазначити, що лікареві зрозуміло, як і коли припинити, призупинити або відрегулювати введення з урахуванням токсичності, а також дисфункцій органів. І навпаки, лікареві також відомо, як відрегулювати лікування для досягнення більш високих вмістів, якщо клінічна відповідь виявляється недостатньою (виключаючи токсичність). Величина введеного дозування при лікуванні конкретного розладу змінюється в залежності від тяжкості стану, що піддається лікуванню, і способу введення. Наприклад, тяжкість стану можна частково оцінити за допомогою стандартних прогностичних способів оцінки. Крім того, дозування і, можливо, частота дозування змінюються також у залежності від віку, маси тіла і відповіді індивідуального пацієнта. Способи, аналогічні вищевикладеним, можна застосовувати у ветеринарній медицині.

[0179] Сполуки згідно з даним описом можна оцінювати на ефективність і токсичність за допомогою відомих способів. Наприклад, токсичність конкретної сполуки або підгрупи сполук з певними загальними хімічними фрагментами можна встановлювати за допомогою визначення *in vitro* токсичності стосовно клітинної лінії, наприклад, клітинної лінії ссавця і переважно людини. Результати зазначених досліджень часто дозволяють передбачати токсичність у тварин, наприклад, ссавців або, зокрема, людини. Альтернативно, токсичність конкретних сполук у тваринних моделях, наприклад, мишей, пацюків, кроликів або мавп, можна визначати за допомогою відомих способів. Ефективність конкретної сполуки можна встановлювати за допомогою декількох загальновизнаних способів, таких як *in vitro* способи, тваринні моделі або клінічні випробування на людині. При виборі моделі для визначення ефективності фахівцеві у даній галузі може керуватися існуючим рівнем техніки вибору відповідної моделі, дозування, способу введення і/або режиму.

Види комбінованої терапії

[0180] У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в даній заявці, наприклад, сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або їх фармацевтично прийнятні солі, або фармацевтичні композиції, які містять сполуки згідно з даним описом, можна застосовувати в поєднанні з одним або більше додатковими агентами. Приклади додаткових агентів, які можна застосовувати в поєднанні зі сполукою Формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, або фармацевтичною композицією, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, включають, але не обмежуються ними, агенти, які в даний час застосовують у звичайних стандартах лікування ВГС, інгібітори протеази ВГС, інгібітори полімерази ВГС, інгібітори NS5A, інші противірусні сполуки, сполуки Формули (AA) (у тому числі моно-, ди- і/або трифосфати Формули (AA), фармацевтично прийнятні солі і фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфати або фармацевтично прийнятні солі перерахованих вище сполук), сполуки Формули (BB) (у тому числі фармацевтично прийнятні солі і фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули (BB), або її фармацевтично прийнятні солі), сполуки Формули (DD) (у тому числі фармацевтично прийнятні солі і фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули (DD), або її фармацевтично прийнятні солі) і/або їх комбінації. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати з одним, двома, трьома або більше додатковими агентами, описаними в даній заявці. Необмежуючий список прикладів комбінацій сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, наведений у Таблицях A, B, C і D.

[0181] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні з агентом(ами), застосовуваним(и) в даний час при стандартному лікуванні. Наприклад, для лікування ВГС сполуки згідно з даним описом можна застосовувати в поєднанні з Пегильованим інтерфероном-альфа-2a (торгова марка PEGASYS®) і рибавірином або з Пегильованим інтерфероном-альфа-2b (торгова марка PEG-INTRON®) і рибавірином. Також сполуки згідно з даним описом можна застосовувати в поєднанні з осельтамівіром (TAMIFLU®) або занамівіром (RELENZA®) при лікуванні грипу.

[0182] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати замість агента, що застосовується в даний час при стандартному лікуванні. Наприклад, для лікування ВГС сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати замість рибавіріну.

[0183] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні з інтерфероном, наприклад, пегильованим інтерфероном. Приклади відповідних інтерферонів включають, але не обмежуються ними, Пегильований інтерферон-альфа-2a (торгова марка PEGASYS®), Пегильований інтерферон-альфа-2b (торгова марка PEG-INTRON®), інтерферон АЛЬФАКОН-1 (торгова марка INFERGEN®), пегильований інтерферон лямбда і/або їх комбінацію.

[0184] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні з інгібітором протеази ВГС. Необмежуючий список прикладів інгібіторів протеази ВГС включає наступні: VX-950 (TELAPREVIR®), MK-5172, ABT-450, BILN-2061, BI-201335, BMS-650032, SCH 503034 (BOCEPREVIR®), GS-9256, GS-9451, IDX-320, ACH-1625, ACH-2684, TMC-435, ITMN-191 (DANOPREVIR®) і/або їх комбінацію. Необмежуючий список прикладів інгібіторів протеази ВГС включає сполуки під номерами 1001-1014 на Фігурі 2.

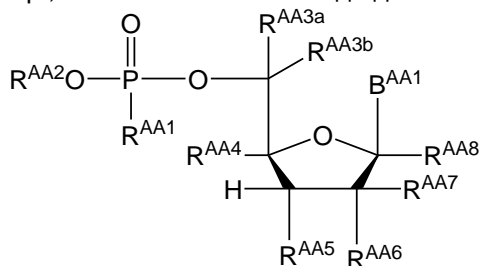
[0185] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні з інгібітором полімерази ВГС. У деяких варіантах реалізації інгібітор полімерази ВГС може являти собою нуклеозидний інгібітор. Приклади відповідних нуклеозидних інгібіторів включають, але не обмежуються ними, RG7128, PSI-7851, PSI-7977, INX-184, PSI-352938, PSI-661, 4'-азидоуридин (у тому числі відомі пролікарські засоби 4'-азидоуридину), GS-6620, IDX-184 і TMC649128 і/або їх комбінації. Необмежуючий список прикладів нуклеозидних інгібіторів включає сполуки під номерами 2001-2010 на Фігурі 3. Приклади відповідних ненуклеозидних інгібіторів включають, але не

обмежуються ними, ABT-333, ANA-598, VX-222, BGC-796, BI-207127, GS-9190, PF-00868554 (FILIBUVIR®), VX-497 і/або їх комбінації. Необмежуючий список прикладів нуклеозидних інгібіторів включає сполуки під номерами 3001-3008 на Фігурі 4.

[0186] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні з інгібітором NS5A. Необмежуючий список прикладів інгібіторів NS5A включає BMS-790052, PPI-461, ACH-2928, GS-5885, BMS-824393 і/або їх комбінації. Необмежуючий список прикладів інгібіторів NS5A включає сполуки під номерами 4001-4005 на Фігурі 5.

[0187] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні з іншими протівірусними сполуками. Приклади інших протівірусних сполук включають, але не обмежуються ними, Debio-025, MIR-122 і/або їх комбінації. Необмежуючий список прикладів інших протівірусних сполук включає сполуки під номерами 5001-5002 на Фігурі 6.

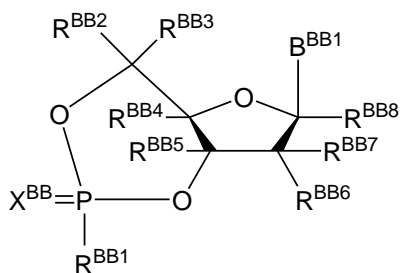
[0188] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні зі сполукою Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфатами або фармацевтично прийнятними солями перерахованих вище сполук, або фармацевтичною композицією, яка містить сполуку Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфати або фармацевтично прийнятні солі перерахованих вище сполук (дивись попередні заявки на патент США № 61/385425, подану 22 вересня 2010 р., і 61/426467, подану 22 грудня 2010 р., зміст яких включений до даної заявки в усій повноті за допомогою посилання):



Формула (AA),

де  $B^{AA1}$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу з захищеною аміногрупою;  $R^{AA1}$  може являти собою можливо заміщену амінокислоту, приєднану через  $-N$ , і можливо заміщену складноефірну похідну амінокислоти, яка приєднується через  $-N$ ;  $R^{AA2}$  може бути вибраний із можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу і можливо заміщеного гетероциклілу;  $R^{AA3a}$  і  $R^{AA3b}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  галогеналкілу і арил( $C_{1-6}$  алкілу), за умови, що щонайменше один із  $R^{AA3a}$  і  $R^{AA3b}$  не є воднем; або  $R^{AA3a}$  і  $R^{AA3b}$  можуть сумісно утворювати групу, вибрану з можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкенілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$  арилу і можливо заміщеного  $C_{3-6}$  гетероарилу;  $R^{AA4}$  може являти собою водень;  $R^{AA5}$  може бути вибраний із водню,  $-OR^{AA9}$  і  $-OC(=O)R^{AA10}$ ,  $R^{AA6}$  може бути вибраний із водню, галогену,  $-OR^{AA11}$  і  $-OC(=O)R^{AA12}$ , або  $R^{AA5}$  і  $R^{AA6}$  обидва можуть являти собою атоми кисню і бути з'єднані один із одним карбонільною групою;  $R^{AA7}$  може бути вибраний із водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{AA13}$  і  $-OC(=O)R^{AA14}$ ,  $R^{AA8}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл;  $R^{AA9}$ ,  $R^{AA11}$  і  $R^{AA13}$  можуть бути незалежно вибрані з водню і можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу; і  $R^{AA10}$ ,  $R^{AA12}$  і  $R^{AA14}$  можуть бути незалежно вибрані з можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу і можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу. Необмежуючий список прикладів сполук Формули (AA) та їх фосфатів включає сполуки під номерами 7000-7077 на фігурі 8A-8I. У деяких варіантах реалізації Формула (AA) не може являти собою сполуку 7044, 7045, 7046, 7047, 7048, 7049, 7050, 7072, 7073, 7074, 7075, 7076 або 7077.

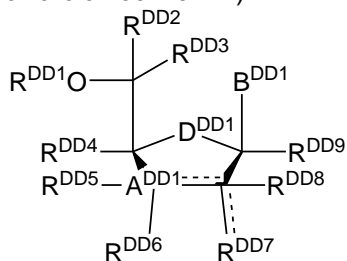
[0189] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні зі сполукою Формули (BB) або її фармацевтично прийнятною сіллю, або фармацевтичною композицією, яка містить сполуку Формули (BB) чи її фармацевтично прийнятну сіль (дивись попередню заявку на патент США № 61/426471, подану 22 грудня 2010 р., зміст якої включений до даної заявки в усій повноті за допомогою посилання):



Формула (BB),

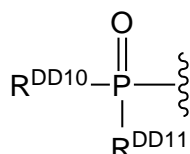
де  $B^{BB1}$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу з захищеною аміногрупою;  $X^{BB}$  може являти собою O (кисень) або S (сірки);  $R^{BB1}$  може бути вибраний із  $-Z^{BB}-R^{BB9}$ , можливо заміщеної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ , і можливо заміщеної складноєфірної похідної амінокислоти, що приєднується через  $-N$ ;  $Z^{BB}$  може бути вибраний із O (кисню), S (сірки) і N( $R^{BB10}$ );  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  галогеналкілу і можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$  алкілу); або  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  можуть сумісно утворювати групу, вибрану з  
 10 можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкенілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$  арилу і можливо заміщеного  $C_{3-6}$  гетероарилу;  $R^{BB4}$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і можливо заміщеного алкенілу;  $R^{BB5}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл;  $R^{BB6}$  може бути вибраний із водню, галогену,  
 15 азидо, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{BB11}$  і  $-OC(=O)R^{BB12}$ ;  $R^{BB7}$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{BB13}$  і  $-OC(=O)R^{BB14}$ ;  $R^{BB8}$  може бути вибраний із водню, галогену, азидо, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^{BB15}$  і  $-OC(=O)R^{BB16}$ ;  $R^{BB9}$  може бути вибраний із можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкенілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$  алкілу), можливо заміщеного гетероарил( $C_{1-6}$  алкілу) і можливо заміщеного гетероцикліл( $C_{1-6}$  алкілу);  $R^{BB10}$  може бути вибраний із водню, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкенілу,  
 25 можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$  алкілу), можливо заміщеного гетероарил( $C_{1-6}$  алкілу) і можливо заміщеного гетероцикліл( $C_{1-6}$  алкілу);  $R^{BB11}$ ,  $R^{BB13}$  і  $R^{BB15}$  можна незалежно вибирати з водню або можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу; і  $R^{BB12}$ ,  $R^{BB14}$  і  $R^{BB16}$  можуть незалежно являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл або можливо заміщений  $C_{3-6}$  циклоалкіл. У деяких  
 30 варіантах реалізації щонайменше один із  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  не є воднем. Необмежувачий список прикладів сполук Формули (BB) включає сполуки під номерами 8000-8012 на фігурі 9A-9B.

[0190] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати в поєднанні зі сполукою Формули (DD) або її фармацевтично прийнятною сіллю, або фармацевтичною композицією, яка містить сполуку Формули (DD) чи її фармацевтично прийнятну сіль (див. опубліковану заявку на патент США № 2010-0249068, подану 19 березня 2010 р., зміст якої включений до даної заявки в усій повноті за допомогою посилання):

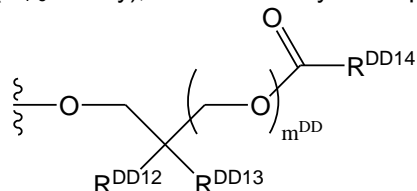


Формула (DD),

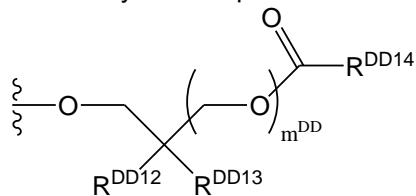
де кожен  $-----$  може незалежно являти собою подвійний або одинарний зв'язок;  $A^{DD1}$  може бути вибраний із C (вуглецю), O (кисню) і S (сірки);  $B^{DD1}$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або її похідну;  $D^{DD1}$  може бути вибраний із  $C=CH_2$ ,  $CH_2$ , O (кисню), S (сірки),  $CHF$  і  $CF_2$ ;  $R^{DD1}$  може являти собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений аралкіл, диалкіламіноалкілен, алкіл- $C(=O)-$ , арил- $C(=O)-$ , алкоксиалкіл- $C(=O)-$ , арилоксиалкіл- $C(=O)-$ , алкілсульфоніл,  
 45



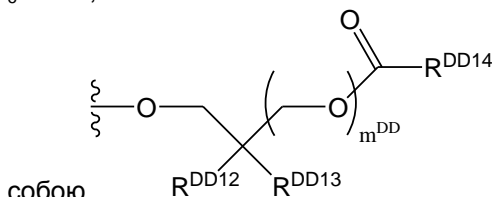
- арилсульфоніл, аралкілсульфоніл,  $R^{DD2}$  і  $R^{DD3}$ , амінокислоту, що приєднується через  $-O-$ , дифосфат, трифосфат або їх похідні;  $R^{DD2}$  і  $R^{DD3}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і можливо заміщеного  $C_{1-6}$  галогеналкілу, за умови, що щонайменше один із  $R^{DD2}$  і  $R^{DD3}$  не може бути воднем; або  $R^{DD2}$  і  $R^{DD3}$  можуть сумісно утворювати групу, вибрану з  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкенілу,  $C_{3-6}$  арилу і  $C_{3-6}$  гетероарилу;  $R^{DD4}$  і  $R^{DD9}$  можна незалежно вибирати з водню, галогену,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{DDa1}$ ,  $NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-OR^{DDa1}$ ,  $-SR^{DDa1}$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{DDc1})$ ,  $-NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$ ,  $-S-SR^{DDa1}$ ,  $-C(=O)R^{DDa1}$ ,  $-C(=O)OR^{DDa1}$ ,  $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-O-C(=O)R^{DDa1}$ ,  $-O-C(=O)OR^{DDa1}$ ,  $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-S(=O)R^{DDa1}$ ,  $S(=O)_2R^{DDa1}$ ,  $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ , можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного аралкілу і амінокислоти, що приєднується через  $-O-$ ;  $R^{DD5}$ ,  $R^{DD6}$  і  $R^{DD7}$  можуть бути незалежно відсутніми або бути обраними з водню, галогену,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{DDa1}$ ,  $NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-OR^{DDa1}$ ,  $-SR^{DDa1}$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{DDc1})$ ,  $-NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$ ,  $-S-SR^{DDa1}$ ,  $-C(=O)R^{DDa1}$ ,  $-C(=O)OR^{DDa1}$ ,  $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-O-C(=O)R^{DDa1}$ ,  $-O-C(=O)OR^{DDa1}$ ,  $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-S(=O)R^{DDa1}$ ,  $S(=O)_2R^{DDa1}$ ,  $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ , можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного аралкілу і амінокислоти, що приєднується через  $-O-$ ; або  $R^{DD6}$  і  $R^{DD7}$  сумісно утворюють  $-O-C(=O)-O-$ ;  $R^{DD8}$  можуть бути відсутніми або бути обраними з групи, що складається з водню, галогену,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{DDa1}$ ,  $NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-OR^{DDa1}$ ,  $-SR^{DDa1}$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{DDc1})$ ,  $-NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$ ,  $-S-SR^{DDa1}$ ,  $-C(=O)R^{DDa1}$ ,  $-C(=O)OR^{DDa1}$ ,  $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-O-C(=O)R^{DDa1}$ ,  $-O-C(=O)OR^{DDa1}$ ,  $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-S(=O)R^{DDa1}$ ,  $S(=O)_2R^{DDa1}$ ,  $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ ,  $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ , можливо заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, можливо заміщеного галогеналкілу, можливо заміщеного гідроксиалкілу і амінокислоти, що приєднується через  $-O-$ , або коли зв'язок з  $R^{DD7}$ , позначений  $-----$ , являє собою подвійний зв'язок,  $R^{DD7}$  являє собою  $C_{2-6}$  алкіліден і  $R^{DD8}$  відсутній;  $R^{DDa1}$ ,  $R^{DDb1}$  і  $R^{DDc1}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного аралкілу і можливо заміщеного гетероарил( $C_{1-6}$  алкілу);  $R^{DD10}$  може бути вибраний із



$O^-$ ,  $-OH$ , можливо заміщеного арилокси або арил- $O-$ , алкіл- $(=O)-O-CH_2-O-$ , алкіл- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$  і амінокислоти, що приєднується через  $-N-$ ;  $R^{DD11}$  може бути вибраний із  $O^-$ ,  $-OH$ , можливо заміщеного арилокси або арил- $O-$ ,



- амінокислоти, що приєднується через  $-N-$ ; кожен  $R^{DD12}$  і кожен  $R^{DD13}$  може незалежно бути  $-C\equiv N$  або можливо заміщеним замісником, вибраним із  $C_{1-8}$  органілкарбонілу,  $C_{1-8}$  алкоксикарбонілу і  $C_{1-8}$  органіламінокарбонілу; кожен  $R^{DD14}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-6}$ -алкіл; кожен  $m^{DD}$  може незалежно дорівнювати 1 або 2 і, якщо  $R^{DD10}$ ,  $R^{DD11}$  являють



собою  $R^{DD12}$ ,  $R^{DD13}$ ,  $R^{DD14}$  і кожен  $m^{DD}$ , кожен  $R^{DD12}$ , кожен  $R^{DD13}$ , кожен  $R^{DD14}$  і кожен  $m^{DD}$

можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах реалізації  $R^{DD8}$  може являти собою галоген,  $-OR^{DDa1}$ , можливо заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, можливо заміщений  $C_{2-6}$  алкеніл, можливо заміщений  $C_{2-6}$  алкініл і можливо заміщений  $C_{1-6}$  галогеналкіл.

[0191] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способу полегшення або лікування вірусної інфекції, який може включати приведення клітини, інфікованої вірусною інфекцією, в контакт з терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше агентами, вибраними з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату, сполуки Формули (BB) і сполуки Формули (DD) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

[0192] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способу полегшення або лікування вірусної інфекції, який може включати введення суб'єкту, що страждає на вірусну інфекцію, терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше агентами, вибраними з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату, сполуки Формули (BB) і сполуки Формули (DD) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

[0193] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способу інгібування реплікації вірусу, який може включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше агентами, вибраними з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (AA), її моно-, ди- і/або трифосфату, сполуки Формули (BB) і сполуки Формули (DD) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

[0194] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способу полегшення або лікування вірусної інфекції, який може включати приведення клітини, інфікованої вірусною інфекцією, в контакт із терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше агентами, вибраними з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (AA), сполуки Формули (BB) і сполуки Формули (DD) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

[0195] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способу полегшення або лікування вірусної інфекції, який може включати введення суб'єкту, що страждає на вірусну інфекцію, терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше агентами, вибраними з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (AA), сполуки Формули (BB) і сполуки Формули (DD) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

[0196] Деякі варіанти реалізації згідно з даним описом відносяться до способу інгібування реплікації вірусу, який може включати приведення клітини, інфікованої вірусом, в контакт із терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I) (у тому числі сполуки Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше агентами, вибраними з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (AA), сполуки Формули (BB) і сполуки Формули (DD) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

[0197] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити з одним або більше додатковими агентами в одній фармацевтичній композиції. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити з одним або більше додатковими агентами у вигляді двох або більше окремих фармацевтичних композицій. Наприклад, сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити в одній фармацевтичній композиції, і щонайменше один із додаткових агентів можна вводити в другій фармацевтичній композиції. Якщо застосовують щонайменше два додаткові агенти, один або більше додаткових агентів можуть міститися в першій фармацевтичній композиції, яка містить сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше один із інших додаткових агентів може міститися в другій фармацевтичній композиції.

[0198] Кількість(кількості) дозування і режим(и) дозування застосовуваної сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, і одного або більше агентів знаходяться в компетенції фахівців у даній області техніки. Наприклад, при проведенні стандартного лікування з застосуванням прийнятих у даній області кількостей дозування і схем дозування сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, можна вводити на додаток до терапії або замість одного з агентів комбінованої терапії з застосуванням ефективних кількостей і схем дозування, описаних у даній заявці.

[0199] Порядок введення сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з одним або більше додатковими агентами можна варіювати. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити до всіх додаткових агентів. У інших варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити щонайменше до одного додаткового агента. У інших варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити одночасно з одним або більше додатковим(и) агентом(ами). У інших варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити після введення щонайменше одного додаткового агента. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (I) (у тому числі сполуку Формули (Ia)) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити після введення всіх додаткових агентів.

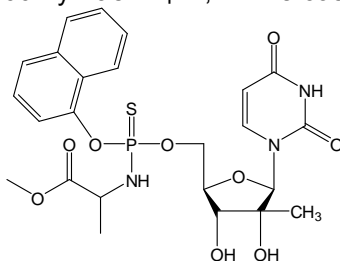
[0200] У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) може призводити до адитивного ефекту. У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) може призводити до синергетичного ефекту. У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) може призводити до сильного синергетичного ефекту. У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) не є антагоністичною.

[0201] Згідно з даним описом термін "антагоністичний" означає, що активність комбінації сполук менша в порівнянні з сумою активностей сполук у комбінації, коли активність кожної сполуки визначається індивідуально (тобто як одна сполука). Згідно з даним описом термін "синергетичний ефект" означає, що активність комбінації сполук більша, ніж сума індивідуальних активностей сполук у комбінації, коли активність кожної сполуки визначається індивідуально. Згідно з даним описом термін "адитивний ефект" означає, що активність комбінації сполук приблизно дорівнює сумі індивідуальних активностей сполук у комбінації, коли активність кожної сполуки визначається індивідуально.

[0202] Потенційна перевага застосування сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) може являти собою зниження необхідних кількостей однієї або більше сполук з фігур 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятних солей і проліків), які є ефективними при лікуванні захворювання згідно з даним описом (наприклад, ВГС), у порівнянні з кількістю, необхідною для досягнення аналогічного терапевтичного результату в ситуації, коли одну або більше сполук, представлених на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятні солі і проліки), вводять без сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, кількість сполуки на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі її фармацевтично прийнятної солі і проліків) може бути меншою в порівнянні з кількістю сполуки на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі її фармацевтично прийнятної солі і проліків), необхідної для досягнення аналогічного зниження вірусного навантаження при введенні у вигляді монотерапії. Іншу потенційну перевагу застосування сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на фігурі 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) являє собою той факт, що застосування двох або більше сполук з різними механізмами дії може призводити до утворення більш високого бар'єру для розвитку стійких вірусних штамів в порівнянні з бар'єром у разі введення сполуки у вигляді монотерапії.

[0203] Додаткові потенційні переваги застосування сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками) можуть включати практично повну відсутність перехресної резистентності між сполукою Формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками); різні шляхи виведення сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і одного або більше додаткового(их) агента(ів) на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятних солей і проліків); практично повну відсутність перекривних профілів токсичності між сполукою Формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками); практично повну відсутність значного впливу на цитохром P450; і/або практично повну відсутність фармакокінетичних взаємодій між сполукою Формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і одним або більше додатковим(и) агентом(ами) на Фігурах 2-6 і 8-10 (у тому числі їх фармацевтично прийнятними солями і проліками).

[0204] Необмежуючий список прикладів поєднання сполук Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, представлена в даному описі, з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) представлений у Таблицях А, В, С і D. Кожна пронумерована X і Y сполука в Таблицях А, В, С і D має відповідну назву і/або структуру, які наведені на Фігурах від 2 до 10. Пронумеровані сполуки в Таблицях А, В, С і D містять фармацевтично прийнятні солі сполук і фармацевтичні композиції, що містять сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі. Наприклад, 1001 містить сполуку, яка відповідає 1001, її фармацевтично прийнятні солі і фармацевтичні композиції, які містять сполуку 1001 і/або її фармацевтично прийнятну сіль. Комбінації, представлені в Таблицях А, В, С і D, позначені формулою X:Y, яка являє собою комбінацію сполуки X зі сполукою Y. Наприклад, комбінація, позначена як 1001:6001 у Таблиці А, яка являє собою комбінацію сполуки 1001 зі сполукою 6001, в тому числі фармацевтично прийнятних солей сполуки 1001 і/або 6001 і фармацевтичних композицій, що містять сполуки 1001 і 6001 (у тому числі фармацевтичних композицій, які містять фармацевтично прийнятні солі сполуки 1001 і/або сполуки 6001). Таким чином, комбінація, позначена як 1001:6001 у Таблиці А, являє собою комбінацію Телапревіру (сполука



1001, як показано на Фігурі 2) і (сполука 6001, як показано на Фігурі 7A), в тому числі фармацевтично прийнятних солей сполуки 1001 і/або 6001 і фармацевтичних композицій, що містять сполуки 1001 і 6001 (у тому числі фармацевтичних композицій, які містять фармацевтично прийнятні солі сполуки 1001 і/або сполуки 6001). Кожну з комбінацій, представлених у Таблицях А, В, С і D, можна застосовувати з одним, двома, трьома або більше додатковими агентами, представленими в даному описі. У деяких варіантах реалізації згідно з даним описом комбінацію агентів можна застосовувати для лікування, полегшення і/або інгібування вірусу і/або вірусної інфекції, де вірус може являти собою ВГС, і вірусна інфекція може являти собою вірусну інфекцію ВГС.

Таблиця А

Приклади комбінацій сполуки X і сполуки Y

X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y
1001: 6000	1001: 6001	1001: 6002	1001: 6003	1001: 6004	1001: 6005	1001: 6006
1002: 6000	1002: 6001	1002: 6002	1002: 6003	1002: 6004	1002: 6005	1002: 6006
1003: 6000	1003: 6001	1003: 6002	1003: 6003	1003: 6004	1003: 6005	1003: 6006
1004: 6000	1004: 6001	1004: 6002	1004: 6003	1004: 6004	1004: 6005	1004: 6006
1005: 6000	1005: 6001	1005: 6002	1005: 6003	1005: 6004	1005: 6005	1005: 6006
1006: 6000	1006: 6001	1006: 6002	1006: 6003	1006: 6004	1006: 6005	1006: 6006
1007: 6000	1007: 6001	1007: 6002	1007: 6003	1007: 6004	1007: 6005	1007: 6006
1008: 6000	1008: 6001	1008: 6002	1008: 6003	1008: 6004	1008: 6005	1008: 6006
1009: 6000	1009: 6001	1009: 6002	1009: 6003	1009: 6004	1009: 6005	1009: 6006
1010: 6000	1010: 6001	1010: 6002	1010: 6003	1010: 6004	1010: 6005	1010: 6006
1011: 6000	1011: 6001	1011: 6002	1011: 6003	1011: 6004	1011: 6005	1011: 6006
1012: 6000	1012: 6001	1012: 6002	1012: 6003	1012: 6004	1012: 6005	1012: 6006
1013: 6000	1013: 6001	1013: 6002	1013: 6003	1013: 6004	1013: 6005	1013: 6006
1014: 6000	1014: 6001	1014: 6002	1014: 6003	1014: 6004	1014: 6005	1014: 6006
2001: 6000	2001: 6001	2001: 6002	2001: 6003	2001: 6004	2001: 6005	2001: 6006
2002: 6000	2002: 6001	2002: 6002	2002: 6003	2002: 6004	2002: 6005	2002: 6006
2003: 6000	2003: 6001	2003: 6002	2003: 6003	2003: 6004	2003: 6005	2003: 6006
2004: 6000	2004: 6001	2004: 6002	2004: 6003	2004: 6004	2004: 6005	2004: 6006
2005: 6000	2005: 6001	2005: 6002	2005: 6003	2005: 6004	2005: 6005	2005: 6006
2006: 6000	2006: 6001	2006: 6002	2006: 6003	2006: 6004	2006: 6005	2006: 6006
2007: 6000	2007: 6001	2007: 6002	2007: 6003	2007: 6004	2007: 6005	2007: 6006
2008: 6000	2008: 6001	2008: 6002	2008: 6003	2008: 6004	2008: 6005	2008: 6006
2009: 6000	2009: 6001	2009: 6002	2009: 6003	2009: 6004	2009: 6005	2009: 6006
2010: 6000	2010: 6001	2010: 6002	2010: 6003	2010: 6004	2010: 6005	2010: 6006
3001: 6000	3001: 6001	3001: 6002	3001: 6003	3001: 6004	3001: 6005	3001: 6006
3002: 6000	3002: 6001	3002: 6002	3002: 6003	3002: 6004	3002: 6005	3002: 6006
3003: 6000	3003: 6001	3003: 6002	3003: 6003	3003: 6004	3003: 6005	3003: 6006
3004: 6000	3004: 6001	3004: 6002	3004: 6003	3004: 6004	3004: 6005	3004: 6006
3005: 6000	3005: 6001	3005: 6002	3005: 6003	3005: 6004	3005: 6005	3005: 6006
3006: 6000	3006: 6001	3006: 6002	3006: 6003	3006: 6004	3006: 6005	3006: 6006
3007: 6000	3007: 6001	3007: 6002	3007: 6003	3007: 6004	3007: 6005	3007: 6006
3008: 6000	3008: 6001	3008: 6002	3008: 6003	3008: 6004	3008: 6005	3008: 6006
4001: 6000	4001: 6001	4001: 6002	4001: 6003	4001: 6004	4001: 6005	4001: 6006
4002: 6000	4002: 6001	4002: 6002	4002: 6003	4002: 6004	4002: 6005	4002: 6006
4003: 6000	4003: 6001	4003: 6002	4003: 6003	4003: 6004	4003: 6005	4003: 6006
4004: 6000	4004: 6001	4004: 6002	4004: 6003	4004: 6004	4004: 6005	4004: 6006
4005: 6000	4005: 6001	4005: 6002	4005: 6003	4005: 6004	4005: 6005	4005: 6006
5001: 6000	5001: 6001	5001: 6002	5001: 6003	5001: 6004	5001: 6005	5001: 6006
5002: 6000	5002: 6001	5002: 6002	5002: 6003	5002: 6004	5002: 6005	5002: 6006
1001: 6007	1001: 6008	1001: 6009	1001: 6010	1001: 6011	1001: 6012	1001: 6013
1002: 6007	1002: 6008	1002: 6009	1002: 6010	1002: 6011	1002: 6012	1002: 6013
1003: 6007	1003: 6008	1003: 6009	1003: 6010	1003: 6011	1003: 6012	1003: 6013
1004: 6007	1004: 6008	1004: 6009	1004: 6010	1004: 6011	1004: 6012	1004: 6013
1005: 6007	1005: 6008	1005: 6009	1005: 6010	1005: 6011	1005: 6012	1005: 6013
1006: 6007	1006: 6008	1006: 6009	1006: 6010	1006: 6011	1006: 6012	1006: 6013
1007: 6007	1007: 6008	1007: 6009	1007: 6010	1007: 6011	1007: 6012	1007: 6013
1008: 6007	1008: 6008	1008: 6009	1008: 6010	1008: 6011	1008: 6012	1008: 6013
1009: 6007	1009: 6008	1009: 6009	1009: 6010	1009: 6011	1009: 6012	1009: 6013
1010: 6007	1010: 6008	1010: 6009	1010: 6010	1010: 6011	1010: 6012	1010: 6013
1011: 6007	1011: 6008	1011: 6009	1011: 6010	1011: 6011	1011: 6012	1011: 6013
1012: 6007	1012: 6008	1012: 6009	1012: 6010	1012: 6011	1012: 6012	1012: 6013
1013: 6007	1013: 6008	1013: 6009	1013: 6010	1013: 6011	1013: 6012	1013: 6013
1014: 6007	1014: 6008	1014: 6009	1014: 6010	1014: 6011	1014: 6012	1014: 6013
2001: 6007	2001: 6008	2001: 6009	2001: 6010	2001: 6011	2001: 6012	2001: 6013

2002: 6007	2002: 6008	2002: 6009	2002: 6010	2002: 6011	2002: 6012	2002: 6013
2003: 6007	2003: 6008	2003: 6009	2003: 6010	2003: 6011	2003: 6012	2003: 6013
2004: 6007	2004: 6008	2004: 6009	2004: 6010	2004: 6011	2004: 6012	2004: 6013
2005: 6007	2005: 6008	2005: 6009	2005: 6010	2005: 6011	2005: 6012	2005: 6013
2006: 6007	2006: 6008	2006: 6009	2006: 6010	2006: 6011	2006: 6012	2006: 6013
2007: 6007	2007: 6008	2007: 6009	2007: 6010	2007: 6011	2007: 6012	2007: 6013
2008: 6007	2008: 6008	2008: 6009	2008: 6010	2008: 6011	2008: 6012	2008: 6013
2009: 6007	2009: 6008	2009: 6009	2009: 6010	2009: 6011	2009: 6012	2009: 6013
2010: 6007	2010: 6008	2010: 6009	2010: 6010	2010: 6011	2010: 6012	2010: 6013
3001: 6007	3001: 6008	3001: 6009	3001: 6010	3001: 6011	3001: 6012	3001: 6013
3002: 6007	3002: 6008	3002: 6009	3002: 6010	3002: 6011	3002: 6012	3002: 6013
3003: 6007	3003: 6008	3003: 6009	3003: 6010	3003: 6011	3003: 6012	3003: 6013
3004: 6007	3004: 6008	3004: 6009	3004: 6010	3004: 6011	3004: 6012	3004: 6013
3005: 6007	3005: 6008	3005: 6009	3005: 6010	3005: 6011	3005: 6012	3005: 6013
3006: 6007	3006: 6008	3006: 6009	3006: 6010	3006: 6011	3006: 6012	3006: 6013
3007: 6007	3007: 6008	3007: 6009	3007: 6010	3007: 6011	3007: 6012	3007: 6013
3008: 6007	3008: 6008	3008: 6009	3008: 6010	3008: 6011	3008: 6012	3008: 6013
4001: 6007	4001: 6008	4001: 6009	4001: 6010	4001: 6011	4001: 6012	4001: 6013
4002: 6007	4002: 6008	4002: 6009	4002: 6010	4002: 6011	4002: 6012	4002: 6013
4003: 6007	4003: 6008	4003: 6009	4003: 6010	4003: 6011	4003: 6012	4003: 6013
4004: 6007	4004: 6008	4004: 6009	4004: 6010	4004: 6011	4004: 6012	4004: 6013
4005: 6007	4005: 6008	4005: 6009	4005: 6010	4005: 6011	4005: 6012	4005: 6013
5001: 6007	5001: 6008	5001: 6009	5001: 6010	5001: 6011	5001: 6012	5001: 6013
5002: 6007	5002: 6008	5002: 6009	5002: 6010	5002: 6011	5002: 6012	5002: 6013
1001: 6014	1001: 6015	1001: 6016	1001: 6017	1001: 6018	1001: 6019	1001: 6020
1002: 6014	1002: 6015	1002: 6016	1002: 6017	1002: 6018	1002: 6019	1002: 6020
1003: 6014	1003: 6015	1003: 6016	1003: 6017	1003: 6018	1003: 6019	1003: 6020
1004: 6014	1004: 6015	1004: 6016	1004: 6017	1004: 6018	1004: 6019	1004: 6020
1005: 6014	1005: 6015	1005: 6016	1005: 6017	1005: 6018	1005: 6019	1005: 6020
1006: 6014	1006: 6015	1006: 6016	1006: 6017	1006: 6018	1006: 6019	1006: 6020
1007: 6014	1007: 6015	1007: 6016	1007: 6017	1007: 6018	1007: 6019	1007: 6020
1008: 6014	1008: 6015	1008: 6016	1008: 6017	1008: 6018	1008: 6019	1008: 6020
1009: 6014	1009: 6015	1009: 6016	1009: 6017	1009: 6018	1009: 6019	1009: 6020
1010: 6014	1010: 6015	1010: 6016	1010: 6017	1010: 6018	1010: 6019	1010: 6020
1011: 6014	1011: 6015	1011: 6016	1011: 6017	1011: 6018	1011: 6019	1011: 6020
1012: 6014	1012: 6015	1012: 6016	1012: 6017	1012: 6018	1012: 6019	1012: 6020
1013: 6014	1013: 6015	1013: 6016	1013: 6017	1013: 6018	1013: 6019	1013: 6020
1014: 6014	1014: 6015	1014: 6016	1014: 6017	1014: 6018	1014: 6019	1014: 6020
2001: 6014	2001: 6015	2001: 6016	2001: 6017	2001: 6018	2001: 6019	2001: 6020
2002: 6014	2002: 6015	2002: 6016	2002: 6017	2002: 6018	2002: 6019	2002: 6020
2003: 6014	2003: 6015	2003: 6016	2003: 6017	2003: 6018	2003: 6019	2003: 6020
2004: 6014	2004: 6015	2004: 6016	2004: 6017	2004: 6018	2004: 6019	2004: 6020
2005: 6014	2005: 6015	2005: 6016	2005: 6017	2005: 6018	2005: 6019	2005: 6020
2006: 6014	2006: 6015	2006: 6016	2006: 6017	2006: 6018	2006: 6019	2006: 6020
2007: 6014	2007: 6015	2007: 6016	2007: 6017	2007: 6018	2007: 6019	2007: 6020
2008: 6014	2008: 6015	2008: 6016	2008: 6017	2008: 6018	2008: 6019	2008: 6020
2009: 6014	2009: 6015	2009: 6016	2009: 6017	2009: 6018	2009: 6019	2009: 6020
2010: 6014	2010: 6015	2010: 6016	2010: 6017	2010: 6018	2010: 6019	2010: 6020
3001: 6014	3001: 6015	3001: 6016	3001: 6017	3001: 6018	3001: 6019	3001: 6020
3002: 6014	3002: 6015	3002: 6016	3002: 6017	3002: 6018	3002: 6019	3002: 6020
3003: 6014	3003: 6015	3003: 6016	3003: 6017	3003: 6018	3003: 6019	3003: 6020
3004: 6014	3004: 6015	3004: 6016	3004: 6017	3004: 6018	3004: 6019	3004: 6020
3005: 6014	3005: 6015	3005: 6016	3005: 6017	3005: 6018	3005: 6019	3005: 6020
3006: 6014	3006: 6015	3006: 6016	3006: 6017	3006: 6018	3006: 6019	3006: 6020
3007: 6014	3007: 6015	3007: 6016	3007: 6017	3007: 6018	3007: 6019	3007: 6020
3008: 6014	3008: 6015	3008: 6016	3008: 6017	3008: 6018	3008: 6019	3008: 6020
4001: 6014	4001: 6015	4001: 6016	4001: 6017	4001: 6018	4001: 6019	4001: 6020
4002: 6014	4002: 6015	4002: 6016	4002: 6017	4002: 6018	4002: 6019	4002: 6020
4003: 6014	4003: 6015	4003: 6016	4003: 6017	4003: 6018	4003: 6019	4003: 6020
4004: 6014	4004: 6015	4004: 6016	4004: 6017	4004: 6018	4004: 6019	4004: 6020

4005: 6014	4005: 6015	4005: 6016	4005: 6017	4005: 6018	4005: 6019	4005: 6020
5001: 6014	5001: 6015	5001: 6016	5001: 6017	5001: 6018	5001: 6019	5001: 6020
5002: 6014	5002: 6015	5002: 6016	5002: 6017	5002: 6018	5002: 6019	5002: 6020
1001: 6021	1001: 6022	1001: 6023	1001: 6024	1001: 6025	1001: 6026	1001: 6027
1002: 6021	1002: 6022	1002: 6023	1002: 6024	1002: 6025	1002: 6026	1002: 6027
1003: 6021	1003: 6022	1003: 6023	1003: 6024	1003: 6025	1003: 6026	1003: 6027
1004: 6021	1004: 6022	1004: 6023	1004: 6024	1004: 6025	1004: 6026	1004: 6027
1005: 6021	1005: 6022	1005: 6023	1005: 6024	1005: 6025	1005: 6026	1005: 6027
1006: 6021	1006: 6022	1006: 6023	1006: 6024	1006: 6025	1006: 6026	1006: 6027
1007: 6021	1007: 6022	1007: 6023	1007: 6024	1007: 6025	1007: 6026	1007: 6027
1008: 6021	1008: 6022	1008: 6023	1008: 6024	1008: 6025	1008: 6026	1008: 6027
1009: 6021	1009: 6022	1009: 6023	1009: 6024	1009: 6025	1009: 6026	1009: 6027
1010: 6021	1010: 6022	1010: 6023	1010: 6024	1010: 6025	1010: 6026	1010: 6027
1011: 6021	1011: 6022	1011: 6023	1011: 6024	1011: 6025	1011: 6026	1011: 6027
1012: 6021	1012: 6022	1012: 6023	1012: 6024	1012: 6025	1012: 6026	1012: 6027
1013: 6021	1013: 6022	1013: 6023	1013: 6024	1013: 6025	1013: 6026	1013: 6027
1014: 6021	1014: 6022	1014: 6023	1014: 6024	1014: 6025	1014: 6026	1014: 6027
2001: 6021	2001: 6022	2001: 6023	2001: 6024	2001: 6025	2001: 6026	2001: 6027
2002: 6021	2002: 6022	2002: 6023	2002: 6024	2002: 6025	2002: 6026	2002: 6027
2003: 6021	2003: 6022	2003: 6023	2003: 6024	2003: 6025	2003: 6026	2003: 6027
2004: 6021	2004: 6022	2004: 6023	2004: 6024	2004: 6025	2004: 6026	2004: 6027
2005: 6021	2005: 6022	2005: 6023	2005: 6024	2005: 6025	2005: 6026	2005: 6027
2006: 6021	2006: 6022	2006: 6023	2006: 6024	2006: 6025	2006: 6026	2006: 6027
2007: 6021	2007: 6022	2007: 6023	2007: 6024	2007: 6025	2007: 6026	2007: 6027
2008: 6021	2008: 6022	2008: 6023	2008: 6024	2008: 6025	2008: 6026	2008: 6027
2009: 6021	2009: 6022	2009: 6023	2009: 6024	2009: 6025	2009: 6026	2009: 6027
2010: 6021	2010: 6022	2010: 6023	2010: 6024	2010: 6025	2010: 6026	2010: 6027
3001: 6021	3001: 6022	3001: 6023	3001: 6024	3001: 6025	3001: 6026	3001: 6027
3002: 6021	3002: 6022	3002: 6023	3002: 6024	3002: 6025	3002: 6026	3002: 6027
3003: 6021	3003: 6022	3003: 6023	3003: 6024	3003: 6025	3003: 6026	3003: 6027
3004: 6021	3004: 6022	3004: 6023	3004: 6024	3004: 6025	3004: 6026	3004: 6027
3005: 6021	3005: 6022	3005: 6023	3005: 6024	3005: 6025	3005: 6026	3005: 6027
3006: 6021	3006: 6022	3006: 6023	3006: 6024	3006: 6025	3006: 6026	3006: 6027
3007: 6021	3007: 6022	3007: 6023	3007: 6024	3007: 6025	3007: 6026	3007: 6027
3008: 6021	3008: 6022	3008: 6023	3008: 6024	3008: 6025	3008: 6026	3008: 6027
4001: 6021	4001: 6022	4001: 6023	4001: 6024	4001: 6025	4001: 6026	4001: 6027
4002: 6021	4002: 6022	4002: 6023	4002: 6024	4002: 6025	4002: 6026	4002: 6027
4003: 6021	4003: 6022	4003: 6023	4003: 6024	4003: 6025	4003: 6026	4003: 6027
4004: 6021	4004: 6022	4004: 6023	4004: 6024	4004: 6025	4004: 6026	4004: 6027
4005: 6021	4005: 6022	4005: 6023	4005: 6024	4005: 6025	4005: 6026	4005: 6027
5001: 6021	5001: 6022	5001: 6023	5001: 6024	5001: 6025	5001: 6026	5001: 6027
5002: 6021	5002: 6022	5002: 6023	5002: 6024	5002: 6025	5002: 6026	5002: 6027
1001: 6028	1001: 6029	1001: 6030	1001: 6031	1001: 6032	1001: 6033	1001: 6034
1002: 6028	1002: 6029	1002: 6030	1002: 6031	1002: 6032	1002: 6033	1002: 6034
1003: 6028	1003: 6029	1003: 6030	1003: 6031	1003: 6032	1003: 6033	1003: 6034
1004: 6028	1004: 6029	1004: 6030	1004: 6031	1004: 6032	1004: 6033	1004: 6034
1005: 6028	1005: 6029	1005: 6030	1005: 6031	1005: 6032	1005: 6033	1005: 6034
1006: 6028	1006: 6029	1006: 6030	1006: 6031	1006: 6032	1006: 6033	1006: 6034
1007: 6028	1007: 6029	1007: 6030	1007: 6031	1007: 6032	1007: 6033	1007: 6034
1008: 6028	1008: 6029	1008: 6030	1008: 6031	1008: 6032	1008: 6033	1008: 6034
1009: 6028	1009: 6029	1009: 6030	1009: 6031	1009: 6032	1009: 6033	1009: 6034
1010: 6028	1010: 6029	1010: 6030	1010: 6031	1010: 6032	1010: 6033	1010: 6034
1011: 6028	1011: 6029	1011: 6030	1011: 6031	1011: 6032	1011: 6033	1011: 6034
1012: 6028	1012: 6029	1012: 6030	1012: 6031	1012: 6032	1012: 6033	1012: 6034
1013: 6028	1013: 6029	1013: 6030	1013: 6031	1013: 6032	1013: 6033	1013: 6034
1014: 6028	1014: 6029	1014: 6030	1014: 6031	1014: 6032	1014: 6033	1014: 6034
2001: 6028	2001: 6029	2001: 6030	2001: 6031	2001: 6032	2001: 6033	2001: 6034
2002: 6028	2002: 6029	2002: 6030	2002: 6031	2002: 6032	2002: 6033	2002: 6034
2003: 6028	2003: 6029	2003: 6030	2003: 6031	2003: 6032	2003: 6033	2003: 6034
2004: 6028	2004: 6029	2004: 6030	2004: 6031	2004: 6032	2004: 6033	2004: 6034

2005: 6028	2005: 6029	2005: 6030	2005: 6031	2005: 6032	2005: 6033	2005: 6034
2006: 6028	2006: 6029	2006: 6030	2006: 6031	2006: 6032	2006: 6033	2006: 6034
2007: 6028	2007: 6029	2007: 6030	2007: 6031	2007: 6032	2007: 6033	2007: 6034
2008: 6028	2008: 6029	2008: 6030	2008: 6031	2008: 6032	2008: 6033	2008: 6034
2009: 6028	2009: 6029	2009: 6030	2009: 6031	2009: 6032	2009: 6033	2009: 6034
2010: 6028	2010: 6029	2010: 6030	2010: 6031	2010: 6032	2010: 6033	2010: 6034
3001: 6028	3001: 6029	3001: 6030	3001: 6031	3001: 6032	3001: 6033	3001: 6034
3002: 6028	3002: 6029	3002: 6030	3002: 6031	3002: 6032	3002: 6033	3002: 6034
3003: 6028	3003: 6029	3003: 6030	3003: 6031	3003: 6032	3003: 6033	3003: 6034
3004: 6028	3004: 6029	3004: 6030	3004: 6031	3004: 6032	3004: 6033	3004: 6034
3005: 6028	3005: 6029	3005: 6030	3005: 6031	3005: 6032	3005: 6033	3005: 6034
3006: 6028	3006: 6029	3006: 6030	3006: 6031	3006: 6032	3006: 6033	3006: 6034
3007: 6028	3007: 6029	3007: 6030	3007: 6031	3007: 6032	3007: 6033	3007: 6034
3008: 6028	3008: 6029	3008: 6030	3008: 6031	3008: 6032	3008: 6033	3008: 6034
4001: 6028	4001: 6029	4001: 6030	4001: 6031	4001: 6032	4001: 6033	4001: 6034
4002: 6028	4002: 6029	4002: 6030	4002: 6031	4002: 6032	4002: 6033	4002: 6034
4003: 6028	4003: 6029	4003: 6030	4003: 6031	4003: 6032	4003: 6033	4003: 6034
4004: 6028	4004: 6029	4004: 6030	4004: 6031	4004: 6032	4004: 6033	4004: 6034
4005: 6028	4005: 6029	4005: 6030	4005: 6031	4005: 6032	4005: 6033	4005: 6034
5001: 6028	5001: 6029	5001: 6030	5001: 6031	5001: 6032	5001: 6033	5001: 6034
5002: 6028	5002: 6029	5002: 6030	5002: 6031	5002: 6032	5002: 6033	5002: 6034
1001: 6035	1001: 6036	1001: 6037	1001: 6038	1001: 6039	1001: 6040	1001: 6041
1002: 6035	1002: 6036	1002: 6037	1002: 6038	1002: 6039	1002: 6040	1002: 6041
1003: 6035	1003: 6036	1003: 6037	1003: 6038	1003: 6039	1003: 6040	1003: 6041
1004: 6035	1004: 6036	1004: 6037	1004: 6038	1004: 6039	1004: 6040	1004: 6041
1005: 6035	1005: 6036	1005: 6037	1005: 6038	1005: 6039	1005: 6040	1005: 6041
1006: 6035	1006: 6036	1006: 6037	1006: 6038	1006: 6039	1006: 6040	1006: 6041
1007: 6035	1007: 6036	1007: 6037	1007: 6038	1007: 6039	1007: 6040	1007: 6041
1008: 6035	1008: 6036	1008: 6037	1008: 6038	1008: 6039	1008: 6040	1008: 6041
1009: 6035	1009: 6036	1009: 6037	1009: 6038	1009: 6039	1009: 6040	1009: 6041
1010: 6035	1010: 6036	1010: 6037	1010: 6038	1010: 6039	1010: 6040	1010: 6041
1011: 6035	1011: 6036	1011: 6037	1011: 6038	1011: 6039	1011: 6040	1011: 6041
1012: 6035	1012: 6036	1012: 6037	1012: 6038	1012: 6039	1012: 6040	1012: 6041
1013: 6035	1013: 6036	1013: 6037	1013: 6038	1013: 6039	1013: 6040	1013: 6041
1014: 6035	1014: 6036	1014: 6037	1014: 6038	1014: 6039	1014: 6040	1014: 6041
2001: 6035	2001: 6036	2001: 6037	2001: 6038	2001: 6039	2001: 6040	2001: 6041
2002: 6035	2002: 6036	2002: 6037	2002: 6038	2002: 6039	2002: 6040	2002: 6041
2003: 6035	2003: 6036	2003: 6037	2003: 6038	2003: 6039	2003: 6040	2003: 6041
2004: 6035	2004: 6036	2004: 6037	2004: 6038	2004: 6039	2004: 6040	2004: 6041
2005: 6035	2005: 6036	2005: 6037	2005: 6038	2005: 6039	2005: 6040	2005: 6041
2006: 6035	2006: 6036	2006: 6037	2006: 6038	2006: 6039	2006: 6040	2006: 6041
2007: 6035	2007: 6036	2007: 6037	2007: 6038	2007: 6039	2007: 6040	2007: 6041
2008: 6035	2008: 6036	2008: 6037	2008: 6038	2008: 6039	2008: 6040	2008: 6041
2009: 6035	2009: 6036	2009: 6037	2009: 6038	2009: 6039	2009: 6040	2009: 6041
2010: 6035	2010: 6036	2010: 6037	2010: 6038	2010: 6039	2010: 6040	2010: 6041
3001: 6035	3001: 6036	3001: 6037	3001: 6038	3001: 6039	3001: 6040	3001: 6041
3002: 6035	3002: 6036	3002: 6037	3002: 6038	3002: 6039	3002: 6040	3002: 6041
3003: 6035	3003: 6036	3003: 6037	3003: 6038	3003: 6039	3003: 6040	3003: 6041
3004: 6035	3004: 6036	3004: 6037	3004: 6038	3004: 6039	3004: 6040	3004: 6041
3005: 6035	3005: 6036	3005: 6037	3005: 6038	3005: 6039	3005: 6040	3005: 6041
3006: 6035	3006: 6036	3006: 6037	3006: 6038	3006: 6039	3006: 6040	3006: 6041
3007: 6035	3007: 6036	3007: 6037	3007: 6038	3007: 6039	3007: 6040	3007: 6041
3008: 6035	3008: 6036	3008: 6037	3008: 6038	3008: 6039	3008: 6040	3008: 6041
4001: 6035	4001: 6036	4001: 6037	4001: 6038	4001: 6039	4001: 6040	4001: 6041
4002: 6035	4002: 6036	4002: 6037	4002: 6038	4002: 6039	4002: 6040	4002: 6041
4003: 6035	4003: 6036	4003: 6037	4003: 6038	4003: 6039	4003: 6040	4003: 6041
4004: 6035	4004: 6036	4004: 6037	4004: 6038	4004: 6039	4004: 6040	4004: 6041
4005: 6035	4005: 6036	4005: 6037	4005: 6038	4005: 6039	4005: 6040	4005: 6041
5001: 6035	5001: 6036	5001: 6037	5001: 6038	5001: 6039	5001: 6040	5001: 6041
5002: 6035	5002: 6036	5002: 6037	5002: 6038	5002: 6039	5002: 6040	5002: 6041

1001: 6042	1001: 6043	1001: 6044	1001: 6045	1001: 6046	1001: 6047	1001: 6048
1002: 6042	1002: 6043	1002: 6044	1002: 6045	1002: 6046	1002: 6047	1002: 6048
1003: 6042	1003: 6043	1003: 6044	1003: 6045	1003: 6046	1003: 6047	1003: 6048
1004: 6042	1004: 6043	1004: 6044	1004: 6045	1004: 6046	1004: 6047	1004: 6048
1005: 6042	1005: 6043	1005: 6044	1005: 6045	1005: 6046	1005: 6047	1005: 6048
1006: 6042	1006: 6043	1006: 6044	1006: 6045	1006: 6046	1006: 6047	1006: 6048
1007: 6042	1007: 6043	1007: 6044	1007: 6045	1007: 6046	1007: 6047	1007: 6048
1008: 6042	1008: 6043	1008: 6044	1008: 6045	1008: 6046	1008: 6047	1008: 6048
1009: 6042	1009: 6043	1009: 6044	1009: 6045	1009: 6046	1009: 6047	1009: 6048
1010: 6042	1010: 6043	1010: 6044	1010: 6045	1010: 6046	1010: 6047	1010: 6048
1011: 6042	1011: 6043	1011: 6044	1011: 6045	1011: 6046	1011: 6047	1011: 6048
1012: 6042	1012: 6043	1012: 6044	1012: 6045	1012: 6046	1012: 6047	1012: 6048
1013: 6042	1013: 6043	1013: 6044	1013: 6045	1013: 6046	1013: 6047	1013: 6048
1014: 6042	1014: 6043	1014: 6044	1014: 6045	1014: 6046	1014: 6047	1014: 6048
2001: 6042	2001: 6043	2001: 6044	2001: 6045	2001: 6046	2001: 6047	2001: 6048
2002: 6042	2002: 6043	2002: 6044	2002: 6045	2002: 6046	2002: 6047	2002: 6048
2003: 6042	2003: 6043	2003: 6044	2003: 6045	2003: 6046	2003: 6047	2003: 6048
2004: 6042	2004: 6043	2004: 6044	2004: 6045	2004: 6046	2004: 6047	2004: 6048
2005: 6042	2005: 6043	2005: 6044	2005: 6045	2005: 6046	2005: 6047	2005: 6048
2006: 6042	2006: 6043	2006: 6044	2006: 6045	2006: 6046	2006: 6047	2006: 6048
2007: 6042	2007: 6043	2007: 6044	2007: 6045	2007: 6046	2007: 6047	2007: 6048
2008: 6042	2008: 6043	2008: 6044	2008: 6045	2008: 6046	2008: 6047	2008: 6048
2009: 6042	2009: 6043	2009: 6044	2009: 6045	2009: 6046	2009: 6047	2009: 6048
2010: 6042	2010: 6043	2010: 6044	2010: 6045	2010: 6046	2010: 6047	2010: 6048
3001: 6042	3001: 6043	3001: 6044	3001: 6045	3001: 6046	3001: 6047	3001: 6048
3002: 6042	3002: 6043	3002: 6044	3002: 6045	3002: 6046	3002: 6047	3002: 6048
3003: 6042	3003: 6043	3003: 6044	3003: 6045	3003: 6046	3003: 6047	3003: 6048
3004: 6042	3004: 6043	3004: 6044	3004: 6045	3004: 6046	3004: 6047	3004: 6048
3005: 6042	3005: 6043	3005: 6044	3005: 6045	3005: 6046	3005: 6047	3005: 6048
3006: 6042	3006: 6043	3006: 6044	3006: 6045	3006: 6046	3006: 6047	3006: 6048
3007: 6042	3007: 6043	3007: 6044	3007: 6045	3007: 6046	3007: 6047	3007: 6048
3008: 6042	3008: 6043	3008: 6044	3008: 6045	3008: 6046	3008: 6047	3008: 6048
4001: 6042	4001: 6043	4001: 6044	4001: 6045	4001: 6046	4001: 6047	4001: 6048
4002: 6042	4002: 6043	4002: 6044	4002: 6045	4002: 6046	4002: 6047	4002: 6048
4003: 6042	4003: 6043	4003: 6044	4003: 6045	4003: 6046	4003: 6047	4003: 6048
4004: 6042	4004: 6043	4004: 6044	4004: 6045	4004: 6046	4004: 6047	4004: 6048
4005: 6042	4005: 6043	4005: 6044	4005: 6045	4005: 6046	4005: 6047	4005: 6048
5001: 6042	5001: 6043	5001: 6044	5001: 6045	5001: 6046	5001: 6047	5001: 6048
5002: 6042	5002: 6043	5002: 6044	5002: 6045	5002: 6046	5002: 6047	5002: 6048
1001: 6049	1001: 6050	1001: 6051	1001: 6052	1001: 6053	1001: 6054	1001: 6055
1002: 6049	1002: 6050	1002: 6051	1002: 6052	1002: 6053	1002: 6054	1002: 6055
1003: 6049	1003: 6050	1003: 6051	1003: 6052	1003: 6053	1003: 6054	1003: 6055
1004: 6049	1004: 6050	1004: 6051	1004: 6052	1004: 6053	1004: 6054	1004: 6055
1005: 6049	1005: 6050	1005: 6051	1005: 6052	1005: 6053	1005: 6054	1005: 6055
1006: 6049	1006: 6050	1006: 6051	1006: 6052	1006: 6053	1006: 6054	1006: 6055
1007: 6049	1007: 6050	1007: 6051	1007: 6052	1007: 6053	1007: 6054	1007: 6055
1008: 6049	1008: 6050	1008: 6051	1008: 6052	1008: 6053	1008: 6054	1008: 6055
1009: 6049	1009: 6050	1009: 6051	1009: 6052	1009: 6053	1009: 6054	1009: 6055
1010: 6049	1010: 6050	1010: 6051	1010: 6052	1010: 6053	1010: 6054	1010: 6055
1011: 6049	1011: 6050	1011: 6051	1011: 6052	1011: 6053	1011: 6054	1011: 6055
1012: 6049	1012: 6050	1012: 6051	1012: 6052	1012: 6053	1012: 6054	1012: 6055
1013: 6049	1013: 6050	1013: 6051	1013: 6052	1013: 6053	1013: 6054	1013: 6055
1014: 6049	1014: 6050	1014: 6051	1014: 6052	1014: 6053	1014: 6054	1014: 6055
2001: 6049	2001: 6050	2001: 6051	2001: 6052	2001: 6053	2001: 6054	2001: 6055
2002: 6049	2002: 6050	2002: 6051	2002: 6052	2002: 6053	2002: 6054	2002: 6055
2003: 6049	2003: 6050	2003: 6051	2003: 6052	2003: 6053	2003: 6054	2003: 6055
2004: 6049	2004: 6050	2004: 6051	2004: 6052	2004: 6053	2004: 6054	2004: 6055
2005: 6049	2005: 6050	2005: 6051	2005: 6052	2005: 6053	2005: 6054	2005: 6055
2006: 6049	2006: 6050	2006: 6051	2006: 6052	2006: 6053	2006: 6054	2006: 6055
2007: 6049	2007: 6050	2007: 6051	2007: 6052	2007: 6053	2007: 6054	2007: 6055

2008: 6049	2008: 6050	2008: 6051	2008: 6052	2008: 6053	2008: 6054	2008: 6055
2009: 6049	2009: 6050	2009: 6051	2009: 6052	2009: 6053	2009: 6054	2009: 6055
2010: 6049	2010: 6050	2010: 6051	2010: 6052	2010: 6053	2010: 6054	2010: 6055
3001: 6049	3001: 6050	3001: 6051	3001: 6052	3001: 6053	3001: 6054	3001: 6055
3002: 6049	3002: 6050	3002: 6051	3002: 6052	3002: 6053	3002: 6054	3002: 6055
3003: 6049	3003: 6050	3003: 6051	3003: 6052	3003: 6053	3003: 6054	3003: 6055
3004: 6049	3004: 6050	3004: 6051	3004: 6052	3004: 6053	3004: 6054	3004: 6055
3005: 6049	3005: 6050	3005: 6051	3005: 6052	3005: 6053	3005: 6054	3005: 6055
3006: 6049	3006: 6050	3006: 6051	3006: 6052	3006: 6053	3006: 6054	3006: 6055
3007: 6049	3007: 6050	3007: 6051	3007: 6052	3007: 6053	3007: 6054	3007: 6055
3008: 6049	3008: 6050	3008: 6051	3008: 6052	3008: 6053	3008: 6054	3008: 6055
4001: 6049	4001: 6050	4001: 6051	4001: 6052	4001: 6053	4001: 6054	4001: 6055
4002: 6049	4002: 6050	4002: 6051	4002: 6052	4002: 6053	4002: 6054	4002: 6055
4003: 6049	4003: 6050	4003: 6051	4003: 6052	4003: 6053	4003: 6054	4003: 6055
4004: 6049	4004: 6050	4004: 6051	4004: 6052	4004: 6053	4004: 6054	4004: 6055
4005: 6049	4005: 6050	4005: 6051	4005: 6052	4005: 6053	4005: 6054	4005: 6055
5001: 6049	5001: 6050	5001: 6051	5001: 6052	5001: 6053	5001: 6054	5001: 6055
5002: 6049	5002: 6050	5002: 6051	5002: 6052	5002: 6053	5002: 6054	5002: 6055
1001: 6056	1001: 6057	1001: 6058	1001: 6059	1001: 6060	1001: 6061	1001: 6062
1002: 6056	1002: 6057	1002: 6058	1002: 6059	1002: 6060	1002: 6061	1002: 6062
1003: 6056	1003: 6057	1003: 6058	1003: 6059	1003: 6060	1003: 6061	1003: 6062
1004: 6056	1004: 6057	1004: 6058	1004: 6059	1004: 6060	1004: 6061	1004: 6062
1005: 6056	1005: 6057	1005: 6058	1005: 6059	1005: 6060	1005: 6061	1005: 6062
1006: 6056	1006: 6057	1006: 6058	1006: 6059	1006: 6060	1006: 6061	1006: 6062
1007: 6056	1007: 6057	1007: 6058	1007: 6059	1007: 6060	1007: 6061	1007: 6062
1008: 6056	1008: 6057	1008: 6058	1008: 6059	1008: 6060	1008: 6061	1008: 6062
1009: 6056	1009: 6057	1009: 6058	1009: 6059	1009: 6060	1009: 6061	1009: 6062
1010: 6056	1010: 6057	1010: 6058	1010: 6059	1010: 6060	1010: 6061	1010: 6062
1011: 6056	1011: 6057	1011: 6058	1011: 6059	1011: 6060	1011: 6061	1011: 6062
1012: 6056	1012: 6057	1012: 6058	1012: 6059	1012: 6060	1012: 6061	1012: 6062
1013: 6056	1013: 6057	1013: 6058	1013: 6059	1013: 6060	1013: 6061	1013: 6062
1014: 6056	1014: 6057	1014: 6058	1014: 6059	1014: 6060	1014: 6061	1014: 6062
2001: 6056	2001: 6057	2001: 6058	2001: 6059	2001: 6060	2001: 6061	2001: 6062
2002: 6056	2002: 6057	2002: 6058	2002: 6059	2002: 6060	2002: 6061	2002: 6062
2003: 6056	2003: 6057	2003: 6058	2003: 6059	2003: 6060	2003: 6061	2003: 6062
2004: 6056	2004: 6057	2004: 6058	2004: 6059	2004: 6060	2004: 6061	2004: 6062
2005: 6056	2005: 6057	2005: 6058	2005: 6059	2005: 6060	2005: 6061	2005: 6062
2006: 6056	2006: 6057	2006: 6058	2006: 6059	2006: 6060	2006: 6061	2006: 6062
2007: 6056	2007: 6057	2007: 6058	2007: 6059	2007: 6060	2007: 6061	2007: 6062
2008: 6056	2008: 6057	2008: 6058	2008: 6059	2008: 6060	2008: 6061	2008: 6062
2009: 6056	2009: 6057	2009: 6058	2009: 6059	2009: 6060	2009: 6061	2009: 6062
2010: 6056	2010: 6057	2010: 6058	2010: 6059	2010: 6060	2010: 6061	2010: 6062
3001: 6056	3001: 6057	3001: 6058	3001: 6059	3001: 6060	3001: 6061	3001: 6062
3002: 6056	3002: 6057	3002: 6058	3002: 6059	3002: 6060	3002: 6061	3002: 6062
3003: 6056	3003: 6057	3003: 6058	3003: 6059	3003: 6060	3003: 6061	3003: 6062
3004: 6056	3004: 6057	3004: 6058	3004: 6059	3004: 6060	3004: 6061	3004: 6062
3005: 6056	3005: 6057	3005: 6058	3005: 6059	3005: 6060	3005: 6061	3005: 6062
3006: 6056	3006: 6057	3006: 6058	3006: 6059	3006: 6060	3006: 6061	3006: 6062
3007: 6056	3007: 6057	3007: 6058	3007: 6059	3007: 6060	3007: 6061	3007: 6062
3008: 6056	3008: 6057	3008: 6058	3008: 6059	3008: 6060	3008: 6061	3008: 6062
4001: 6056	4001: 6057	4001: 6058	4001: 6059	4001: 6060	4001: 6061	4001: 6062
4002: 6056	4002: 6057	4002: 6058	4002: 6059	4002: 6060	4002: 6061	4002: 6062
4003: 6056	4003: 6057	4003: 6058	4003: 6059	4003: 6060	4003: 6061	4003: 6062
4004: 6056	4004: 6057	4004: 6058	4004: 6059	4004: 6060	4004: 6061	4004: 6062
4005: 6056	4005: 6057	4005: 6058	4005: 6059	4005: 6060	4005: 6061	4005: 6062
5001: 6056	5001: 6057	5001: 6058	5001: 6059	5001: 6060	5001: 6061	5001: 6062
5002: 6056	5002: 6057	5002: 6058	5002: 6059	5002: 6060	5002: 6061	5002: 6062
1001: 6063	1001: 6064	1001: 6065	1001: 6066	1001: 6067	1001: 6068	1001: 6069
1002: 6063	1002: 6064	1002: 6065	1002: 6066	1002: 6067	1002: 6068	1002: 6069
1003: 6063	1003: 6064	1003: 6065	1003: 6066	1003: 6067	1003: 6068	1003: 6069

1004: 6063	1004: 6064	1004: 6065	1004: 6066	1004: 6067	1004: 6068	1004: 6069
1005: 6063	1005: 6064	1005: 6065	1005: 6066	1005: 6067	1005: 6068	1005: 6069
1006: 6063	1006: 6064	1006: 6065	1006: 6066	1006: 6067	1006: 6068	1006: 6069
1007: 6063	1007: 6064	1007: 6065	1007: 6066	1007: 6067	1007: 6068	1007: 6069
1008: 6063	1008: 6064	1008: 6065	1008: 6066	1008: 6067	1008: 6068	1008: 6069
1009: 6063	1009: 6064	1009: 6065	1009: 6066	1009: 6067	1009: 6068	1009: 6069
1010: 6063	1010: 6064	1010: 6065	1010: 6066	1010: 6067	1010: 6068	1010: 6069
1011: 6063	1011: 6064	1011: 6065	1011: 6066	1011: 6067	1011: 6068	1011: 6069
1012: 6063	1012: 6064	1012: 6065	1012: 6066	1012: 6067	1012: 6068	1012: 6069
1013: 6063	1013: 6064	1013: 6065	1013: 6066	1013: 6067	1013: 6068	1013: 6069
1014: 6063	1014: 6064	1014: 6065	1014: 6066	1014: 6067	1014: 6068	1014: 6069
2001: 6063	2001: 6064	2001: 6065	2001: 6066	2001: 6067	2001: 6068	2001: 6069
2002: 6063	2002: 6064	2002: 6065	2002: 6066	2002: 6067	2002: 6068	2002: 6069
2003: 6063	2003: 6064	2003: 6065	2003: 6066	2003: 6067	2003: 6068	2003: 6069
2004: 6063	2004: 6064	2004: 6065	2004: 6066	2004: 6067	2004: 6068	2004: 6069
2005: 6063	2005: 6064	2005: 6065	2005: 6066	2005: 6067	2005: 6068	2005: 6069
2006: 6063	2006: 6064	2006: 6065	2006: 6066	2006: 6067	2006: 6068	2006: 6069
2007: 6063	2007: 6064	2007: 6065	2007: 6066	2007: 6067	2007: 6068	2007: 6069
2008: 6063	2008: 6064	2008: 6065	2008: 6066	2008: 6067	2008: 6068	2008: 6069
2009: 6063	2009: 6064	2009: 6065	2009: 6066	2009: 6067	2009: 6068	2009: 6069
2010: 6063	2010: 6064	2010: 6065	2010: 6066	2010: 6067	2010: 6068	2010: 6069
3001: 6063	3001: 6064	3001: 6065	3001: 6066	3001: 6067	3001: 6068	3001: 6069
3002: 6063	3002: 6064	3002: 6065	3002: 6066	3002: 6067	3002: 6068	3002: 6069
3003: 6063	3003: 6064	3003: 6065	3003: 6066	3003: 6067	3003: 6068	3003: 6069
3004: 6063	3004: 6064	3004: 6065	3004: 6066	3004: 6067	3004: 6068	3004: 6069
3005: 6063	3005: 6064	3005: 6065	3005: 6066	3005: 6067	3005: 6068	3005: 6069
3006: 6063	3006: 6064	3006: 6065	3006: 6066	3006: 6067	3006: 6068	3006: 6069
3007: 6063	3007: 6064	3007: 6065	3007: 6066	3007: 6067	3007: 6068	3007: 6069
3008: 6063	3008: 6064	3008: 6065	3008: 6066	3008: 6067	3008: 6068	3008: 6069
4001: 6063	4001: 6064	4001: 6065	4001: 6066	4001: 6067	4001: 6068	4001: 6069
4002: 6063	4002: 6064	4002: 6065	4002: 6066	4002: 6067	4002: 6068	4002: 6069
4003: 6063	4003: 6064	4003: 6065	4003: 6066	4003: 6067	4003: 6068	4003: 6069
4004: 6063	4004: 6064	4004: 6065	4004: 6066	4004: 6067	4004: 6068	4004: 6069
4005: 6063	4005: 6064	4005: 6065	4005: 6066	4005: 6067	4005: 6068	4005: 6069
5001: 6063	5001: 6064	5001: 6065	5001: 6066	5001: 6067	5001: 6068	5001: 6069
5002: 6063	5002: 6064	5002: 6065	5002: 6066	5002: 6067	5002: 6068	5002: 6069
1001: 6070	1001: 6071	1001: 6072	1001: 6073	1001: 6074	1001: 6075	1001: 6076
1002: 6070	1002: 6071	1002: 6072	1002: 6073	1002: 6074	1002: 6075	1002: 6076
1003: 6070	1003: 6071	1003: 6072	1003: 6073	1003: 6074	1003: 6075	1003: 6076
1004: 6070	1004: 6071	1004: 6072	1004: 6073	1004: 6074	1004: 6075	1004: 6076
1005: 6070	1005: 6071	1005: 6072	1005: 6073	1005: 6074	1005: 6075	1005: 6076
1006: 6070	1006: 6071	1006: 6072	1006: 6073	1006: 6074	1006: 6075	1006: 6076
1007: 6070	1007: 6071	1007: 6072	1007: 6073	1007: 6074	1007: 6075	1007: 6076
1008: 6070	1008: 6071	1008: 6072	1008: 6073	1008: 6074	1008: 6075	1008: 6076
1009: 6070	1009: 6071	1009: 6072	1009: 6073	1009: 6074	1009: 6075	1009: 6076
1010: 6070	1010: 6071	1010: 6072	1010: 6073	1010: 6074	1010: 6075	1010: 6076
1011: 6070	1011: 6071	1011: 6072	1011: 6073	1011: 6074	1011: 6075	1011: 6076
1012: 6070	1012: 6071	1012: 6072	1012: 6073	1012: 6074	1012: 6075	1012: 6076
1013: 6070	1013: 6071	1013: 6072	1013: 6073	1013: 6074	1013: 6075	1013: 6076
1014: 6070	1014: 6071	1014: 6072	1014: 6073	1014: 6074	1014: 6075	1014: 6076
2001: 6070	2001: 6071	2001: 6072	2001: 6073	2001: 6074	2001: 6075	2001: 6076
2002: 6070	2002: 6071	2002: 6072	2002: 6073	2002: 6074	2002: 6075	2002: 6076
2003: 6070	2003: 6071	2003: 6072	2003: 6073	2003: 6074	2003: 6075	2003: 6076
2004: 6070	2004: 6071	2004: 6072	2004: 6073	2004: 6074	2004: 6075	2004: 6076
2005: 6070	2005: 6071	2005: 6072	2005: 6073	2005: 6074	2005: 6075	2005: 6076
2006: 6070	2006: 6071	2006: 6072	2006: 6073	2006: 6074	2006: 6075	2006: 6076
2007: 6070	2007: 6071	2007: 6072	2007: 6073	2007: 6074	2007: 6075	2007: 6076
2008: 6070	2008: 6071	2008: 6072	2008: 6073	2008: 6074	2008: 6075	2008: 6076
2009: 6070	2009: 6071	2009: 6072	2009: 6073	2009: 6074	2009: 6075	2009: 6076
2010: 6070	2010: 6071	2010: 6072	2010: 6073	2010: 6074	2010: 6075	2010: 6076

3001: 6070	3001: 6071	3001: 6072	3001: 6073	3001: 6074	3001: 6075	3001: 6076
3002: 6070	3002: 6071	3002: 6072	3002: 6073	3002: 6074	3002: 6075	3002: 6076
3003: 6070	3003: 6071	3003: 6072	3003: 6073	3003: 6074	3003: 6075	3003: 6076
3004: 6070	3004: 6071	3004: 6072	3004: 6073	3004: 6074	3004: 6075	3004: 6076
3005: 6070	3005: 6071	3005: 6072	3005: 6073	3005: 6074	3005: 6075	3005: 6076
3006: 6070	3006: 6071	3006: 6072	3006: 6073	3006: 6074	3006: 6075	3006: 6076
3007: 6070	3007: 6071	3007: 6072	3007: 6073	3007: 6074	3007: 6075	3007: 6076
3008: 6070	3008: 6071	3008: 6072	3008: 6073	3008: 6074	3008: 6075	3008: 6076
4001: 6070	4001: 6071	4001: 6072	4001: 6073	4001: 6074	4001: 6075	4001: 6076
4002: 6070	4002: 6071	4002: 6072	4002: 6073	4002: 6074	4002: 6075	4002: 6076
4003: 6070	4003: 6071	4003: 6072	4003: 6073	4003: 6074	4003: 6075	4003: 6076
4004: 6070	4004: 6071	4004: 6072	4004: 6073	4004: 6074	4004: 6075	4004: 6076
4005: 6070	4005: 6071	4005: 6072	4005: 6073	4005: 6074	4005: 6075	4005: 6076
5001: 6070	5001: 6071	5001: 6072	5001: 6073	5001: 6074	5001: 6075	5001: 6076
5002: 6070	5002: 6071	5002: 6072	5002: 6073	5002: 6074	5002: 6075	5002: 6076
1001: 6077	1014: 6077	3003: 6077	1001: 6078	1014: 6078	3003: 6078	--
1002: 6077	2001: 6077	3004: 6077	1002: 6078	2001: 6078	3004: 6078	
1003: 6077	2002: 6077	3005: 6077	1003: 6078	2002: 6078	3005: 6078	
1004: 6077	2003: 6077	3006: 6077	1004: 6078	2003: 6078	3006: 6078	
1005: 6077	2004: 6077	3007: 6077	1005: 6078	2004: 6078	3007: 6078	
1006: 6077	2005: 6077	3008: 6077	1006: 6078	2005: 6078	3008: 6078	
1007: 6077	2006: 6077	4001: 6077	1007: 6078	2006: 6078	4001: 6078	
1008: 6077	2007: 6077	4002: 6077	1008: 6078	2007: 6078	4002: 6078	
1009: 6077	2008: 6077	4003: 6077	1009: 6078	2008: 6078	4003: 6078	
1010: 6077	2009: 6077	4004: 6077	1010: 6078	2009: 6078	4004: 6078	
1011: 6077	2010: 6077	4005: 6077	1011: 6078	2010: 6078	4005: 6078	
1012: 6077	3001: 6077	5001: 6077	1012: 6078	3001: 6078	5001: 6078	
1013: 6077	3002: 6077	5002: 6077	1013: 6078	3002: 6078	5002: 6078	

Таблиця В

## Приклади комбінацій сполуки X і сполуки Y

X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y
6000: 7000	6000: 7001	6000: 7002	6000: 7003	6000: 7004	6000: 7005	6000: 7006
6001: 7000	6001: 7001	6001: 7002	6001: 7003	6001: 7004	6001: 7005	6001: 7006
6002: 7000	6002: 7001	6002: 7002	6002: 7003	6002: 7004	6002: 7005	6002: 7006
6003: 7000	6003: 7001	6003: 7002	6003: 7003	6003: 7004	6003: 7005	6003: 7006
6004: 7000	6004: 7001	6004: 7002	6004: 7003	6004: 7004	6004: 7005	6004: 7006
6005: 7000	6005: 7001	6005: 7002	6005: 7003	6005: 7004	6005: 7005	6005: 7006
6006: 7000	6006: 7001	6006: 7002	6006: 7003	6006: 7004	6006: 7005	6006: 7006
6007: 7000	6007: 7001	6007: 7002	6007: 7003	6007: 7004	6007: 7005	6007: 7006
6008: 7000	6008: 7001	6008: 7002	6008: 7003	6008: 7004	6008: 7005	6008: 7006
6009: 7000	6009: 7001	6009: 7002	6009: 7003	6009: 7004	6009: 7005	6009: 7006
6010: 7000	6010: 7001	6010: 7002	6010: 7003	6010: 7004	6010: 7005	6010: 7006
6011: 7000	6011: 7001	6011: 7002	6011: 7003	6011: 7004	6011: 7005	6011: 7006
6012: 7000	6012: 7001	6012: 7002	6012: 7003	6012: 7004	6012: 7005	6012: 7006
6013: 7000	6013: 7001	6013: 7002	6013: 7003	6013: 7004	6013: 7005	6013: 7006
6014: 7000	6014: 7001	6014: 7002	6014: 7003	6014: 7004	6014: 7005	6014: 7006
6015: 7000	6015: 7001	6015: 7002	6015: 7003	6015: 7004	6015: 7005	6015: 7006
6016: 7000	6016: 7001	6016: 7002	6016: 7003	6016: 7004	6016: 7005	6016: 7006
6017: 7000	6017: 7001	6017: 7002	6017: 7003	6017: 7004	6017: 7005	6017: 7006
6018: 7000	6018: 7001	6018: 7002	6018: 7003	6018: 7004	6018: 7005	6018: 7006
6019: 7000	6019: 7001	6019: 7002	6019: 7003	6019: 7004	6019: 7005	6019: 7006
6020: 7000	6020: 7001	6020: 7002	6020: 7003	6020: 7004	6020: 7005	6020: 7006

6000: 7007	6000: 7008	6000: 7009	6000: 7010	6000: 7011	6000: 7012	6000: 7013
6001: 7007	6001: 7008	6001: 7009	6001: 7010	6001: 7011	6001: 7012	6001: 7013
6002: 7007	6002: 7008	6002: 7009	6002: 7010	6002: 7011	6002: 7012	6002: 7013
6003: 7007	6003: 7008	6003: 7009	6003: 7010	6003: 7011	6003: 7012	6003: 7013
6004: 7007	6004: 7008	6004: 7009	6004: 7010	6004: 7011	6004: 7012	6004: 7013
6005: 7007	6005: 7008	6005: 7009	6005: 7010	6005: 7011	6005: 7012	6005: 7013
6006: 7007	6006: 7008	6006: 7009	6006: 7010	6006: 7011	6006: 7012	6006: 7013
6007: 7007	6007: 7008	6007: 7009	6007: 7010	6007: 7011	6007: 7012	6007: 7013
6008: 7007	6008: 7008	6008: 7009	6008: 7010	6008: 7011	6008: 7012	6008: 7013
6009: 7007	6009: 7008	6009: 7009	6009: 7010	6009: 7011	6009: 7012	6009: 7013
6010: 7007	6010: 7008	6010: 7009	6010: 7010	6010: 7011	6010: 7012	6010: 7013
6011: 7007	6011: 7008	6011: 7009	6011: 7010	6011: 7011	6011: 7012	6011: 7013
6012: 7007	6012: 7008	6012: 7009	6012: 7010	6012: 7011	6012: 7012	6012: 7013
6013: 7007	6013: 7008	6013: 7009	6013: 7010	6013: 7011	6013: 7012	6013: 7013
6014: 7007	6014: 7008	6014: 7009	6014: 7010	6014: 7011	6014: 7012	6014: 7013
6015: 7007	6015: 7008	6015: 7009	6015: 7010	6015: 7011	6015: 7012	6015: 7013
6016: 7007	6016: 7008	6016: 7009	6016: 7010	6016: 7011	6016: 7012	6016: 7013
6017: 7007	6017: 7008	6017: 7009	6017: 7010	6017: 7011	6017: 7012	6017: 7013
6018: 7007	6018: 7008	6018: 7009	6018: 7010	6018: 7011	6018: 7012	6018: 7013
6019: 7007	6019: 7008	6019: 7009	6019: 7010	6019: 7011	6019: 7012	6019: 7013
6020: 7007	6020: 7008	6020: 7009	6020: 7010	6020: 7011	6020: 7012	6020: 7013
6000: 7014	6000: 7015	6000: 7016	6000: 7017	6000: 7018	6000: 7019	6000: 7020
6001: 7014	6001: 7015	6001: 7016	6001: 7017	6001: 7018	6001: 7019	6001: 7020
6002: 7014	6002: 7015	6002: 7016	6002: 7017	6002: 7018	6002: 7019	6002: 7020
6003: 7014	6003: 7015	6003: 7016	6003: 7017	6003: 7018	6003: 7019	6003: 7020
6004: 7014	6004: 7015	6004: 7016	6004: 7017	6004: 7018	6004: 7019	6004: 7020
6005: 7014	6005: 7015	6005: 7016	6005: 7017	6005: 7018	6005: 7019	6005: 7020
6006: 7014	6006: 7015	6006: 7016	6006: 7017	6006: 7018	6006: 7019	6006: 7020
6007: 7014	6007: 7015	6007: 7016	6007: 7017	6007: 7018	6007: 7019	6007: 7020
6008: 7014	6008: 7015	6008: 7016	6008: 7017	6008: 7018	6008: 7019	6008: 7020
6009: 7014	6009: 7015	6009: 7016	6009: 7017	6009: 7018	6009: 7019	6009: 7020
6010: 7014	6010: 7015	6010: 7016	6010: 7017	6010: 7018	6010: 7019	6010: 7020
6011: 7014	6011: 7015	6011: 7016	6011: 7017	6011: 7018	6011: 7019	6011: 7020
6012: 7014	6012: 7015	6012: 7016	6012: 7017	6012: 7018	6012: 7019	6012: 7020
6013: 7014	6013: 7015	6013: 7016	6013: 7017	6013: 7018	6013: 7019	6013: 7020
6014: 7014	6014: 7015	6014: 7016	6014: 7017	6014: 7018	6014: 7019	6014: 7020
6015: 7014	6015: 7015	6015: 7016	6015: 7017	6015: 7018	6015: 7019	6015: 7020
6016: 7014	6016: 7015	6016: 7016	6016: 7017	6016: 7018	6016: 7019	6016: 7020
6017: 7014	6017: 7015	6017: 7016	6017: 7017	6017: 7018	6017: 7019	6017: 7020
6018: 7014	6018: 7015	6018: 7016	6018: 7017	6018: 7018	6018: 7019	6018: 7020
6019: 7014	6019: 7015	6019: 7016	6019: 7017	6019: 7018	6019: 7019	6019: 7020
6020: 7014	6020: 7015	6020: 7016	6020: 7017	6020: 7018	6020: 7019	6020: 7020
6000: 7021	6000: 7022	6000: 7023	6000: 7024	6000: 7025	6000: 7026	6000: 7027
6001: 7021	6001: 7022	6001: 7023	6001: 7024	6001: 7025	6001: 7026	6001: 7027
6002: 7021	6002: 7022	6002: 7023	6002: 7024	6002: 7025	6002: 7026	6002: 7027
6003: 7021	6003: 7022	6003: 7023	6003: 7024	6003: 7025	6003: 7026	6003: 7027
6004: 7021	6004: 7022	6004: 7023	6004: 7024	6004: 7025	6004: 7026	6004: 7027
6005: 7021	6005: 7022	6005: 7023	6005: 7024	6005: 7025	6005: 7026	6005: 7027
6006: 7021	6006: 7022	6006: 7023	6006: 7024	6006: 7025	6006: 7026	6006: 7027
6007: 7021	6007: 7022	6007: 7023	6007: 7024	6007: 7025	6007: 7026	6007: 7027
6008: 7021	6008: 7022	6008: 7023	6008: 7024	6008: 7025	6008: 7026	6008: 7027
6009: 7021	6009: 7022	6009: 7023	6009: 7024	6009: 7025	6009: 7026	6009: 7027
6010: 7021	6010: 7022	6010: 7023	6010: 7024	6010: 7025	6010: 7026	6010: 7027
6011: 7021	6011: 7022	6011: 7023	6011: 7024	6011: 7025	6011: 7026	6011: 7027
6012: 7021	6012: 7022	6012: 7023	6012: 7024	6012: 7025	6012: 7026	6012: 7027
6013: 7021	6013: 7022	6013: 7023	6013: 7024	6013: 7025	6013: 7026	6013: 7027

6014: 7021 6015: 7021 6016: 7021 6017: 7021 6018: 7021 6019: 7021 6020: 7021	6014: 7022 6015: 7022 6016: 7022 6017: 7022 6018: 7022 6019: 7022 6020: 7022	6014: 7023 6015: 7023 6016: 7023 6017: 7023 6018: 7023 6019: 7023 6020: 7023	6014: 7024 6015: 7024 6016: 7024 6017: 7024 6018: 7024 6019: 7024 6020: 7024	6014: 7025 6015: 7025 6016: 7025 6017: 7025 6018: 7025 6019: 7025 6020: 7025	6014: 7026 6015: 7026 6016: 7026 6017: 7026 6018: 7026 6019: 7026 6020: 7026	6014: 7027 6015: 7027 6016: 7027 6017: 7027 6018: 7027 6019: 7027 6020: 7027
6000: 7028 6001: 7028 6002: 7028 6003: 7028 6004: 7028 6005: 7028 6006: 7028 6007: 7028 6008: 7028 6009: 7028 6010: 7028 6011: 7028 6012: 7028 6013: 7028 6014: 7028 6015: 7028 6016: 7028 6017: 7028 6018: 7028 6019: 7028 6020: 7028	6000: 7029 6001: 7029 6002: 7029 6003: 7029 6004: 7029 6005: 7029 6006: 7029 6007: 7029 6008: 7029 6009: 7029 6010: 7029 6011: 7029 6012: 7029 6013: 7029 6014: 7029 6015: 7029 6016: 7029 6017: 7029 6018: 7029 6019: 7029 6020: 7029	6000: 7030 6001: 7030 6002: 7030 6003: 7030 6004: 7030 6005: 7030 6006: 7030 6007: 7030 6008: 7030 6009: 7030 6010: 7030 6011: 7030 6012: 7030 6013: 7030 6014: 7030 6015: 7030 6016: 7030 6017: 7030 6018: 7030 6019: 7030 6020: 7030	6000: 7031 6001: 7031 6002: 7031 6003: 7031 6004: 7031 6005: 7031 6006: 7031 6007: 7031 6008: 7031 6009: 7031 6010: 7031 6011: 7031 6012: 7031 6013: 7031 6014: 7031 6015: 7031 6016: 7031 6017: 7031 6018: 7031 6019: 7031 6020: 7031	6000: 7032 6001: 7032 6002: 7032 6003: 7032 6004: 7032 6005: 7032 6006: 7032 6007: 7032 6008: 7032 6009: 7032 6010: 7032 6011: 7032 6012: 7032 6013: 7032 6014: 7032 6015: 7032 6016: 7032 6017: 7032 6018: 7032 6019: 7032 6020: 7032	6000: 7033 6001: 7033 6002: 7033 6003: 7033 6004: 7033 6005: 7033 6006: 7033 6007: 7033 6008: 7033 6009: 7033 6010: 7033 6011: 7033 6012: 7033 6013: 7033 6014: 7033 6015: 7033 6016: 7033 6017: 7033 6018: 7033 6019: 7033 6020: 7033	6000: 7034 6001: 7034 6002: 7034 6003: 7034 6004: 7034 6005: 7034 6006: 7034 6007: 7034 6008: 7034 6009: 7034 6010: 7034 6011: 7034 6012: 7034 6013: 7034 6014: 7034 6015: 7034 6016: 7034 6017: 7034 6018: 7034 6019: 7034 6020: 7034
6000: 7035 6001: 7035 6002: 7035 6003: 7035 6004: 7035 6005: 7035 6006: 7035 6007: 7035 6008: 7035 6009: 7035 6010: 7035 6011: 7035 6012: 7035 6013: 7035 6014: 7035 6015: 7035 6016: 7035 6017: 7035 6018: 7035 6019: 7035 6020: 7035	6000: 7036 6001: 7036 6002: 7036 6003: 7036 6004: 7036 6005: 7036 6006: 7036 6007: 7036 6008: 7036 6009: 7036 6010: 7036 6011: 7036 6012: 7036 6013: 7036 6014: 7036 6015: 7036 6016: 7036 6017: 7036 6018: 7036 6019: 7036 6020: 7036	6000: 7037 6001: 7037 6002: 7037 6003: 7037 6004: 7037 6005: 7037 6006: 7037 6007: 7037 6008: 7037 6009: 7037 6010: 7037 6011: 7037 6012: 7037 6013: 7037 6014: 7037 6015: 7037 6016: 7037 6017: 7037 6018: 7037 6019: 7037 6020: 7037	6000: 7038 6001: 7038 6002: 7038 6003: 7038 6004: 7038 6005: 7038 6006: 7038 6007: 7038 6008: 7038 6009: 7038 6010: 7038 6011: 7038 6012: 7038 6013: 7038 6014: 7038 6015: 7038 6016: 7038 6017: 7038 6018: 7038 6019: 7038 6020: 7038	6000: 7039 6001: 7039 6002: 7039 6003: 7039 6004: 7039 6005: 7039 6006: 7039 6007: 7039 6008: 7039 6009: 7039 6010: 7039 6011: 7039 6012: 7039 6013: 7039 6014: 7039 6015: 7039 6016: 7039 6017: 7039 6018: 7039 6019: 7039 6020: 7039	6000: 7040 6001: 7040 6002: 7040 6003: 7040 6004: 7040 6005: 7040 6006: 7040 6007: 7040 6008: 7040 6009: 7040 6010: 7040 6011: 7040 6012: 7040 6013: 7040 6014: 7040 6015: 7040 6016: 7040 6017: 7040 6018: 7040 6019: 7040 6020: 7040	6000: 7041 6001: 7041 6002: 7041 6003: 7041 6004: 7041 6005: 7041 6006: 7041 6007: 7041 6008: 7041 6009: 7041 6010: 7041 6011: 7041 6012: 7041 6013: 7041 6014: 7041 6015: 7041 6016: 7041 6017: 7041 6018: 7041 6019: 7041 6020: 7041
6000: 7042 6001: 7042 6002: 7042 6003: 7042 6004: 7042 6005: 7042	6000: 7043 6001: 7043 6002: 7043 6003: 7043 6004: 7043 6005: 7043	6000: 7044 6001: 7044 6002: 7044 6003: 7044 6004: 7044 6005: 7044	6000: 7045 6001: 7045 6002: 7045 6003: 7045 6004: 7045 6005: 7045	6000: 7046 6001: 7046 6002: 7046 6003: 7046 6004: 7046 6005: 7046	6000: 7047 6001: 7047 6002: 7047 6003: 7047 6004: 7047 6005: 7047	6000: 7048 6001: 7048 6002: 7048 6003: 7048 6004: 7048 6005: 7048

[illegible]

[illegible]

6012: 7077	6033: 7000	6033: 7001	6033: 7002	6033: 7003	6033: 7004	6033: 7005
6013: 7077	6034: 7000	6034: 7001	6034: 7002	6034: 7003	6034: 7004	6034: 7005
6014: 7077	6035: 7000	6035: 7001	6035: 7002	6035: 7003	6035: 7004	6035: 7005
6015: 7077	6036: 7000	6036: 7001	6036: 7002	6036: 7003	6036: 7004	6036: 7005
6016: 7077	6037: 7000	6037: 7001	6037: 7002	6037: 7003	6037: 7004	6037: 7005
6017: 7077	6038: 7000	6038: 7001	6038: 7002	6038: 7003	6038: 7004	6038: 7005
6018: 7077	6039: 7000	6039: 7001	6039: 7002	6039: 7003	6039: 7004	6039: 7005
6019: 7077	6040: 7000	6040: 7001	6040: 7002	6040: 7003	6040: 7004	6040: 7005
6020: 7077						
6021: 7006	6021: 7007	6021: 7008	6021: 7009	6021: 7010	6021: 7011	6021: 7012
6022: 7006	6022: 7007	6022: 7008	6022: 7009	6022: 7010	6022: 7011	6022: 7012
6023: 7006	6023: 7007	6023: 7008	6023: 7009	6023: 7010	6023: 7011	6023: 7012
6024: 7006	6024: 7007	6024: 7008	6024: 7009	6024: 7010	6024: 7011	6024: 7012
6025: 7006	6025: 7007	6025: 7008	6025: 7009	6025: 7010	6025: 7011	6025: 7012
6026: 7006	6026: 7007	6026: 7008	6026: 7009	6026: 7010	6026: 7011	6026: 7012
6027: 7006	6027: 7007	6027: 7008	6027: 7009	6027: 7010	6027: 7011	6027: 7012
6028: 7006	6028: 7007	6028: 7008	6028: 7009	6028: 7010	6028: 7011	6028: 7012
6029: 7006	6029: 7007	6029: 7008	6029: 7009	6029: 7010	6029: 7011	6029: 7012
6030: 7006	6030: 7007	6030: 7008	6030: 7009	6030: 7010	6030: 7011	6030: 7012
6031: 7006	6031: 7007	6031: 7008	6031: 7009	6031: 7010	6031: 7011	6031: 7012
6032: 7006	6032: 7007	6032: 7008	6032: 7009	6032: 7010	6032: 7011	6032: 7012
6033: 7006	6033: 7007	6033: 7008	6033: 7009	6033: 7010	6033: 7011	6033: 7012
6034: 7006	6034: 7007	6034: 7008	6034: 7009	6034: 7010	6034: 7011	6034: 7012
6035: 7006	6035: 7007	6035: 7008	6035: 7009	6035: 7010	6035: 7011	6035: 7012
6036: 7006	6036: 7007	6036: 7008	6036: 7009	6036: 7010	6036: 7011	6036: 7012
6037: 7006	6037: 7007	6037: 7008	6037: 7009	6037: 7010	6037: 7011	6037: 7012
6038: 7006	6038: 7007	6038: 7008	6038: 7009	6038: 7010	6038: 7011	6038: 7012
6039: 7006	6039: 7007	6039: 7008	6039: 7009	6039: 7010	6039: 7011	6039: 7012
6040: 7006	6040: 7007	6040: 7008	6040: 7009	6040: 7010	6040: 7011	6040: 7012
6021: 7013	6021: 7014	6021: 7015	6021: 7016	6021: 7017	6021: 7018	6021: 7019
6022: 7013	6022: 7014	6022: 7015	6022: 7016	6022: 7017	6022: 7018	6022: 7019
6023: 7013	6023: 7014	6023: 7015	6023: 7016	6023: 7017	6023: 7018	6023: 7019
6024: 7013	6024: 7014	6024: 7015	6024: 7016	6024: 7017	6024: 7018	6024: 7019
6025: 7013	6025: 7014	6025: 7015	6025: 7016	6025: 7017	6025: 7018	6025: 7019
6026: 7013	6026: 7014	6026: 7015	6026: 7016	6026: 7017	6026: 7018	6026: 7019
6027: 7013	6027: 7014	6027: 7015	6027: 7016	6027: 7017	6027: 7018	6027: 7019
6028: 7013	6028: 7014	6028: 7015	6028: 7016	6028: 7017	6028: 7018	6028: 7019
6029: 7013	6029: 7014	6029: 7015	6029: 7016	6029: 7017	6029: 7018	6029: 7019
6030: 7013	6030: 7014	6030: 7015	6030: 7016	6030: 7017	6030: 7018	6030: 7019
6031: 7013	6031: 7014	6031: 7015	6031: 7016	6031: 7017	6031: 7018	6031: 7019
6032: 7013	6032: 7014	6032: 7015	6032: 7016	6032: 7017	6032: 7018	6032: 7019
6033: 7013	6033: 7014	6033: 7015	6033: 7016	6033: 7017	6033: 7018	6033: 7019
6034: 7013	6034: 7014	6034: 7015	6034: 7016	6034: 7017	6034: 7018	6034: 7019
6035: 7013	6035: 7014	6035: 7015	6035: 7016	6035: 7017	6035: 7018	6035: 7019
6036: 7013	6036: 7014	6036: 7015	6036: 7016	6036: 7017	6036: 7018	6036: 7019
6037: 7013	6037: 7014	6037: 7015	6037: 7016	6037: 7017	6037: 7018	6037: 7019
6038: 7013	6038: 7014	6038: 7015	6038: 7016	6038: 7017	6038: 7018	6038: 7019
6039: 7013	6039: 7014	6039: 7015	6039: 7016	6039: 7017	6039: 7018	6039: 7019
6040: 7013	6040: 7014	6040: 7015	6040: 7016	6040: 7017	6040: 7018	6040: 7019
6021: 7020	6021: 7021	6021: 7022	6021: 7023	6021: 7024	6021: 7025	6021: 7026
6022: 7020	6022: 7021	6022: 7022	6022: 7023	6022: 7024	6022: 7025	6022: 7026
6023: 7020	6023: 7021	6023: 7022	6023: 7023	6023: 7024	6023: 7025	6023: 7026
6024: 7020	6024: 7021	6024: 7022	6024: 7023	6024: 7024	6024: 7025	6024: 7026
6025: 7020	6025: 7021	6025: 7022	6025: 7023	6025: 7024	6025: 7025	6025: 7026
6026: 7020	6026: 7021	6026: 7022	6026: 7023	6026: 7024	6026: 7025	6026: 7026
6027: 7020	6027: 7021	6027: 7022	6027: 7023	6027: 7024	6027: 7025	6027: 7026
6028: 7020	6028: 7021	6028: 7022	6028: 7023	6028: 7024	6028: 7025	6028: 7026
6029: 7020	6029: 7021	6029: 7022	6029: 7023	6029: 7024	6029: 7025	6029: 7026
6030: 7020	6030: 7021	6030: 7022	6030: 7023	6030: 7024	6030: 7025	6030: 7026

6031: 7020	6031: 7021	6031: 7022	6031: 7023	6031: 7024	6031: 7025	6031: 7026
6032: 7020	6032: 7021	6032: 7022	6032: 7023	6032: 7024	6032: 7025	6032: 7026
6033: 7020	6033: 7021	6033: 7022	6033: 7023	6033: 7024	6033: 7025	6033: 7026
6034: 7020	6034: 7021	6034: 7022	6034: 7023	6034: 7024	6034: 7025	6034: 7026
6035: 7020	6035: 7021	6035: 7022	6035: 7023	6035: 7024	6035: 7025	6035: 7026
6036: 7020	6036: 7021	6036: 7022	6036: 7023	6036: 7024	6036: 7025	6036: 7026
6037: 7020	6037: 7021	6037: 7022	6037: 7023	6037: 7024	6037: 7025	6037: 7026
6038: 7020	6038: 7021	6038: 7022	6038: 7023	6038: 7024	6038: 7025	6038: 7026
6039: 7020	6039: 7021	6039: 7022	6039: 7023	6039: 7024	6039: 7025	6039: 7026
6040: 7020	6040: 7021	6040: 7022	6040: 7023	6040: 7024	6040: 7025	6040: 7026
6021: 7027	6021: 7028	6021: 7029	6021: 7030	6021: 7031	6021: 7032	6021: 7033
6022: 7027	6022: 7028	6022: 7029	6022: 7030	6022: 7031	6022: 7032	6022: 7033
6023: 7027	6023: 7028	6023: 7029	6023: 7030	6023: 7031	6023: 7032	6023: 7033
6024: 7027	6024: 7028	6024: 7029	6024: 7030	6024: 7031	6024: 7032	6024: 7033
6025: 7027	6025: 7028	6025: 7029	6025: 7030	6025: 7031	6025: 7032	6025: 7033
6026: 7027	6026: 7028	6026: 7029	6026: 7030	6026: 7031	6026: 7032	6026: 7033
6027: 7027	6027: 7028	6027: 7029	6027: 7030	6027: 7031	6027: 7032	6027: 7033
6028: 7027	6028: 7028	6028: 7029	6028: 7030	6028: 7031	6028: 7032	6028: 7033
6029: 7027	6029: 7028	6029: 7029	6029: 7030	6029: 7031	6029: 7032	6029: 7033
6030: 7027	6030: 7028	6030: 7029	6030: 7030	6030: 7031	6030: 7032	6030: 7033
6031: 7027	6031: 7028	6031: 7029	6031: 7030	6031: 7031	6031: 7032	6031: 7033
6032: 7027	6032: 7028	6032: 7029	6032: 7030	6032: 7031	6032: 7032	6032: 7033
6033: 7027	6033: 7028	6033: 7029	6033: 7030	6033: 7031	6033: 7032	6033: 7033
6034: 7027	6034: 7028	6034: 7029	6034: 7030	6034: 7031	6034: 7032	6034: 7033
6035: 7027	6035: 7028	6035: 7029	6035: 7030	6035: 7031	6035: 7032	6035: 7033
6036: 7027	6036: 7028	6036: 7029	6036: 7030	6036: 7031	6036: 7032	6036: 7033
6037: 7027	6037: 7028	6037: 7029	6037: 7030	6037: 7031	6037: 7032	6037: 7033
6038: 7027	6038: 7028	6038: 7029	6038: 7030	6038: 7031	6038: 7032	6038: 7033
6039: 7027	6039: 7028	6039: 7029	6039: 7030	6039: 7031	6039: 7032	6039: 7033
6040: 7027	6040: 7028	6040: 7029	6040: 7030	6040: 7031	6040: 7032	6040: 7033
6021: 7034	6021: 7035	6021: 7036	6021: 7037	6021: 7038	6021: 7039	6021: 7040
6022: 7034	6022: 7035	6022: 7036	6022: 7037	6022: 7038	6022: 7039	6022: 7040
6023: 7034	6023: 7035	6023: 7036	6023: 7037	6023: 7038	6023: 7039	6023: 7040
6024: 7034	6024: 7035	6024: 7036	6024: 7037	6024: 7038	6024: 7039	6024: 7040
6025: 7034	6025: 7035	6025: 7036	6025: 7037	6025: 7038	6025: 7039	6025: 7040
6026: 7034	6026: 7035	6026: 7036	6026: 7037	6026: 7038	6026: 7039	6026: 7040
6027: 7034	6027: 7035	6027: 7036	6027: 7037	6027: 7038	6027: 7039	6027: 7040
6028: 7034	6028: 7035	6028: 7036	6028: 7037	6028: 7038	6028: 7039	6028: 7040
6029: 7034	6029: 7035	6029: 7036	6029: 7037	6029: 7038	6029: 7039	6029: 7040
6030: 7034	6030: 7035	6030: 7036	6030: 7037	6030: 7038	6030: 7039	6030: 7040
6031: 7034	6031: 7035	6031: 7036	6031: 7037	6031: 7038	6031: 7039	6031: 7040
6032: 7034	6032: 7035	6032: 7036	6032: 7037	6032: 7038	6032: 7039	6032: 7040
6033: 7034	6033: 7035	6033: 7036	6033: 7037	6033: 7038	6033: 7039	6033: 7040
6034: 7034	6034: 7035	6034: 7036	6034: 7037	6034: 7038	6034: 7039	6034: 7040
6035: 7034	6035: 7035	6035: 7036	6035: 7037	6035: 7038	6035: 7039	6035: 7040
6036: 7034	6036: 7035	6036: 7036	6036: 7037	6036: 7038	6036: 7039	6036: 7040
6037: 7034	6037: 7035	6037: 7036	6037: 7037	6037: 7038	6037: 7039	6037: 7040
6038: 7034	6038: 7035	6038: 7036	6038: 7037	6038: 7038	6038: 7039	6038: 7040
6039: 7034	6039: 7035	6039: 7036	6039: 7037	6039: 7038	6039: 7039	6039: 7040
6040: 7034	6040: 7035	6040: 7036	6040: 7037	6040: 7038	6040: 7039	6040: 7040
6021: 7041	6021: 7042	6021: 7043	6021: 7044	6021: 7045	6021: 7046	6021: 7047
6022: 7041	6022: 7042	6022: 7043	6022: 7044	6022: 7045	6022: 7046	6022: 7047
6023: 7041	6023: 7042	6023: 7043	6023: 7044	6023: 7045	6023: 7046	6023: 7047
6024: 7041	6024: 7042	6024: 7043	6024: 7044	6024: 7045	6024: 7046	6024: 7047
6025: 7041	6025: 7042	6025: 7043	6025: 7044	6025: 7045	6025: 7046	6025: 7047
6026: 7041	6026: 7042	6026: 7043	6026: 7044	6026: 7045	6026: 7046	6026: 7047
6027: 7041	6027: 7042	6027: 7043	6027: 7044	6027: 7045	6027: 7046	6027: 7047
6028: 7041	6028: 7042	6028: 7043	6028: 7044	6028: 7045	6028: 7046	6028: 7047
6029: 7041	6029: 7042	6029: 7043	6029: 7044	6029: 7045	6029: 7046	6029: 7047
6030: 7041	6030: 7042	6030: 7043	6030: 7044	6030: 7045	6030: 7046	6030: 7047

6031: 7041	6031: 7042	6031: 7043	6031: 7044	6031: 7045	6031: 7046	6031: 7047
6032: 7041	6032: 7042	6032: 7043	6032: 7044	6032: 7045	6032: 7046	6032: 7047
6033: 7041	6033: 7042	6033: 7043	6033: 7044	6033: 7045	6033: 7046	6033: 7047
6034: 7041	6034: 7042	6034: 7043	6034: 7044	6034: 7045	6034: 7046	6034: 7047
6035: 7041	6035: 7042	6035: 7043	6035: 7044	6035: 7045	6035: 7046	6035: 7047
6036: 7041	6036: 7042	6036: 7043	6036: 7044	6036: 7045	6036: 7046	6036: 7047
6037: 7041	6037: 7042	6037: 7043	6037: 7044	6037: 7045	6037: 7046	6037: 7047
6038: 7041	6038: 7042	6038: 7043	6038: 7044	6038: 7045	6038: 7046	6038: 7047
6039: 7041	6039: 7042	6039: 7043	6039: 7044	6039: 7045	6039: 7046	6039: 7047
6040: 7041	6040: 7042	6040: 7043	6040: 7044	6040: 7045	6040: 7046	6040: 7047
6021: 7048	6021: 7049	6021: 7050	6021: 7051	6021: 7052	6021: 7053	6021: 7054
6022: 7048	6022: 7049	6022: 7050	6022: 7051	6022: 7052	6022: 7053	6022: 7054
6023: 7048	6023: 7049	6023: 7050	6023: 7051	6023: 7052	6023: 7053	6023: 7054
6024: 7048	6024: 7049	6024: 7050	6024: 7051	6024: 7052	6024: 7053	6024: 7054
6025: 7048	6025: 7049	6025: 7050	6025: 7051	6025: 7052	6025: 7053	6025: 7054
6026: 7048	6026: 7049	6026: 7050	6026: 7051	6026: 7052	6026: 7053	6026: 7054
6027: 7048	6027: 7049	6027: 7050	6027: 7051	6027: 7052	6027: 7053	6027: 7054
6028: 7048	6028: 7049	6028: 7050	6028: 7051	6028: 7052	6028: 7053	6028: 7054
6029: 7048	6029: 7049	6029: 7050	6029: 7051	6029: 7052	6029: 7053	6029: 7054
6030: 7048	6030: 7049	6030: 7050	6030: 7051	6030: 7052	6030: 7053	6030: 7054
6031: 7048	6031: 7049	6031: 7050	6031: 7051	6031: 7052	6031: 7053	6031: 7054
6032: 7048	6032: 7049	6032: 7050	6032: 7051	6032: 7052	6032: 7053	6032: 7054
6033: 7048	6033: 7049	6033: 7050	6033: 7051	6033: 7052	6033: 7053	6033: 7054
6034: 7048	6034: 7049	6034: 7050	6034: 7051	6034: 7052	6034: 7053	6034: 7054
6035: 7048	6035: 7049	6035: 7050	6035: 7051	6035: 7052	6035: 7053	6035: 7054
6036: 7048	6036: 7049	6036: 7050	6036: 7051	6036: 7052	6036: 7053	6036: 7054
6037: 7048	6037: 7049	6037: 7050	6037: 7051	6037: 7052	6037: 7053	6037: 7054
6038: 7048	6038: 7049	6038: 7050	6038: 7051	6038: 7052	6038: 7053	6038: 7054
6039: 7048	6039: 7049	6039: 7050	6039: 7051	6039: 7052	6039: 7053	6039: 7054
6040: 7048	6040: 7049	6040: 7050	6040: 7051	6040: 7052	6040: 7053	6040: 7054
6021: 7055	6021: 7056	6021: 7057	6021: 7058	6021: 7059	6021: 7060	6021: 7061
6022: 7055	6022: 7056	6022: 7057	6022: 7058	6022: 7059	6022: 7060	6022: 7061
6023: 7055	6023: 7056	6023: 7057	6023: 7058	6023: 7059	6023: 7060	6023: 7061
6024: 7055	6024: 7056	6024: 7057	6024: 7058	6024: 7059	6024: 7060	6024: 7061
6025: 7055	6025: 7056	6025: 7057	6025: 7058	6025: 7059	6025: 7060	6025: 7061
6026: 7055	6026: 7056	6026: 7057	6026: 7058	6026: 7059	6026: 7060	6026: 7061
6027: 7055	6027: 7056	6027: 7057	6027: 7058	6027: 7059	6027: 7060	6027: 7061
6028: 7055	6028: 7056	6028: 7057	6028: 7058	6028: 7059	6028: 7060	6028: 7061
6029: 7055	6029: 7056	6029: 7057	6029: 7058	6029: 7059	6029: 7060	6029: 7061
6030: 7055	6030: 7056	6030: 7057	6030: 7058	6030: 7059	6030: 7060	6030: 7061
6031: 7055	6031: 7056	6031: 7057	6031: 7058	6031: 7059	6031: 7060	6031: 7061
6032: 7055	6032: 7056	6032: 7057	6032: 7058	6032: 7059	6032: 7060	6032: 7061
6033: 7055	6033: 7056	6033: 7057	6033: 7058	6033: 7059	6033: 7060	6033: 7061
6034: 7055	6034: 7056	6034: 7057	6034: 7058	6034: 7059	6034: 7060	6034: 7061
6035: 7055	6035: 7056	6035: 7057	6035: 7058	6035: 7059	6035: 7060	6035: 7061
6036: 7055	6036: 7056	6036: 7057	6036: 7058	6036: 7059	6036: 7060	6036: 7061
6037: 7055	6037: 7056	6037: 7057	6037: 7058	6037: 7059	6037: 7060	6037: 7061
6038: 7055	6038: 7056	6038: 7057	6038: 7058	6038: 7059	6038: 7060	6038: 7061
6039: 7055	6039: 7056	6039: 7057	6039: 7058	6039: 7059	6039: 7060	6039: 7061
6040: 7055	6040: 7056	6040: 7057	6040: 7058	6040: 7059	6040: 7060	6040: 7061
6021: 7062	6021: 7063	6021: 7064	6021: 7065	6021: 7066	6021: 7067	6021: 7068
6022: 7062	6022: 7063	6022: 7064	6022: 7065	6022: 7066	6022: 7067	6022: 7068
6023: 7062	6023: 7063	6023: 7064	6023: 7065	6023: 7066	6023: 7067	6023: 7068
6024: 7062	6024: 7063	6024: 7064	6024: 7065	6024: 7066	6024: 7067	6024: 7068
6025: 7062	6025: 7063	6025: 7064	6025: 7065	6025: 7066	6025: 7067	6025: 7068
6026: 7062	6026: 7063	6026: 7064	6026: 7065	6026: 7066	6026: 7067	6026: 7068
6027: 7062	6027: 7063	6027: 7064	6027: 7065	6027: 7066	6027: 7067	6027: 7068
6028: 7062	6028: 7063	6028: 7064	6028: 7065	6028: 7066	6028: 7067	6028: 7068
6029: 7062	6029: 7063	6029: 7064	6029: 7065	6029: 7066	6029: 7067	6029: 7068
6030: 7062	6030: 7063	6030: 7064	6030: 7065	6030: 7066	6030: 7067	6030: 7068

6031: 7062	6031: 7063	6031: 7064	6031: 7065	6031: 7066	6031: 7067	6031: 7068
6032: 7062	6032: 7063	6032: 7064	6032: 7065	6032: 7066	6032: 7067	6032: 7068
6033: 7062	6033: 7063	6033: 7064	6033: 7065	6033: 7066	6033: 7067	6033: 7068
6034: 7062	6034: 7063	6034: 7064	6034: 7065	6034: 7066	6034: 7067	6034: 7068
6035: 7062	6035: 7063	6035: 7064	6035: 7065	6035: 7066	6035: 7067	6035: 7068
6036: 7062	6036: 7063	6036: 7064	6036: 7065	6036: 7066	6036: 7067	6036: 7068
6037: 7062	6037: 7063	6037: 7064	6037: 7065	6037: 7066	6037: 7067	6037: 7068
6038: 7062	6038: 7063	6038: 7064	6038: 7065	6038: 7066	6038: 7067	6038: 7068
6039: 7062	6039: 7063	6039: 7064	6039: 7065	6039: 7066	6039: 7067	6039: 7068
6040: 7062	6040: 7063	6040: 7064	6040: 7065	6040: 7066	6040: 7067	6040: 7068
6021: 7069	6021: 7070	6021: 7071	6021: 7072	6021: 7073	6021: 7074	6021: 7075
6022: 7069	6022: 7070	6022: 7071	6022: 7072	6022: 7073	6022: 7074	6022: 7075
6023: 7069	6023: 7070	6023: 7071	6023: 7072	6023: 7073	6023: 7074	6023: 7075
6024: 7069	6024: 7070	6024: 7071	6024: 7072	6024: 7073	6024: 7074	6024: 7075
6025: 7069	6025: 7070	6025: 7071	6025: 7072	6025: 7073	6025: 7074	6025: 7075
6026: 7069	6026: 7070	6026: 7071	6026: 7072	6026: 7073	6026: 7074	6026: 7075
6027: 7069	6027: 7070	6027: 7071	6027: 7072	6027: 7073	6027: 7074	6027: 7075
6028: 7069	6028: 7070	6028: 7071	6028: 7072	6028: 7073	6028: 7074	6028: 7075
6029: 7069	6029: 7070	6029: 7071	6029: 7072	6029: 7073	6029: 7074	6029: 7075
6030: 7069	6030: 7070	6030: 7071	6030: 7072	6030: 7073	6030: 7074	6030: 7075
6031: 7069	6031: 7070	6031: 7071	6031: 7072	6031: 7073	6031: 7074	6031: 7075
6032: 7069	6032: 7070	6032: 7071	6032: 7072	6032: 7073	6032: 7074	6032: 7075
6033: 7069	6033: 7070	6033: 7071	6033: 7072	6033: 7073	6033: 7074	6033: 7075
6034: 7069	6034: 7070	6034: 7071	6034: 7072	6034: 7073	6034: 7074	6034: 7075
6035: 7069	6035: 7070	6035: 7071	6035: 7072	6035: 7073	6035: 7074	6035: 7075
6036: 7069	6036: 7070	6036: 7071	6036: 7072	6036: 7073	6036: 7074	6036: 7075
6037: 7069	6037: 7070	6037: 7071	6037: 7072	6037: 7073	6037: 7074	6037: 7075
6038: 7069	6038: 7070	6038: 7071	6038: 7072	6038: 7073	6038: 7074	6038: 7075
6039: 7069	6039: 7070	6039: 7071	6039: 7072	6039: 7073	6039: 7074	6039: 7075
6040: 7069	6040: 7070	6040: 7071	6040: 7072	6040: 7073	6040: 7074	6040: 7075
6021: 7076	6021: 7077	6041: 7000	6041: 7001	6041: 7002	6041: 7003	6041: 7004
6022: 7076	6022: 7077	6042: 7000	6042: 7001	6042: 7002	6042: 7003	6042: 7004
6023: 7076	6023: 7077	6043: 7000	6043: 7001	6043: 7002	6043: 7003	6043: 7004
6024: 7076	6024: 7077	6044: 7000	6044: 7001	6044: 7002	6044: 7003	6044: 7004
6025: 7076	6025: 7077	6045: 7000	6045: 7001	6045: 7002	6045: 7003	6045: 7004
6026: 7076	6026: 7077	6046: 7000	6046: 7001	6046: 7002	6046: 7003	6046: 7004
6027: 7076	6027: 7077	6047: 7000	6047: 7001	6047: 7002	6047: 7003	6047: 7004
6028: 7076	6028: 7077	6048: 7000	6048: 7001	6048: 7002	6048: 7003	6048: 7004
6029: 7076	6029: 7077	6049: 7000	6049: 7001	6049: 7002	6049: 7003	6049: 7004
6030: 7076	6030: 7077	6050: 7000	6050: 7001	6050: 7002	6050: 7003	6050: 7004
6031: 7076	6031: 7077	6051: 7000	6051: 7001	6051: 7002	6051: 7003	6051: 7004
6032: 7076	6032: 7077	6052: 7000	6052: 7001	6052: 7002	6052: 7003	6052: 7004
6033: 7076	6033: 7077	6053: 7000	6053: 7001	6053: 7002	6053: 7003	6053: 7004
6034: 7076	6034: 7077	6054: 7000	6054: 7001	6054: 7002	6054: 7003	6054: 7004
6035: 7076	6035: 7077	6055: 7000	6055: 7001	6055: 7002	6055: 7003	6055: 7004
6036: 7076	6036: 7077	6056: 7000	6056: 7001	6056: 7002	6056: 7003	6056: 7004
6037: 7076	6037: 7077	6057: 7000	6057: 7001	6057: 7002	6057: 7003	6057: 7004
6038: 7076	6038: 7077	6058: 7000	6058: 7001	6058: 7002	6058: 7003	6058: 7004
6039: 7076	6039: 7077	6059: 7000	6059: 7001	6059: 7002	6059: 7003	6059: 7004
6040: 7076	6040: 7077	6060: 7000	6060: 7001	6060: 7002	6060: 7003	6060: 7004
6041: 7005	6041: 7006	6041: 7007	6041: 7008	6041: 7009	6041: 7010	6041: 7011
6042: 7005	6042: 7006	6042: 7007	6042: 7008	6042: 7009	6042: 7010	6042: 7011
6043: 7005	6043: 7006	6043: 7007	6043: 7008	6043: 7009	6043: 7010	6043: 7011
6044: 7005	6044: 7006	6044: 7007	6044: 7008	6044: 7009	6044: 7010	6044: 7011
6045: 7005	6045: 7006	6045: 7007	6045: 7008	6045: 7009	6045: 7010	6045: 7011
6046: 7005	6046: 7006	6046: 7007	6046: 7008	6046: 7009	6046: 7010	6046: 7011
6047: 7005	6047: 7006	6047: 7007	6047: 7008	6047: 7009	6047: 7010	6047: 7011
6048: 7005	6048: 7006	6048: 7007	6048: 7008	6048: 7009	6048: 7010	6048: 7011
6049: 7005	6049: 7006	6049: 7007	6049: 7008	6049: 7009	6049: 7010	6049: 7011
6050: 7005	6050: 7006	6050: 7007	6050: 7008	6050: 7009	6050: 7010	6050: 7011

6051: 7005	6051: 7006	6051: 7007	6051: 7008	6051: 7009	6051: 7010	6051: 7011
6052: 7005	6052: 7006	6052: 7007	6052: 7008	6052: 7009	6052: 7010	6052: 7011
6053: 7005	6053: 7006	6053: 7007	6053: 7008	6053: 7009	6053: 7010	6053: 7011
6054: 7005	6054: 7006	6054: 7007	6054: 7008	6054: 7009	6054: 7010	6054: 7011
6055: 7005	6055: 7006	6055: 7007	6055: 7008	6055: 7009	6055: 7010	6055: 7011
6056: 7005	6056: 7006	6056: 7007	6056: 7008	6056: 7009	6056: 7010	6056: 7011
6057: 7005	6057: 7006	6057: 7007	6057: 7008	6057: 7009	6057: 7010	6057: 7011
6058: 7005	6058: 7006	6058: 7007	6058: 7008	6058: 7009	6058: 7010	6058: 7011
6059: 7005	6059: 7006	6059: 7007	6059: 7008	6059: 7009	6059: 7010	6059: 7011
6060: 7005	6060: 7006	6060: 7007	6060: 7008	6060: 7009	6060: 7010	6060: 7011
6041: 7012	6041: 7013	6041: 7014	6041: 7015	6041: 7016	6041: 7017	6041: 7018
6042: 7012	6042: 7013	6042: 7014	6042: 7015	6042: 7016	6042: 7017	6042: 7018
6043: 7012	6043: 7013	6043: 7014	6043: 7015	6043: 7016	6043: 7017	6043: 7018
6044: 7012	6044: 7013	6044: 7014	6044: 7015	6044: 7016	6044: 7017	6044: 7018
6045: 7012	6045: 7013	6045: 7014	6045: 7015	6045: 7016	6045: 7017	6045: 7018
6046: 7012	6046: 7013	6046: 7014	6046: 7015	6046: 7016	6046: 7017	6046: 7018
6047: 7012	6047: 7013	6047: 7014	6047: 7015	6047: 7016	6047: 7017	6047: 7018
6048: 7012	6048: 7013	6048: 7014	6048: 7015	6048: 7016	6048: 7017	6048: 7018
6049: 7012	6049: 7013	6049: 7014	6049: 7015	6049: 7016	6049: 7017	6049: 7018
6050: 7012	6050: 7013	6050: 7014	6050: 7015	6050: 7016	6050: 7017	6050: 7018
6051: 7012	6051: 7013	6051: 7014	6051: 7015	6051: 7016	6051: 7017	6051: 7018
6052: 7012	6052: 7013	6052: 7014	6052: 7015	6052: 7016	6052: 7017	6052: 7018
6053: 7012	6053: 7013	6053: 7014	6053: 7015	6053: 7016	6053: 7017	6053: 7018
6054: 7012	6054: 7013	6054: 7014	6054: 7015	6054: 7016	6054: 7017	6054: 7018
6055: 7012	6055: 7013	6055: 7014	6055: 7015	6055: 7016	6055: 7017	6055: 7018
6056: 7012	6056: 7013	6056: 7014	6056: 7015	6056: 7016	6056: 7017	6056: 7018
6057: 7012	6057: 7013	6057: 7014	6057: 7015	6057: 7016	6057: 7017	6057: 7018
6058: 7012	6058: 7013	6058: 7014	6058: 7015	6058: 7016	6058: 7017	6058: 7018
6059: 7012	6059: 7013	6059: 7014	6059: 7015	6059: 7016	6059: 7017	6059: 7018
6060: 7012	6060: 7013	6060: 7014	6060: 7015	6060: 7016	6060: 7017	6060: 7018
6041: 7019	6041: 7020	6041: 7021	6041: 7022	6041: 7023	6041: 7024	6041: 7025
6042: 7019	6042: 7020	6042: 7021	6042: 7022	6042: 7023	6042: 7024	6042: 7025
6043: 7019	6043: 7020	6043: 7021	6043: 7022	6043: 7023	6043: 7024	6043: 7025
6044: 7019	6044: 7020	6044: 7021	6044: 7022	6044: 7023	6044: 7024	6044: 7025
6045: 7019	6045: 7020	6045: 7021	6045: 7022	6045: 7023	6045: 7024	6045: 7025
6046: 7019	6046: 7020	6046: 7021	6046: 7022	6046: 7023	6046: 7024	6046: 7025
6047: 7019	6047: 7020	6047: 7021	6047: 7022	6047: 7023	6047: 7024	6047: 7025
6048: 7019	6048: 7020	6048: 7021	6048: 7022	6048: 7023	6048: 7024	6048: 7025
6049: 7019	6049: 7020	6049: 7021	6049: 7022	6049: 7023	6049: 7024	6049: 7025
6050: 7019	6050: 7020	6050: 7021	6050: 7022	6050: 7023	6050: 7024	6050: 7025
6051: 7019	6051: 7020	6051: 7021	6051: 7022	6051: 7023	6051: 7024	6051: 7025
6052: 7019	6052: 7020	6052: 7021	6052: 7022	6052: 7023	6052: 7024	6052: 7025
6053: 7019	6053: 7020	6053: 7021	6053: 7022	6053: 7023	6053: 7024	6053: 7025
6054: 7019	6054: 7020	6054: 7021	6054: 7022	6054: 7023	6054: 7024	6054: 7025
6055: 7019	6055: 7020	6055: 7021	6055: 7022	6055: 7023	6055: 7024	6055: 7025
6056: 7019	6056: 7020	6056: 7021	6056: 7022	6056: 7023	6056: 7024	6056: 7025
6057: 7019	6057: 7020	6057: 7021	6057: 7022	6057: 7023	6057: 7024	6057: 7025
6058: 7019	6058: 7020	6058: 7021	6058: 7022	6058: 7023	6058: 7024	6058: 7025
6059: 7019	6059: 7020	6059: 7021	6059: 7022	6059: 7023	6059: 7024	6059: 7025
6060: 7019	6060: 7020	6060: 7021	6060: 7022	6060: 7023	6060: 7024	6060: 7025
6041: 7026	6041: 7027	6041: 7028	6041: 7029	6041: 7030	6041: 7031	6041: 7032
6042: 7026	6042: 7027	6042: 7028	6042: 7029	6042: 7030	6042: 7031	6042: 7032
6043: 7026	6043: 7027	6043: 7028	6043: 7029	6043: 7030	6043: 7031	6043: 7032
6044: 7026	6044: 7027	6044: 7028	6044: 7029	6044: 7030	6044: 7031	6044: 7032
6045: 7026	6045: 7027	6045: 7028	6045: 7029	6045: 7030	6045: 7031	6045: 7032
6046: 7026	6046: 7027	6046: 7028	6046: 7029	6046: 7030	6046: 7031	6046: 7032
6047: 7026	6047: 7027	6047: 7028	6047: 7029	6047: 7030	6047: 7031	6047: 7032
6048: 7026	6048: 7027	6048: 7028	6048: 7029	6048: 7030	6048: 7031	6048: 7032
6049: 7026	6049: 7027	6049: 7028	6049: 7029	6049: 7030	6049: 7031	6049: 7032
6050: 7026	6050: 7027	6050: 7028	6050: 7029	6050: 7030	6050: 7031	6050: 7032

6051: 7026	6051: 7027	6051: 7028	6051: 7029	6051: 7030	6051: 7031	6051: 7032
6052: 7026	6052: 7027	6052: 7028	6052: 7029	6052: 7030	6052: 7031	6052: 7032
6053: 7026	6053: 7027	6053: 7028	6053: 7029	6053: 7030	6053: 7031	6053: 7032
6054: 7026	6054: 7027	6054: 7028	6054: 7029	6054: 7030	6054: 7031	6054: 7032
6055: 7026	6055: 7027	6055: 7028	6055: 7029	6055: 7030	6055: 7031	6055: 7032
6056: 7026	6056: 7027	6056: 7028	6056: 7029	6056: 7030	6056: 7031	6056: 7032
6057: 7026	6057: 7027	6057: 7028	6057: 7029	6057: 7030	6057: 7031	6057: 7032
6058: 7026	6058: 7027	6058: 7028	6058: 7029	6058: 7030	6058: 7031	6058: 7032
6059: 7026	6059: 7027	6059: 7028	6059: 7029	6059: 7030	6059: 7031	6059: 7032
6060: 7026	6060: 7027	6060: 7028	6060: 7029	6060: 7030	6060: 7031	6060: 7032
6041: 7033	6041: 7034	6041: 7035	6041: 7036	6041: 7037	6041: 7038	6041: 7039
6042: 7033	6042: 7034	6042: 7035	6042: 7036	6042: 7037	6042: 7038	6042: 7039
6043: 7033	6043: 7034	6043: 7035	6043: 7036	6043: 7037	6043: 7038	6043: 7039
6044: 7033	6044: 7034	6044: 7035	6044: 7036	6044: 7037	6044: 7038	6044: 7039
6045: 7033	6045: 7034	6045: 7035	6045: 7036	6045: 7037	6045: 7038	6045: 7039
6046: 7033	6046: 7034	6046: 7035	6046: 7036	6046: 7037	6046: 7038	6046: 7039
6047: 7033	6047: 7034	6047: 7035	6047: 7036	6047: 7037	6047: 7038	6047: 7039
6048: 7033	6048: 7034	6048: 7035	6048: 7036	6048: 7037	6048: 7038	6048: 7039
6049: 7033	6049: 7034	6049: 7035	6049: 7036	6049: 7037	6049: 7038	6049: 7039
6050: 7033	6050: 7034	6050: 7035	6050: 7036	6050: 7037	6050: 7038	6050: 7039
6051: 7033	6051: 7034	6051: 7035	6051: 7036	6051: 7037	6051: 7038	6051: 7039
6052: 7033	6052: 7034	6052: 7035	6052: 7036	6052: 7037	6052: 7038	6052: 7039
6053: 7033	6053: 7034	6053: 7035	6053: 7036	6053: 7037	6053: 7038	6053: 7039
6054: 7033	6054: 7034	6054: 7035	6054: 7036	6054: 7037	6054: 7038	6054: 7039
6055: 7033	6055: 7034	6055: 7035	6055: 7036	6055: 7037	6055: 7038	6055: 7039
6056: 7033	6056: 7034	6056: 7035	6056: 7036	6056: 7037	6056: 7038	6056: 7039
6057: 7033	6057: 7034	6057: 7035	6057: 7036	6057: 7037	6057: 7038	6057: 7039
6058: 7033	6058: 7034	6058: 7035	6058: 7036	6058: 7037	6058: 7038	6058: 7039
6059: 7033	6059: 7034	6059: 7035	6059: 7036	6059: 7037	6059: 7038	6059: 7039
6060: 7033	6060: 7034	6060: 7035	6060: 7036	6060: 7037	6060: 7038	6060: 7039
6041: 7040	6041: 7041	6041: 7042	6041: 7043	6041: 7044	6041: 7045	6041: 7046
6042: 7040	6042: 7041	6042: 7042	6042: 7043	6042: 7044	6042: 7045	6042: 7046
6043: 7040	6043: 7041	6043: 7042	6043: 7043	6043: 7044	6043: 7045	6043: 7046
6044: 7040	6044: 7041	6044: 7042	6044: 7043	6044: 7044	6044: 7045	6044: 7046
6045: 7040	6045: 7041	6045: 7042	6045: 7043	6045: 7044	6045: 7045	6045: 7046
6046: 7040	6046: 7041	6046: 7042	6046: 7043	6046: 7044	6046: 7045	6046: 7046
6047: 7040	6047: 7041	6047: 7042	6047: 7043	6047: 7044	6047: 7045	6047: 7046
6048: 7040	6048: 7041	6048: 7042	6048: 7043	6048: 7044	6048: 7045	6048: 7046
6049: 7040	6049: 7041	6049: 7042	6049: 7043	6049: 7044	6049: 7045	6049: 7046
6050: 7040	6050: 7041	6050: 7042	6050: 7043	6050: 7044	6050: 7045	6050: 7046
6051: 7040	6051: 7041	6051: 7042	6051: 7043	6051: 7044	6051: 7045	6051: 7046
6052: 7040	6052: 7041	6052: 7042	6052: 7043	6052: 7044	6052: 7045	6052: 7046
6053: 7040	6053: 7041	6053: 7042	6053: 7043	6053: 7044	6053: 7045	6053: 7046
6054: 7040	6054: 7041	6054: 7042	6054: 7043	6054: 7044	6054: 7045	6054: 7046
6055: 7040	6055: 7041	6055: 7042	6055: 7043	6055: 7044	6055: 7045	6055: 7046
6056: 7040	6056: 7041	6056: 7042	6056: 7043	6056: 7044	6056: 7045	6056: 7046
6057: 7040	6057: 7041	6057: 7042	6057: 7043	6057: 7044	6057: 7045	6057: 7046
6058: 7040	6058: 7041	6058: 7042	6058: 7043	6058: 7044	6058: 7045	6058: 7046
6059: 7040	6059: 7041	6059: 7042	6059: 7043	6059: 7044	6059: 7045	6059: 7046
6060: 7040	6060: 7041	6060: 7042	6060: 7043	6060: 7044	6060: 7045	6060: 7046
6041: 7047	6041: 7048	6041: 7049	6041: 7050	6041: 7051	6041: 7052	6041: 7053
6042: 7047	6042: 7048	6042: 7049	6042: 7050	6042: 7051	6042: 7052	6042: 7053
6043: 7047	6043: 7048	6043: 7049	6043: 7050	6043: 7051	6043: 7052	6043: 7053
6044: 7047	6044: 7048	6044: 7049	6044: 7050	6044: 7051	6044: 7052	6044: 7053
6045: 7047	6045: 7048	6045: 7049	6045: 7050	6045: 7051	6045: 7052	6045: 7053
6046: 7047	6046: 7048	6046: 7049	6046: 7050	6046: 7051	6046: 7052	6046: 7053
6047: 7047	6047: 7048	6047: 7049	6047: 7050	6047: 7051	6047: 7052	6047: 7053
6048: 7047	6048: 7048	6048: 7049	6048: 7050	6048: 7051	6048: 7052	6048: 7053
6049: 7047	6049: 7048	6049: 7049	6049: 7050	6049: 7051	6049: 7052	6049: 7053
6050: 7047	6050: 7048	6050: 7049	6050: 7050	6050: 7051	6050: 7052	6050: 7053

6051: 7047	6051: 7048	6051: 7049	6051: 7050	6051: 7051	6051: 7052	6051: 7053
6052: 7047	6052: 7048	6052: 7049	6052: 7050	6052: 7051	6052: 7052	6052: 7053
6053: 7047	6053: 7048	6053: 7049	6053: 7050	6053: 7051	6053: 7052	6053: 7053
6054: 7047	6054: 7048	6054: 7049	6054: 7050	6054: 7051	6054: 7052	6054: 7053
6055: 7047	6055: 7048	6055: 7049	6055: 7050	6055: 7051	6055: 7052	6055: 7053
6056: 7047	6056: 7048	6056: 7049	6056: 7050	6056: 7051	6056: 7052	6056: 7053
6057: 7047	6057: 7048	6057: 7049	6057: 7050	6057: 7051	6057: 7052	6057: 7053
6058: 7047	6058: 7048	6058: 7049	6058: 7050	6058: 7051	6058: 7052	6058: 7053
6059: 7047	6059: 7048	6059: 7049	6059: 7050	6059: 7051	6059: 7052	6059: 7053
6060: 7047	6060: 7048	6060: 7049	6060: 7050	6060: 7051	6060: 7052	6060: 7053
6041: 7054	6041: 7055	6041: 7056	6041: 7057	6041: 7058	6041: 7059	6041: 7060
6042: 7054	6042: 7055	6042: 7056	6042: 7057	6042: 7058	6042: 7059	6042: 7060
6043: 7054	6043: 7055	6043: 7056	6043: 7057	6043: 7058	6043: 7059	6043: 7060
6044: 7054	6044: 7055	6044: 7056	6044: 7057	6044: 7058	6044: 7059	6044: 7060
6045: 7054	6045: 7055	6045: 7056	6045: 7057	6045: 7058	6045: 7059	6045: 7060
6046: 7054	6046: 7055	6046: 7056	6046: 7057	6046: 7058	6046: 7059	6046: 7060
6047: 7054	6047: 7055	6047: 7056	6047: 7057	6047: 7058	6047: 7059	6047: 7060
6048: 7054	6048: 7055	6048: 7056	6048: 7057	6048: 7058	6048: 7059	6048: 7060
6049: 7054	6049: 7055	6049: 7056	6049: 7057	6049: 7058	6049: 7059	6049: 7060
6050: 7054	6050: 7055	6050: 7056	6050: 7057	6050: 7058	6050: 7059	6050: 7060
6051: 7054	6051: 7055	6051: 7056	6051: 7057	6051: 7058	6051: 7059	6051: 7060
6052: 7054	6052: 7055	6052: 7056	6052: 7057	6052: 7058	6052: 7059	6052: 7060
6053: 7054	6053: 7055	6053: 7056	6053: 7057	6053: 7058	6053: 7059	6053: 7060
6054: 7054	6054: 7055	6054: 7056	6054: 7057	6054: 7058	6054: 7059	6054: 7060
6055: 7054	6055: 7055	6055: 7056	6055: 7057	6055: 7058	6055: 7059	6055: 7060
6056: 7054	6056: 7055	6056: 7056	6056: 7057	6056: 7058	6056: 7059	6056: 7060
6057: 7054	6057: 7055	6057: 7056	6057: 7057	6057: 7058	6057: 7059	6057: 7060
6058: 7054	6058: 7055	6058: 7056	6058: 7057	6058: 7058	6058: 7059	6058: 7060
6059: 7054	6059: 7055	6059: 7056	6059: 7057	6059: 7058	6059: 7059	6059: 7060
6060: 7054	6060: 7055	6060: 7056	6060: 7057	6060: 7058	6060: 7059	6060: 7060
6041: 7061	6041: 7062	6041: 7063	6041: 7064	6041: 7065	6041: 7066	6041: 7067
6042: 7061	6042: 7062	6042: 7063	6042: 7064	6042: 7065	6042: 7066	6042: 7067
6043: 7061	6043: 7062	6043: 7063	6043: 7064	6043: 7065	6043: 7066	6043: 7067
6044: 7061	6044: 7062	6044: 7063	6044: 7064	6044: 7065	6044: 7066	6044: 7067
6045: 7061	6045: 7062	6045: 7063	6045: 7064	6045: 7065	6045: 7066	6045: 7067
6046: 7061	6046: 7062	6046: 7063	6046: 7064	6046: 7065	6046: 7066	6046: 7067
6047: 7061	6047: 7062	6047: 7063	6047: 7064	6047: 7065	6047: 7066	6047: 7067
6048: 7061	6048: 7062	6048: 7063	6048: 7064	6048: 7065	6048: 7066	6048: 7067
6049: 7061	6049: 7062	6049: 7063	6049: 7064	6049: 7065	6049: 7066	6049: 7067
6050: 7061	6050: 7062	6050: 7063	6050: 7064	6050: 7065	6050: 7066	6050: 7067
6051: 7061	6051: 7062	6051: 7063	6051: 7064	6051: 7065	6051: 7066	6051: 7067
6052: 7061	6052: 7062	6052: 7063	6052: 7064	6052: 7065	6052: 7066	6052: 7067
6053: 7061	6053: 7062	6053: 7063	6053: 7064	6053: 7065	6053: 7066	6053: 7067
6054: 7061	6054: 7062	6054: 7063	6054: 7064	6054: 7065	6054: 7066	6054: 7067
6055: 7061	6055: 7062	6055: 7063	6055: 7064	6055: 7065	6055: 7066	6055: 7067
6056: 7061	6056: 7062	6056: 7063	6056: 7064	6056: 7065	6056: 7066	6056: 7067
6057: 7061	6057: 7062	6057: 7063	6057: 7064	6057: 7065	6057: 7066	6057: 7067
6058: 7061	6058: 7062	6058: 7063	6058: 7064	6058: 7065	6058: 7066	6058: 7067
6059: 7061	6059: 7062	6059: 7063	6059: 7064	6059: 7065	6059: 7066	6059: 7067
6060: 7061	6060: 7062	6060: 7063	6060: 7064	6060: 7065	6060: 7066	6060: 7067
6041: 7068	6041: 7069	6041: 7070	6041: 7071	6041: 7072	6041: 7073	6041: 7074
6042: 7068	6042: 7069	6042: 7070	6042: 7071	6042: 7072	6042: 7073	6042: 7074
6043: 7068	6043: 7069	6043: 7070	6043: 7071	6043: 7072	6043: 7073	6043: 7074
6044: 7068	6044: 7069	6044: 7070	6044: 7071	6044: 7072	6044: 7073	6044: 7074
6045: 7068	6045: 7069	6045: 7070	6045: 7071	6045: 7072	6045: 7073	6045: 7074
6046: 7068	6046: 7069	6046: 7070	6046: 7071	6046: 7072	6046: 7073	6046: 7074
6047: 7068	6047: 7069	6047: 7070	6047: 7071	6047: 7072	6047: 7073	6047: 7074
6048: 7068	6048: 7069	6048: 7070	6048: 7071	6048: 7072	6048: 7073	6048: 7074
6049: 7068	6049: 7069	6049: 7070	6049: 7071	6049: 7072	6049: 7073	6049: 7074
6050: 7068	6050: 7069	6050: 7070	6050: 7071	6050: 7072	6050: 7073	6050: 7074

6051: 7068	6051: 7069	6051: 7070	6051: 7071	6051: 7072	6051: 7073	6051: 7074	
6052: 7068	6052: 7069	6052: 7070	6052: 7071	6052: 7072	6052: 7073	6052: 7074	
6053: 7068	6053: 7069	6053: 7070	6053: 7071	6053: 7072	6053: 7073	6053: 7074	
6054: 7068	6054: 7069	6054: 7070	6054: 7071	6054: 7072	6054: 7073	6054: 7074	
6055: 7068	6055: 7069	6055: 7070	6055: 7071	6055: 7072	6055: 7073	6055: 7074	
6056: 7068	6056: 7069	6056: 7070	6056: 7071	6056: 7072	6056: 7073	6056: 7074	
6057: 7068	6057: 7069	6057: 7070	6057: 7071	6057: 7072	6057: 7073	6057: 7074	
6058: 7068	6058: 7069	6058: 7070	6058: 7071	6058: 7072	6058: 7073	6058: 7074	
6059: 7068	6059: 7069	6059: 7070	6059: 7071	6059: 7072	6059: 7073	6059: 7074	
6060: 7068	6060: 7069	6060: 7070	6060: 7071	6060: 7072	6060: 7073	6060: 7074	
6041: 7075	6041: 7076	6041: 7077					
6042: 7075	6042: 7076	6042: 7077		6061: 7000	6061: 7001	6061: 7002	6061: 7003
6043: 7075	6043: 7076	6043: 7077		6062: 7000	6062: 7001	6062: 7002	6062: 7003
6044: 7075	6044: 7076	6044: 7077		6063: 7000	6063: 7001	6063: 7002	6063: 7003
6045: 7075	6045: 7076	6045: 7077		6064: 7000	6064: 7001	6064: 7002	6064: 7003
6046: 7075	6046: 7076	6046: 7077		6065: 7000	6065: 7001	6065: 7002	6065: 7003
6047: 7075	6047: 7076	6047: 7077		6066: 7000	6066: 7001	6066: 7002	6066: 7003
6048: 7075	6048: 7076	6048: 7077		6067: 7000	6067: 7001	6067: 7002	6067: 7003
6049: 7075	6049: 7076	6049: 7077		6068: 7000	6068: 7001	6068: 7002	6068: 7003
6050: 7075	6050: 7076	6050: 7077		6069: 7000	6069: 7001	6069: 7002	6069: 7003
6051: 7075	6051: 7076	6051: 7077		6070: 7000	6070: 7001	6070: 7002	6070: 7003
6052: 7075	6052: 7076	6052: 7077	6071: 7000	6071: 7001	6071: 7002	6071: 7003	
6053: 7075	6053: 7076	6053: 7077	6072: 7000	6072: 7001	6072: 7002	6072: 7003	
6054: 7075	6054: 7076	6054: 7077	6073: 7000	6073: 7001	6073: 7002	6073: 7003	
6055: 7075	6055: 7076	6055: 7077	6074: 7000	6074: 7001	6074: 7002	6074: 7003	
6056: 7075	6056: 7076	6056: 7077	6075: 7000	6075: 7001	6075: 7002	6075: 7003	
6057: 7075	6057: 7076	6057: 7077	6076: 7000	6076: 7001	6076: 7002	6076: 7003	
6058: 7075	6058: 7076	6058: 7077	6077: 7000	6077: 7001	6077: 7002	6077: 7003	
6059: 7075	6059: 7076	6059: 7077	6078: 7000	6078: 7001	6078: 7002	6078: 7003	
6060: 7075	6060: 7076	6060: 7077					
6061: 7004	6061: 7005	6061: 7006	6061: 7007	6061: 7008	6061: 7009	6061: 7010	
6062: 7004	6062: 7005	6062: 7006	6062: 7007	6062: 7008	6062: 7009	6062: 7010	
6063: 7004	6063: 7005	6063: 7006	6063: 7007	6063: 7008	6063: 7009	6063: 7010	
6064: 7004	6064: 7005	6064: 7006	6064: 7007	6064: 7008	6064: 7009	6064: 7010	
6065: 7004	6065: 7005	6065: 7006	6065: 7007	6065: 7008	6065: 7009	6065: 7010	
6066: 7004	6066: 7005	6066: 7006	6066: 7007	6066: 7008	6066: 7009	6066: 7010	
6067: 7004	6067: 7005	6067: 7006	6067: 7007	6067: 7008	6067: 7009	6067: 7010	
6068: 7004	6068: 7005	6068: 7006	6068: 7007	6068: 7008	6068: 7009	6068: 7010	
6069: 7004	6069: 7005	6069: 7006	6069: 7007	6069: 7008	6069: 7009	6069: 7010	
6070: 7004	6070: 7005	6070: 7006	6070: 7007	6070: 7008	6070: 7009	6070: 7010	
6071: 7004	6071: 7005	6071: 7006	6071: 7007	6071: 7008	6071: 7009	6071: 7010	
6072: 7004	6072: 7005	6072: 7006	6072: 7007	6072: 7008	6072: 7009	6072: 7010	
6073: 7004	6073: 7005	6073: 7006	6073: 7007	6073: 7008	6073: 7009	6073: 7010	
6074: 7004	6074: 7005	6074: 7006	6074: 7007	6074: 7008	6074: 7009	6074: 7010	
6075: 7004	6075: 7005	6075: 7006	6075: 7007	6075: 7008	6075: 7009	6075: 7010	
6076: 7004	6076: 7005	6076: 7006	6076: 7007	6076: 7008	6076: 7009	6076: 7010	
6077: 7004	6077: 7005	6077: 7006	6077: 7007	6077: 7008	6077: 7009	6077: 7010	
6078: 7004	6078: 7005	6078: 7006	6078: 7007	6078: 7008	6078: 7009	6078: 7010	
6061: 7011	6061: 7012	6061: 7013	6061: 7014	6061: 7015	6061: 7016	6061: 7017	
6062: 7011	6062: 7012	6062: 7013	6062: 7014	6062: 7015	6062: 7016	6062: 7017	
6063: 7011	6063: 7012	6063: 7013	6063: 7014	6063: 7015	6063: 7016	6063: 7017	
6064: 7011	6064: 7012	6064: 7013	6064: 7014	6064: 7015	6064: 7016	6064: 7017	
6065: 7011	6065: 7012	6065: 7013	6065: 7014	6065: 7015	6065: 7016	6065: 7017	
6066: 7011	6066: 7012	6066: 7013	6066: 7014	6066: 7015	6066: 7016	6066: 7017	
6067: 7011	6067: 7012	6067: 7013	6067: 7014	6067: 7015	6067: 7016	6067: 7017	
6068: 7011	6068: 7012	6068: 7013	6068: 7014	6068: 7015	6068: 7016	6068: 7017	
6069: 7011	6069: 7012	6069: 7013	6069: 7014	6069: 7015	6069: 7016	6069: 7017	
6070: 7011	6070: 7012	6070: 7013	6070: 7014	6070: 7015	6070: 7016	6070: 7017	
6071: 7011	6071: 7012	6071: 7013	6071: 7014	6071: 7015	6071: 7016	6071: 7017	
6072: 7011	6072: 7012	6072: 7013	6072: 7014	6072: 7015	6072: 7016	6072: 7017	

6073: 7011	6073: 7012	6073: 7013	6073: 7014	6073: 7015	6073: 7016	6073: 7017
6074: 7011	6074: 7012	6074: 7013	6074: 7014	6074: 7015	6074: 7016	6074: 7017
6075: 7011	6075: 7012	6075: 7013	6075: 7014	6075: 7015	6075: 7016	6075: 7017
6076: 7011	6076: 7012	6076: 7013	6076: 7014	6076: 7015	6076: 7016	6076: 7017
6077: 7011	6077: 7012	6077: 7013	6077: 7014	6077: 7015	6077: 7016	6077: 7017
6078: 7011	6078: 7012	6078: 7013	6078: 7014	6078: 7015	6078: 7016	6078: 7017
6061: 7018	6061: 7019	6061: 7020	6061: 7021	6061: 7022	6061: 7023	6061: 7024
6062: 7018	6062: 7019	6062: 7020	6062: 7021	6062: 7022	6062: 7023	6062: 7024
6063: 7018	6063: 7019	6063: 7020	6063: 7021	6063: 7022	6063: 7023	6063: 7024
6064: 7018	6064: 7019	6064: 7020	6064: 7021	6064: 7022	6064: 7023	6064: 7024
6065: 7018	6065: 7019	6065: 7020	6065: 7021	6065: 7022	6065: 7023	6065: 7024
6066: 7018	6066: 7019	6066: 7020	6066: 7021	6066: 7022	6066: 7023	6066: 7024
6067: 7018	6067: 7019	6067: 7020	6067: 7021	6067: 7022	6067: 7023	6067: 7024
6068: 7018	6068: 7019	6068: 7020	6068: 7021	6068: 7022	6068: 7023	6068: 7024
6069: 7018	6069: 7019	6069: 7020	6069: 7021	6069: 7022	6069: 7023	6069: 7024
6070: 7018	6070: 7019	6070: 7020	6070: 7021	6070: 7022	6070: 7023	6070: 7024
6071: 7018	6071: 7019	6071: 7020	6071: 7021	6071: 7022	6071: 7023	6071: 7024
6072: 7018	6072: 7019	6072: 7020	6072: 7021	6072: 7022	6072: 7023	6072: 7024
6073: 7018	6073: 7019	6073: 7020	6073: 7021	6073: 7022	6073: 7023	6073: 7024
6074: 7018	6074: 7019	6074: 7020	6074: 7021	6074: 7022	6074: 7023	6074: 7024
6075: 7018	6075: 7019	6075: 7020	6075: 7021	6075: 7022	6075: 7023	6075: 7024
6076: 7018	6076: 7019	6076: 7020	6076: 7021	6076: 7022	6076: 7023	6076: 7024
6077: 7018	6077: 7019	6077: 7020	6077: 7021	6077: 7022	6077: 7023	6077: 7024
6078: 7018	6078: 7019	6078: 7020	6078: 7021	6078: 7022	6078: 7023	6078: 7024
6061: 7025	6061: 7026	6061: 7027	6061: 7028	6061: 7029	6061: 7030	6061: 7031
6062: 7025	6062: 7026	6062: 7027	6062: 7028	6062: 7029	6062: 7030	6062: 7031
6063: 7025	6063: 7026	6063: 7027	6063: 7028	6063: 7029	6063: 7030	6063: 7031
6064: 7025	6064: 7026	6064: 7027	6064: 7028	6064: 7029	6064: 7030	6064: 7031
6065: 7025	6065: 7026	6065: 7027	6065: 7028	6065: 7029	6065: 7030	6065: 7031
6066: 7025	6066: 7026	6066: 7027	6066: 7028	6066: 7029	6066: 7030	6066: 7031
6067: 7025	6067: 7026	6067: 7027	6067: 7028	6067: 7029	6067: 7030	6067: 7031
6068: 7025	6068: 7026	6068: 7027	6068: 7028	6068: 7029	6068: 7030	6068: 7031
6069: 7025	6069: 7026	6069: 7027	6069: 7028	6069: 7029	6069: 7030	6069: 7031
6070: 7025	6070: 7026	6070: 7027	6070: 7028	6070: 7029	6070: 7030	6070: 7031
6071: 7025	6071: 7026	6071: 7027	6071: 7028	6071: 7029	6071: 7030	6071: 7031
6072: 7025	6072: 7026	6072: 7027	6072: 7028	6072: 7029	6072: 7030	6072: 7031
6073: 7025	6073: 7026	6073: 7027	6073: 7028	6073: 7029	6073: 7030	6073: 7031
6074: 7025	6074: 7026	6074: 7027	6074: 7028	6074: 7029	6074: 7030	6074: 7031
6075: 7025	6075: 7026	6075: 7027	6075: 7028	6075: 7029	6075: 7030	6075: 7031
6076: 7025	6076: 7026	6076: 7027	6076: 7028	6076: 7029	6076: 7030	6076: 7031
6077: 7025	6077: 7026	6077: 7027	6077: 7028	6077: 7029	6077: 7030	6077: 7031
6078: 7025	6078: 7026	6078: 7027	6078: 7028	6078: 7029	6078: 7030	6078: 7031
6061: 7032	6061: 7033	6061: 7034	6061: 7035	6061: 7036	6061: 7037	6061: 7038
6062: 7032	6062: 7033	6062: 7034	6062: 7035	6062: 7036	6062: 7037	6062: 7038
6063: 7032	6063: 7033	6063: 7034	6063: 7035	6063: 7036	6063: 7037	6063: 7038
6064: 7032	6064: 7033	6064: 7034	6064: 7035	6064: 7036	6064: 7037	6064: 7038
6065: 7032	6065: 7033	6065: 7034	6065: 7035	6065: 7036	6065: 7037	6065: 7038
6066: 7032	6066: 7033	6066: 7034	6066: 7035	6066: 7036	6066: 7037	6066: 7038
6067: 7032	6067: 7033	6067: 7034	6067: 7035	6067: 7036	6067: 7037	6067: 7038
6068: 7032	6068: 7033	6068: 7034	6068: 7035	6068: 7036	6068: 7037	6068: 7038
6069: 7032	6069: 7033	6069: 7034	6069: 7035	6069: 7036	6069: 7037	6069: 7038
6070: 7032	6070: 7033	6070: 7034	6070: 7035	6070: 7036	6070: 7037	6070: 7038
6071: 7032	6071: 7033	6071: 7034	6071: 7035	6071: 7036	6071: 7037	6071: 7038
6072: 7032	6072: 7033	6072: 7034	6072: 7035	6072: 7036	6072: 7037	6072: 7038
6073: 7032	6073: 7033	6073: 7034	6073: 7035	6073: 7036	6073: 7037	6073: 7038
6074: 7032	6074: 7033	6074: 7034	6074: 7035	6074: 7036	6074: 7037	6074: 7038
6075: 7032	6075: 7033	6075: 7034	6075: 7035	6075: 7036	6075: 7037	6075: 7038
6076: 7032	6076: 7033	6076: 7034	6076: 7035	6076: 7036	6076: 7037	6076: 7038
6077: 7032	6077: 7033	6077: 7034	6077: 7035	6077: 7036	6077: 7037	6077: 7038
6078: 7032	6078: 7033	6078: 7034	6078: 7035	6078: 7036	6078: 7037	6078: 7038

6061: 7039	6061: 7040	6061: 7041	6061: 7042	6061: 7043	6061: 7044	6061: 7045
6062: 7039	6062: 7040	6062: 7041	6062: 7042	6062: 7043	6062: 7044	6062: 7045
6063: 7039	6063: 7040	6063: 7041	6063: 7042	6063: 7043	6063: 7044	6063: 7045
6064: 7039	6064: 7040	6064: 7041	6064: 7042	6064: 7043	6064: 7044	6064: 7045
6065: 7039	6065: 7040	6065: 7041	6065: 7042	6065: 7043	6065: 7044	6065: 7045
6066: 7039	6066: 7040	6066: 7041	6066: 7042	6066: 7043	6066: 7044	6066: 7045
6067: 7039	6067: 7040	6067: 7041	6067: 7042	6067: 7043	6067: 7044	6067: 7045
6068: 7039	6068: 7040	6068: 7041	6068: 7042	6068: 7043	6068: 7044	6068: 7045
6069: 7039	6069: 7040	6069: 7041	6069: 7042	6069: 7043	6069: 7044	6069: 7045
6070: 7039	6070: 7040	6070: 7041	6070: 7042	6070: 7043	6070: 7044	6070: 7045
6071: 7039	6071: 7040	6071: 7041	6071: 7042	6071: 7043	6071: 7044	6071: 7045
6072: 7039	6072: 7040	6072: 7041	6072: 7042	6072: 7043	6072: 7044	6072: 7045
6073: 7039	6073: 7040	6073: 7041	6073: 7042	6073: 7043	6073: 7044	6073: 7045
6074: 7039	6074: 7040	6074: 7041	6074: 7042	6074: 7043	6074: 7044	6074: 7045
6075: 7039	6075: 7040	6075: 7041	6075: 7042	6075: 7043	6075: 7044	6075: 7045
6076: 7039	6076: 7040	6076: 7041	6076: 7042	6076: 7043	6076: 7044	6076: 7045
6077: 7039	6077: 7040	6077: 7041	6077: 7042	6077: 7043	6077: 7044	6077: 7045
6078: 7039	6078: 7040	6078: 7041	6078: 7042	6078: 7043	6078: 7044	6078: 7045
6061: 7046	6061: 7047	6061: 7048	6061: 7049	6061: 7050	6061: 7051	6061: 7052
6062: 7046	6062: 7047	6062: 7048	6062: 7049	6062: 7050	6062: 7051	6062: 7052
6063: 7046	6063: 7047	6063: 7048	6063: 7049	6063: 7050	6063: 7051	6063: 7052
6064: 7046	6064: 7047	6064: 7048	6064: 7049	6064: 7050	6064: 7051	6064: 7052
6065: 7046	6065: 7047	6065: 7048	6065: 7049	6065: 7050	6065: 7051	6065: 7052
6066: 7046	6066: 7047	6066: 7048	6066: 7049	6066: 7050	6066: 7051	6066: 7052
6067: 7046	6067: 7047	6067: 7048	6067: 7049	6067: 7050	6067: 7051	6067: 7052
6068: 7046	6068: 7047	6068: 7048	6068: 7049	6068: 7050	6068: 7051	6068: 7052
6069: 7046	6069: 7047	6069: 7048	6069: 7049	6069: 7050	6069: 7051	6069: 7052
6070: 7046	6070: 7047	6070: 7048	6070: 7049	6070: 7050	6070: 7051	6070: 7052
6071: 7046	6071: 7047	6071: 7048	6071: 7049	6071: 7050	6071: 7051	6071: 7052
6072: 7046	6072: 7047	6072: 7048	6072: 7049	6072: 7050	6072: 7051	6072: 7052
6073: 7046	6073: 7047	6073: 7048	6073: 7049	6073: 7050	6073: 7051	6073: 7052
6074: 7046	6074: 7047	6074: 7048	6074: 7049	6074: 7050	6074: 7051	6074: 7052
6075: 7046	6075: 7047	6075: 7048	6075: 7049	6075: 7050	6075: 7051	6075: 7052
6076: 7046	6076: 7047	6076: 7048	6076: 7049	6076: 7050	6076: 7051	6076: 7052
6077: 7046	6077: 7047	6077: 7048	6077: 7049	6077: 7050	6077: 7051	6077: 7052
6078: 7046	6078: 7047	6078: 7048	6078: 7049	6078: 7050	6078: 7051	6078: 7052
6061: 7053	6061: 7054	6061: 7055	6061: 7056	6061: 7057	6061: 7058	6061: 7059
6062: 7053	6062: 7054	6062: 7055	6062: 7056	6062: 7057	6062: 7058	6062: 7059
6063: 7053	6063: 7054	6063: 7055	6063: 7056	6063: 7057	6063: 7058	6063: 7059
6064: 7053	6064: 7054	6064: 7055	6064: 7056	6064: 7057	6064: 7058	6064: 7059
6065: 7053	6065: 7054	6065: 7055	6065: 7056	6065: 7057	6065: 7058	6065: 7059
6066: 7053	6066: 7054	6066: 7055	6066: 7056	6066: 7057	6066: 7058	6066: 7059
6067: 7053	6067: 7054	6067: 7055	6067: 7056	6067: 7057	6067: 7058	6067: 7059
6068: 7053	6068: 7054	6068: 7055	6068: 7056	6068: 7057	6068: 7058	6068: 7059
6069: 7053	6069: 7054	6069: 7055	6069: 7056	6069: 7057	6069: 7058	6069: 7059
6070: 7053	6070: 7054	6070: 7055	6070: 7056	6070: 7057	6070: 7058	6070: 7059
6071: 7053	6071: 7054	6071: 7055	6071: 7056	6071: 7057	6071: 7058	6071: 7059
6072: 7053	6072: 7054	6072: 7055	6072: 7056	6072: 7057	6072: 7058	6072: 7059
6073: 7053	6073: 7054	6073: 7055	6073: 7056	6073: 7057	6073: 7058	6073: 7059
6074: 7053	6074: 7054	6074: 7055	6074: 7056	6074: 7057	6074: 7058	6074: 7059
6075: 7053	6075: 7054	6075: 7055	6075: 7056	6075: 7057	6075: 7058	6075: 7059
6076: 7053	6076: 7054	6076: 7055	6076: 7056	6076: 7057	6076: 7058	6076: 7059
6077: 7053	6077: 7054	6077: 7055	6077: 7056	6077: 7057	6077: 7058	6077: 7059
6078: 7053	6078: 7054	6078: 7055	6078: 7056	6078: 7057	6078: 7058	6078: 7059
6061: 7060	6061: 7061	6061: 7062	6061: 7063	6061: 7064	6061: 7065	6061: 7066
6062: 7060	6062: 7061	6062: 7062	6062: 7063	6062: 7064	6062: 7065	6062: 7066
6063: 7060	6063: 7061	6063: 7062	6063: 7063	6063: 7064	6063: 7065	6063: 7066
6064: 7060	6064: 7061	6064: 7062	6064: 7063	6064: 7064	6064: 7065	6064: 7066
6065: 7060	6065: 7061	6065: 7062	6065: 7063	6065: 7064	6065: 7065	6065: 7066
6066: 7060	6066: 7061	6066: 7062	6066: 7063	6066: 7064	6066: 7065	6066: 7066

6067: 7060	6067: 7061	6067: 7062	6067: 7063	6067: 7064	6067: 7065	6067: 7066
6068: 7060	6068: 7061	6068: 7062	6068: 7063	6068: 7064	6068: 7065	6068: 7066
6069: 7060	6069: 7061	6069: 7062	6069: 7063	6069: 7064	6069: 7065	6069: 7066
6070: 7060	6070: 7061	6070: 7062	6070: 7063	6070: 7064	6070: 7065	6070: 7066
6071: 7060	6071: 7061	6071: 7062	6071: 7063	6071: 7064	6071: 7065	6071: 7066
6072: 7060	6072: 7061	6072: 7062	6072: 7063	6072: 7064	6072: 7065	6072: 7066
6073: 7060	6073: 7061	6073: 7062	6073: 7063	6073: 7064	6073: 7065	6073: 7066
6074: 7060	6074: 7061	6074: 7062	6074: 7063	6074: 7064	6074: 7065	6074: 7066
6075: 7060	6075: 7061	6075: 7062	6075: 7063	6075: 7064	6075: 7065	6075: 7066
6076: 7060	6076: 7061	6076: 7062	6076: 7063	6076: 7064	6076: 7065	6076: 7066
6077: 7060	6077: 7061	6077: 7062	6077: 7063	6077: 7064	6077: 7065	6077: 7066
6078: 7060	6078: 7061	6078: 7062	6078: 7063	6078: 7064	6078: 7065	6078: 7066
6061: 7067	6061: 7068	6061: 7069	6061: 7070	6061: 7071	6061: 7072	6061: 7073
6062: 7067	6062: 7068	6062: 7069	6062: 7070	6062: 7071	6062: 7072	6062: 7073
6063: 7067	6063: 7068	6063: 7069	6063: 7070	6063: 7071	6063: 7072	6063: 7073
6064: 7067	6064: 7068	6064: 7069	6064: 7070	6064: 7071	6064: 7072	6064: 7073
6065: 7067	6065: 7068	6065: 7069	6065: 7070	6065: 7071	6065: 7072	6065: 7073
6066: 7067	6066: 7068	6066: 7069	6066: 7070	6066: 7071	6066: 7072	6066: 7073
6067: 7067	6067: 7068	6067: 7069	6067: 7070	6067: 7071	6067: 7072	6067: 7073
6068: 7067	6068: 7068	6068: 7069	6068: 7070	6068: 7071	6068: 7072	6068: 7073
6069: 7067	6069: 7068	6069: 7069	6069: 7070	6069: 7071	6069: 7072	6069: 7073
6070: 7067	6070: 7068	6070: 7069	6070: 7070	6070: 7071	6070: 7072	6070: 7073
6071: 7067	6071: 7068	6071: 7069	6071: 7070	6071: 7071	6071: 7072	6071: 7073
6072: 7067	6072: 7068	6072: 7069	6072: 7070	6072: 7071	6072: 7072	6072: 7073
6073: 7067	6073: 7068	6073: 7069	6073: 7070	6073: 7071	6073: 7072	6073: 7073
6074: 7067	6074: 7068	6074: 7069	6074: 7070	6074: 7071	6074: 7072	6074: 7073
6075: 7067	6075: 7068	6075: 7069	6075: 7070	6075: 7071	6075: 7072	6075: 7073
6076: 7067	6076: 7068	6076: 7069	6076: 7070	6076: 7071	6076: 7072	6076: 7073
6077: 7067	6077: 7068	6077: 7069	6077: 7070	6077: 7071	6077: 7072	6077: 7073
6078: 7067	6078: 7068	6078: 7069	6078: 7070	6078: 7071	6078: 7072	6078: 7073
6061: 7074	6061: 7075	6061: 7076	6061: 7077			
6062: 7074	6062: 7075	6062: 7076	6062: 7077			
6063: 7074	6063: 7075	6063: 7076	6063: 7077			
6064: 7074	6064: 7075	6064: 7076	6064: 7077			
6065: 7074	6065: 7075	6065: 7076	6065: 7077			
6066: 7074	6066: 7075	6066: 7076	6066: 7077			
6067: 7074	6067: 7075	6067: 7076	6067: 7077			
6068: 7074	6068: 7075	6068: 7076	6068: 7077			
6069: 7074	6069: 7075	6069: 7076	6069: 7077			
6070: 7074	6070: 7075	6070: 7076	6070: 7077	--	--	--
6071: 7074	6071: 7075	6071: 7076	6071: 7077			
6072: 7074	6072: 7075	6072: 7076	6072: 7077			
6073: 7074	6073: 7075	6073: 7076	6073: 7077			
6074: 7074	6074: 7075	6074: 7076	6074: 7077			
6075: 7074	6075: 7075	6075: 7076	6075: 7077			
6076: 7074	6076: 7075	6076: 7076	6076: 7077			
6077: 7074	6077: 7075	6077: 7076	6077: 7077			
6078: 7074	6078: 7075	6078: 7076	6078: 7077			

Таблиця С

Приклади комбінацій сполуки X і сполуки Y

X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y	X: Y
6000: 8000	6000: 8001	6000: 8002	6000: 8003	6000: 8004	6000: 8005
6001: 8000	6001: 8001	6001: 8002	6001: 8003	6001: 8004	6001: 8005
6002: 8000	6002: 8001	6002: 8002	6002: 8003	6002: 8004	6002: 8005
6003: 8000	6003: 8001	6003: 8002	6003: 8003	6003: 8004	6003: 8005
6004: 8000	6004: 8001	6004: 8002	6004: 8003	6004: 8004	6004: 8005
6005: 8000	6005: 8001	6005: 8002	6005: 8003	6005: 8004	6005: 8005
6006: 8000	6006: 8001	6006: 8002	6006: 8003	6006: 8004	6006: 8005
6007: 8000	6007: 8001	6007: 8002	6007: 8003	6007: 8004	6007: 8005
6008: 8000	6008: 8001	6008: 8002	6008: 8003	6008: 8004	6008: 8005
6009: 8000	6009: 8001	6009: 8002	6009: 8003	6009: 8004	6009: 8005
6010: 8000	6010: 8001	6010: 8002	6010: 8003	6010: 8004	6010: 8005
6011: 8000	6011: 8001	6011: 8002	6011: 8003	6011: 8004	6011: 8005
6012: 8000	6012: 8001	6012: 8002	6012: 8003	6012: 8004	6012: 8005
6013: 8000	6013: 8001	6013: 8002	6013: 8003	6013: 8004	6013: 8005
6014: 8000	6014: 8001	6014: 8002	6014: 8003	6014: 8004	6014: 8005
6015: 8000	6015: 8001	6015: 8002	6015: 8003	6015: 8004	6015: 8005
6016: 8000	6016: 8001	6016: 8002	6016: 8003	6016: 8004	6016: 8005
6017: 8000	6017: 8001	6017: 8002	6017: 8003	6017: 8004	6017: 8005
6018: 8000	6018: 8001	6018: 8002	6018: 8003	6018: 8004	6018: 8005
6019: 8000	6019: 8001	6019: 8002	6019: 8003	6019: 8004	6019: 8005
6020: 8000	6020: 8001	6020: 8002	6020: 8003	6020: 8004	6020: 8005
6000: 8006	6000: 8007	6000: 8008	6000: 8009	6000: 8010	6000: 8011
6001: 8006	6001: 8007	6001: 8008	6001: 8009	6001: 8010	6001: 8011
6002: 8006	6002: 8007	6002: 8008	6002: 8009	6002: 8010	6002: 8011
6003: 8006	6003: 8007	6003: 8008	6003: 8009	6003: 8010	6003: 8011
6004: 8006	6004: 8007	6004: 8008	6004: 8009	6004: 8010	6004: 8011
6005: 8006	6005: 8007	6005: 8008	6005: 8009	6005: 8010	6005: 8011
6006: 8006	6006: 8007	6006: 8008	6006: 8009	6006: 8010	6006: 8011
6007: 8006	6007: 8007	6007: 8008	6007: 8009	6007: 8010	6007: 8011
6008: 8006	6008: 8007	6008: 8008	6008: 8009	6008: 8010	6008: 8011
6009: 8006	6009: 8007	6009: 8008	6009: 8009	6009: 8010	6009: 8011
6010: 8006	6010: 8007	6010: 8008	6010: 8009	6010: 8010	6010: 8011
6011: 8006	6011: 8007	6011: 8008	6011: 8009	6011: 8010	6011: 8011
6012: 8006	6012: 8007	6012: 8008	6012: 8009	6012: 8010	6012: 8011
6013: 8006	6013: 8007	6013: 8008	6013: 8009	6013: 8010	6013: 8011
6014: 8006	6014: 8007	6014: 8008	6014: 8009	6014: 8010	6014: 8011
6015: 8006	6015: 8007	6015: 8008	6015: 8009	6015: 8010	6015: 8011
6016: 8006	6016: 8007	6016: 8008	6016: 8009	6016: 8010	6016: 8011
6017: 8006	6017: 8007	6017: 8008	6017: 8009	6017: 8010	6017: 8011
6018: 8006	6018: 8007	6018: 8008	6018: 8009	6018: 8010	6018: 8011
6019: 8006	6019: 8007	6019: 8008	6019: 8009	6019: 8010	6019: 8011
6020: 8006	6020: 8007	6020: 8008	6020: 8009	6020: 8010	6020: 8011
6000: 8012	6021: 8000	6021: 8001	6021: 8002	6021: 8003	6021: 8004
6001: 8012	6022: 8000	6022: 8001	6022: 8002	6022: 8003	6022: 8004
6002: 8012	6023: 8000	6023: 8001	6023: 8002	6023: 8003	6023: 8004
6003: 8012	6024: 8000	6024: 8001	6024: 8002	6024: 8003	6024: 8004
6004: 8012	6025: 8000	6025: 8001	6025: 8002	6025: 8003	6025: 8004
6005: 8012	6026: 8000	6026: 8001	6026: 8002	6026: 8003	6026: 8004
6006: 8012	6027: 8000	6027: 8001	6027: 8002	6027: 8003	6027: 8004
6007: 8012	6028: 8000	6028: 8001	6028: 8002	6028: 8003	6028: 8004
6008: 8012	6029: 8000	6029: 8001	6029: 8002	6029: 8003	6029: 8004
6009: 8012	6030: 8000	6030: 8001	6030: 8002	6030: 8003	6030: 8004
6010: 8012	6031: 8000	6031: 8001	6031: 8002	6031: 8003	6031: 8004
6011: 8012	6032: 8000	6032: 8001	6032: 8002	6032: 8003	6032: 8004

6012: 8012	6033: 8000	6033: 8001	6033: 8002	6033: 8003	6033: 8004
6013: 8012	6034: 8000	6034: 8001	6034: 8002	6034: 8003	6034: 8004
6014: 8012	6035: 8000	6035: 8001	6035: 8002	6035: 8003	6035: 8004
6015: 8012	6036: 8000	6036: 8001	6036: 8002	6036: 8003	6036: 8004
6016: 8012	6037: 8000	6037: 8001	6037: 8002	6037: 8003	6037: 8004
6017: 8012	6038: 8000	6038: 8001	6038: 8002	6038: 8003	6038: 8004
6018: 8012	6039: 8000	6039: 8001	6039: 8002	6039: 8003	6039: 8004
6019: 8012	6040: 8000	6040: 8001	6040: 8002	6040: 8003	6040: 8004
6020: 8012					
6021: 8005	6021: 8006	6021: 8007	6021: 8008	6021: 8009	6021: 8010
6022: 8005	6022: 8006	6022: 8007	6022: 8008	6022: 8009	6022: 8010
6023: 8005	6023: 8006	6023: 8007	6023: 8008	6023: 8009	6023: 8010
6024: 8005	6024: 8006	6024: 8007	6024: 8008	6024: 8009	6024: 8010
6025: 8005	6025: 8006	6025: 8007	6025: 8008	6025: 8009	6025: 8010
6026: 8005	6026: 8006	6026: 8007	6026: 8008	6026: 8009	6026: 8010
6027: 8005	6027: 8006	6027: 8007	6027: 8008	6027: 8009	6027: 8010
6028: 8005	6028: 8006	6028: 8007	6028: 8008	6028: 8009	6028: 8010
6029: 8005	6029: 8006	6029: 8007	6029: 8008	6029: 8009	6029: 8010
6030: 8005	6030: 8006	6030: 8007	6030: 8008	6030: 8009	6030: 8010
6031: 8005	6031: 8006	6031: 8007	6031: 8008	6031: 8009	6031: 8010
6032: 8005	6032: 8006	6032: 8007	6032: 8008	6032: 8009	6032: 8010
6033: 8005	6033: 8006	6033: 8007	6033: 8008	6033: 8009	6033: 8010
6034: 8005	6034: 8006	6034: 8007	6034: 8008	6034: 8009	6034: 8010
6035: 8005	6035: 8006	6035: 8007	6035: 8008	6035: 8009	6035: 8010
6036: 8005	6036: 8006	6036: 8007	6036: 8008	6036: 8009	6036: 8010
6037: 8005	6037: 8006	6037: 8007	6037: 8008	6037: 8009	6037: 8010
6038: 8005	6038: 8006	6038: 8007	6038: 8008	6038: 8009	6038: 8010
6039: 8005	6039: 8006	6039: 8007	6039: 8008	6039: 8009	6039: 8010
6040: 8005	6040: 8006	6040: 8007	6040: 8008	6040: 8009	6040: 8010
6021: 8011	6021: 8012	6041: 8000	6041: 8001	6041: 8002	6041: 8003
6022: 8011	6022: 8012	6042: 8000	6042: 8001	6042: 8002	6042: 8003
6023: 8011	6023: 8012	6043: 8000	6043: 8001	6043: 8002	6043: 8003
6024: 8011	6024: 8012	6044: 8000	6044: 8001	6044: 8002	6044: 8003
6025: 8011	6025: 8012	6045: 8000	6045: 8001	6045: 8002	6045: 8003
6026: 8011	6026: 8012	6046: 8000	6046: 8001	6046: 8002	6046: 8003
6027: 8011	6027: 8012	6047: 8000	6047: 8001	6047: 8002	6047: 8003
6028: 8011	6028: 8012	6048: 8000	6048: 8001	6048: 8002	6048: 8003
6029: 8011	6029: 8012	6049: 8000	6049: 8001	6049: 8002	6049: 8003
6030: 8011	6030: 8012	6050: 8000	6050: 8001	6050: 8002	6050: 8003
6031: 8011	6031: 8012	6051: 8000	6051: 8001	6051: 8002	6051: 8003
6032: 8011	6032: 8012	6052: 8000	6052: 8001	6052: 8002	6052: 8003
6033: 8011	6033: 8012	6053: 8000	6053: 8001	6053: 8002	6053: 8003
6034: 8011	6034: 8012	6054: 8000	6054: 8001	6054: 8002	6054: 8003
6035: 8011	6035: 8012	6055: 8000	6055: 8001	6055: 8002	6055: 8003
6036: 8011	6036: 8012	6056: 8000	6056: 8001	6056: 8002	6056: 8003
6037: 8011	6037: 8012	6057: 8000	6057: 8001	6057: 8002	6057: 8003
6038: 8011	6038: 8012	6058: 8000	6058: 8001	6058: 8002	6058: 8003
6039: 8011	6039: 8012	6059: 8000	6059: 8001	6059: 8002	6059: 8003
6040: 8011	6040: 8012	6060: 8000	6060: 8001	6060: 8002	6060: 8003
6041: 8004	6041: 8005	6041: 8006	6041: 8007	6041: 8008	6041: 8009
6042: 8004	6042: 8005	6042: 8006	6042: 8007	6042: 8008	6042: 8009
6043: 8004	6043: 8005	6043: 8006	6043: 8007	6043: 8008	6043: 8009
6044: 8004	6044: 8005	6044: 8006	6044: 8007	6044: 8008	6044: 8009
6045: 8004	6045: 8005	6045: 8006	6045: 8007	6045: 8008	6045: 8009
6046: 8004	6046: 8005	6046: 8006	6046: 8007	6046: 8008	6046: 8009
6047: 8004	6047: 8005	6047: 8006	6047: 8007	6047: 8008	6047: 8009
6048: 8004	6048: 8005	6048: 8006	6048: 8007	6048: 8008	6048: 8009
6049: 8004	6049: 8005	6049: 8006	6049: 8007	6049: 8008	6049: 8009
6050: 8004	6050: 8005	6050: 8006	6050: 8007	6050: 8008	6050: 8009
6051: 8004	6051: 8005	6051: 8006	6051: 8007	6051: 8008	6051: 8009

6052: 8004	6052: 8005	6052: 8006	6052: 8007	6052: 8008	6052: 8009
6053: 8004	6053: 8005	6053: 8006	6053: 8007	6053: 8008	6053: 8009
6054: 8004	6054: 8005	6054: 8006	6054: 8007	6054: 8008	6054: 8009
6055: 8004	6055: 8005	6055: 8006	6055: 8007	6055: 8008	6055: 8009
6056: 8004	6056: 8005	6056: 8006	6056: 8007	6056: 8008	6056: 8009
6057: 8004	6057: 8005	6057: 8006	6057: 8007	6057: 8008	6057: 8009
6058: 8004	6058: 8005	6058: 8006	6058: 8007	6058: 8008	6058: 8009
6059: 8004	6059: 8005	6059: 8006	6059: 8007	6059: 8008	6059: 8009
6060: 8004	6060: 8005	6060: 8006	6060: 8007	6060: 8008	6060: 8009
6041: 8010	6041: 8011	6041: 8012			
6042: 8010	6042: 8011	6042: 8012	6061: 8000	6061: 8001	6061: 8002
6043: 8010	6043: 8011	6043: 8012	6062: 8000	6062: 8001	6062: 8002
6044: 8010	6044: 8011	6044: 8012	6063: 8000	6063: 8001	6063: 8002
6045: 8010	6045: 8011	6045: 8012	6064: 8000	6064: 8001	6064: 8002
6046: 8010	6046: 8011	6046: 8012	6065: 8000	6065: 8001	6065: 8002
6047: 8010	6047: 8011	6047: 8012	6066: 8000	6066: 8001	6066: 8002
6048: 8010	6048: 8011	6048: 8012	6067: 8000	6067: 8001	6067: 8002
6049: 8010	6049: 8011	6049: 8012	6068: 8000	6068: 8001	6068: 8002
6050: 8010	6050: 8011	6050: 8012	6069: 8000	6069: 8001	6069: 8002
6051: 8010	6051: 8011	6051: 8012	6070: 8000	6070: 8001	6070: 8002
6052: 8010	6052: 8011	6052: 8012	6071: 8000	6071: 8001	6071: 8002
6053: 8010	6053: 8011	6053: 8012	6072: 8000	6072: 8001	6072: 8002
6054: 8010	6054: 8011	6054: 8012	6073: 8000	6073: 8001	6073: 8002
6055: 8010	6055: 8011	6055: 8012	6074: 8000	6074: 8001	6074: 8002
6056: 8010	6056: 8011	6056: 8012	6075: 8000	6075: 8001	6075: 8002
6057: 8010	6057: 8011	6057: 8012	6076: 8000	6076: 8001	6076: 8002
6058: 8010	6058: 8011	6058: 8012	6077: 8000	6077: 8001	6077: 8002
6059: 8010	6059: 8011	6059: 8012	6078: 8000	6078: 8001	6078: 8002
6060: 8010	6060: 8011	6060: 8012			
6061: 8003	6061: 8004	6061: 8005	6061: 8006	6061: 8007	6061: 8008
6062: 8003	6062: 8004	6062: 8005	6062: 8006	6062: 8007	6062: 8008
6063: 8003	6063: 8004	6063: 8005	6063: 8006	6063: 8007	6063: 8008
6064: 8003	6064: 8004	6064: 8005	6064: 8006	6064: 8007	6064: 8008
6065: 8003	6065: 8004	6065: 8005	6065: 8006	6065: 8007	6065: 8008
6066: 8003	6066: 8004	6066: 8005	6066: 8006	6066: 8007	6066: 8008
6067: 8003	6067: 8004	6067: 8005	6067: 8006	6067: 8007	6067: 8008
6068: 8003	6068: 8004	6068: 8005	6068: 8006	6068: 8007	6068: 8008
6069: 8003	6069: 8004	6069: 8005	6069: 8006	6069: 8007	6069: 8008
6070: 8003	6070: 8004	6070: 8005	6070: 8006	6070: 8007	6070: 8008
6071: 8003	6071: 8004	6071: 8005	6071: 8006	6071: 8007	6071: 8008
6072: 8003	6072: 8004	6072: 8005	6072: 8006	6072: 8007	6072: 8008
6073: 8003	6073: 8004	6073: 8005	6073: 8006	6073: 8007	6073: 8008
6074: 8003	6074: 8004	6074: 8005	6074: 8006	6074: 8007	6074: 8008
6075: 8003	6075: 8004	6075: 8005	6075: 8006	6075: 8007	6075: 8008
6076: 8003	6076: 8004	6076: 8005	6076: 8006	6076: 8007	6076: 8008
6077: 8003	6077: 8004	6077: 8005	6077: 8006	6077: 8007	6077: 8008
6078: 8003	6078: 8004	6078: 8005	6078: 8006	6078: 8007	6078: 8008
6061: 8009	6061: 8010	6061: 8011	6061: 8012		
6062: 8009	6062: 8010	6062: 8011	6062: 8012		
6063: 8009	6063: 8010	6063: 8011	6063: 8012		
6064: 8009	6064: 8010	6064: 8011	6064: 8012		
6065: 8009	6065: 8010	6065: 8011	6065: 8012		
6066: 8009	6066: 8010	6066: 8011	6066: 8012		
6067: 8009	6067: 8010	6067: 8011	6067: 8012	--	--
6068: 8009	6068: 8010	6068: 8011	6068: 8012		
6069: 8009	6069: 8010	6069: 8011	6069: 8012		
6070: 8009	6070: 8010	6070: 8011	6070: 8012		
6071: 8009	6071: 8010	6071: 8011	6071: 8012		
6072: 8009	6072: 8010	6072: 8011	6072: 8012		
6073: 8009	6073: 8010	6073: 8011	6073: 8012		

6074: 8009	6074: 8010	6074: 8011	6074: 8012		
6075: 8009	6075: 8010	6075: 8011	6075: 8012		
6076: 8009	6076: 8010	6076: 8011	6076: 8012		
6077: 8009	6077: 8010	6077: 8011	6077: 8012		
6078: 8009	6078: 8010	6078: 8011	6078: 8012		

Таблиця D

Приклади комбінацій сполуки X і сполуки Y

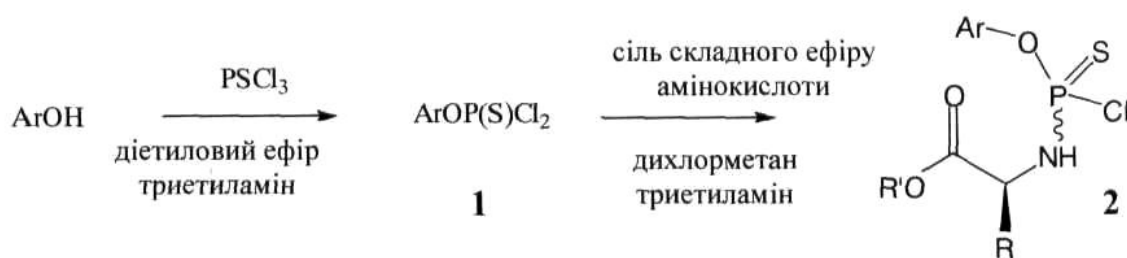
X: Y	X: Y	X: Y	X: Y
6000: 9000	6020: 9000	6040: 9000	6060: 9000
6001: 9000	6021: 9000	6041: 9000	6061: 9000
6002: 9000	6022: 9000	6042: 9000	6062: 9000
6003: 9000	6023: 9000	6043: 9000	6063: 9000
6004: 9000	6024: 9000	6044: 9000	6064: 9000
6005: 9000	6025: 9000	6045: 9000	6065: 9000
6006: 9000	6026: 9000	6046: 9000	6066: 9000
6007: 9000	6027: 9000	6047: 9000	6067: 9000
6008: 9000	6028: 9000	6048: 9000	6068: 9000
6009: 9000	6029: 9000	6049: 9000	6069: 9000
6010: 9000	6030: 9000	6050: 9000	6070: 9000
6011: 9000	6031: 9000	6051: 9000	6071: 9000
6012: 9000	6032: 9000	6052: 9000	6072: 9000
6013: 9000	6033: 9000	6053: 9000	6073: 9000
6014: 9000	6034: 9000	6054: 9000	6074: 9000
6015: 9000	6035: 9000	6055: 9000	6075: 9000
6016: 9000	6036: 9000	6056: 9000	6076: 9000
6017: 9000	6037: 9000	6057: 9000	6077: 9000
6018: 9000	6038: 9000	6058: 9000	6078: 9000
6019: 9000	6039: 9000	6059: 9000	

# ПРИКЛАДИ

5 [0205] Додаткові варіанти реалізації описані більш детально в наступних прикладах, які ні в якій мірі не обмежують даний винахід.

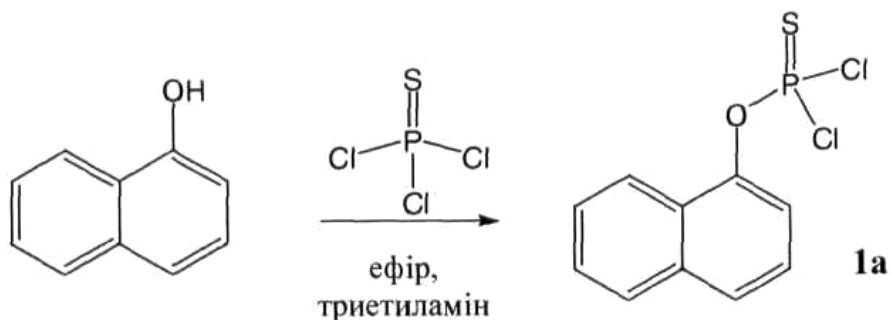
## Приклад 1

Загальний спосіб синтезу Реагентів 1 і 2



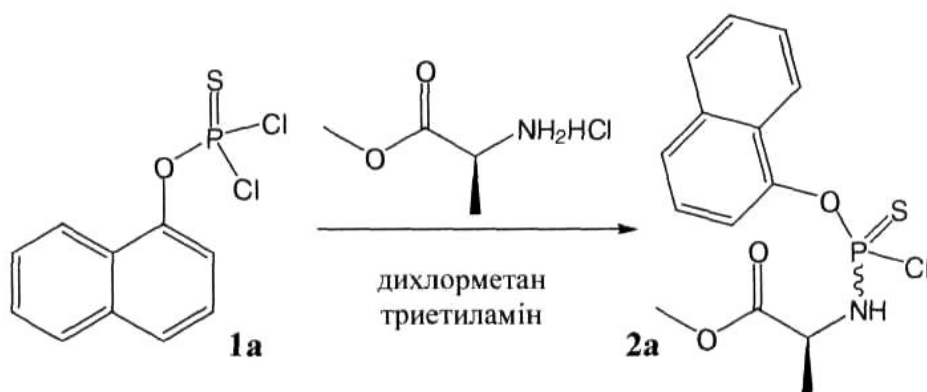
10

Стадія 1: Синтез 1-нафтилоксидихлорфосфотіоату (1a)



[0206] До 500 мл круглодонної колби, обладнаної магнітною мішалкою, поміщали тіотрихлорид фосфору (5,7 г, 33,65 ммоль) і 1-нафтол (4,85 г, 33,64 ммоль) та додавали 40 мл діетилового ефіру. Розчин охолоджували в бані сухий лід/ацетон у атмосфері аргону. Після 10 хвилин охолодження додавали триетиламін (4,7 мл, 33,7 ммоль) і отримували осад. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, а потім перемішували протягом 2 днів. Осаджений гідрохлорид триетиламоній відфільтровували і двічі промивали ефіром. Розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням 9,8 г сполуки 1a у вигляді непрозорої світло-жовтої маслянистої рідини. 1a застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: Синтез складного метилового ефіру L-аланіну з 1-нафтилокси-хлорфосфотіоату (2a)



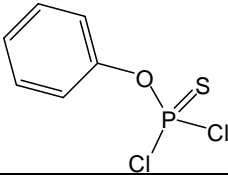
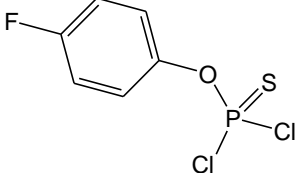
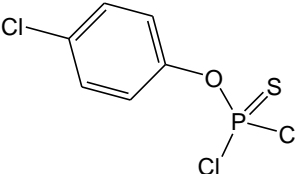
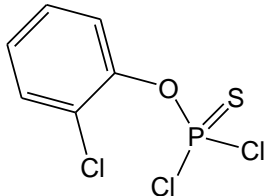
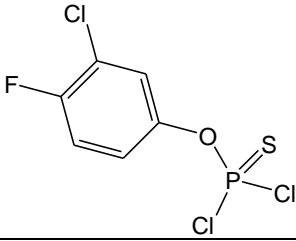
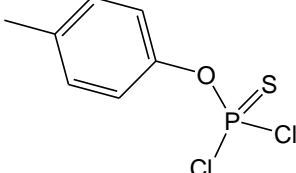
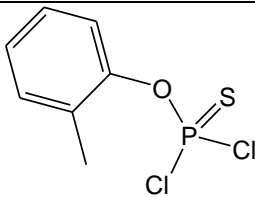
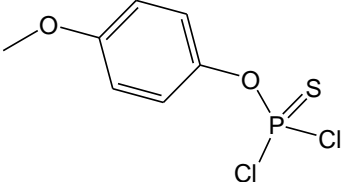
15

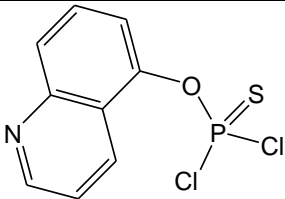
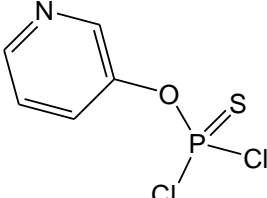
[0207] До 250 мл круглодонної колби, що містить 1-нафтол-дихлорфосфотіоат 1a (1,97 г, 7,1 ммоль) і гідрохлорид складного метилового ефіру L-аланіну (0,99 г, 7,1 ммоль), додавали 50 мл дихлорметану. При температурі вода/лід в атмосфері аргону додавали триетиламін (1 мл, 7,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, а потім перемішували протягом ночі. Розчинники видаляли за допомогою роторного випарника. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі і елюювали 20 % етилацетатом у гексані. Отримували продукт 2a (1,0 г) у вигляді в'язкої маслянистої рідини. <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 64,78, 65,0) (приблизно 1: 1 суміш діастереомерів).

[0208] Реагенти, представлені в Таблицях 6 та 7, отримували за допомогою способів, описаних для сполук 1a і 2a, з ArOH сполуками, переліченими в Таблиці 6, замість 1-нафтолу і з гідрохлоридними солями амінокислот, переліченими в Таблиці 7, замість гідрохлориду складного метилового ефіру L-аланіну.

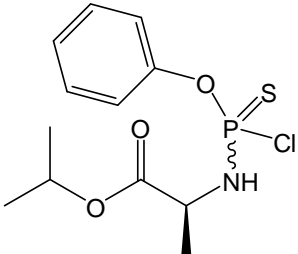
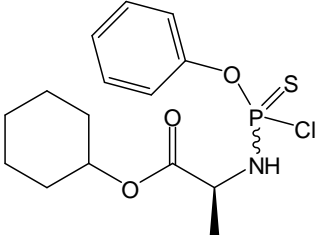
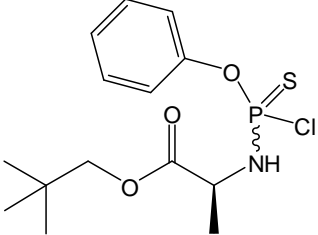
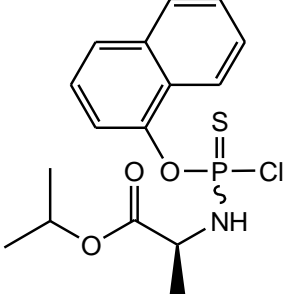
25

Таблиця 6

ArOH	Дихлоридати	№ реагента
Фенол		1b
п-фтор-фенол		1c
п-хлор-фенол		1d
о-хлор-фенол		1e
п-хлор-м-хлор-фенол		1f
п-метил-фенол		1g
о-метил-фенол		1h
п-метокси-фенол		1i

хінолін-5-ол		1j
піридин-3-ол		1k

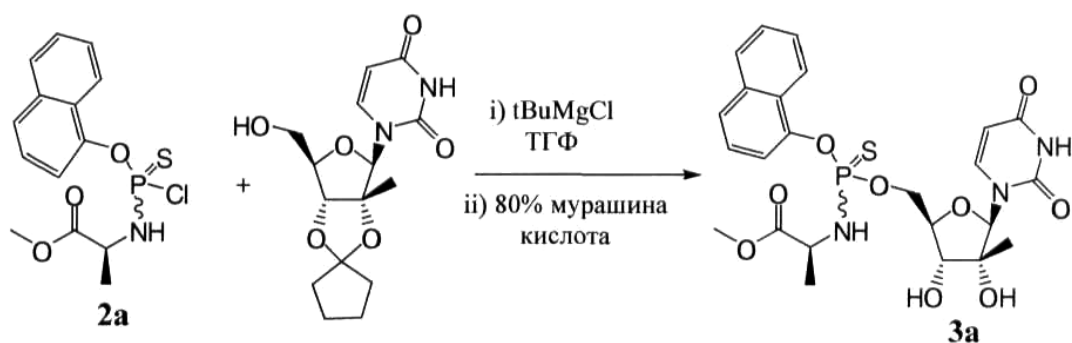
Таблиця 7

Амінокислота	Тіофосфохлоридат арилоксиамінокислоти	№ реагента	<sup>31</sup> P ЯМР (CDCl <sub>3</sub> )
ізопропіловий ефір L-аланіну		2b	64,75 (s) 64,65 (s)
циклогексильовий ефір L-аланіну		2c	64,80 (s) 64,69 (s)
неопентильовий ефір L-аланіну		2d	64,59 (s) 64,31 (s)
ізопропіловий ефір L-аланіну		2e	64,51 (s) 64,23 (s)

циклогексиловий ефір L-аланіну		2f	64,55 (s) 64,25 (s)
неопентиловий ефір L-аланіну		2g	64,51 (s) 64,27 (s)
ізопропіловий ефір L-валіну		2h	67,72 65,87

Приклад 2  
Отримання 5'-(O-(1-нафтил)-N-(S)-1-(метоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-C-2'-C-метилуридину (3a)

5

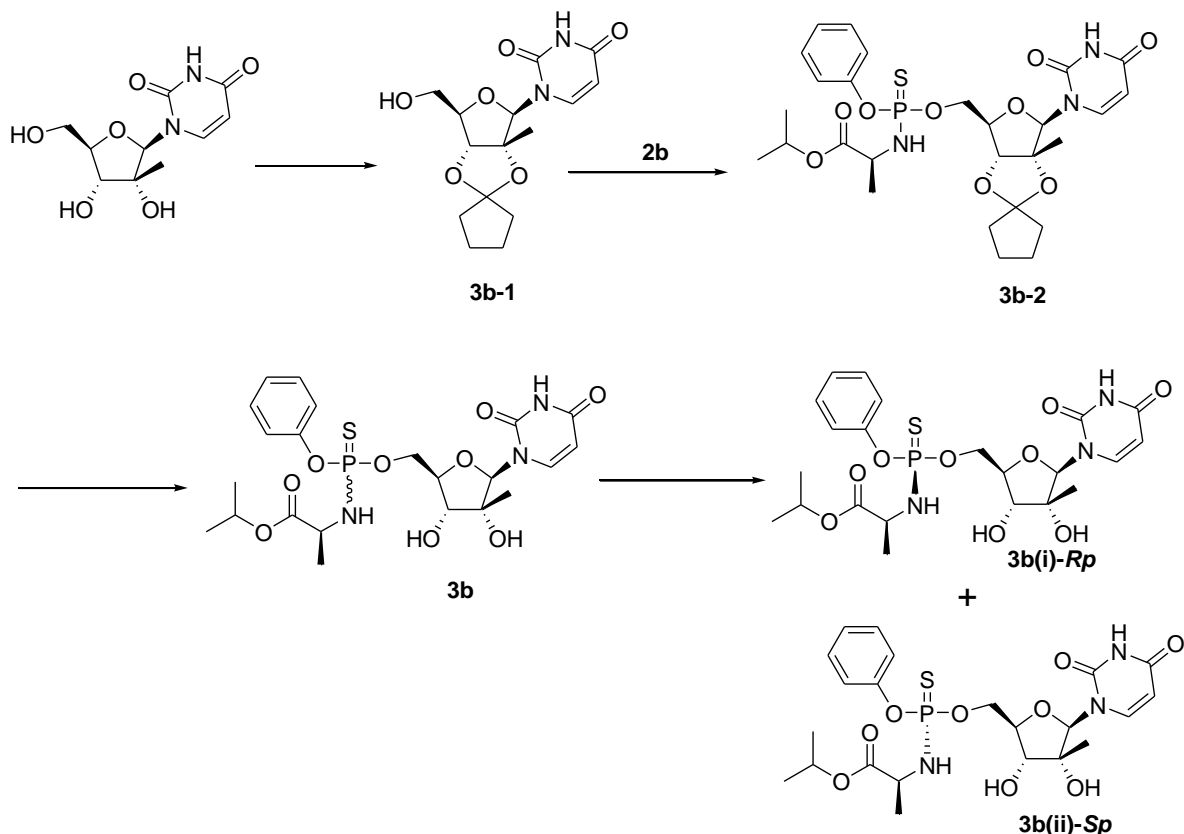


[0209] Розчин цикlopентилідину, захищеного 2'-C-метилуридином (262 мг, 0,81 ммоль), у 2 мл тетрагідрофурану охолоджували в бані лід/вода в атмосфері аргону і обробляли 2,1 мл tBuMgCl (1 М, 2,1 ммоль). Через 10 хвилин додавали реагент 2a (0,83 г, 2,4 ммоль) у вигляді розчину в 2 мл тетрагідрофурану (ТГФ). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Потім додатково додавали 1 мл tBuMgCl (1 ммоль). Після ще 2 днів реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водою. Органічний шар двічі промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. За допомогою хроматографії на силікагелі з застосуванням градієнту від 1 % метанолу в дихлорметані до 10 % метанолу в дихлорметані отримували 0,2 г залишку, який застосовували без додаткового очищення. До залишку додавали 4 мл 80 % водної мурашиної кислоти. За допомогою водяної бані суміш нагрівали до 50 °С. Через 2 години реакційну суміш охолоджували і видаляли розчинники при зниженому тиску. До залишку додавали розчин 1:1 метанол:толуол. Потім

розчинники видаляли при зниженому тиску. Додавання розчину 1:1 метанол:толуол і видалення розчинників повторювали ще 2 рази. Продукт виділяли шляхом застосування хроматографії на силікагелі з градієнтом від 4 % до 8 % метанолу в дихлорметані. Розчинник видаляли і залишок розчиняли в хлороформі та обробляли надлишком гексану. Супернатант декантували і тверду речовину, що залишилася, витримували під глибоким вакуумом протягом ночі. Продукт 3а виділяли у вигляді безбарвної твердої речовини (22,2 мг).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 67,12, 67,86) і мас-спектральні дані ( $\text{M-H}^+$ , 564,5) відповідали бажаному продукту 3а, близькому до 1:1 суміші діастереомерів на фосфорному хіральному центрі.

### Приклад 3

Отримання 5'-(O-феніл-N(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-C-метилуридину (3b)



[0210] Стадія 1: Сполука 3b-1 – До суспензії 2'-метилуридину (20 г, 77,52 ммоль) у сухому  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200 мл) додавали цикlopentanон (20 мл) і триметилортоформіат (20 мл), а потім моногідрат п-толуолсульфоїкислоти (7,4 г, 38,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили і випарювали з отриманням чистої 3b-1 у вигляді білої твердої речовини (14,5 г, 57,7 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,67 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,73 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,50 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,98, 1,83, 1,68 (m, 8H), 1,30 (s, 3H).

[0211] Стадія 2: Сполука 3b-2 – До суспензії 3b-1 (20 г, 61,7 ммоль) у сухому  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 мл) додавали N-метилімідазол (50 мл) і 2b (80 г, 249,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли і розчиняли залишок у етилацетаті (500 мл). Розчин промивали сольовим розчином, сушили і випарювали. Залишок очищали на колонці з силікагелем (20~50 % етилацетату (ЕА) в петролейному ефірі (ПЕ)) з отриманням 3b-2 у вигляді білої піни (два ізомери, 12,5 г, 33 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,79-8,92 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,09 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 5,70-5,61 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,38-4,09 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,39 (m, 3H), 1,23 (m, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 162 МГц)  $\delta$  67,62, 67,31.

[0212] Стадія 3: Сполука 3b – Сполуку 3b-2 (10 г, 16,4 ммоль) суспендували в 100 мл 80 % мурашиної кислоти і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом 1,5 години. Розчинник випарювали, а залишок випарювали сумісно з толуолом для видалення слідів кислоти і води.

Залишок очищали за допомогою ЗФ ВЕРХ (зворотно-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії) (0,5 % HCOOH в MeCN і вода як рухома фаза) з отриманням 3b (суміш двох Р-діастереомерів, 5,6 г, 63 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,79, 7,87 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,38 (m, 5H), 5,98, 6,01 (2s, 1H), 5,59, 5,63 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,30-4,44 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 1H), 1,34, 1,38 (2d, J=7,2 Гц, 3H), 1,17, 1,25 (2d, J=6,0 Гц, 6H), 1,24, 1,25 (2s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  68,17, 68,40; РХМС ЕРІ (рідинна хроматомас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням): m/z 544,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

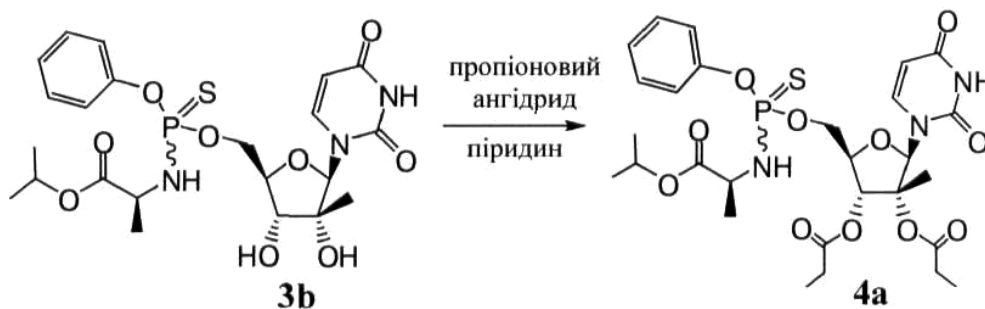
[0213] Стадія 4: Розділення 3b(i)-Rp і 3b(ii)-Sp – Сполуку 3b розділяли на її Rp і Sp діастереомери двома способами: (a) надкритичною рідинною хроматографією (НРХ) і (b) кристалізацією.

[0214] (a) За допомогою НРХ: Сполуку 3b (440 мг, що складається з 3b(i)-Rp і 3b(ii)-Sp у ~ 1:1 співвідношенні) піддавали розділенню за допомогою НРХ (chiral PAK AD, 5 мкм. 250\*30 мм з застосуванням 25 % MeOH і 75 %  $\text{CO}_2$  як мобільної фази) з отриманням 3b(i)-Rp (123,8 мг) і 3b(ii)-Sp (162,5 мг) у вигляді білої твердої речовини; 3b(i)-Rp:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,87 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,56-4,92 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,86 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,34 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,16 (s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  68,18; РХМС ЕРІ: m/z=544  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 3b(ii)-Sp:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,17 (s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  68,42; РХМС ЕРІ: m/z=566  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0215] (b) За допомогою кристалізації: Сполуку 3b у вигляді суміші діастереомерів (1:1, 10 г) розчиняли в 100 мл дихлорметан (ДХМ)/ефір (1:3). По краплях додавали гексан, поки розчин не ставав непрозорим. Розчин витримували при (кімнатній температурі) КТ протягом 5 год. і протягом ночі при  $-20^\circ\text{C}$ . Осаджені кристали перекристалізовували з ДХМ/ефір 1:3 об./об. і ще один раз із ДХМ/ефір 1:2 об./об. Сполуку 3b(i)-Rp (3 г) отримували у вигляді одного чистого діастереомера. Після першої кристалізації початковий розчин концентрували, а потім розчиняли в ізопропанолі. Додавали гексан (30 % за об'ємом). Прозорий розчин витримували протягом ночі при КТ з отриманням невеликої кількості кристалів, які використовували як затравку. Початковий розчин випарювали і двічі кристалізували з суміші гексан/ізопропанол (4:1) з отриманням 2,3 г 3b(ii)-Sp.

Приклад 4

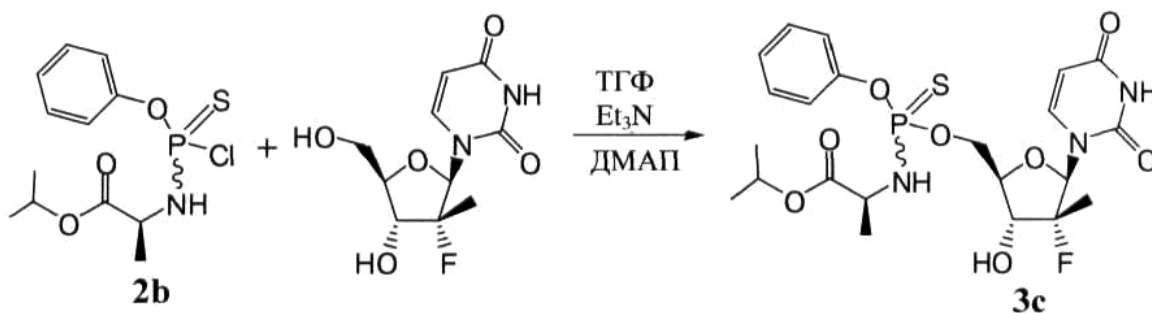
Отримання 5'-(О-феніл-N(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'',3'-О-дипропіоніл-2'-С-метилуридину (4a)



[0216] Сполуку 3b (85 мг, 0,156 ммоль) розчиняли в 3 мл сухого піридину. Додавали пропіоновий ангідрид (0,1 мл, 0,624 ммоль) і витримували суміш протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища. Додавали воду (7 мл) і етилацетат (7 мл). Відокремлювали органічну фазу, а водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 5 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювали. Отриману маслянисту рідину очищали за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням градієнта метанолу в дихлорметані від 0 до 4 %. Фракції, що містять фосфоріоат, об'єднували і концентрували у вакуумі. За допомогою вторинного очищення шляхом ЗФ ВЕРХ із застосуванням градієнта метанолу у воді від 50 % до 100 % отримували 44 мг продукту 4a.  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 67,71, 67,74) і мас-спектральні дані (M-H $^+$ , 654,5) відповідали бажаному продукту 4a, близькому до 1:1 суміші діастереомерів на фосфорному хіральному центрі.

Приклад 5

Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-дезоксигуанозину (3с)



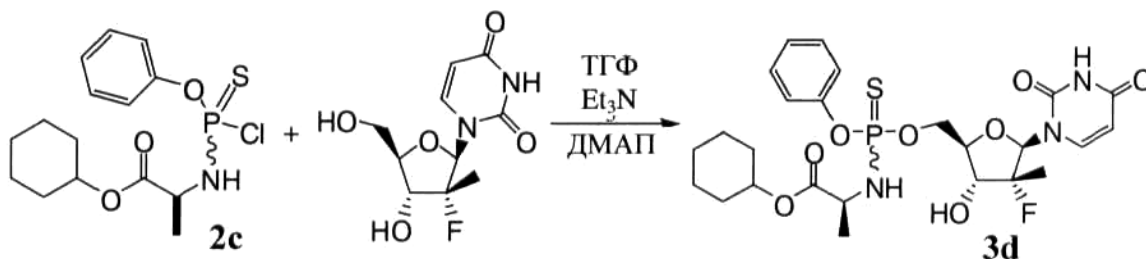
5

[0217] 2'-дезоксигуанозин (200 мг, 0,62 ммоль) суспендували в сухому ТГФ (20 мл) в атмосфері  $N_2$ . При КТ додавали розчин 2b в сухому ТГФ (3 мл, 3 ммоль), ДМАП (4-диметиламінопіридин) (100 мг, 0,9 ммоль) і триетиламін (1 мл, 7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 18 г. Розчинники видаляли, а залишок очищали за допомогою колонкової та ЗФ ВЕРХ (HCOOH система) з отриманням 3с у вигляді білої твердої речовини (3,5 мг).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49, 8,31 (m, 1H), 7,49, 7,43 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,31, 7,26 (m, 2H), 7,19, 7,11 (m, 3H), 6,17, 6,11 (2d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,62, 5,53 (2d, 1H), 4,99, 4,93 (m, 1H), 4,54, 4,27 (m, 2H), 4,08, 4,02 (m, 3H), 3,89, 3,83 (m, 1H), 1,36, 1,22 (m, 6H), 1,20, 1,12 (m, 6H).  $^{31}P$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  68,08, 67,05. ЖХМС  $m/z$  545,8 ( $MH^+$ ).

10

Приклад 6

Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(циклогексоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-дезоксигуанозину (3d)



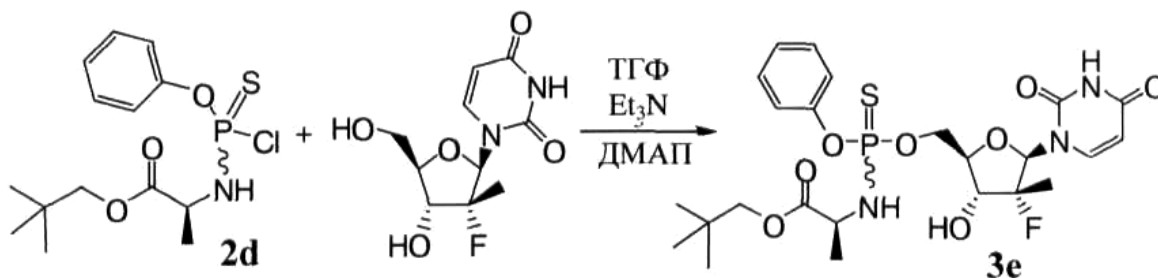
20

[0218] Сполуку 3d отримували за допомогою способу отримання сполуки 3с, з 2с замість 2b.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,55 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=8,4$  Гц, 0,43H), 7,57 (d,  $J=7,6$  Гц, 0,56H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (overlap, 3H), 6,68 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,95 (d,  $J=7,6$  Гц, 0,40H), 5,88 (d,  $J=6,8$  Гц, 0,60H), 5,57 (s, 0,50H), 5,55 (s, 0,50H), 4,64 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,36 (brs, 1H), 1,34-1,29 (m, 11H).  $^{31}P$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  67,96, 67,89; МС  $m/z$  586,2 ( $MH^+$ ).

25

Приклад 7

Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-дезоксигуанозину (3е)



30

[0219] Сполуку 3е отримували за допомогою способу отримання сполуки 3с, з 2d замість 2b.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,77-7,66 (q,  $J=8,0$ , 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,16 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 6,04 (m, 1H),

5,65-5,56 (q, J=8,4, 8,0 Гц, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,93-3,75 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 6H), 0,93 (s, 9H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  66,9, 66,9. МС m/z 574,2 ( $\text{MH}^+$ ).

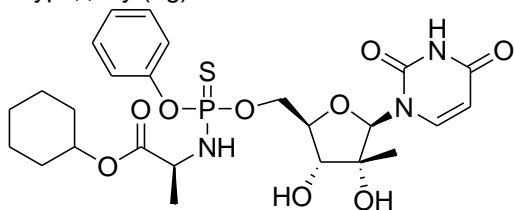
#### Приклад 8

Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилуридину (3f)

[0220] 2'-С-метилуридин (77 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в 10 мл безводного ацетонітрилу і 2 мл N-метилімідазолу. Додавали сполуку 2d (0,3 г, 0,9 ммоль) і суміш нагрівали при 70 °С протягом 2 г. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 30 мл етилацетату, промивали 10 % лимонною кислотою (2 × 10 мл), водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з градієнтом метанолу в дихлорметані (від 0 до 10 %) з отриманням 3f (224 мг) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Аналітичну пробу отримували у вигляді безбарвної твердої речовини за допомогою очищення 3Ф ВЕРХ із застосуванням градієнта метанолу у воді від 10 % до 95 % на колонці Synergy 4u Hydro-RP (Phenomenex).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (bs, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 5,97 & 5,94 (2s, 1H), 5,65 & 5,52 (2d, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 1,39-1,32 (dd, 3H), 1,16-1,14 (d, 1H), 0,87-0,86 (m, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР:  $\delta$  67,85, 67,16 (1:1 суміш діастереомерів); PXMC EPI: m/z 570,4 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### Приклад 9

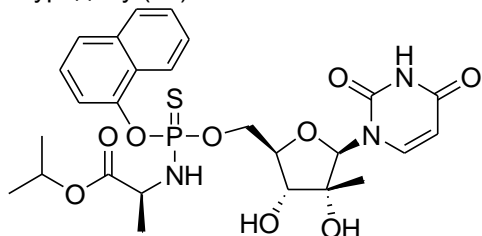
Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(циклогексоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилуридину (3g)



[0221] Сполуку 3g отримували за допомогою способу отримання сполуки 3f з 2с замість 2d.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,40 (bs, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,29-7,11 (m, 5H), 5,95 & 5,92 (2s, 1H), 5,63 & 5,53 (2d, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,74-3,72 (m, 1H), 1,80-1,05 (m, 17H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР:  $\delta$  67,80, 67,16 (3:4 суміш діастереомерів); PXMC EPI: m/z 570,4 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### Приклад 10

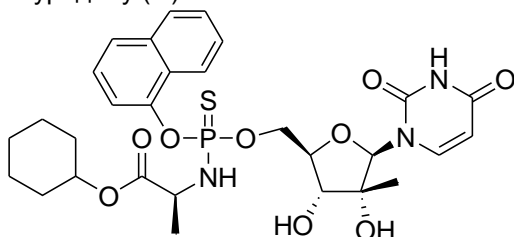
Отримання 5'-(О-(1-нафтил)-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилуридину (3h)



[0222] Сполуку 3h отримували за допомогою способу отримання сполуки 3f з 2е замість 2d.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,10 (bs, 1H), 8,05-7,20 (m, 9H), 5,95 & 5,92 (2s, 1H), 5,38 & 5,33 (2d, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,59-4,28 (m, 2H), 4,20-4,03 (m, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,36-1,27 (2d, 3H), 1,20-1,11 (m, 6H), 1,06-1,04 (2s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР:  $\delta$  67,92, 67,28 (2:3 суміш діастереомерів); PXMC EPI: m/z 592,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### Приклад 11

Отримання 5'-(О-(1-нафтил)-N-(S)-1-(циклогексоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилуридину (3i)

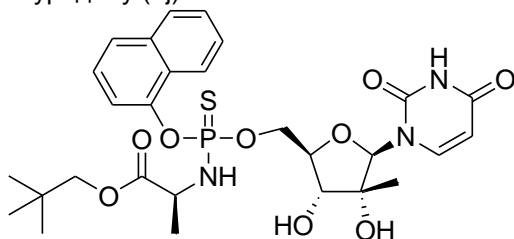


[0223] Сполуку 3i отримували за допомогою способу отримання сполуки 3f з 2f замість 2d.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,80 (bs, 1H), 8,05-7,30 (m, 9H), 5,92 & 5,91 (2s, 1H), 5,38-5,29 (2d, 1H), 4,79-4,69

(m, 1H), 4,59-4,32 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,38-4,03 (m, 4H), 3,70-3,66 (m, 1H), 1,80-1,00 (m, 17H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР:  $\delta$  67,74, 67,43 (1:1 суміш діастереомерів); PXMC EPI: m/z 632,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 12

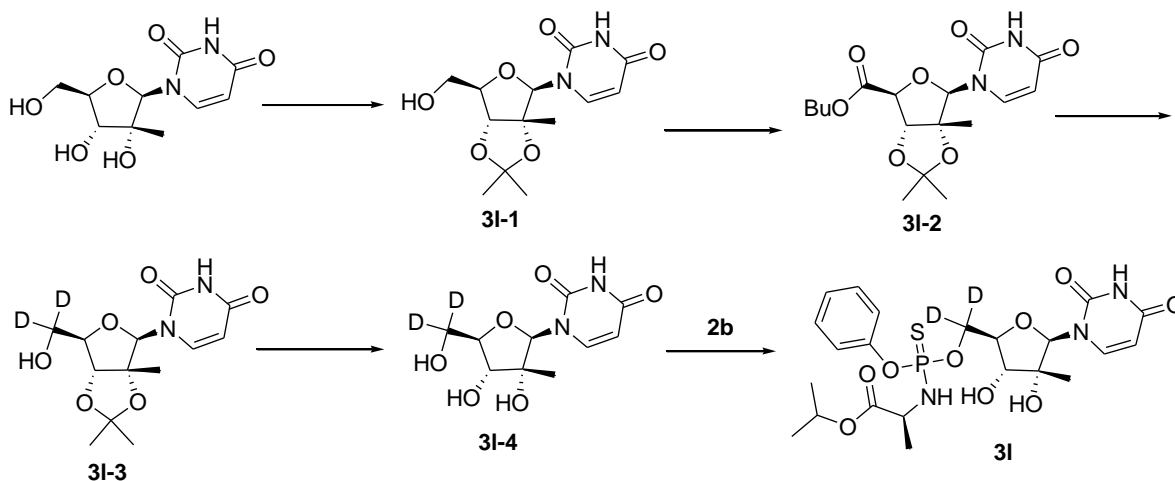
Отримання 5'-(O-(1-нафтил)-N(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-C-метилуридину (3j)



[0224] Сполуку 3j отримували за допомогою способу отримання сполуки 3f з 2g замість 2d.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,80 (bs, 1H), 8,05-7,30 (m, 9H), 5,90 & 5,87 (2s, 1H), 5,38 & 5,30 (2d, 1H), 4,60-3,60 (m, 9H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,41 & 1,39 (2d, 3H), 1,08 & 1,06 (2s, 3H), 0,87 & 0,86 (2s, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР:  $\delta$  68,01, 67,35 (1:1 суміш діастереомерів); PXMC EPI: m/z 620,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 13

Отримання 5'-(O-феніл-N(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 5'-дідейтерованого 2'-C-метилуридину (3l)



[0225] Стадія 1. Сполука 3l-1 – До суспензії 2'-C-метилуридину (2,50 г, 7,6 ммоль) в ацетоні (100 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфокислоти (1,76 г, 9,2 ммоль) і 2,2-диметоксипропан (20 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Потім додавали насичений  $\text{NaHCO}_3$  до значення pH близько 6-7. Суспензію концентрували і очищали залишок на колонці з силікагелем (5-7 %  $\text{MeOH}$  в ДХМ) з отриманням 3l-1 у вигляді білої твердої речовини (2,30 г, 82 %).

[0226] Стадія 2. Сполука 3l-2 – До розчину 3l-1 (2,30 г, 7,7 ммоль) у безводному ДХМ (50 мл) додавали піридинію дихромат (ПДХ) (5,80 г, 15,4 ммоль), а потім оцтовий ангідрид (7,87 г, 77,18 ммоль) і трет-бутиловий спирт (11,40 г, 154,0 ммоль). Отриманий розчин перемішували при КТ протягом 3 год. Суміш завантажували до дуже короткої колонки з силікагелем і елюювали ЕА. Фракції, що містять 3l-2, об'єднували і концентрували. За допомогою хроматографії на силікагелі з ЕА/гексаном (від 1:1 до 3:2) одержували 3l-2 у вигляді білої піни (2,07 г, 73 %).

[0227] Стадія 3. Сполука 3l-3 –  $\text{NaBD}_4$  (1,10 г, 26,22 ммоль) додавали до розчину 3l-2 (2,07 г, 6,9 ммоль) при КТ і перемішували отриману суміш при 80 °C протягом ночі. Реакцію гасили оцтовою кислотою ( $\text{AcOH}$ ) при 0 °C. Суміш розбавляли ЕА і промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (2-5 %  $\text{MeOH}$  в ДХМ) з отриманням 3l-3 у вигляді білої піни (854 мг, 50,83 %).

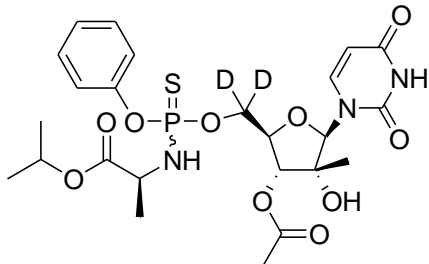
[0228] Стадія 4. Сполука 3l-4 – Сполуку 3l-3 (850 мг, 2,8 ммоль) розчиняли в суміші 95 % трифтороцтової кислоти (ТФК) / 5 % води при 0 °C, а потім перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали і очищали залишок за допомогою хроматографії на силікагелі (5-10 %  $\text{MeOH}$  в ДХМ) з отриманням 3l-4 (663 мг, 90 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 мгц)  $\delta$  8,16 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 3,86-3,92 (m, 2H), 1,13 (s, 3H); MC EPI: m/z 261,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0229] Стадія 5. Сполука 3l – До суспензії 3l-4 (150 мг, 0,57 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1,0 мл) додавали N-метилімідазол (0,5 мл), а потім 2b (1,7 ммоль, 1 M в  $\text{CH}_3\text{CN}$ )

при КТ. Отриманий розчин перемішували при КТ протягом 24 год. Суміш розбавляли ЕА і концентрували. Залишок очищали за допомогою ЗФ ВЕРХ (0,5 НСООН в МеСН і воді) з отриманням 3l у вигляді білої твердої речовини (два ізомери, 122 мг, 39 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,79, 7,87 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H), 5,98, 6,01 (2s, 1H), 5,59, 5,62 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,99-5,01 (m, 1H), 4,10-4,12 (m, 2H), 3,82-3,84 (m, 1H), 1,34, 1,38 (2d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,24, 1,25 (2s, 3H), 1,17, 1,26 (2d,  $J=6,0$  Гц, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  68,42, 68,21; РХМС EPI:  $m/z$  546,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 14

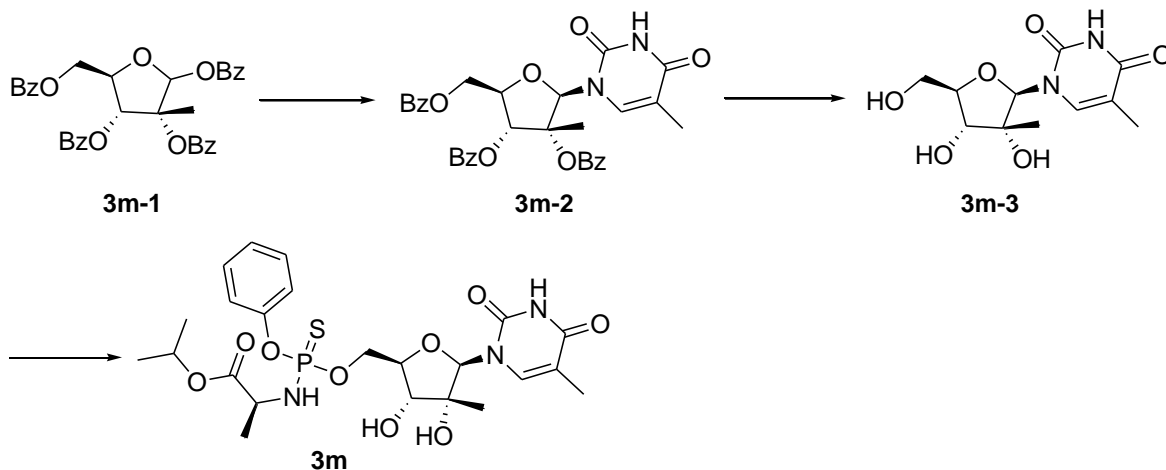
Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 3'-О-ацетил-5'-дідейтерованого 2'-С-метилуридину (4d)



[0230] До суспензії 3l (750 мг, 1,38 ммоль) у сухому піридині (50 мл) додавали оцтовий ангідрид (704 мг, 6,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 35 °С протягом 16 год. Реакцію гасили водою і видаляли розчинник. Залишок очищали на колонці з силікагелем (1~3 % МеОН в ДХМ) з отриманням 4d у вигляді білої твердої речовини (710 мг, 88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78, 7,84 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,17-7,38 (m, 5H), 5,99, 6,02 (2s, 1H), 5,59, 5,61 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,13, 5,17 (2d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,52-4,25 (m, 3H), 4,14-4,06 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,35, 1,38 (2d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,18-1,24 (m, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 МГц)  $\delta$  68,90, 68,23; РХМС EPI:  $m/z=585,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 15

Отримання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилтимідину (3m)



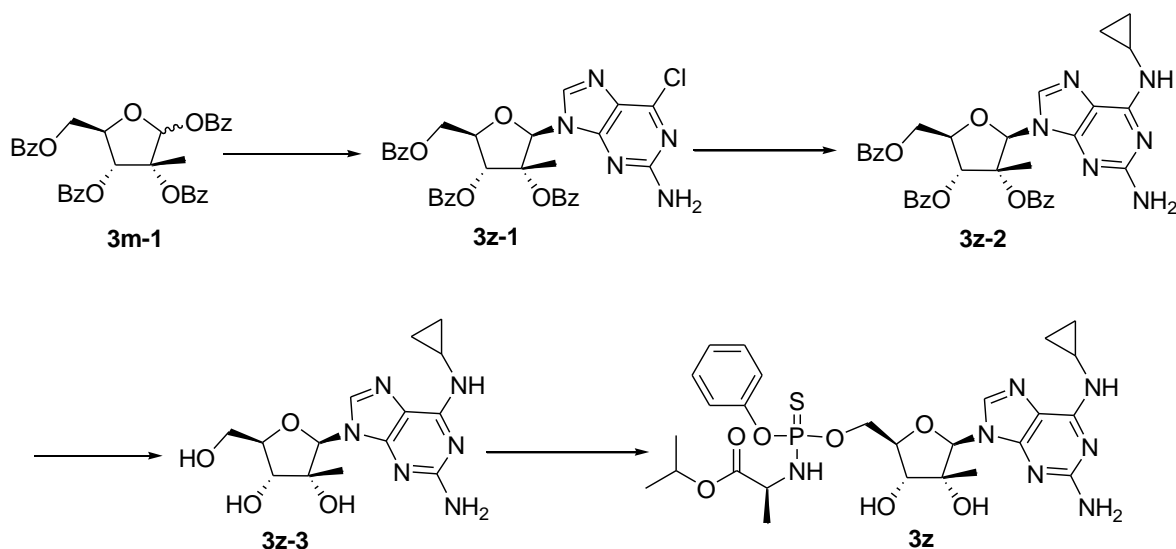
[0231] Стадія 1. Сполука 3m-2 – До суспензії тиміну (0,869 г, 5,63 ммоль) в ацетонітрилі (27 мл) додавали N, O-біс(триметилсиліл)ацетамід (5 мл) і перемішували суміш протягом 2 годин. Отриманий розчин охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали розчин 3m-1 (2,0 г, 3,45 ммоль) у ацетонітрилі (10 мл). Потім повільно додавали  $\text{SnCl}_4$  (1,6 мл, 13,6 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали твердий  $\text{NaHCO}_3$ , і додавали до суміші мінімальну кількість льоду. Реакційну суміш частково концентрували, розбавляли ЕА і обробляли холодним насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Солі фільтрували через целіт і екстрагували ЕА. Органічну фазу послідовно промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою колонки з силікагелем (0-20 % ЕА в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з отриманням 3m-2 (1,6 г, 85 %) у вигляді білої твердої речовини.

[0232] Стадія 2. Сполука 3m-3 – Сполуку 3m-2 (1,6 г, 2,74 ммоль) розчиняли в метанольному аміаку (120 мл, насичений при 0 °C). Суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. Розчин випарювали насухо й очищали залишок на колонці з силікагелем (ДХМ: MeOH = від 100:1 до 50:1) з отриманням 3m-3 у вигляді світло-жовтої піни (620 мг, 83,1 %). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,05 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

[0233] Стадія 3. Сполука 3m – До суспензії 3m-3 (150 мг, 0,55 ммоль) у безводному CH<sub>3</sub>CN (3 мл) додавали N-метилімідазол (0,4 мл), а потім додавали 2b (530 мг, 1,65 ммоль) у безводному CH<sub>3</sub>CN (1 мл). Отриманий розчин перемішували при КТ протягом 12 год. Реакцію гасили водою і видаляли розчинник. Залишок очищали за допомогою 3Ф ВЕРХ (0,5 HCOOH в MeCN і воді) з отриманням сполуки 3m у вигляді білої твердої речовини (два ізомери, 43 мг, 14,0 %). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,54, 7,64 (2s, 1H), 7,16~7,36 (m, 5H), 5,98, 6,01 (2s, 1H), 5,02~4,94 (m, 1H), 4,56~4,52 (m, 1H), 4,43~4,29 (m, 1H), 4,17~4,02 (m, 2H), 3,94~3,84 (m, 1H), 1,81, 1,84 (2s, 3H), 1,31, 1,36 (2d, J=7,2 Гц, 3H), 1,25~1,23 (m, 6H), 1,15 (s, 3H); <sup>31</sup>P NMR (MeOD, 162 МГц) δ 69,17, 68,68; PXMC EPI: m/z=558,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Приклад 16

Отримання 5-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етилтіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-циклопропіламінопурин-9-іл)-2-С-метил-β-D-рибофуранози (3z)



[0234] Стадія 1. Сполука 3z-1 – До розчину сполуки 3m-1 (20,0 г, 34,47 ммоль) і 6-хлор-2-амінопурину (5,90 г, 34,91 ммоль) у безводному MeCN (300 мл) додавали 1,8-діазабіциклоундец-7-ен (ДБУ) (15,8 г, 103,9 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, а потім по краплях додавали триметилсилілтрифторметан сульфонат (TMSOTf) (27,0 мл, 137,8 ммоль). Перемішування продовжували протягом ще 30 хвилин, а потім суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 18 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і розбавляли EA. Розчин промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а потім концентрували. Залишок очищали за допомогою колонки з силікагелем (20 ~ 40 % EA в ПЕ), а потім 3Ф ВЕРХ (0,5 % HCOOH в MeCN і воді) з отриманням сполуки 23-2 у вигляді білої твердої речовини (5,4 г, 25,6 %). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,38 (s, 1H), 7,97-8,05 (m, 4H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 4H), 7,18-7,37 (m, 2H), 7,19 (brs, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,94 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,70-4,89 (m, 3H), 1,58 (s, 3H).

[0235] Стадія 2. Сполука 3z-2 – Сполуку 3z-1 (100 мг, 0,16 ммоль) і ТГФ (10 мл) поміщали до сухої колби, а потім додавали циклопропіламін (1,61 г, 28,21 ммоль). Після додавання суміш кип'ятили протягом ночі. Потім розчинник видаляли і очищали залишок на колонці з силікагелем (2 ~ 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням 3z-2 у вигляді білої твердої речовини (82 мг, 77,6 %).

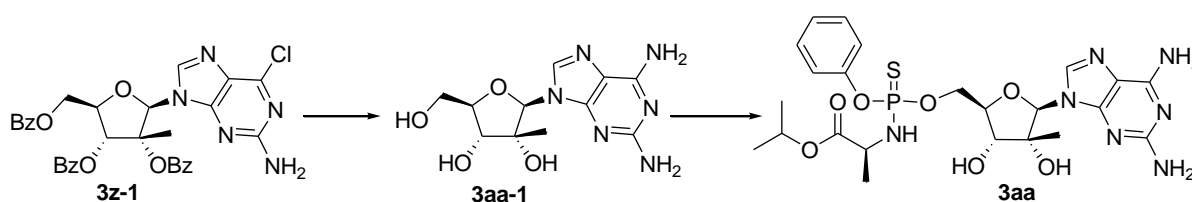
[0236] Стадія 3. Сполука 3z-3 – Сполуку 3z-2 (402 мг, 0,62 ммоль) розчиняли в метанольному аміаку (20 мл, насичений при 0 °C) і перемішували суміш при КТ протягом 12 годин. Розчинник видаляли і очищали залишок на колонці з силікагелем (2 ~ 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням 3z-3 у вигляді білої твердої речовини (149 мг, 72,4 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,14 (d, J=11,2 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,22 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,03 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,86 (d,

$J_1=12,8$  Гц,  $J_2=3,2$  Гц, 1H), 2,91 (s, 1H), 0,79-0,98 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 2H); РХМС ЕРІ: m/z 337,1 [M+H]<sup>+</sup>, 360,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0237] Стадія 4. Сполука 3z – До суспензії 3z-3 (110 мг, 0,33 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1,0 мл) при перемішуванні додавали N-метилімідазол (0,5 мл), а потім повільно додавали 2b (1,05 г, 3,273 ммоль, 1 М в MeCN) при КТ. Отриманий розчин перемішували при 50 °С протягом 4 годин, а потім розбавляли ЕА. Розчин промивали 10 % АсОН/Н<sub>2</sub>О, сольовим розчином, 5 % водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляли і очищали залишок за допомогою ЗФ ВЕРХ (0,5 % HCOOH в MeCN і воді) з отриманням 3z у вигляді білої твердої речовини (два ізомери, 131 мг, 64 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,96, 8,00 (2s, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,96, 5,99 (2s, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,37-4,57 (m, 2H), 4,04-4,23 (m, 3H), 2,91 (br, 1H), 1,36, 1,32 (2d, J=7,2 Гц, 3H), 1,17-1,23 (m, 7H), 0,96, 0,99 (2s, 3H), 0,87-0,90 (m, 2H), 0,63-0,69 (m, 2H); <sup>31</sup>Р ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 162 МГц) δ 68,53, 68,38; РХМС ЕРІ: m/z 622,2 [M+H]<sup>+</sup>, 644,2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Приклад 17

Одержання 5-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етилтіофосфорамідату 1-(2,6-діамінопурин-9-іл)-2-С-метил-β-D-рибофуранози (3aa)

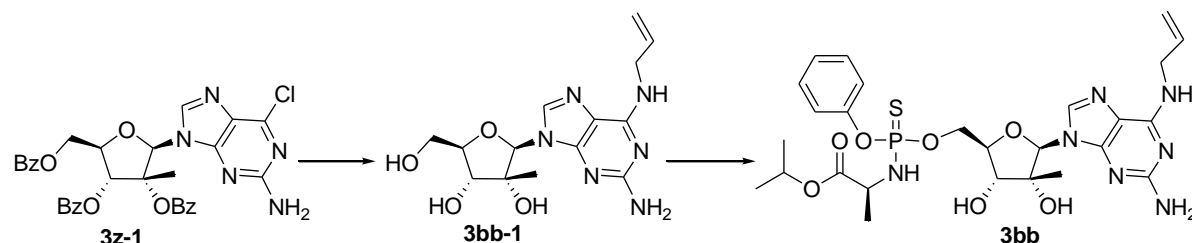


[0238] Стадія 1. Сполука 3aa-1 – Сполуку 3z-1 (1,01 г, 1,56 ммоль) суспендували у водному розчині аміаку (28 %, 40 мл) і діоксані (4 мл) у закритій посудині. Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Потім розчинник видаляли й залишок очищали на колонці з силікагелем (2 ~ 10 % MeOH у ДХМ) з одержанням 3aa-1 у вигляді білої твердої речовини (418 мг, 88,9 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,17 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,01-4,04 (m, 2H), 3,86 (dd,  $J_1=12,8$  Гц,  $J_2=3,2$  Гц, 1H), 0,96 (s, 3H); РХМС ЕРІ: m/z 297,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0239] Стадія 2. Сполука 3aa – До суспензії 3aa-1 (62 мг, 0,20 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1,0 мл) при перемішуванні додавали N-метилімідазол (0,5 мл), а потім повільно додавали 2b (652 мг, 2,02 ммоль, 1 М у MeCN) при КТ. Отриманий розчин перемішували при КТ протягом 24 годин. Розчин розбавляли ЕА і промивали 10 % АсОН у Н<sub>2</sub>О, сольовим розчином, 5 % водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляли й залишок очищали за допомогою ЗФ ВЕРХ (0,5 % HCOOH у MeCN і воді) з одержанням 3aa у вигляді білої твердої речовини (31 мг, 25,6 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 77,81, 7,83 (2s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,58-6,78 (m, 3H), 5,81-5,83 (m, 3H), 5,32-5,43 (m, 1H), 5,19, 5,20 (2s, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,21-4,42 (m, 2H), 3,87-4,15 (m, 3H), 1,24-1,26 (m, 3H), 1,08-1,15 (m, 6H), 0,83, 0,84 (2s, 3H); <sup>31</sup>Р ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 162 МГц) δ 68,19, 67,90; РХМС ЕРІ: m/z 589,1 [M+H]<sup>+</sup>, 604,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Приклад 18

Одержання 5-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етилтіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-аліламінопурин-9-іл)-2-С-метил-β-D-рибофуранози (3bb)



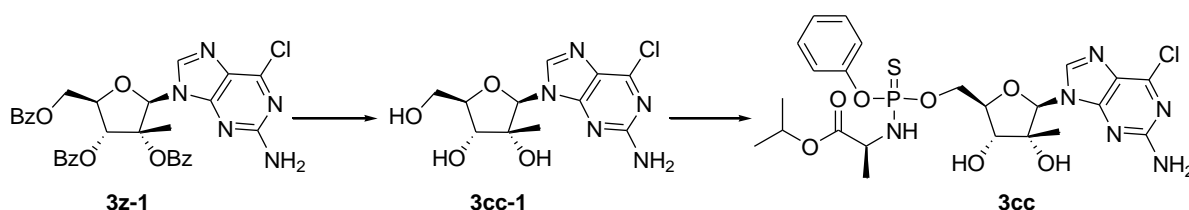
[0240] Стадія 1. Сполука 3bb-1 – Суміш 3z-1 (802 мг, 1,27 ммоль) і аліламіну (7,26 г, 127,3 ммоль) у ТГФ (30 мл) кип'ятили протягом ночі. Розчинник видаляли й очищали залишок на колонці з силікагелем (2 ~ 10 % MeOH у ДХМ) з одержанням сиров'я 3bb-1 (405 мг), яку розчиняли в 20 мл метанольного аміаку (насичений при 0 °С). Суміш перемішували при КТ протягом 12 годин. Розчинник видаляли й очищали залишок на колонці з силікагелем (2 ~ 10 % MeOH у ДХМ) в одержанням 3bb-1 у вигляді білої твердої речовини (153 мг, 35,9 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD,

400 МГц)  $\delta$  8,10 (s, 1H), 5,92-6,03 (m, 2H), 5,27 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,14 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,18-4,24 (m, 3H), 4,03 (d, J=10,0 Гц, 2H), 3,86 (d, J=10,4 Гц, 1H), 0,95 (s, 3H); РХМС ЕРІ: m/z 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0241] Стадія 2. Сполука 3bb – До суспензії 3bb-1 (200 мг, 0,59 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1,0 мл) при перемішуванні додавали N-метилімідазол (0,5 мл), а потім додавали 2b (573 мг, 1,79 ммоль, 1 М у MeCN) при КТ. Отриманий розчин перемішували при КТ протягом 24 год., а потім розбавляли ЕА. Розчин промивали 10 % АсОН в Н<sub>2</sub>О, сольовим розчином і 5 % водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний розчин сушили й концентрували. Залишок очищали за допомогою 3Ф ВЕРХ (0,5 % HCOOH в MeCN і воді) з одержанням 3bb у вигляді білої твердої речовини (два ізомери, 155 мг, 40,8 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц)  $\delta$  7,94, 7,98 (2s, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,18-7,28 (m, 1H), 5,96-6,09 (m, 2H), 5,27, 5,31 (2s, 1H), 5,15, 5,17 (2d, J=1,2 Гц, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,35-4,57 (m, 2H), 4,01-4,28 (m, 5H), 1,32, 1,36 (2d, J=7,2 Гц, 3H), 1,16-1,25 (m, 6H), 0,97 (2s, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 160 МГц)  $\delta$  68,51, 68,40; РХМС ЕРІ: m/z 622,1 [M+H]<sup>+</sup>, 644,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Приклад 19

Одержання 5-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-хлорпурин-9-іл)-2-С-метил-β-D-рибофуранози (3cc)

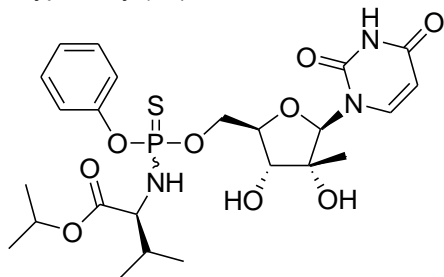


[0242] Стадія 1. Сполука 3cc-1 – Сполуку 3z-1 (506 мг, 0,79 ммоль) розчиняли в 100 мл метанольного аміаку і суміш перемішували при КТ протягом 12 год. Розчинник видаляли й очищали залишок на колонці з силікагелем (2 ~ 10 % MeOH у ДХМ) з одержанням 3cc-1 у вигляді білої твердої речовини (204 мг, вихід: 79,9 %).

[0243] Стадія 2. Сполука 3cc – До суспензії 3cc-1 (198 мг, 0,63 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1,0 мл) при перемішуванні додавали N-метилімідазол (0,5 мл), а потім додавали 2b (611 мг, 1,904 ммоль, 1 М у MeCN) при КТ. Отриманий розчин перемішували при 30-40 °С протягом 12 годин, а потім розбавляли ЕА. Розчинник промивали 10 % АсОН у Н<sub>2</sub>О, сольовим розчином і 5 % NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили й концентрували. Залишок очищали за допомогою 3Ф ВЕРХ (0,5 % HCOOH у MeCN і воді) з одержанням 3cc у вигляді білої твердої речовини (118 мг, 31,6 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц)  $\delta$  8,25, 8,28 (2s, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,02, 6,05 (2s, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,40-4,54 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 1,15-1,35 (m, 9H), 0,99, 1,01 (2s, 3H); <sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 162 МГц)  $\delta$  68,66, 68,53; РХМС ЕРІ: m/z 601,1 [M+H]<sup>+</sup>.

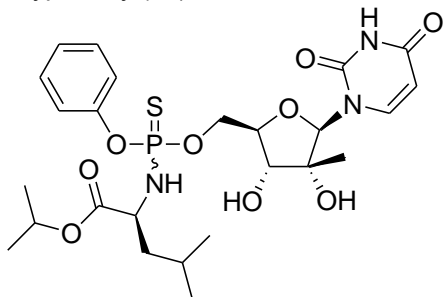
#### Приклад 20

Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)ізобутил)тіофосфорамідату 2'-С-метилуридину (3n)



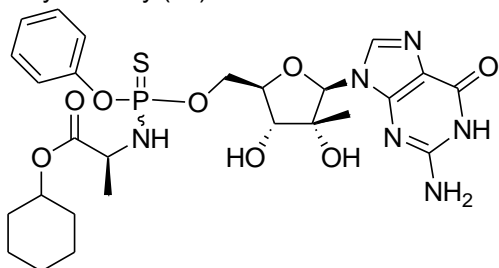
[0244] До розчину 2'-С-метилуридину (150 мг, 0,581 ммоль) в MeCN (1 мл) і N-метилімідазолу (0,7 мл) додавали 2h (651 мг, 1,86 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 3 днів. Розчинник видаляли й очищали залишок за допомогою 3Ф ВЕРХ (0,1 % HCOOH у MeCN і воді) з одержанням 3n у вигляді білої твердої речовини (два ізомери, 22 мг, 6,6 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц)  $\delta$  7,76, 7,78 (2d, J=9,2 Гц, 1H), 7,14-7,35 (m, 5H), 5,95, 5,97 (2s, 1H), 5,56, 5,63 (2d, J=8,4 Гц, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,30-4,41 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,12-1,25 (m, 6H), 1,11, 1,15 (2s, 3H), 0,87-0,97 (m, 6H); <sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 162 МГц)  $\delta$  70,38, 69,13; РХМС ЕРІ: m/z 572 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 21  
Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)ізопентил)тіофосфорамідату 2'-С-метилуридину (3o)



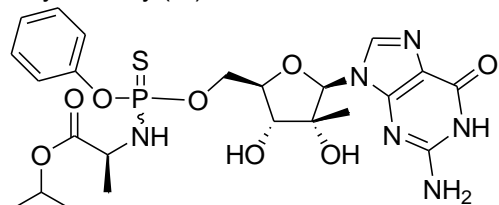
5 [0245] Сполуку 3o одержували за допомогою способу одержання сполуки 3n з 2i замість 2h.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,77, 7,84 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,14-7,35 (m, 5H), 5,96 (2s, 1H), 5,57, 5,62 (2d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,84-4,98 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 4,28-4,42 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 3,80 (2s, 1H), 1,58-1,81 (m, 1H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,20-1,23 (m, 6H), 1,13 (2s, 3H), 0,81-0,92 (m, 6H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  68,56, 69,15; МС EPI:  $m/z$  586  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  608  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

10 Приклад 22  
Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(циклогексоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилгуанозину (3s)



15 [0246] До суспензії придбаного з комерційних джерел 2'-С-метилгуанозину (100 мг, 0,34 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1,5 мл) при перемішуванні додавали N-метилімідазол (0,56 мл, 6,8 ммоль, 20 еквівалентів), а потім додавали 2с (303 мг, 0,84 ммоль, 1 М у MeCN) при КТ. Отриманий розчин перемішували при 40 °С протягом 3 годин, а потім розбавляли ЕА. Розчинник промивали 10 % AcOH у  $\text{H}_2\text{O}$  і сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали на колонці з силікагелем (3 ~ 7 % MeOH у ДХМ). Об'єднані фракції концентрували й очищали на колонці з силікагелем (2 ~ 5 % MeOH у ДХМ) з одержанням (127,8 мг, 61,2 %) 3s у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,6 (s, 1H), 7,76 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,22-7,01 (m, 4H), 6,56-6,48 (m, 3H), 5,74 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,42 & 5,35 (2d, кожний  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,16 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,62-3,93 (m, 6H), 1,67-1,58 (m, 5H), 1,33-1,16 (m, 12H), 0,79 (s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  68,07, 67,71; РХМС EPI:  $m/z=623,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

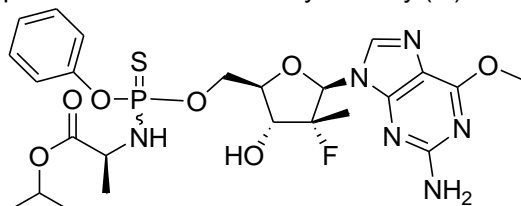
20 Приклад 23  
Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилгуанозину (3r)



30 [0247] Сполуку 3r одержували за допомогою способу одержання сполуки 3s з 2b замість 2с.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,6 (s, 1H), 7,76 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 6,62-6,48 (m, 3H), 5,74 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,42 & 5,33 (2d, кожний  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,16 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,84-3,77 (m, 1H), 4,42-3,85 (m, 5H), 1,25-1,1 (m, 12H), 0,81 & 0,8 (2s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  68,23, 67,64; РХМС EPI:  $m/z=583,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Приклад 24

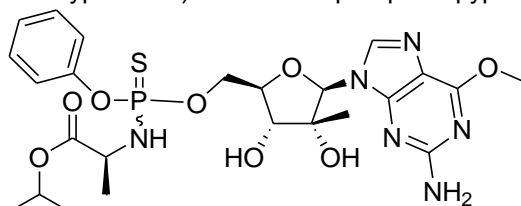
Одержання 5'-(О-феніл-N(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-дезоксид-2'-фтор-2'-С-метил-6-метоксиуанозину (3t)



[0248] Сполуку 3t одержували за допомогою способу одержання сполуки 3s з 2b замість 2c і з 2'-дезоксид-2'-фтор-2'-С-метил-6-метоксиуанозином замість 2'-С-метилуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,96 & 9,95 (2s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,57 (br s, 2H), 6,1 & 6,05 (2d, кожний J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (br s, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,45-4,04 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,24-1,13 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  68,21, 67,82; PXMC EPI: m/z=599,4 [M+H] $^+$ .

Приклад 25

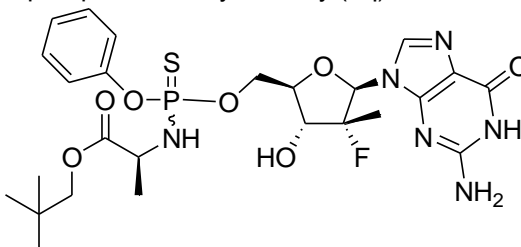
Одержання 5-(О-феніл-N(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-метоксипурин-9-іл)-2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранози (3u)



[0249] Сполуку 3u одержували за допомогою способу одержання сполуки 3s з 2b замість 2c і з 1-(2-аміно-6-метоксипурин-9-іл)-2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранозою замість 2'-С-метилуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 3H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,86 (d, кожний J=5,2 Гц, 1H), 5,43, 5,32 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,36-4,04 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 1,24-1,15 (m, 3H), 1,19-1,06 (m, 6H), 0,8-0,78 (m, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  68,21, 67,65; PXMC EPI: m/z=597,5 [M+H] $^+$ .

Приклад 26

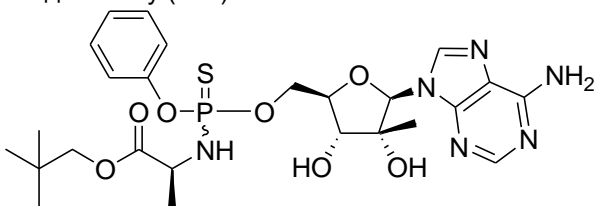
Одержання 5'-(О-феніл-N(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-дезоксид-2'- $\alpha$ -фтор-2'- $\beta$ -С-метилуанозину (3q)



[0250] Сполуку 3q одержували за допомогою способу одержання сполуки 3s з 2d замість 2c і з 2'-дезоксид-2'- $\alpha$ -фтор-2'- $\beta$ -С-метилуанозином замість 2'-С-метилуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,66 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 6,72-6,56 (m, 3H), 6,00, 5,95 (2d, J=8,0, 8,4 Гц, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 4,43-3,92 (m, 5H), 3,76-3,53 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 3H), 1,09-1,00 (m, 4H), 0,84, 0,81 (2s, 8H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  68,09, 68,03; PXMC EPI: m/z=613,7 [M+H] $^+$ .

Приклад 27

Одержання 5'-(О-феніл-N(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метиладенозину (3dd)

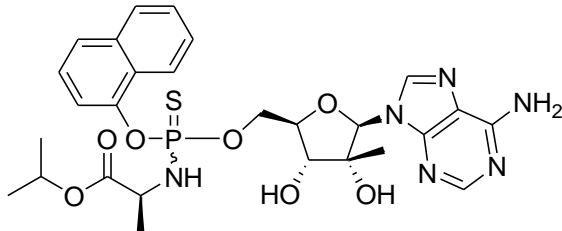


[0251] Сполуку 3dd одержували за допомогою способу одержання сполуки 3s з 2d замість 2c і з 2'-С-метиладенозином замість 2'-С-метилуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,22, 8,2

(2s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,36-7,13 (m, 6H), 6,61-6,55 (m, 1H), 5,97, 5,94 (2s, 1H), 5,40, 5,34, 5,31 (3d, J=6,8, 6,8, 6,0 Гц, 2H), 4,39-3,99 (m, 5H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,42 (d, J=10,4 Гц, 1H), 1,27-1,23 (m, 3H), 0,83, 0,77 (2s, 4H), 0,77, 0,76 (2s, 8H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  68,15, 67,74; РХМС EPI:  $m/z$ =595,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Приклад 28

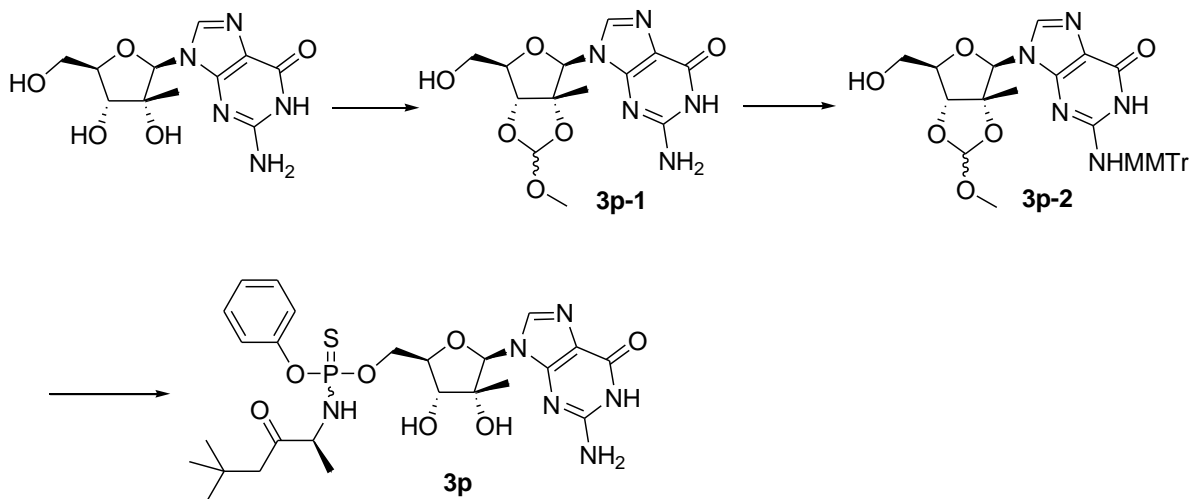
Одержання 5'-(О-(1-нафтил)-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метиладенозину (3ee)



10 [0252] Сполуку 3dd одержували за допомогою способу одержання сполуки 3s з 2e замість 2c і з 2'-С-метиладенозином замість 2'-С-метилгуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,28, 8,24 (2s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,29-7,68 (m, 1H), 7,54-7,37 (m, 4H), 7,26 (br s, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,00, 5,98 (2s, 1H), 5,47, 5,39, 5,31 (3d, J=6,4, 6,8, 10,0 Гц, 2H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,28-4,15 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 1,27-1,24 (m, 3H), 1,1-1,00 (m, 6H), 0,8 (s, 3H); РХМС EPI:  $m/z$ =617,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Приклад 29

Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метилгуанозину (3p)



20

[0253] Стадія 1. Сполука 3p-1 – Суміш 2'-С-метилгуанозину (1,0 г, 3,36 ммоль), триметилортоформіату (20 мл) і моногідрат п-толуолсульфокислоти (961 мл, 5,05 ммоль) у 1,4-діоксані (30 мл) перемішували при КТ протягом 24 год. Додавали основну смолу Dowex MWA-1 і перемішували до нейтралізації розчину. Смола відфільтровували і ретельно промивали MeOH, а потім MeOH/ДХМ (1:1). Фільтрат концентрували й залишок піддавали флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи 5-10 % MeOH у ДХМ, з одержанням (0,94 г) 3p-1 у вигляді білої твердої речовини.

25

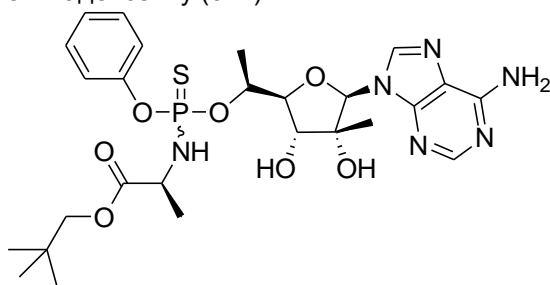
[0254] Стадія 2. Сполука 3p-2 – Розчин 3p-1 (0,94 г, 2,77 ммоль), диметиламінопіридину (ДМАП) (338 мг, 2,77 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлориду (ТБСХ) (543 мг, 3,60 ммоль) у піридині (10 мл) перемішували при 25 °С протягом ночі. Додавали 4-метокситритилхлорид (1,56 г, 5,0 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ 50 °С протягом 3 год. Суміш розбавляли етилацетатом і тричі промивали сольовим розчином. Розчинник випарювали й залишок піддавали хроматографії на силікагелі з 3-5 % MeOH у ДХМ з одержанням 1,66 г захищеної проміжної сполуки у вигляді твердої піни. Розчин проміжної сполуки (1,66 г, 2,66 ммоль) і 1,0 М фториду тетрабутиламонію (ТБАФ)/ТГФ (4 мл) у 10 мл ТГФ витримували при КТ протягом 20 год. Розчин концентрували. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі з 5-6 % MeOH у ДХМ з одержанням 1,33 г 3p-2 у вигляді білої піни. МС  $m/z$  611,9 (MH $^+$ ).

35

[0255] Стадія 3. Сполука 3р – Сполуку 2d (1,0 М у MeCN, 0,5 мл) по краплях додавали до розчину 3р-2 (61 мг, 0,1 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,3 мл) у безводному ацетонітрилі (0,4 мл). Отриманий розчин нагрівали при 82 °С протягом 20 год., розбавляли етилацетатом, тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували. За допомогою хроматографії на силікагелі з 20-30 % етилацетатом у гексані одержували 82 мг захищеної проміжної сполуки у вигляді білої піни, яку розчиняли в суміші 80 % мурашиної кислоти і 20 % води (3 мл). Розчин витримували при КТ протягом ночі, концентрували, а потім тричі випарювали разом із MeOH/толуолом. За допомогою хроматографії на силікагелі з 6-10 % MeOH у ДХМ одержували 27 мг 3р у вигляді білої твердої речовини;  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ )  $\delta$  7,83, 7,92 (2s, 1H), 7,10-7,34 (m, 5H), 5,88, 5,90 (2s, 1H), 4,33-3,53 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H), 3,61-3,79 (m, 2H), 1,39, 1,36 (2d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,94, 0,95 (2s, 3H), 0,84, 0,87 (2s, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ )  $\delta$  68,27, 67,85; РХМС EPI:  $m/z$  611,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 30

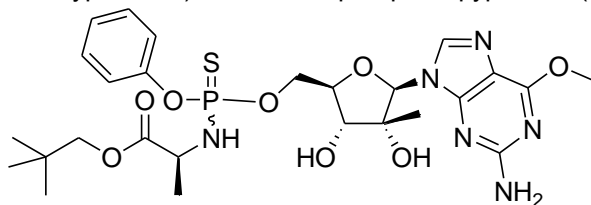
Одержання 5'-(О-феніл-N(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'',5'(S)-С, С-диметиладенозину (3hh)



[0256] Сполуку 3hh одержували за допомогою способу одержання сполуки 3р з 2'',5'-С, С-диметиладенозином замість 2'-С-метилгуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,40, 8,36 (2s, 1H), 8,22, 8,20 (2s, 1H), 7,07-7,36 (m, 5H), 6,06, 6,05 (2d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,88, 5,90 (2s, 1H), 4,59 (t,  $J=5,2$  Гц, 0,5H), 4,50 (q,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,40 (q,  $J=3,6, 5,2$  Гц, 0,5H), 4,04-4,19 (m, 2H), 3,81 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 3,75 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,65 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 1,52, 1,40 (2d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 1,29, 1,30 (2s, 3H), 0,93, 0,87 (2s, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ )  $\delta$  68,40, 67,43; РХМС EPI:  $m/z$  595,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 31

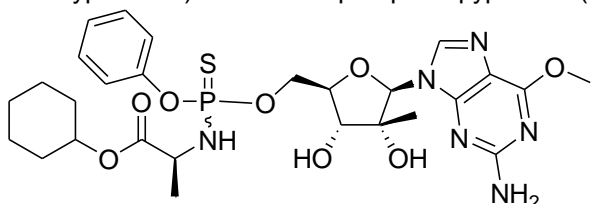
Одержання 5-(О-феніл-N(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-метоксипурин-9-іл)-2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранози (3v)



[0257] Сполуку 3v одержували за допомогою способу одержання сполуки 3р з 1-(2-аміно-6-метоксипурин-9-іл)-2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранозою замість 2'-С-метилгуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,97, 8,00 (2s, 1H), 7,10-7,33 (m, 5H), 5,99, 5,96 (2s, 1H), 4,33-4,55 (m, 2H), 4,031, 4,034 (2s, 3H), 3,56-3,72 (m, 2H), 1,31-1,36 (m, 3H), 0,94, 0,92 (2s, 3H), 0,89, 0,85 (2s, 9H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  68,52, 68,27. РХМС EPI:  $m/z$  625,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 32

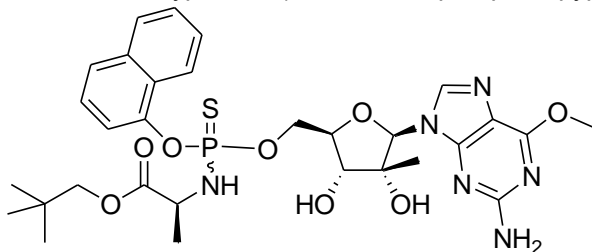
Одержання 5-(О-феніл-N(S)-1-(циклогексоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-метоксипурин-9-іл)-2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранози (3w)



[0258] Сполуку 3w одержували за допомогою способу одержання сполуки 3р з 2с замість 2d і з 1-(2-аміно-6-метоксипурин-9-іл)-2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранозою замість 2'-С-метилгуанозину.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,98, 8,01 (2s, 1H), 7,24-7,32 (m, 4H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,00, 5,96 (2s, 1H), 4,36-4,73 (m, 3H), 4,036, 4,034 (2s, 3H), 4,01-4,22 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,19-1,55 (m, 9H), 0,92, 0,94 (2s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  68,43, 68,32. РХМС EPI:  $m/z$  637,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Приклад 33

Одержання 5-(О-(1-нафтил)-N-(S)-1-(неопентоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 1-(2-аміно-6-метоксиурин-9-іл)-2-С-метил-β-D-рибофуранози (3х)



- 5 [0259] Сполуку 3х одержували за допомогою способу одержання сполуки 3р з 2g замість 2d і з 1-(2-аміно-6-метоксиурин-9-іл)-2-С-метил-β-D-рибофуранозою замість 2'-С-метилгуанозину. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,15-8,19 (m, 1H), 8,03, 7,97 (2s, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,31-7,67 (m, 5H), 6,00, 5,98 (2s, 1H), 4,43-4,62 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,57-3,79 (m, 2H), 1,33-1,37 (m, 3H), 0,941, 0,946 (2s, 3H), 0,855, 0,848 (2s, 9H); <sup>31</sup>P ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 68,55, 68,57. PXMS EPI: m/z 675,3 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Приклад 34

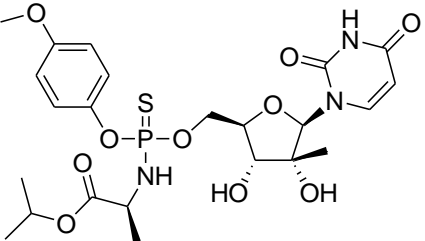
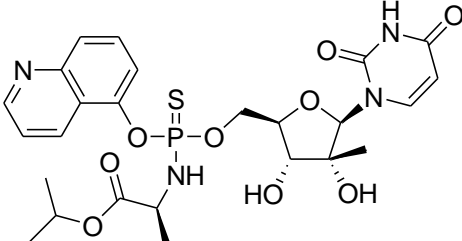
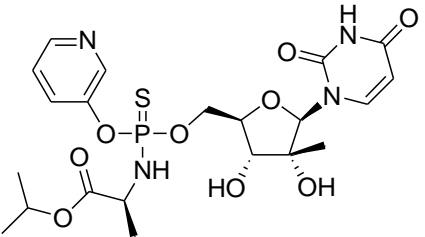
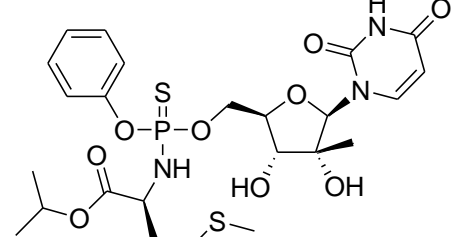
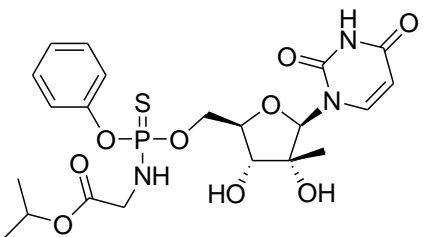
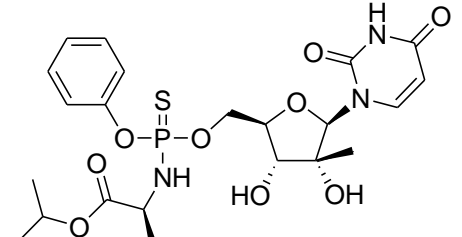
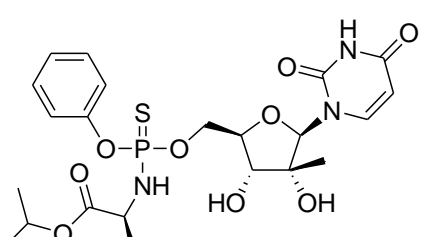
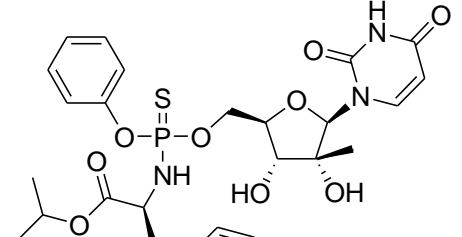
Одержання додаткових 5'-тіофосфорамідатів 2'-С-метилуридину

[0260] Сполуки 3ii – 3vv, наведені в Таблиці 8, одержували за допомогою способу одержання сполуки 3п.

15

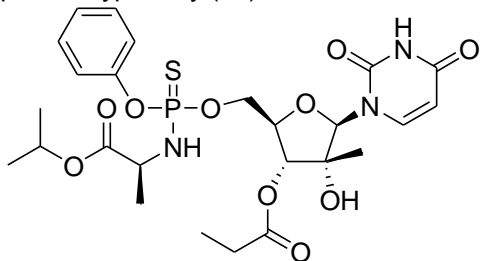
Таблиця 8

Сполука	<sup>31</sup> P ЯМР ppm	Сполука	<sup>31</sup> P ЯМР ppm
 3ii	69,30 69,09	 3jj	68,92 68,58
 3kk	68,45 68,16	 3ll	69,69 69,28
 3mm	68,60 68,42	 3nn	68,25 67,79

 <p>3oo</p>	69,25 69,12	 <p>3pp</p>	69,52 68,53
 <p>3qq</p>	70,03 69,56	 <p>3rr</p>	68,87 68,76
 <p>3ss</p>	70,83 69,38	 <p>3tt</p>	69,12 68,45
 <p>3uu</p>	69,14 68,46	 <p>3vv</p>	68,74 66,82

## Приклад 35

Одержання 5'-(О-феніл-N(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метил-3'-О-пропіонілуридину (4b)



5

[0261] Сполуку 3b (1 г, 1,88 ммоль) розчиняли в 10 мл сухого піридину, додавали пропіоновий ангідрид (385 мг, 2,81 ммоль) і витримували реакційну суміш протягом ночі при КТ. ТШХ (тонкошарова хроматографія) показувала, що реакція не завершена. Додавали додаткову кількість ангідриду (385 мг, 2,81 ммоль) і нагрівали суміш при 40 °С протягом 2 годин. Розчинники випарювали. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. За допомогою очищення шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з градієнтом метанолу в ДХМ від 2 % до 7 % одержували 725 мг 4b (64 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 & 8,66 (2s, 1H), 7,59-7,48 (2d, 1H),

10

7,30-7,08 (m, 5H), 5,93 & 5,90 (2s, 1H), 5,60 & 5,49 (2d, 1H), 5,01-4,94 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,32-4,02 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 12H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР:  $\delta$  67,72, 67,54 (1:1 суміш діастереомерів); РХМС EPI:  $m/z$  598,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

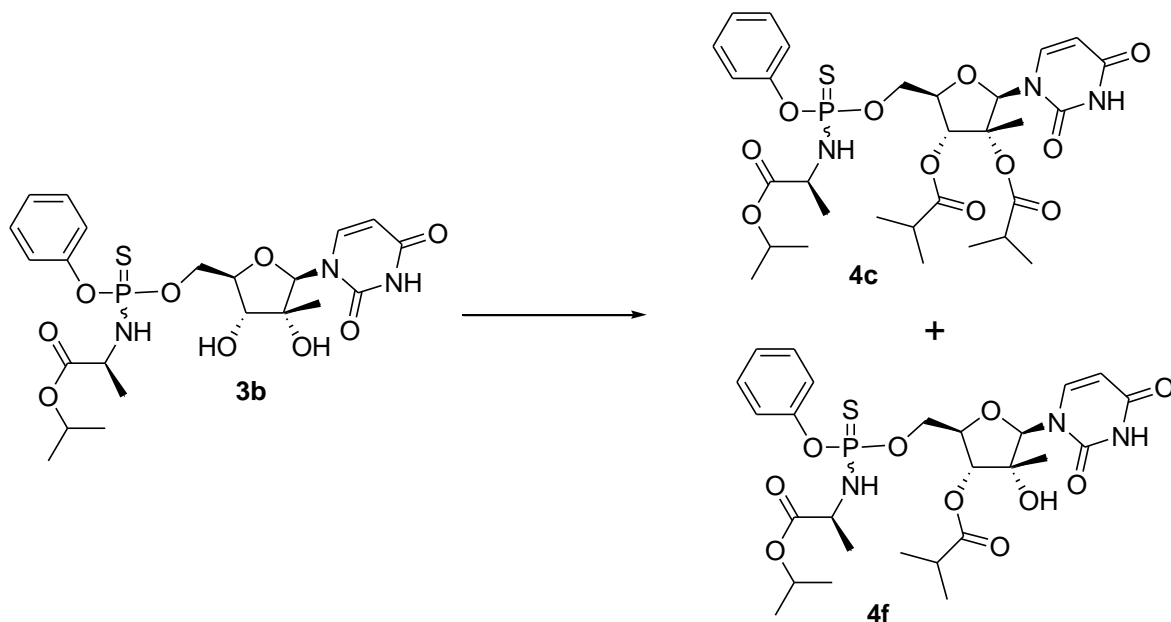
#### Приклад 36

5 Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'',3'-О-діізобутирил-2'-С-метилуридину (4с)

i

одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-метил-3'-О-ізобутирилуридину (4f)

10



[0262] Стадія 1. Сполука 4с – До розчину 3b (0,1 г, 0,18 ммоль) у безводному піридині (2 мл) додавали ДМАП (22 мг, 0,18 ммоль), а потім ізомасляний ангідрид (0,1 мл, 0,63 ммоль) у атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили додаванням ізопропанолу (0,5 мл). Розчинник видаляли у вакуумі й розчиняли залишок у ЕА (100 мл). Розчин промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали на колонці з силікагелем (1 ~ 5 %  $\text{MeOH}$  у ДХМ) з одержанням більш швидко елюйованого продукту 4с у вигляді білої твердої речовини (36,5 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,46 (s, 1H), 7,59 & 7,55 (2d,  $J=8,4$ , 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,67-6,66 (m, 1H), 6,14 & 6,11 (кожний s, 1H), 5,58 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,2 (br s, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H), 1,38 & 1,36 (2s, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,56-1,12 (m, 6H), 1,09-1,05 (m, 12H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  68,44, 68,42; РХМС EPI:  $m/z=682,4$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0263] Стадія 2. Сполука 4f – За допомогою подальшого елюювання залишку на колонці з силікагелем із застосуванням 5 %  $\text{MeOH}$  у ДХМ одержували більш повільно елюйований продукт 4f (54,5 мг) у вигляді білої піни після випарювання розчинника у вакуумі.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,42 (s, 1H), 7,65 & 7,63 (2d,  $J=8,0$ , 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,68-6,61 (m, 1H), 5,84 & 5,81 (кожний s, 1H), 5,71 & 5,68 (кожний s, 1H), 5,56 & 5,47 (кожний d, кожний  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 1,26 & 1,2 (кожний d,  $J=7,2$ , 6,8 Гц, 3H), 1,16-1,08 (m, 12H), 1,01 (s, 3H);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  68,93, 67,96; РХМС EPI:  $m/z=612,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 37

35 Одержання 5'-(О-феніл-N-(S)-1-(ізопропоксикарбоніл)етил)тіофосфорамідату 2'-С-2'-О-диметилуридину (4e)

[0265] Стадія 2. Сполука 4e-2 – До розчину 4e-1 (2,0 г, 4,0 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл) додавали NaH (384 мг, 16 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин перед додаванням CH<sub>3</sub>I (1,2 г, 8 ммоль). Перемішування продовжували протягом 4 год. при 0 °С. Суміш розбавляли EA (100 мл), промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням залишку, який очищали на колонці з силікагелем (ДХМ/MeOH = від 100/1 до 50/1) з одержанням 4e-2 (556 мг, 26,93 %) у вигляді білої піни.

[0267] Стадія 4. Сполука 4e – До суспензії 4e-3 (170 мг, 0,63 ммоль) у безводному ТГФ (2 мл) при перемішуванні додавали N-метилімідазол (0,5 мл), а потім 2b (598 мг, 1,875 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 1 год. Видаляли розчинники й очищали залишок за допомогою 3Ф ВЕРХ (MeCN і 0,1 % НСООН у воді) з одержанням 4e (два ізомери, 108 мг, 30,2 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,77, 7,85 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 6,09, 6,12 (2s, 1H), 5,54, 5,63 (2d, J=8,0 Гц, 1H), 4,94-5,01 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,32, 1,36 (2d, J=7,2 Гц, 3H), 1,18-1,24 (m, 6H); <sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 162 МГц) δ 68,2, 67,7; MS EPI: m/z 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0268] Структури сполук від 3a до 3vv і від 4a до 4f наведені в Таблиці 9.

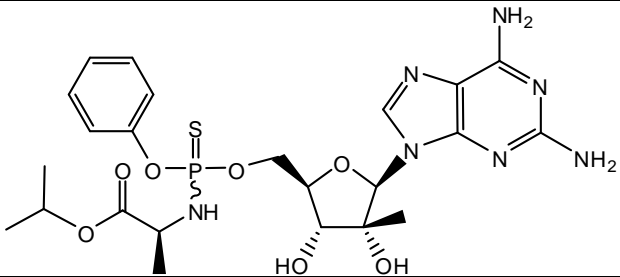
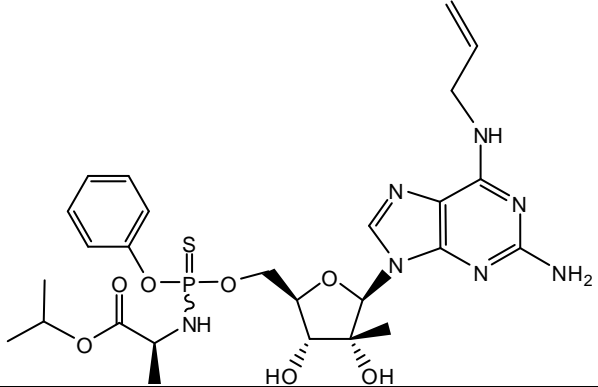
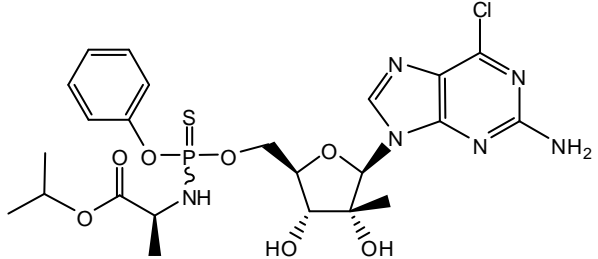
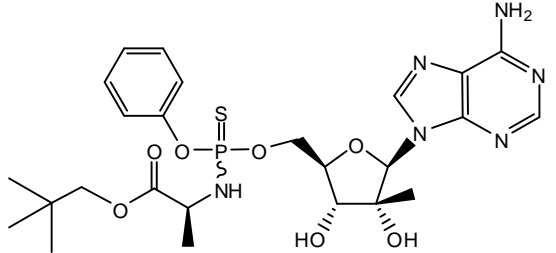
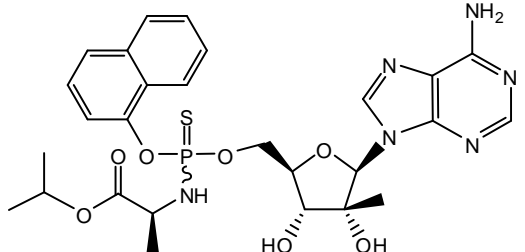
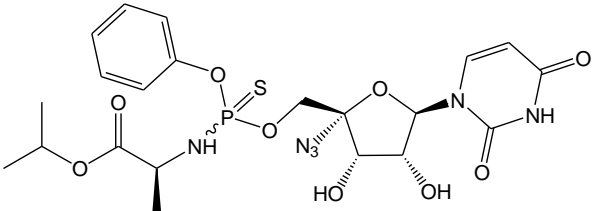
Таблиця 9

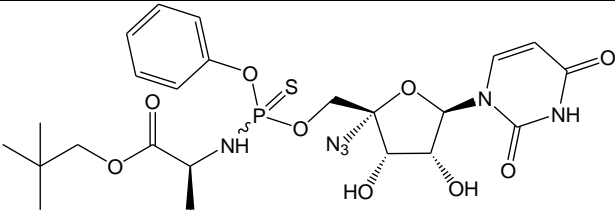
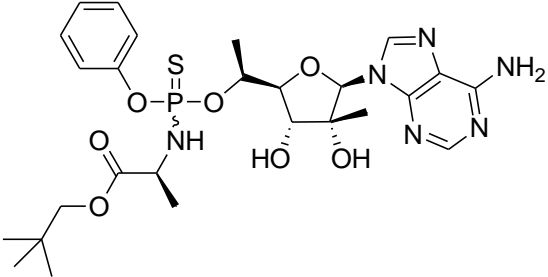
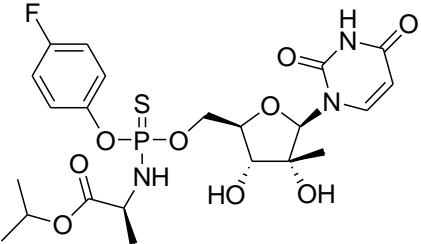
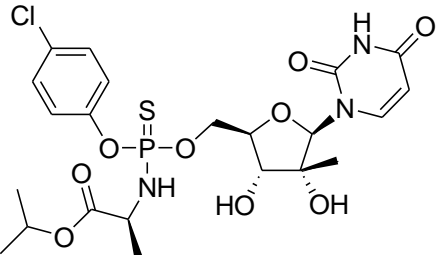
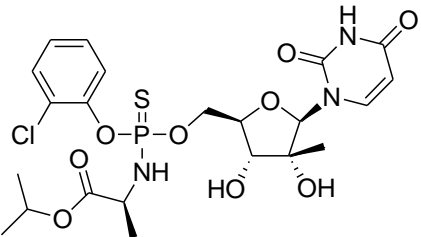
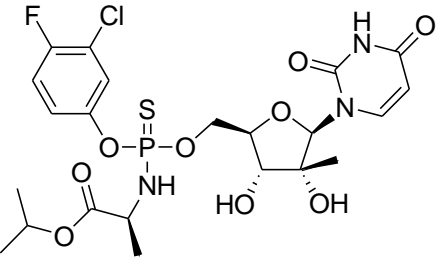
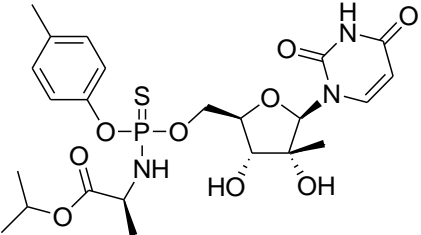
Сполука	Продукт	<sup>31</sup> P ЯМР (розчинник)	МС
	3a	67,127,86 (CDCl <sub>3</sub> )	564,5 (M-H <sup>+</sup> )
	3b	67,16 67,71 (CDCl <sub>3</sub> )	543,2 (M-H <sup>+</sup> )
	3c	67,05 68,08 (CDCl <sub>3</sub> )	545,8 (MH <sup>+</sup> )
	3d	67,89 67,96 (DMCO)	586,2 (MH <sup>+</sup> )
	3e	66,9 66,9 (CD <sub>3</sub> OD)	574,2 (MH <sup>+</sup> )
	3f	67,85 67,16	570,4 (MH <sup>+</sup> )

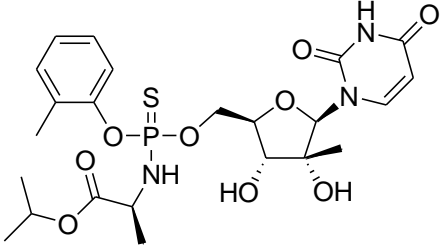
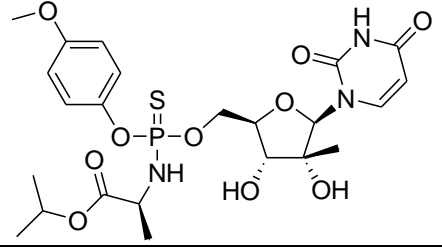
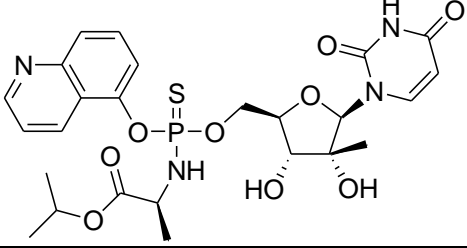
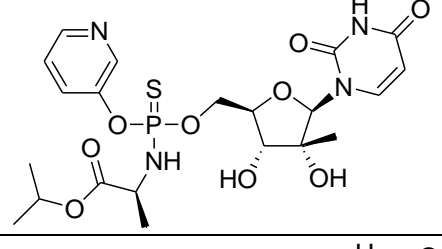
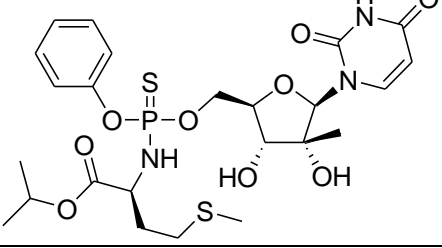
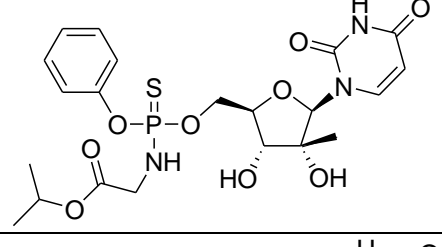
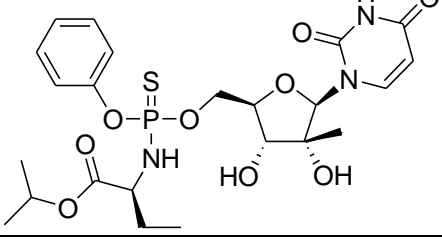
	3g	67,80 67,16	582,5 (MH <sup>+</sup> )
	3h	67,92 67,28	592,2 (MH <sup>+</sup> )
	3i	67,74 67,43	632,5 (MH <sup>+</sup> )
	3j	68,01 67,35	620,8 (MH <sup>+</sup> )
	3l	68,42 68,21	546,1 (MH <sup>+</sup> )
	3m	69,17 68,68	558,1 (MH <sup>+</sup> )
	3n	70,38 69,13	572 (MH <sup>+</sup> )

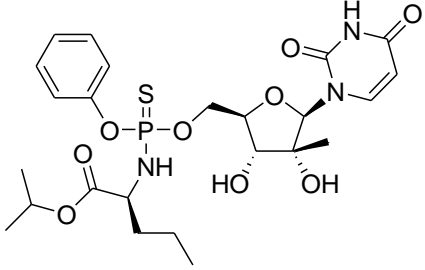
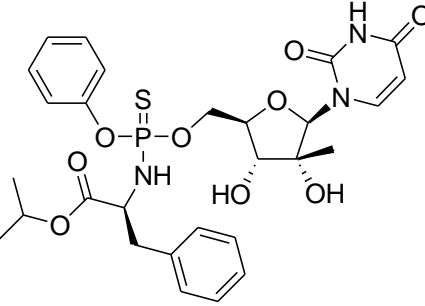
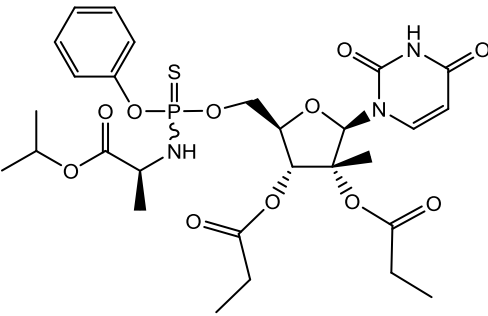
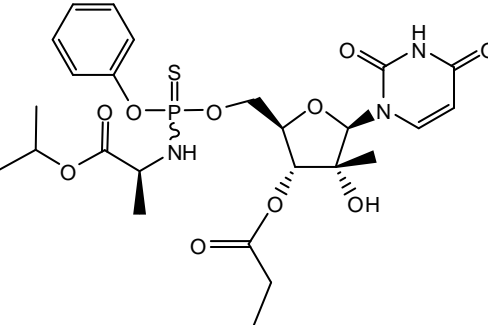
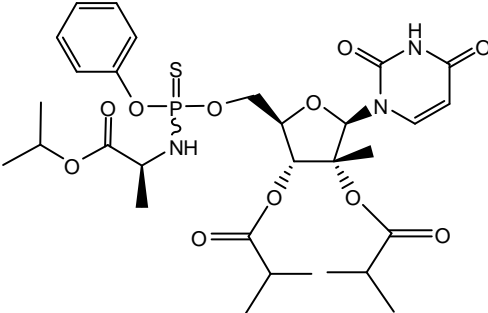
	3o	69,15 68,56	586 (MH <sup>+</sup> )
	3p	68,27 67,85	611,3 (MH <sup>+</sup> )
	3q	68,09 68,03	613,7 (MH <sup>+</sup> )
	3r	68,23 67,64	583,4 (MH <sup>+</sup> )
	3s	68,07 67,71	623,1 (MH <sup>+</sup> )
	3t	68,21 67,82	599,4 (MH <sup>+</sup> )

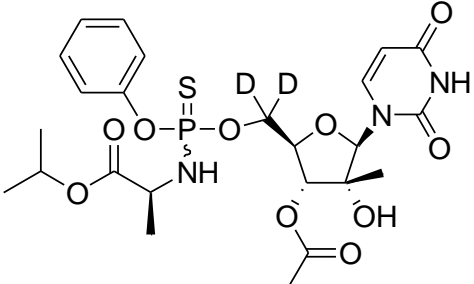
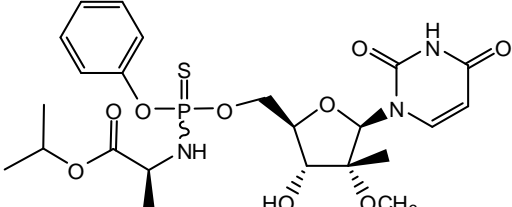
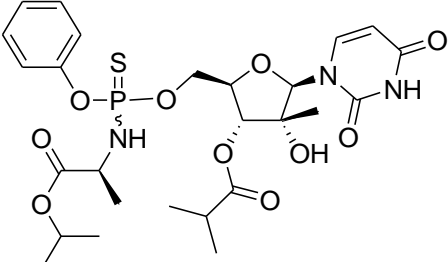
	3u	68,21 67,65	597,5 (MH <sup>+</sup> )
	3v	68,52 68,27	625,3 (MH <sup>+</sup> )
	3w	68,43 68,32	637,6 (MH <sup>+</sup> )
	3x	68,55 68,57	675,3 (MH <sup>+</sup> )
	3y	68,66 68,36	687,4 (MH <sup>+</sup> )
	3z	68,53 68,38	622,2 (MH <sup>+</sup> )

	3aa	68,19 67,90	589,1 (MH <sup>+</sup> )
	3bb	68,51 68,40	622,1 (MH <sup>+</sup> )
	3cc	68,66 68,53	601,1 (MH <sup>+</sup> )
	3dd	68,15 67,74	595,0 (MH <sup>+</sup> )
	3ee	68,49 67,46	617,1 (MH <sup>+</sup> )
	3ff	67,78 66,86	569,4 (M-1) <sup>-</sup>

	3gg	68,11 67,06	597,5 (M-1) <sup>-</sup>
	3hh	68,40 67,43	595,1 (MH <sup>+</sup> )
	3ii	69,30 69,09	562,2 (MH <sup>+</sup> )
	3jj	68,92 68,58	578,0 (MH <sup>+</sup> )
	3kk	68,45 68,16	578,1 (MH <sup>+</sup> )
	3ll	69,69 69,28	618,0 (M+Na) <sup>+</sup>
	3mm	68,60 68,42	558,0 (MH <sup>+</sup> )

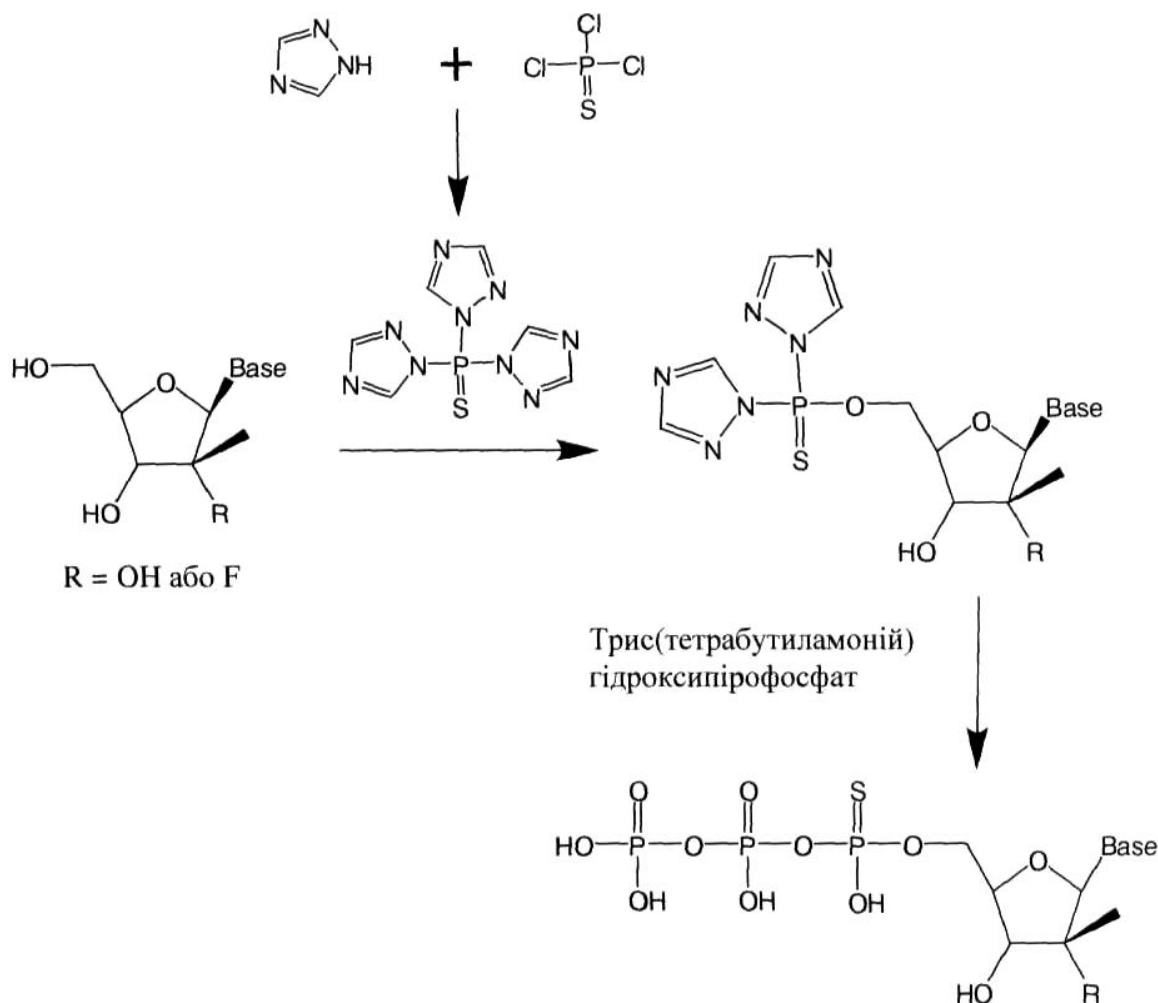
	3nn	68,25 67,79	558,2 (MH <sup>+</sup> )
	3oo	69,25 69,12	574,0 (MH <sup>+</sup> )
	3pp	69,52 68,53	595,0 (MH <sup>+</sup> )
	3qq	70,03 69,56	545,1 (MH <sup>+</sup> )
	3rr	68,87 68,76	626,2 (M+Na) <sup>+</sup>
	3ss	70,83 69,38	530,0 (MH <sup>+</sup> )
	3tt	69,12 68,45	558,0 (MH <sup>+</sup> )

	3uu	69,14 68,46	572,0 (MH <sup>+</sup> )
	3vv	68,74 66,82	620,0 (MH <sup>+</sup> )
	4a	67,71 67,74 (CDCl <sub>3</sub> )	654,5 (M-H <sup>-</sup> )
	4b	67,72 67,54	598,3 (MH <sup>+</sup> )
	4c	68,44 68,42	682,4 (MH <sup>+</sup> )

	4d	68,90 68,23	585,9 (MH <sup>+</sup> )
	4e	68,2 67,7	558,2 (MH <sup>+</sup> )
	4f	68,93 67,96	612,4 (MH <sup>+</sup> )

Приклад 39

Загальний спосіб синтезу нуклеозид-5'-O-(1-тіотрифосфатів)

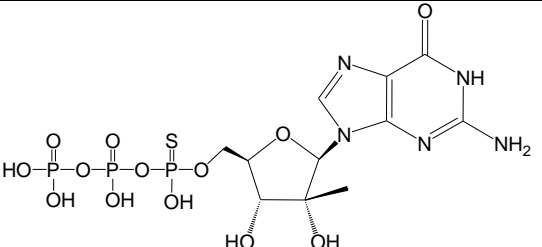


[0269] 1,2,4-триазол (42 мг, 0,6 ммоль) суспендували в 1 мл сухого  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Додавали триетиламін (0,088 мл, 0,63 ммоль) і суміш струшували на вортексі до одержання прозорого розчину. Після додавання  $\text{PSCl}_3$  (0,01 мл, 0,1 ммоль) суміш струшували на вортексі й залишали на 20 хвилин. Потім суміш центрифугували. Надосадову рідину додавали до нуклеозиду (0,05 ммоль) і витримували суміш при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Додавали трис(тетрабутиламоній)гидроксипірофосфат (180 мг, 0,2 ммоль). Потім суміш витримували протягом 2 годин при КТ. Реакцію охолоджували на бані лід/вода і гасили водою. 5'-трифосфат, у вигляді суміші діастереомерів, виділяли за допомогою ІО (іонообмінної) хроматографії на приладі AKTA Explorer із застосуванням колонки HiLoad 16/10 Q Sepharose High Performance. Розділення проводили з застосуванням лінійного градієнта  $\text{NaCl}$  від 0 до 1 Н у 50 мМ трис-буфері (рН 7,5). Фракції, що містять нуклеотид- $\alpha$ -тіотрифосфат, об'єднували, концентрували й опрісняли за допомогою ЗФ ВЕРХ на колонці з Прикладу 3. Для елювання більше 20 хвилин застосовували лінійний градієнт метанолу від 0 до 30 % у 50 мМ триетиламоній буфері, швидкість потоку 10 мл/хв. Одержували дві окремі сполуки, що відповідають індивідуальним діастереомерам на фосфорному хіральному центрі. У 50 мМ триетиламоніацетатному буфері рН 7,5 проводили аналітичну ЗФ ВЕРХ, яка містить лінійний градієнт ацетонітрилу від 0 % до 25 %, протягом 7 хвилин на колонці Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Часи утримання (R.T.) для індивідуальних діастереомерів наведені в Таблиці 10.

Таблиця 10

 $\alpha$ -тіотрифосфати

Структура		$^{31}\text{P}$ ЯМР $\text{P}\alpha$	$^{31}\text{P}$ ЯМР $\text{P}\beta$	$^{31}\text{P}$ ЯМР $\text{P}\gamma$	МС	Р.Т. хв
	5b	43,17 d	-21,69 m	-5,32 d	513,0	4,17
	5a	42,89 d	-21,75 q	-5,28 d	513,0	4,50
	5c	43,14 d	-23,80 m	-10,20 bs	515,0	4,90
	5d	42,12 d	-23,48 q	-6,49 d	515,0	5,52
	5e	43,42 d	-21,93 q	-5,47 d	554,3	5,39
	5f	43,07 d	-21,90 q	-5,40 d	554,2	5,79
	5g	43,41 d	-23,26 m	-10,10 bs	552,2	5,23

	5h	43,12 d	-24,20 m	-11,05 d	552,2	5,82
---	----	---------	----------	----------	-------	------

R.T. = час утримання

[0270] У Таблиці 10, 5a і 5b є діастереомерами й відрізняються за хіральністю альфа-тіофосфату. Подібним чином, 5b і 5c; 5d і 5e; й 5f і 5h відповідно є діастереомерами і відрізняються за хіральністю альфа-тіофосфату.

5 Приклад 40

Дослідження реплікону ВГС

Клітини

10 [0271] Клітини Нuh-7, які містять субгеномний реплікон ВГС, що самореплікується, зі стійким репортером люциферази (LUC), вирощували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), яке містить 2 мМ L-глутаміну і 10 % інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки (ФБС), 1 % пеніцилін-стрептоміцину, 1 % замінних амінокислот і 0,5 мг/мл G418.

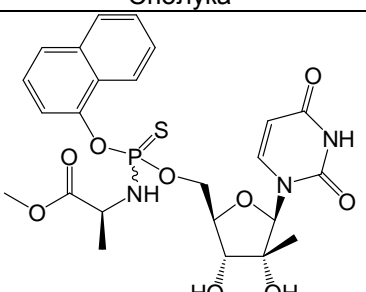
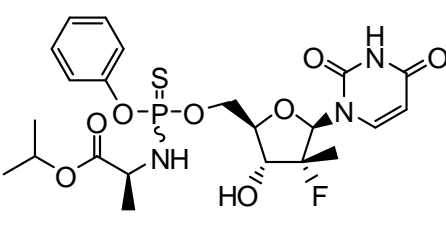
Визначення анти-ВГС активності

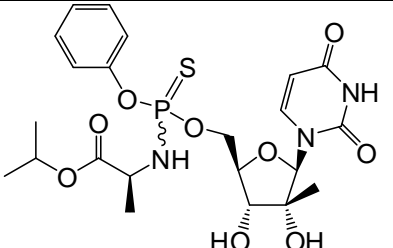
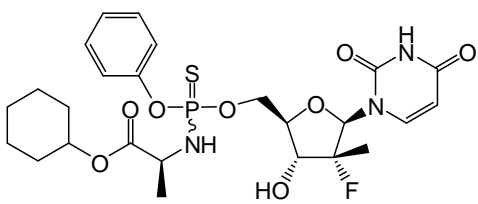
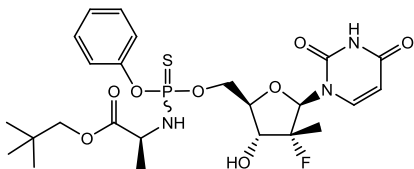
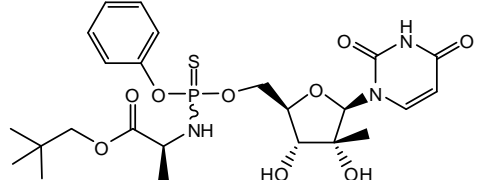
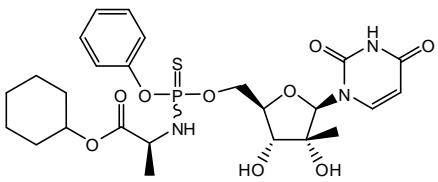
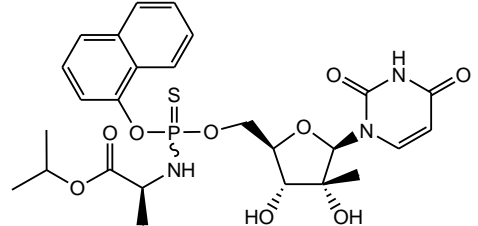
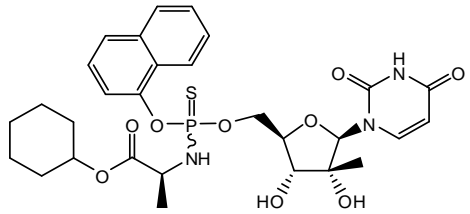
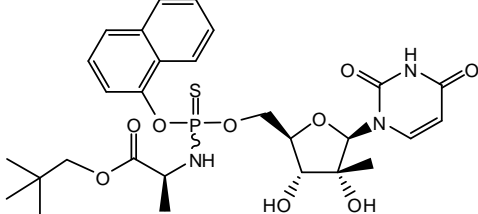
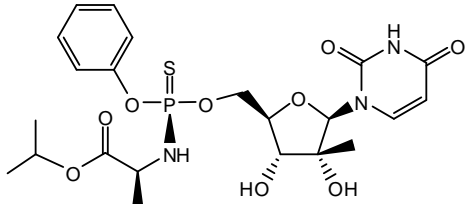
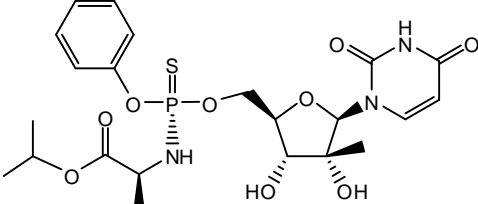
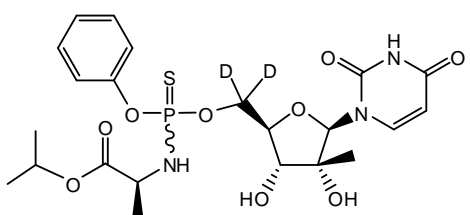
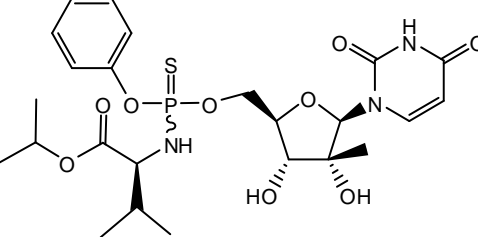
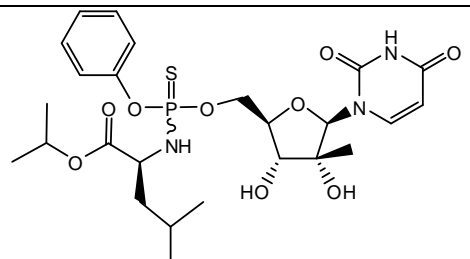
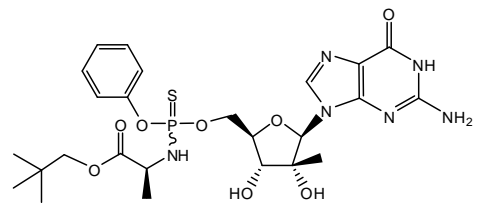
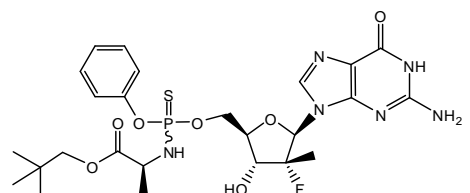
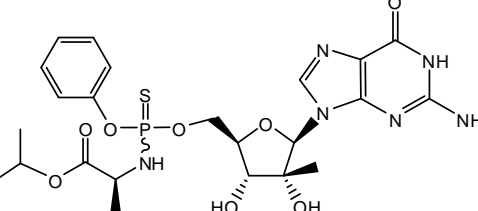
15 [0272] Визначення 50 % інгібуючої концентрації ( $EC_{50}$ ) сполук у клітинах реплікону ВГС проводили за допомогою наступного способу. У перший день 5000 клітин реплікону ВГС на лунку висівали до 96-лункового планшета. Наступного дня досліджувані сполуки розчиняли в 100 % ДМСО до 100х бажаної кінцевої досліджуваної концентрації. Потім кожен сполуку послідовно розбавляли (1:3) до 9 різних концентрацій. Сполуки в 100 % ДМСО доводили до 10 % ДМСО шляхом розведення 1:10 у середовищі для вирощування культур клітин. Сполуки 20 розбавляли до 10 % ДМСО з середовищем для вирощування культур клітин, яке застосовували для дозування клітин реплікону ВГС до 96-лункового планшета. Кінцева концентрація ДМСО становила 1 %. Клітини реплікону ВГС інкубували при 37 °C протягом 72 годин. Коли на 72 годині клітини обробляли, клітини були субконфлюентними. Сполуки, які знижують LUC сигнал, визначали за допомогою дослідження люциферази з застосуванням реагенту Bright-Glo (Promega, Madison, WI). Відсоток інгібування визначали для кожної концентрації сполуки в залежності від контрольних клітин (необроблений реплікон ВГС) для розрахунків  $EC_{50}$ .

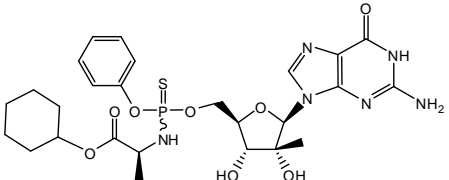
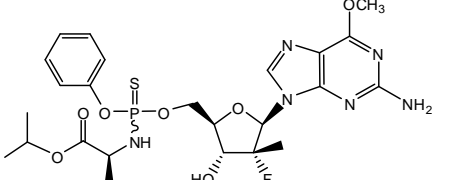
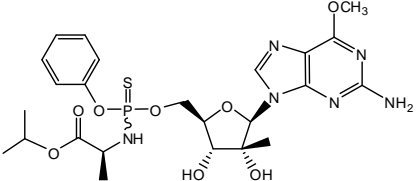
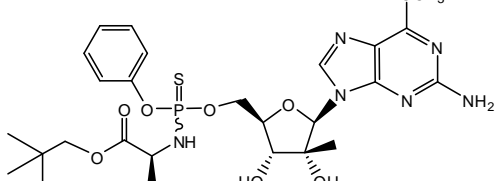
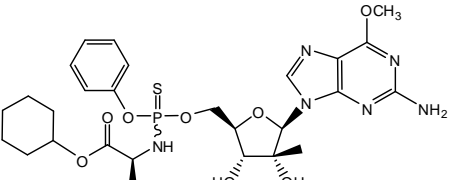
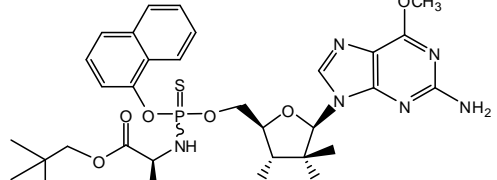
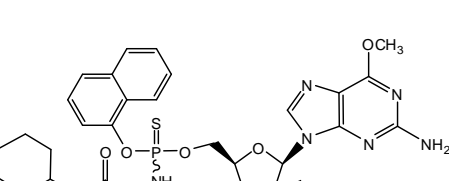
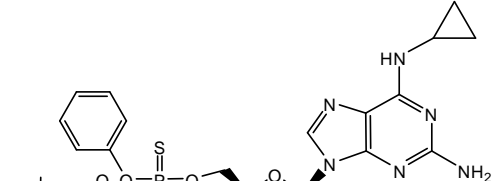
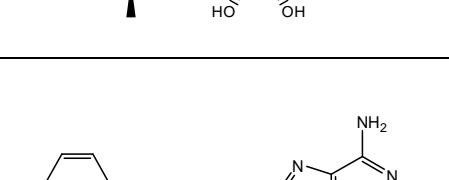
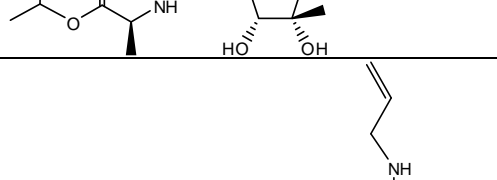
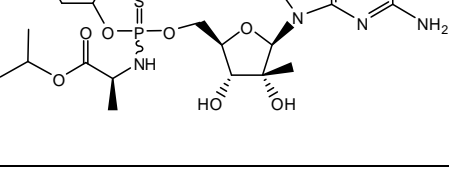
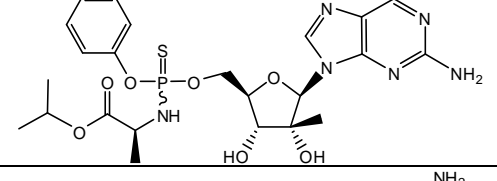
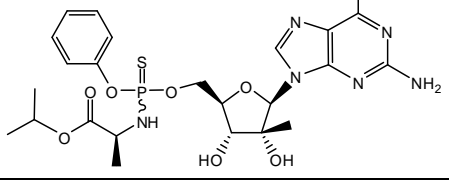
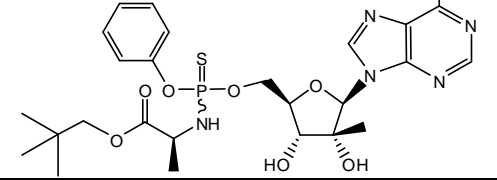
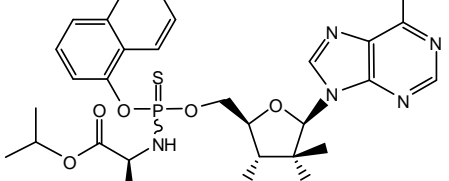
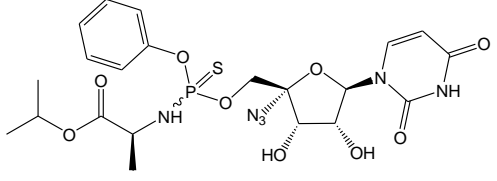
25 [0273] Сполуки Формули (I) є активними в дослідженні реплікону. Протівірусні активності зразкових сполук наведені в Таблиці 11, де "A" означає  $EC_{50} < 1$  мкМ, "B" означає  $EC_{50} < 10$  мкМ і "C" означає  $EC_{50} < 100$  мкМ.

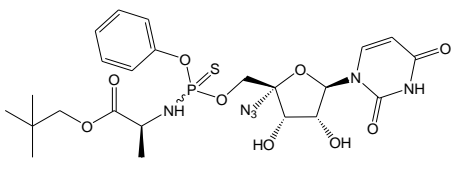
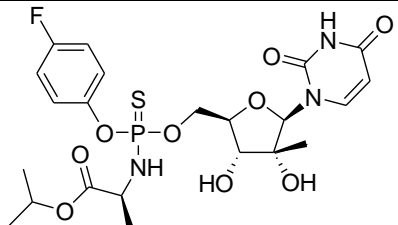
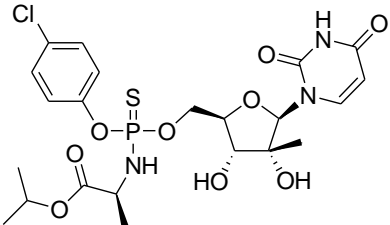
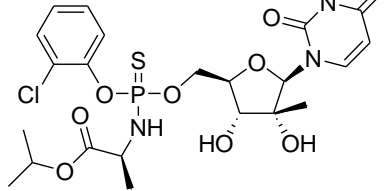
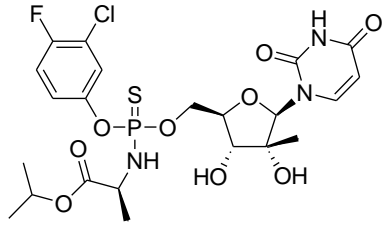
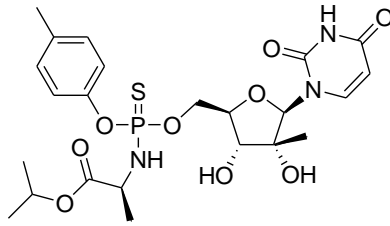
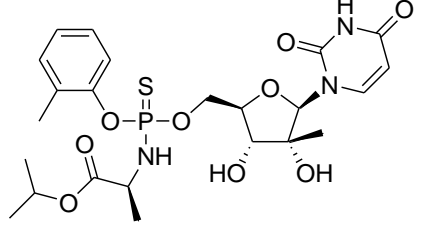
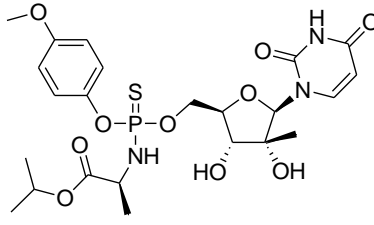
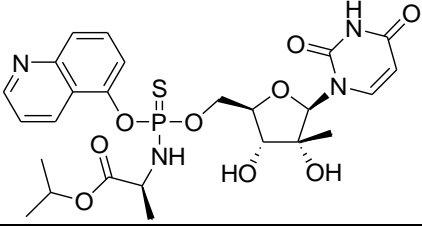
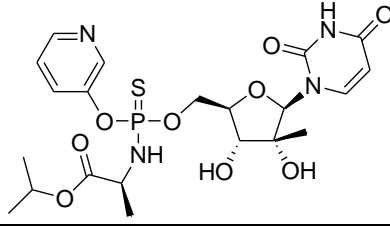
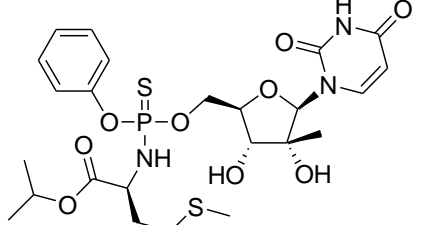
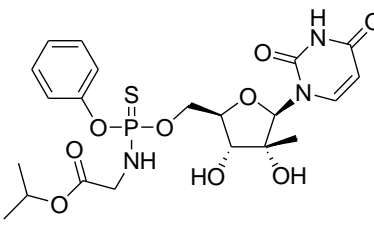
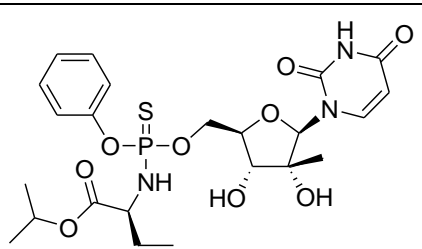
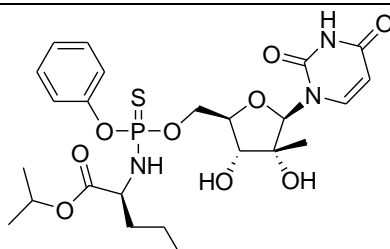
30

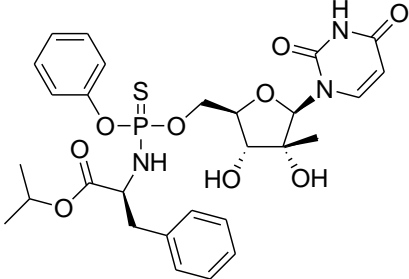
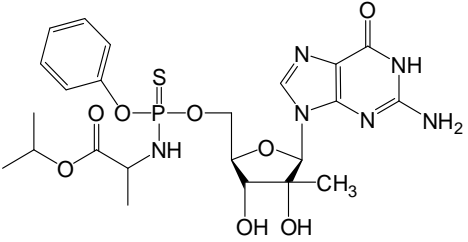
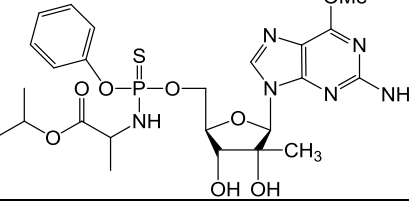
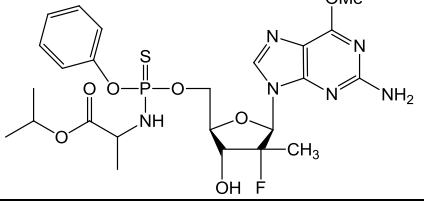
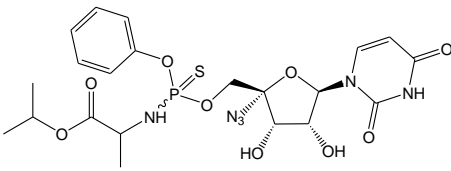
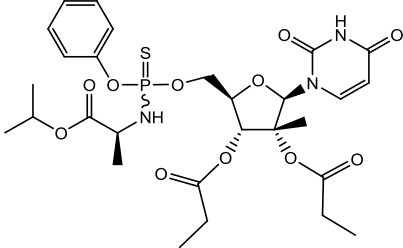
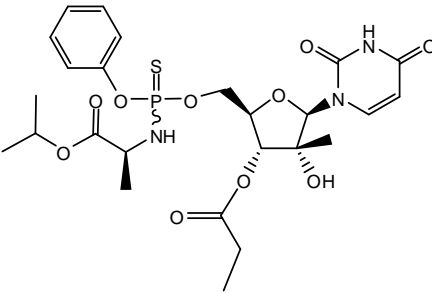
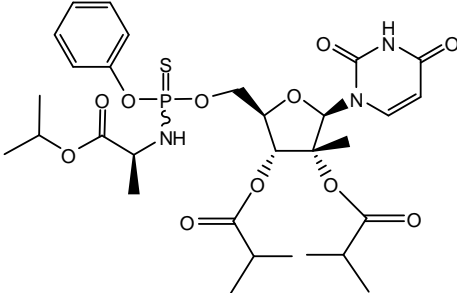
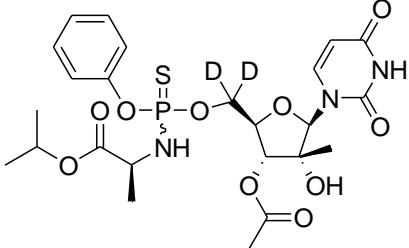
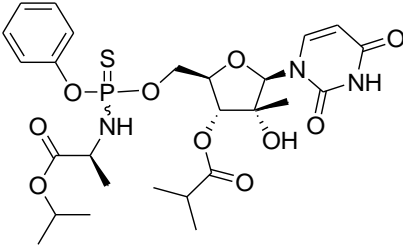
Таблиця 11

Сполука	$EC_{50}$	Сполука	$EC_{50}$
	A		B

	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		C
	B		A
	A		A

	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		C

	C		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	B		B
	A		A

	B		A
	A		A
	C		A
	A		A
	A		A

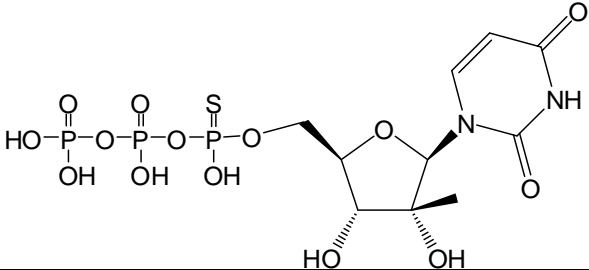
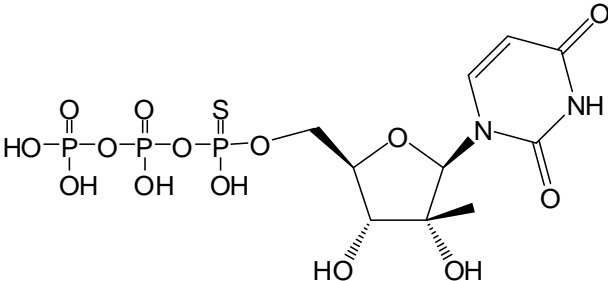
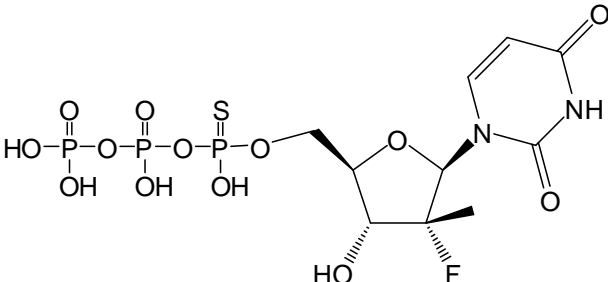
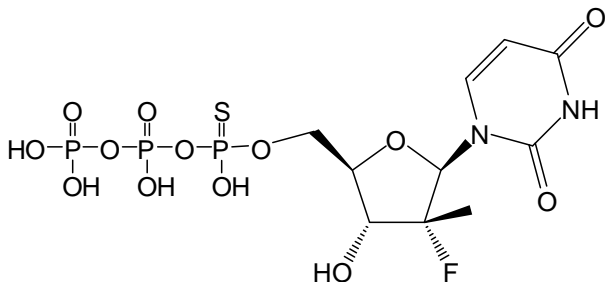
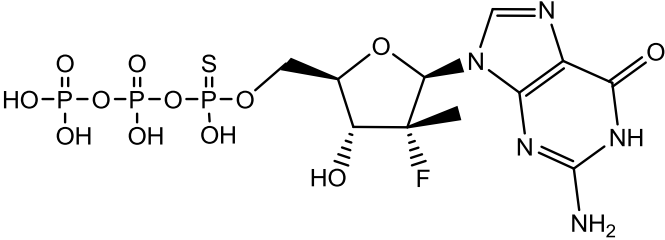
## Приклад 41

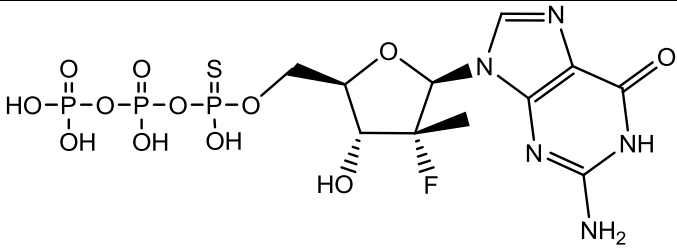
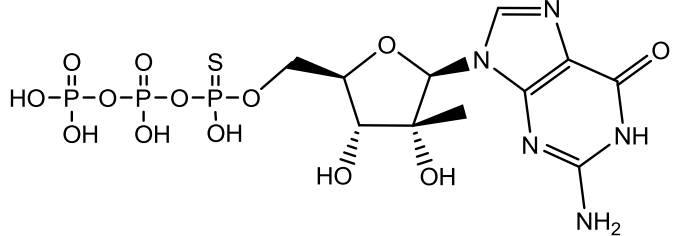
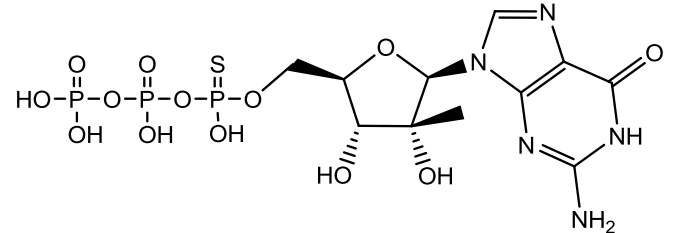
## Дослідження інгібування NS5B

- [0274] Ферментативну активність NS5B570-Con1 (Delta-21) вимірювали за включенням тритійованого NMP до продуктів РНК, нерозчинних у кислоті. Комплементарну послідовність IRES (ділянка внутрішньої посадки рибосоми) (cIRES) РНК використовували як матрицю, яка відповідає 377 нуклеотидам, починаючи з 3'-кінця (–)-ланцюга РНК штаму Con-1 ВГС, де вміст основ складав 21 % Ade, 23 % Ura, 28 % Cyt і 28 % Gua. cIRES РНК розшифровували in vitro за допомогою набору транскрипції T7 (Ambion, Inc.) і очищали за допомогою the Qiagen Rneasy maxi kit. Реакції полімерази ВГС містять 50 nM NS5B570-Con1, 50 nM cIRES RNA, близько 0,5 мкКі тритійованого NMP, 1 мкМ конкурентного охолодженого NTP, 20 mM NaCl, 40 mM трис-HCl (pH 8,0), 4 mM дитіотреїтолу і 4 mM MgCl<sub>2</sub>. Стандартні реакції інкубували протягом 2 годин при 37 °C у присутності зростаючої концентрації інгібітора. Наприкінці реакції РНК осаджували з 10 % ТХО (трихлороцтовою кислотою) і фільтрували РНК продукти, нерозчинні у воді, на ексклюзивному 96-лунковому планшеті. Після промивання планшета додавали сцинтиляційну рідину й визначали радіоізотопно-мічені РНК продукти відповідно до стандартних способів за допомогою сцинтиляційного лічильника Trilux Topcount. Концентрацію сполуки, при якій

- швидкість каталізованої ферментами реакції знижувалася на 50 % ( $IC_{50}$ ), розраховували шляхом підстановки даних у рівняння нелінійної регресії (сигмоїдальної). Значення  $IC_{50}$  одержували з середнього від декількох незалежних експериментів і наводили в Таблиці 12. Сполуки Формули (I) демонстрували активність у даному дослідженні. Значення "А" в таблиці нижче означає  $IC_{50} < 1$  мкМ, значення "В" означає  $IC_{50} < 10$  мкМ і значення "С" означає  $IC_{50} < 100$  мкМ.

Таблиця 12

	Структура	Значення $IC_{50}$
5a		C
5b		A
5c		B
5d		C
5e		A

5f		A
5g		A
5h		B

## Приклад 42

## Дослідження активації гепатоцитів

[0275] Висаджені на планшеті гепатоцити людини придбали в CellDirect. 30 мкл досліджуваного препарату (сполука 3a) в ДМСО при 5 мМ вводили до інкубаційного середовища (3 мл) кожної лунки, яка містить ~ 1,5 мільйона гепатоцитів людини, з досягненням кінцевої концентрації 50 мкМ. Після 6 годин інкубації при 37 °C середовище видаляли і двічі промивали клітини 500 мкл холодною 0,9 % NaCl у H<sub>2</sub>O. До лунок додавали аліквоту 500 мкл холодного метанол/H<sub>2</sub>O (70/30) для лізування гепатоцитів. Клітини зіскрібали з лунки й увесь вміст переносили до пробірки Епендорфа. Після зберігання протягом більше 3 годин при -20 °C лізат нагрівали до КТ, струшували на вортексі й центрифугували. Надосадову рідину випарювали в Speed-Vac і зразок повторно розчиняли в 500 мкл 1 мМ фосфату амонію в H<sub>2</sub>O. 20 мкл вводили до системи РХ/МС/МС (рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією) для детектування α-тіотрифосфату досліджуваного препарату (дивися Фігуру 1, графік D). Для досягнення ВЕРХ розділення застосовували колонку Thermo HyPurity C18 (50 × 2,1 мм, розмір часток 3 мкм). Рухома фаза А складалася з 3 мМ формиату амонію та 10 мМ диметил-гексиламіну в H<sub>2</sub>O, а рухома фаза В складалася з 3 мМ формиату амонію та 10 мМ диметил-гексиламіну в ацетонітрил/H<sub>2</sub>O (50/50). ВЕРХ елювання проводили за допомогою лінійного зростаючого градієнта рухомої фази В при швидкості потоку 0,22 мл/хв. Сполуки 5a і 5b детектували за допомогою Sciex API 3200 у МРМ режимі визначення негативних іонів.

[0276] На Фігурі 1, на Графіках А, В, С і D показано наступне. Графік А. ВЕРХ-хроматограма синтетичного зразка α-тіотрифосфату, 5a, при 300 нМ у 1 мМ фосфаті амонію в H<sub>2</sub>O. Графік В. ВЕРХ-хроматограма синтетичного зразка α-тіотрифосфату, 5b, при 300 нМ у 1 мМ фосфаті амонію в H<sub>2</sub>O. Графік С. ВЕРХ-хроматограма спеціально приготованої 1:1 суміші діастереомерів 5a і 5b синтетичного зразка α-тіотрифосфату, кожний при 150 нМ у 1 мМ фосфаті амонію в H<sub>2</sub>O. Це показує, що сполуки 5a і 5b можна розрізнити. Графік D. ВЕРХ-хроматограма діастереомера синтетичного зразка α-тіотрифосфату, отриманого після інкубації сполуки 3a в гепатоцитах людини. Як показано на Графіку D, утворюється тільки сполука 5b.

## Приклад 43

## Комбінація сполук

## Комбіноване дослідження

[0277] Дві або більше досліджуваних сполук досліджували в комбінації одна з одною з застосуванням ВГС генотипу 1b реплікону ВГС, який міститься в клітинах Huh-7, зі стійким репортером люциферази (LUC). Клітини вирощували в стандартних умовах у модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM; Mediatech Inc, Herndon, VA), яке містить 10 % інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки (ФБС; Mediatech Inc, Herndon, VA), 2

мМ L-глутаміну і замінні амінокислоти (JRH Biosciences). Клітини реплікону ВГС висаджували до 96-лункового планшета в кількості  $10^4$  клітин на лунку в ДМЕМ із 10 % ФБС. Наступного дня поживне середовище заміняли на ДМЕМ, яке містить контрольну сполуку або не містить контрольної сполуки, а також досліджувані сполуки, послідовно розведені в присутності 2 % ФБС і 0,5 % ДМСО, або комбінацію сполуки 3b з однією або більше досліджуваними сполуками, послідовно розведеними в присутності 2 % ФБС і 0,5 % ДМСО. Клітини інкубували при відсутності контрольної сполуки, з досліджуваними сполуками або з комбінацією сполук протягом 72 год. Прямий вплив комбінації досліджуваних сполук досліджували з застосуванням репортера на основі люциферази (LUC) згідно з дослідженням люциферази з застосуванням реагенту Bright-Glo (Promega, Madison, WI). Криві дозової залежності визначали для індивідуальних сполук і комбінацій із фіксованим співвідношенням двох або більше досліджуваних сполук.

[0278] Вплив комбінацій досліджуваної сполуки оцінювали двома різними способами. У адитивній моделі Леве (Loewe) експериментальні дані реплікону аналізували з застосуванням CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO), комп'ютерної програми, основаної на способі Чоу (Chou) і Талалая (Talalay). Програма використовувала експериментальні дані при розрахунках значення індексу комбінації (CI) для кожної експериментально дослідженої комбінації. Значення  $CI < 1$  означає синергетичний ефект, значення  $CI = 1$  означає адитивний ефект, а значення  $CI > 1$  означає антагоністичний ефект.

[0279] У другому способі, що застосовується для оцінки комбінації ефектів, застосовували програму під назвою MacSynergy II. Програма MacSynergy II була люб'язно надана Dr. (M. Prichard) (University of Michigan). Модель Прічарда дозволила провести тривимірне дослідження взаємодій лікарських засобів і розрахувати величину синергії (одиниці:  $\text{мкМ}^2 \%$ ), отриману в дослідженні реплікону в двох напрямках із застосуванням двох або більше інгібіторів. Величини синергії (позитивні значення) або антагонізму (негативні значення) являють собою відносну кількість синергізму або антагонізму на зміну концентрацій двох лікарських засобів. Величини синергії та антагонізму визначали на основі критерію незалежності Блісса. У зазначеному способі величини синергії менші, ніж -25, означають антагоністичні взаємодії, величини в діапазоні -25 – 25 означають адитивну поведінку, величини в діапазоні 25 – 100 означають синергетичну поведінку, а величини  $> 100$  означають сильну синергетичну поведінку. Визначення *in vitro* адитивної, синергетичної та сильної синергетичної поведінки для комбінацій сполук можна застосовувати для передбачення терапевтичної цінності введення *in vivo* комбінацій сполук інфікованим пацієнтам.

[0280] Отримані значення CI та синергії для комбінацій наведені в Таблиці 13.

Таблиця 13

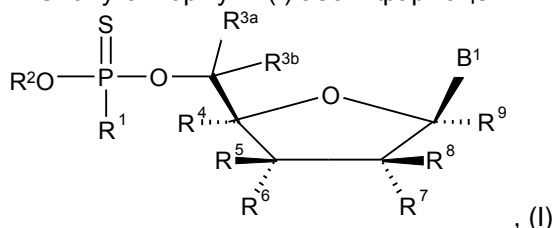
Сполука комбінації	CI при $EC_{50}$	Величина синергії ( $\text{мкМ}^2 \%$ )
INX-189	0,42	65
PSI-938	0,73	27
PSI-6130	0,78	15
PSI-7851	1,1	0
GS-9190	0,92	79
Філібувір	0,85	23
ANA-598	0,02	161
7008	0,01	127
VX-222	0,67	38
VX-950	0,06	76
ITMN-191	0,28	126
TMC-435	0,5	126
BMS-790052	0,64	26
Рибавірин	1	22
Пегильований Інтерферон	0,33	117
Консенсусний Інтерферон	1	31
Циклоспорин А	0,07	60

BILN-2061	0,7	31
BГC-796	0,42	31
Інтерферон-лямбда 1	0,35	116
Інтерферон-лямбда 2	0,49	34
Інтерферон-лямбда 3	0,63	35

[0281] Крім того, хоча вищенаведений опис у деяких аспектах проілюстрований із наведенням прикладів з метою забезпечення ясності та правильного розуміння, фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що є можливими численні й різноманітні модифікації без виходу за рамки даного винаходу. Таким чином, слід чітко розуміти, що форми, представлені в даній заявці, наведені винятково для ілюстрації та не призначені для обмеження об'єму даного винаходу, а навпаки, також охоплюють усі модифікації та альтернативи, які входять до істинного об'єму і сутності даного винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де:

B<sup>1</sup> являє собою можливо заміщену пуринову основу або можливо заміщену піримідинову основу;

R<sup>1</sup> вибраний з групи, що складається з можливо заміщеної α-амінокислоти, приєднаної через -N, і можливо заміщеної складноефірної похідної α-амінокислоти, приєднаної через -N;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, що складається з можливо заміщеного арилу та можливо заміщеного гетероарилу;

R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з водню, дейтерію та C<sub>1-6</sub>алкілу;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, що складається з водню, азидо, C<sub>1-6</sub>алкілу й C<sub>2-6</sub>алкінілу;

R<sup>5</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>10</sup> і -OC(=O)R<sup>11</sup>;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>12</sup> і -OC(=O)R<sup>13</sup>;

R<sup>7</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>14</sup> і -OC(=O)R<sup>15</sup>;

R<sup>8</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>16</sup> і -OC(=O)R<sup>17</sup>;

R<sup>9</sup> вибраний з групи, що складається з водню, азидо, ціано, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу та -OR<sup>18</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup> і R<sup>18</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з водню та можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу; і

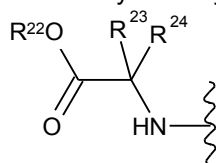
R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> і R<sup>17</sup> незалежно являють собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл і можливо заміщений C<sub>3-6</sub>циклоалкіл;

де α-амінокислота, приєднана через -N, являє собою стандартну або нестандартну α-амінокислоту, що приєднана до зазначеного фрагмента через аміногрупу основного ланцюга або монозаміщену аміногрупу основного ланцюга;

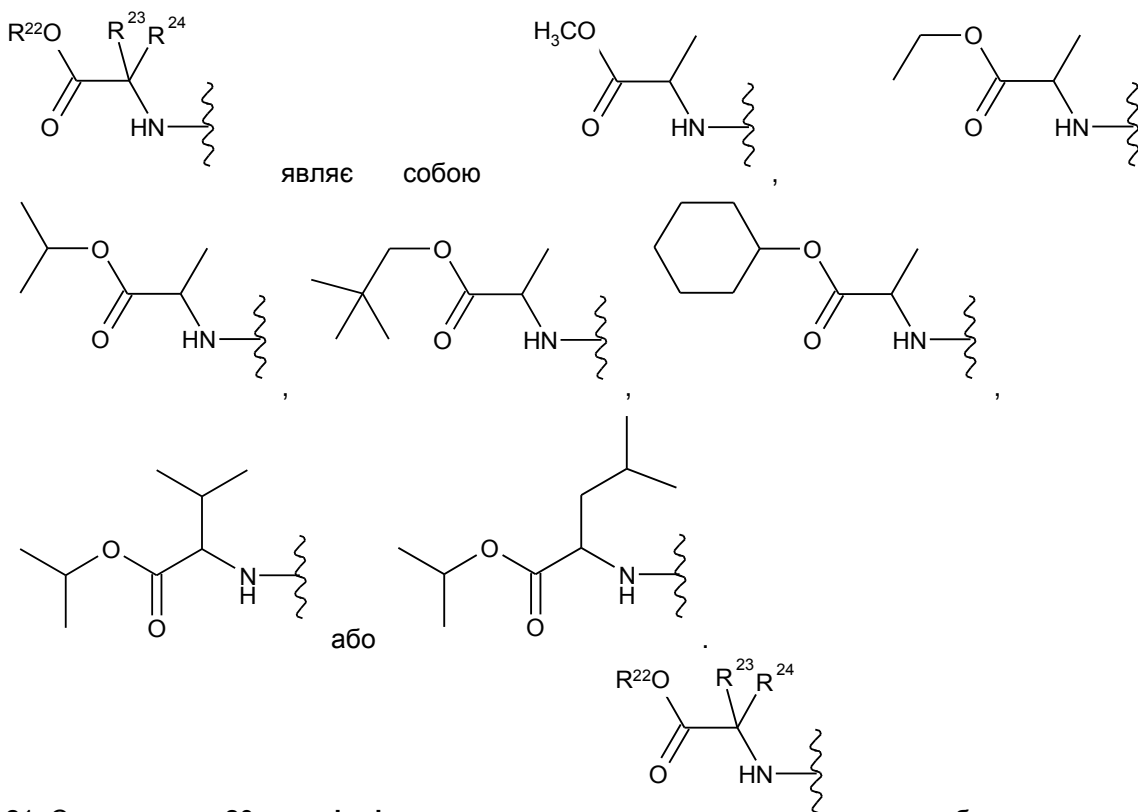
де складноефірна похідна α-амінокислоти, приєднаної через -N, являє собою α-амінокислоту, приєднану через -N, в якій карбоксильна група основного ланцюга перетворена в складноефірну групу;

при цьому, якщо замісник є заміщеним, зазначений замісник заміщений однією або більше групами, індивідуально та незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, аралкілу, гетероаралкілу, (гетероаліцикліл)алкілу, гідрокси, алкокси, арилокси, ацилу, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбокси, О-карбокси, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи та дизаміщеної аміногрупи.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^8$  являє собою водень.
3. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою можливо заміщений арил.
4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що можливо заміщений арил являє собою можливо
- 5 заміщений феніл.
5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що можливо заміщений арил являє собою можливо незаміщений феніл.
6. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що можливо заміщений арил являє собою можливо заміщений нафтил.
- 10 7. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою можливо заміщений гетероарил.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  являє собою можливо заміщену  $\alpha$ -амінокислоту, приєднану через -N.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  являє собою можливо
- 15 заміщену складноефірну похідну  $\alpha$ -амінокислоти, приєднаної через -N.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  вибраний з групи, що складається з аланіну, аспарагіну, аспартату, цистеїну, глутамату, глутаміну, гліцину, проліну, серину, тирозину, аргініну, гістидину, ізолейцину, лейцину, лізину, метіоніну, фенілаланіну, треоніну, триптофану, валіну та їх складноефірних похідних.
- 20 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  вибраний з групи, що складається з ізопропілового ефіру аланіну, циклогексилового ефіру аланіну, неопентилового ефіру аланіну, ізопропілового ефіру валіну й ізопропілового ефіру лейцину.
12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  являє собою ізопропіловий ефір аланіну.
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  має структуру

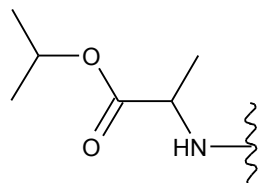


- 25 , де  $R^{22}$  вибраний з групи, що складається з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу) і можливо заміщеного галогеналкілу;  $R^{23}$  вибраний з групи, що складається з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ галогеналкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, можливо заміщеного  $C_6$ арилу, можливо заміщеного
- 30  $C_{10}$ арилу та можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу); і  $R^{24}$  являє собою водень або можливо заміщений  $C_{1-4}$ алкіл; або  $R^{23}$  і  $R^{24}$  спільно утворюють можливо заміщений  $C_{3-6}$ циклоалкіл.
14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що  $R^{23}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл.
15. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл являє собою метил.
- 35 16. Сполука за будь-яким із п. 13 або п. 14, яка **відрізняється** тим, що можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з N-амідо, меркапто, алкілтіо, можливо заміщеного арилу, гідрокси, можливо заміщеного гетероарилу, C-карбоксі й аміно.
17. Сполука за будь-яким із пп. 13-16, яка **відрізняється** тим, що  $R^{24}$  являє собою водень.
- 40 18. Сполука за будь-яким із пп. 13-17, яка **відрізняється** тим, що  $R^{22}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл.
19. Сполука за будь-яким із пп. 13-17, яка **відрізняється** тим, що  $R^{22}$  являє собою можливо заміщений  $C_{3-6}$ циклоалкіл.
20. Сполука за будь-яким із пп. 13 або 14, яка **відрізняється** тим, що



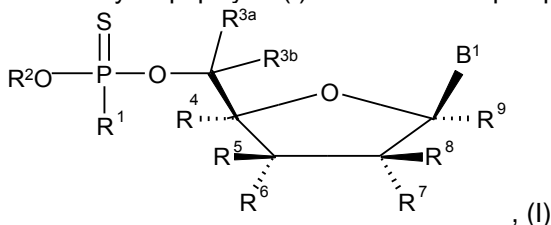
21. Сполука за п. 20, яка відрізняється тим, що

являє собою



5

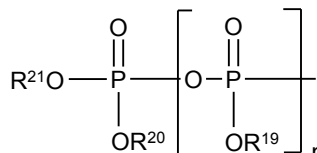
22. Сполука формули (I) або її тіомонофосфат, або їх фармацевтично прийнятна сіль:



де:

B<sup>1</sup> являє собою можливо заміщену пуринову основу або можливо заміщену піримідинову основу;

R<sup>1</sup> являє собою O<sup>-</sup> або OH;



R<sup>2</sup> являє собою собою водень, а n дорівнює 0 або 1;

R<sup>3a</sup> і R<sup>3b</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з водню, дейтерію й C<sub>1-6</sub>алкілу;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, що складається з водню, азидо, C<sub>1-6</sub>алкілу й C<sub>2-6</sub>алкінілу;

R<sup>5</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>10</sup> і -OC(=O)R<sup>11</sup>;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>12</sup> і -OC(=O)R<sup>13</sup>;

R<sup>7</sup> вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, -OR<sup>14</sup> і -OC(=O)R<sup>15</sup>;

R<sup>8</sup> вибраний з групи, що складається з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу і -OC(=O)R<sup>17</sup>;

$R^9$  вибраний з групи, що складається з водню, ази́до, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу і  $OR^{18}$ ,

$R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{18}$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню та можливо заміщеного

$C_{1-6}$ алкілу; і

5  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{17}$  незалежно вибрані з можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу або можливо заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу;

при цьому, якщо замісник є заміщеним, зазначений замісник заміщений однією або більше групами, індивідуально та незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, аралкілу, гетероаралкілу, (гетероаліцикліл)алкілу, гідрокси, алкокси, арилокси, ацилу, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи та дизаміщеної аміногрупи.

23. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $n$  дорівнює 1.

24. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $n$  дорівнює 0.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 3-24, яка **відрізняється** тим, що  $R^8$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл.

26. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що  $C_{1-6}$ алкіл являє собою  $C_{1-3}$ алкіл.

20 27. Сполука за п. 26, яка **відрізняється** тим, що  $R^8$  являє собою метил.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 3-24, яка **відрізняється** тим, що  $R^8$  являє собою галоген.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один із  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл; а інший з  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  являє собою водень.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-28, яка **відрізняється** тим, що  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  обидва являють собою водень.

31. Сполука за будь-яким із пп. 1-30, яка **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою водень.

32. Сполука за будь-яким із пп. 1-31, яка **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою водень.

33. Сполука за будь-яким із пп. 1-32, яка **відрізняється** тим, що  $R^6$  являє собою  $-OR^{12}$ .

34. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що  $R^{12}$  являє собою водень.

30 35. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що  $R^{12}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл.

36. Сполука за будь-яким із пп. 1-32, яка **відрізняється** тим, що  $R^6$  являє собою  $-OC(=O)R^{13}$ .

37. Сполука за будь-яким із пп. 1-36, яка **відрізняється** тим, що  $R^7$  являє собою  $-OR^{14}$ .

38. Сполука за п. 37, яка **відрізняється** тим, що  $R^{14}$  являє собою водень.

39. Сполука за п. 37, яка **відрізняється** тим, що  $R^{14}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл.

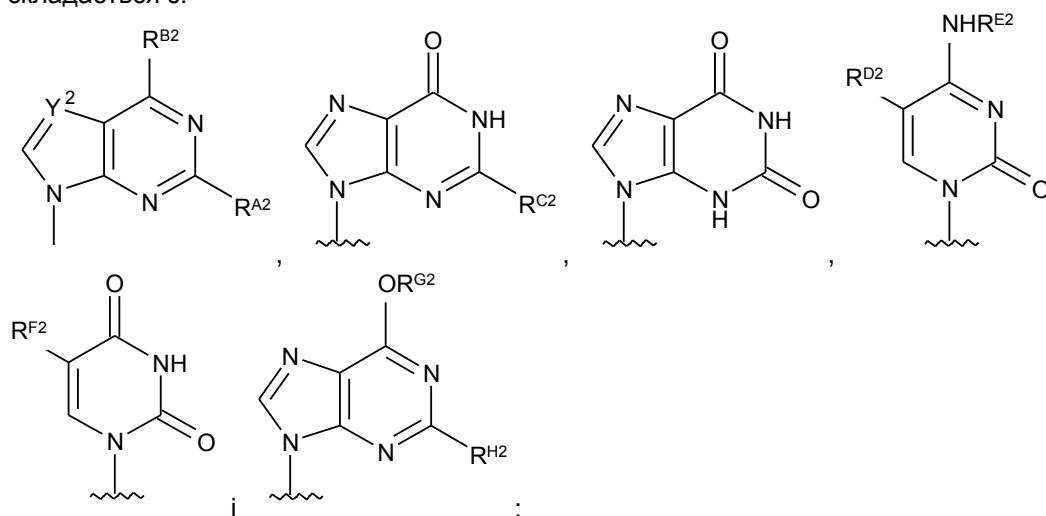
35 40. Сполука за будь-яким із пп. 1-36, яка **відрізняється** тим, що  $R^7$  являє собою  $-OC(=O)R^{15}$ .

41. Сполука за будь-яким із пп. 1-36, яка **відрізняється** тим, що  $R^7$  являє собою галоген.

42. Сполука за будь-яким із пп. 1-32, яка **відрізняється** тим, що  $R^6$  і  $R^7$  обидва являють собою -ОН.

43. Сполука за будь-яким із пп. 1-42, яка **відрізняється** тим, що  $R^9$  являє собою водень.

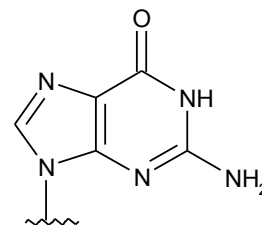
40 44. Сполука за будь-яким із пп. 1-43, яка **відрізняється** тим, що  $V^1$  вибраний з групи, що складається з:



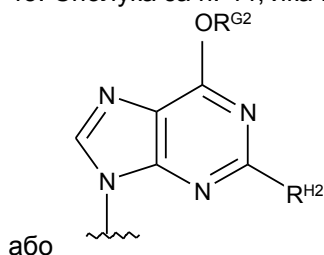
де:

45  $R^{A2}$  вибраний з групи, що складається з водню, галогену і  $NHR^{J2}$ , де  $R^{J2}$  вибраний з групи, що складається з водню,  $-C(=O)R^{K2}$  і  $-C(=O)OR^{L2}$ ;

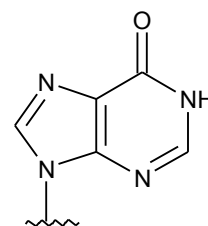
- $R^{B2}$  являє собою галоген або  $NHR^{W2}$ , де  $R^{W2}$  вибраний з групи, що складається з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу,  $-C(=O)R^{M2}$  і  $-C(=O)OR^{N2}$ ;
- 5  $R^{C2}$  являє собою водень або  $NHR^{O2}$ , де  $R^{O2}$  вибраний з групи, що складається з водню,  $-C(=O)R^{P2}$  і  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;
- $R^{D2}$  вибраний з групи, що складається з водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу та можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу;
- $R^{E2}$  вибраний з групи, що складається з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу,  $-C(=O)R^{R2}$  і  $-C(=O)OR^{S2}$ ;
- 10  $R^{F2}$  вибраний з групи, що складається з водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу та можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу;
- $Y^2$  являє собою N або  $CR^{I2}$ , де  $R^{I2}$  вибраний з групи, що складається з водню, галогену, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу та можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу;
- $R^{G2}$  являє собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл;
- 15  $R^{H2}$  являє собою водень або  $NHR^{T2}$ , де  $R^{T2}$  незалежно вибраний з групи, що складається з водню,  $-C(=O)R^{U2}$  і  $-C(=O)OR^{V2}$ , і  $R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  і  $R^{V2}$  незалежно вибрані з групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкенілу,  $C_{3-6}$ циклоалкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, арил( $C_{1-6}$ алкілу), гетероарил( $C_{1-6}$ алкілу) і
- 20 гетероаліцикліл( $C_{1-6}$ алкілу).



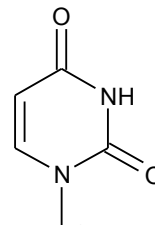
45. Сполука за п. 44, яка **відрізняється** тим, що  $B^1$  являє собою



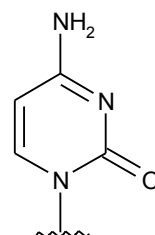
46. Сполука за п. 44, яка **відрізняється** тим, що  $B^1$  являє собою



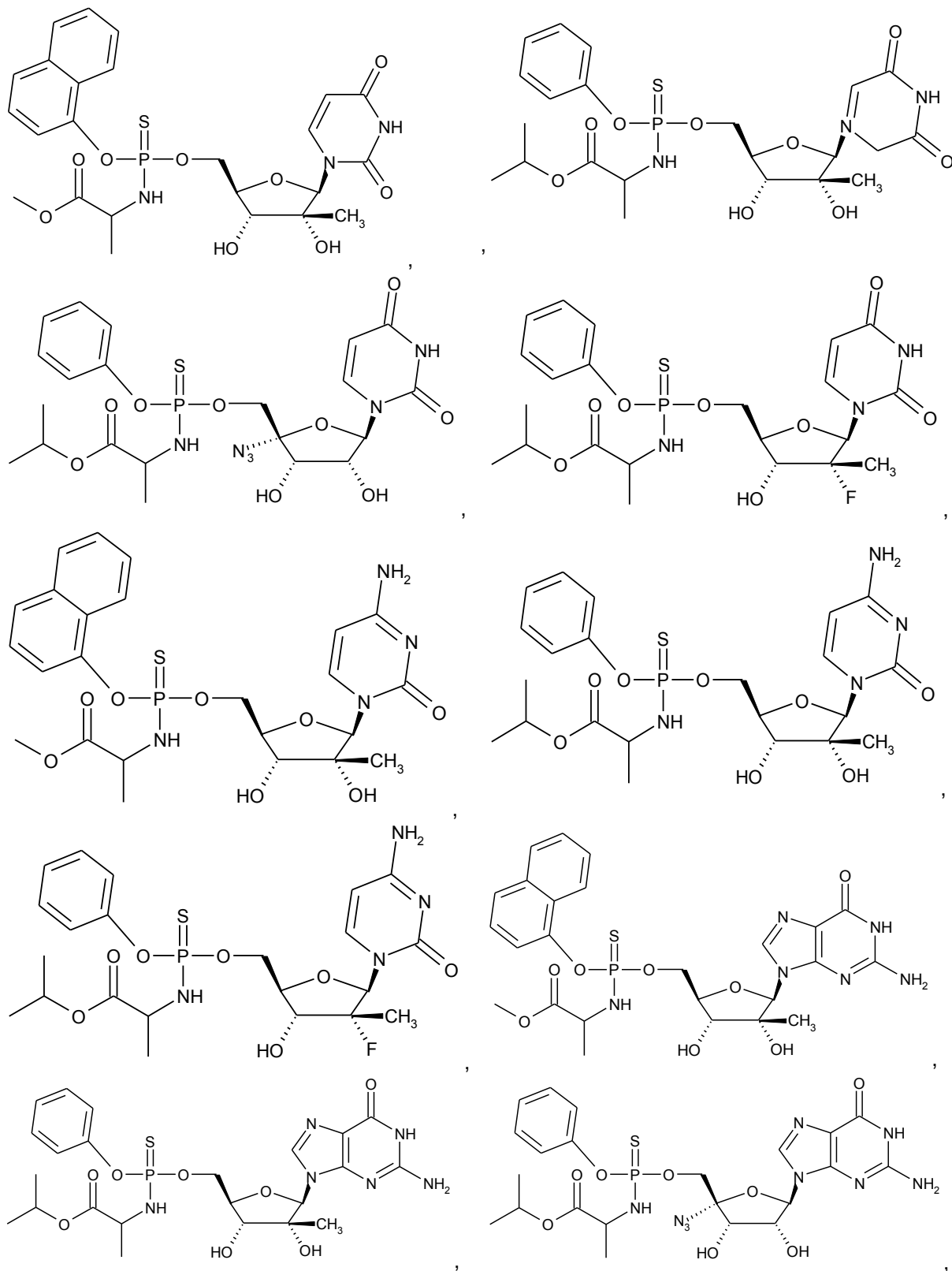
47. Сполука за п. 44, яка **відрізняється** тим, що  $B^1$  являє собою

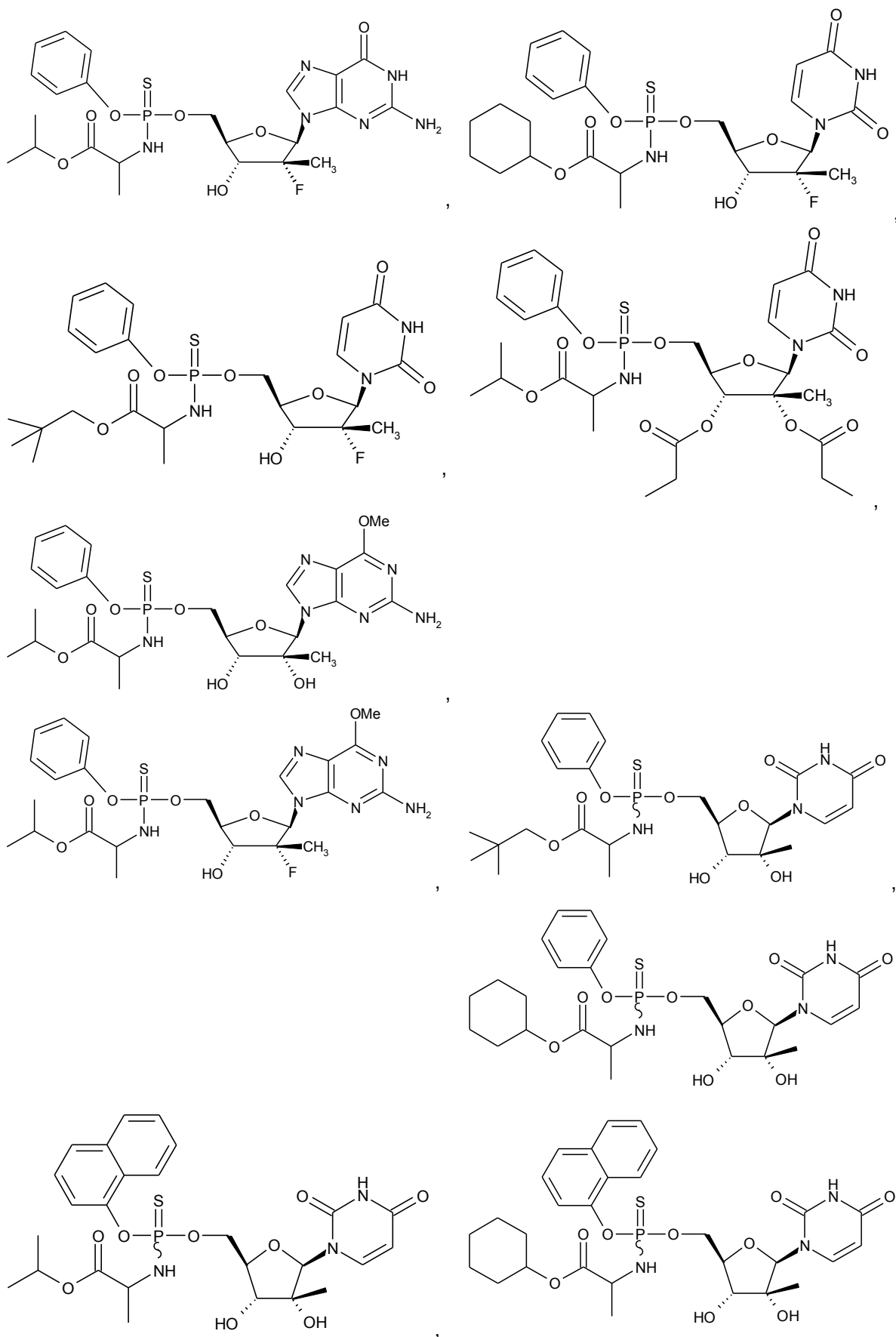


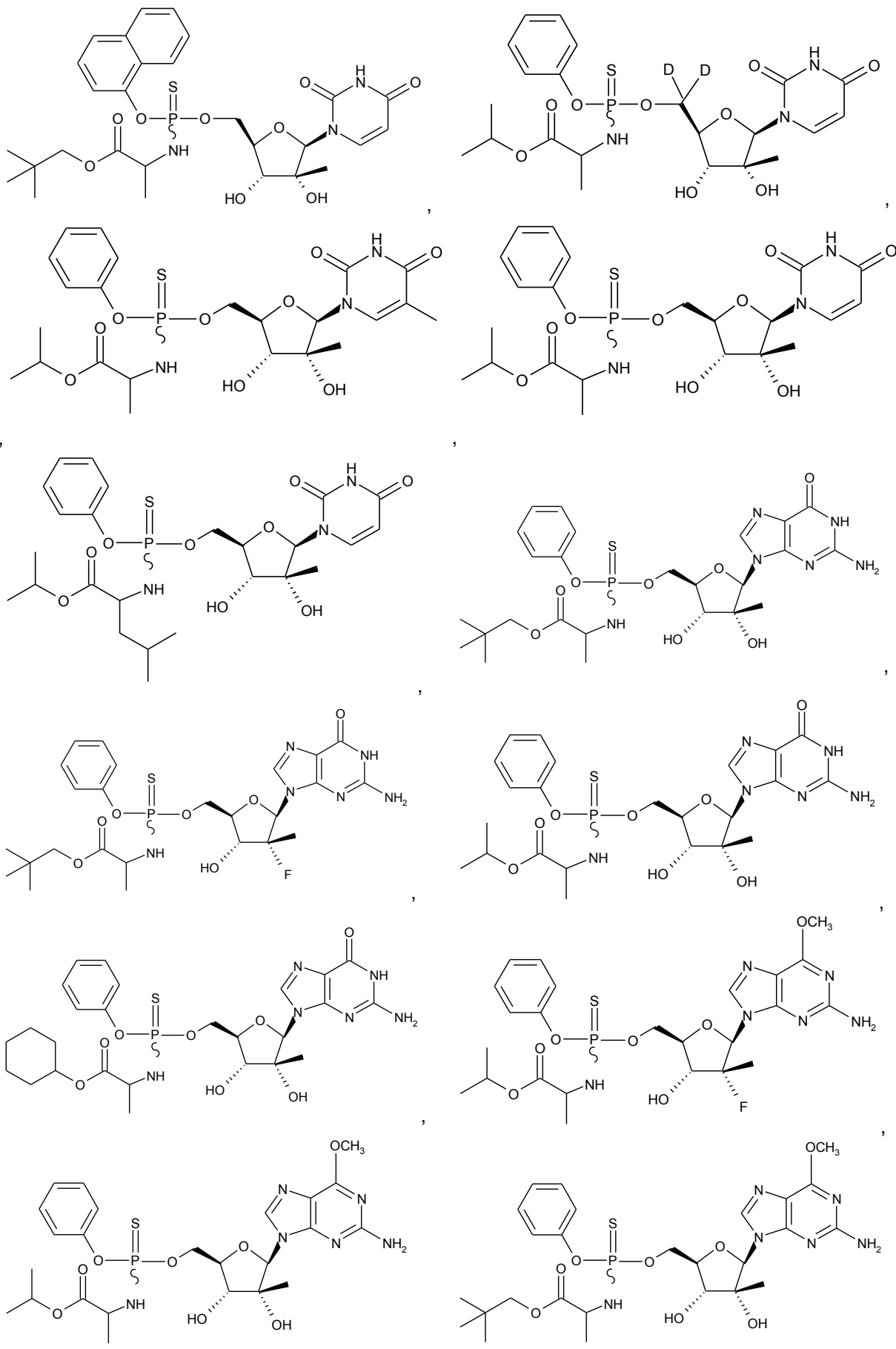
- 25 48. Сполука за п. 44, яка **відрізняється** тим, що  $B^1$  являє собою

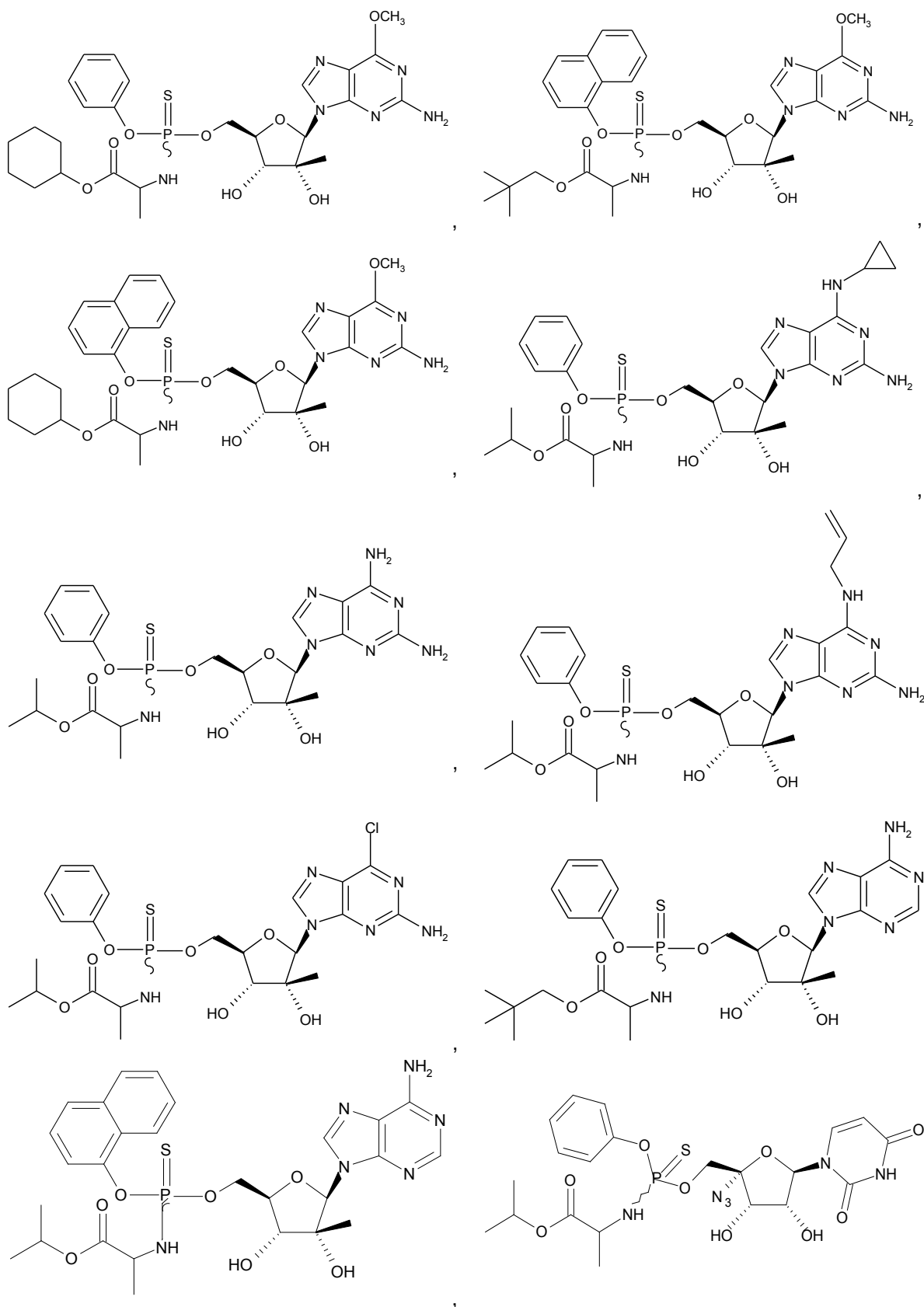


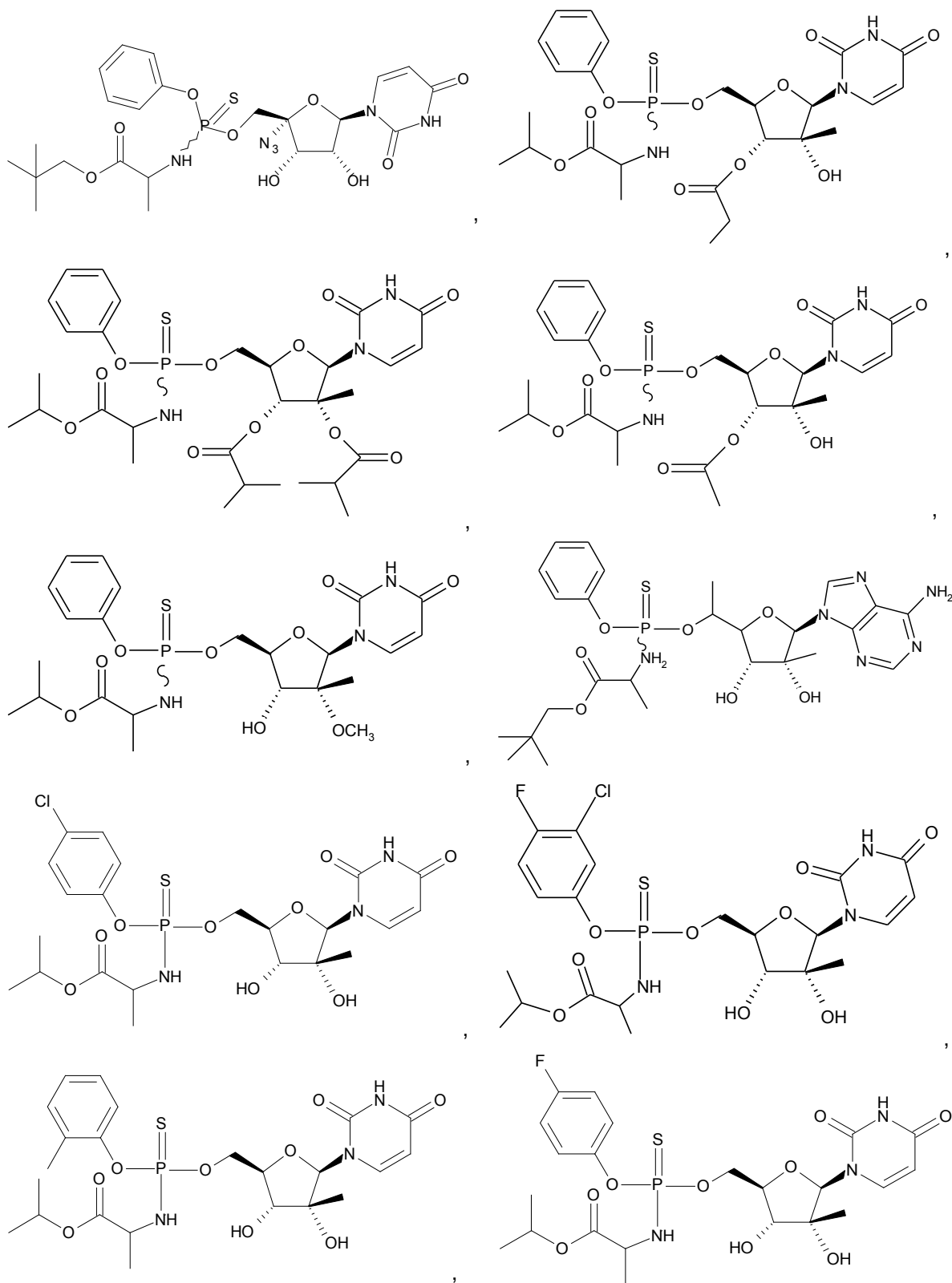
49. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) вибрана з групи, що складається з:

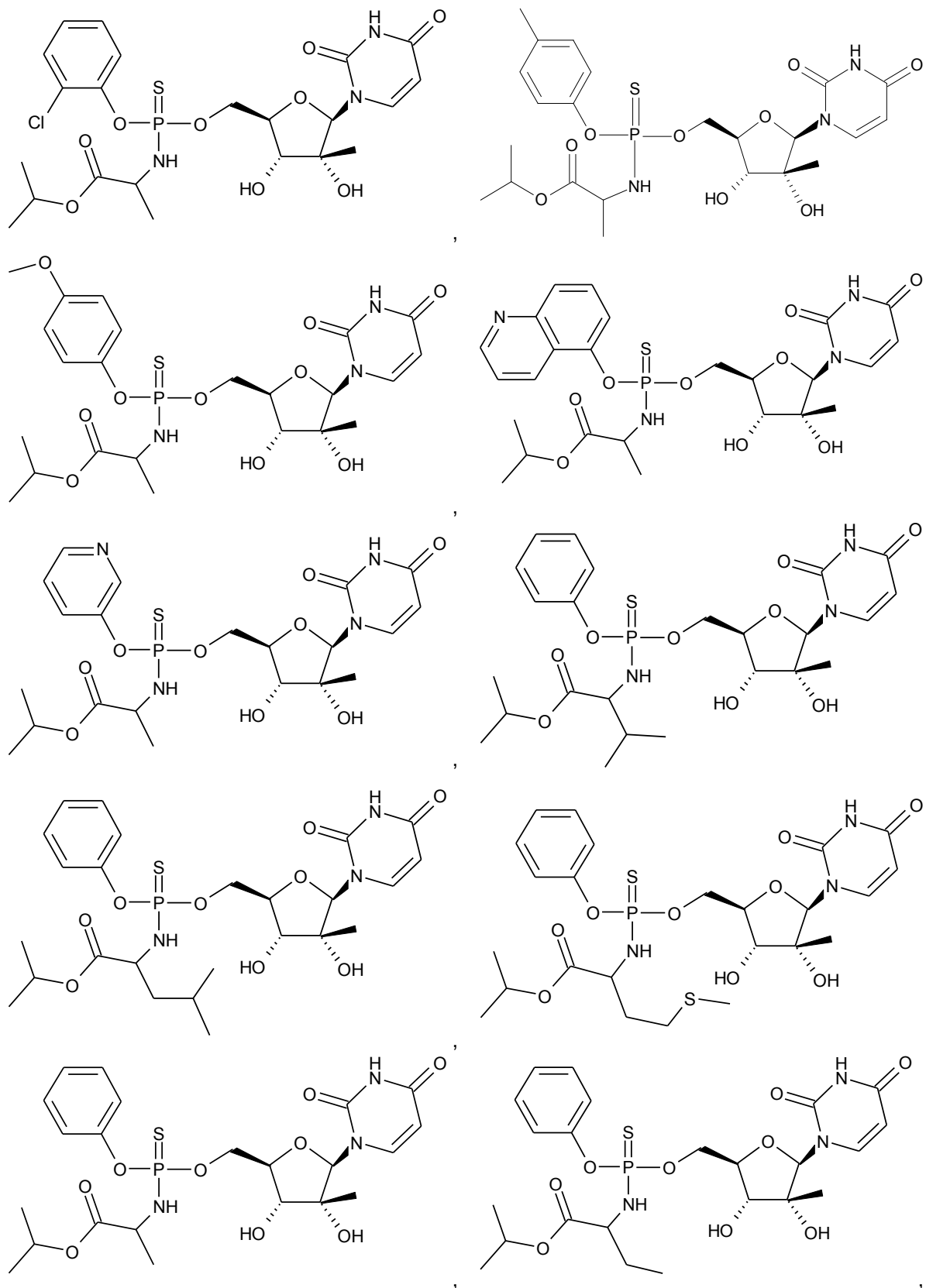


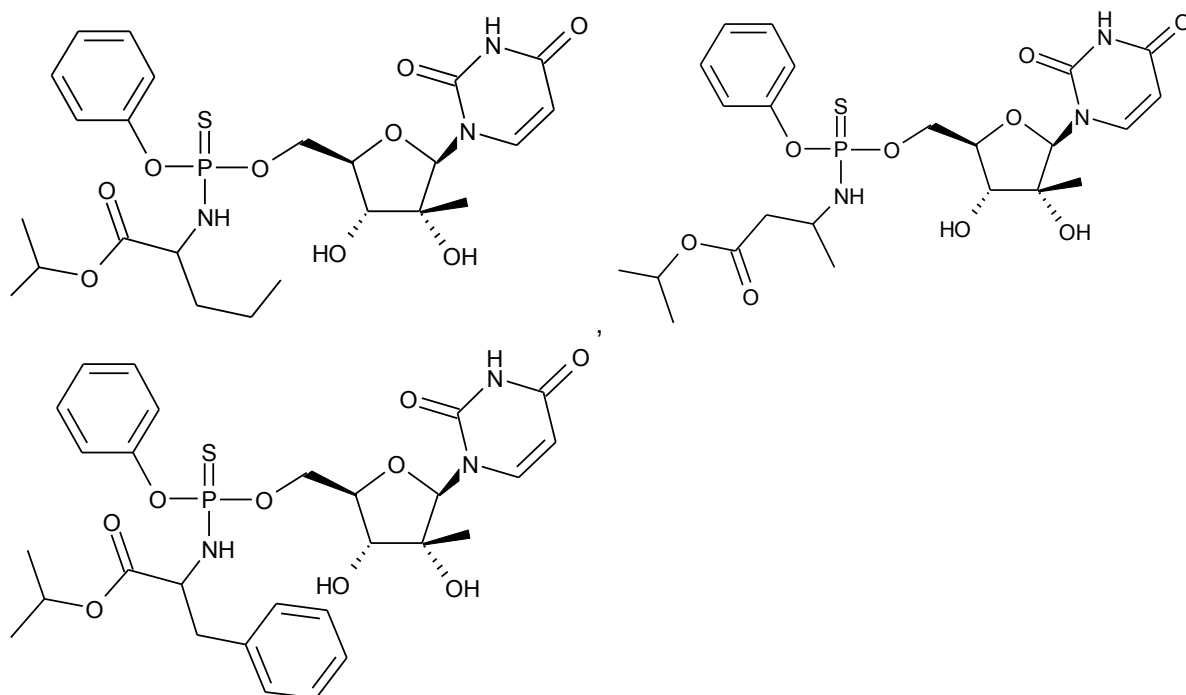






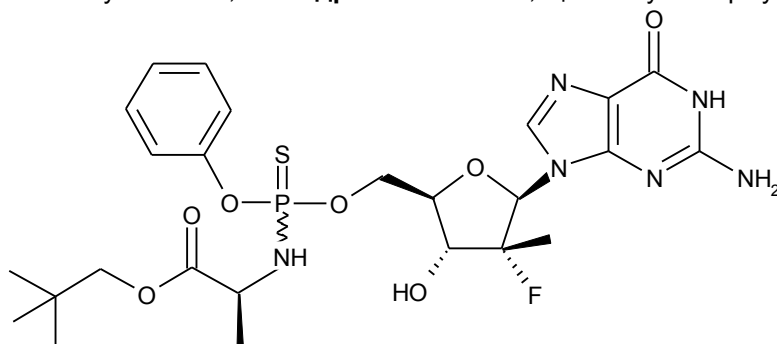






або їх фармацевтично прийнятних солей.

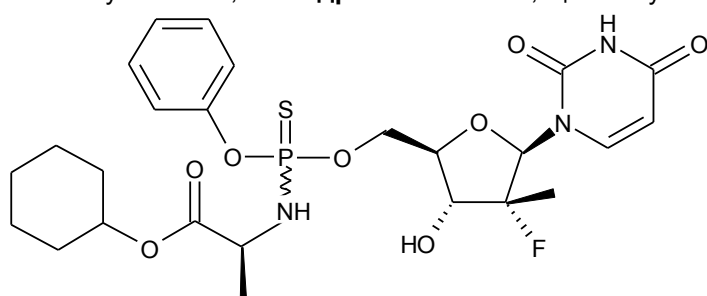
50. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



або її фармацевтично

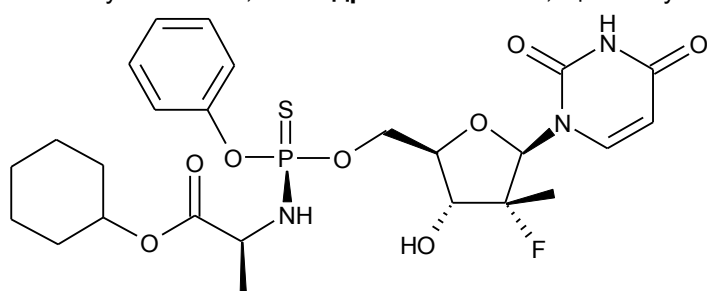
прийнятну сіль.

5 51. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



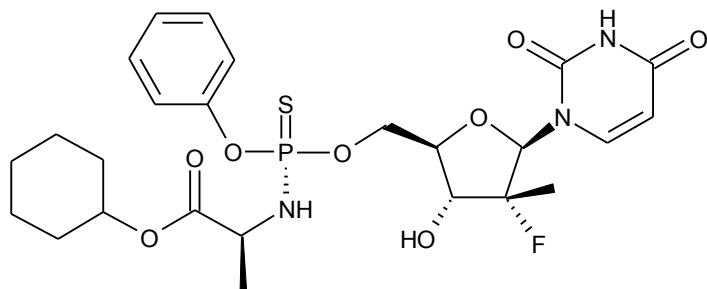
або її фармацевтично прийнятну сіль.

52. Сполука за п. 51, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



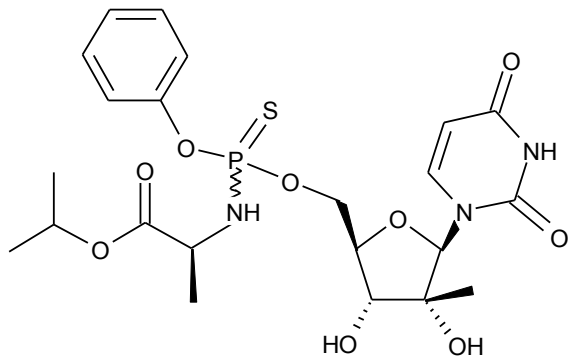
або її фармацевтично прийнятну сіль.

53. Сполука за п. 51, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



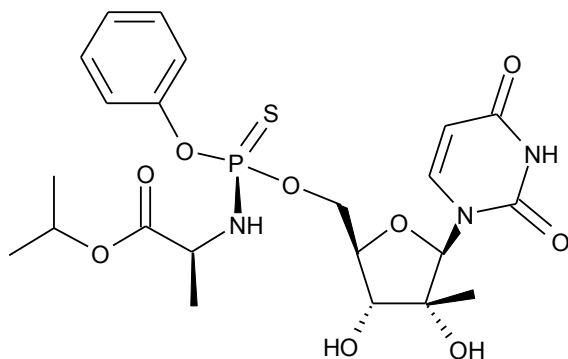
або її фармацевтично прийнятну сіль.

54. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



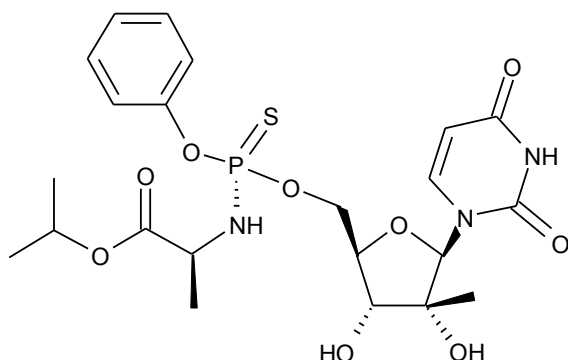
або її фармацевтично прийнятну сіль.

55. Сполука за п. 54, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



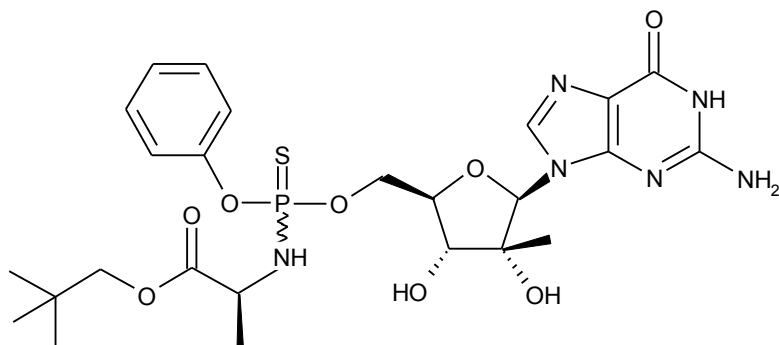
або її фармацевтично прийнятну сіль.

56. Сполука за п. 54, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

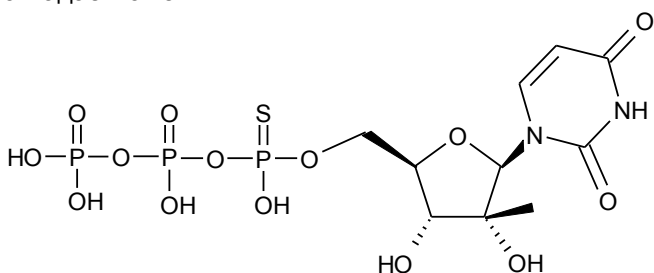
57. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



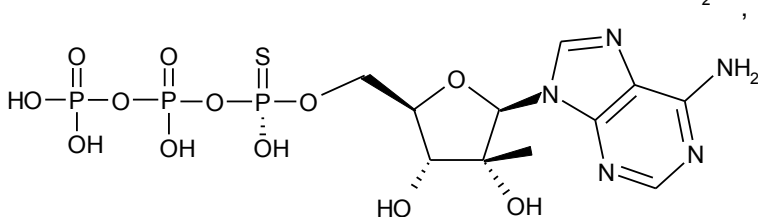
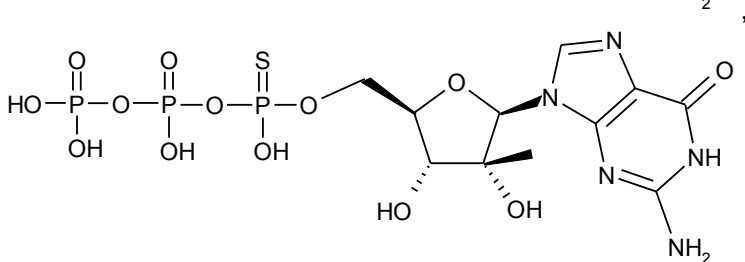
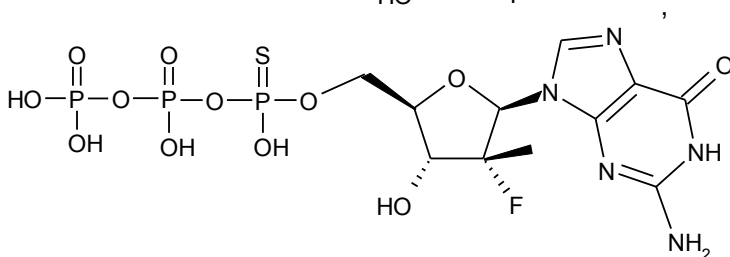
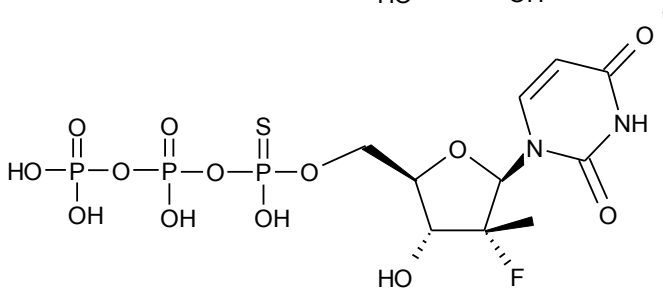
або її фармацевтично

прийнятну сіль.

58. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) вибрана з групи, що складається з:



5

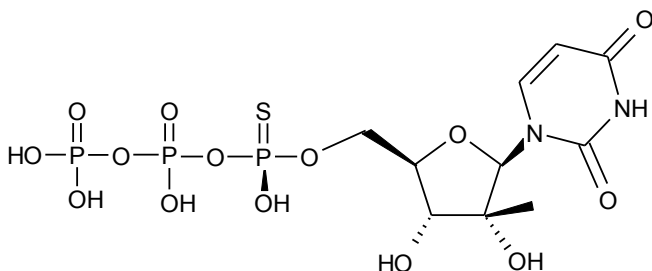


i

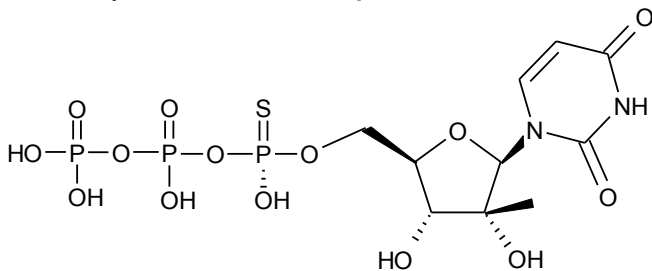
10

або їх фармацевтично прийнятних солей.

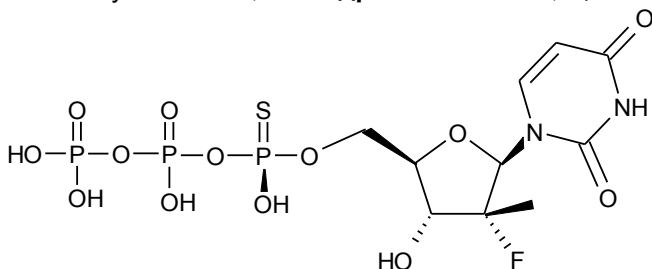
59. Сполука за п. 58, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою



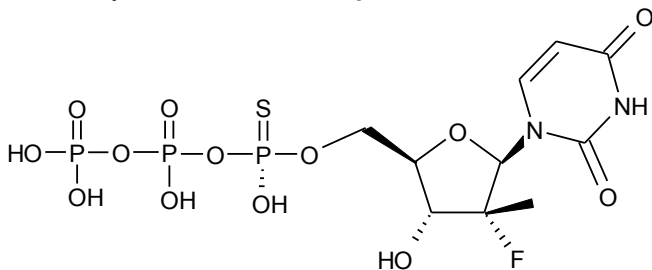
60. Сполука за п. 58, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою або її фармацевтично прийнятну сіль.



61. Сполука за п. 58, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою або її фармацевтично прийнятну сіль.



5 62. Сполука за п. 58, яка **відрізняється** тим, що сполука Формули (I) являє собою або її фармацевтично прийнятну сіль.



63. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-62 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їхню комбінацію.

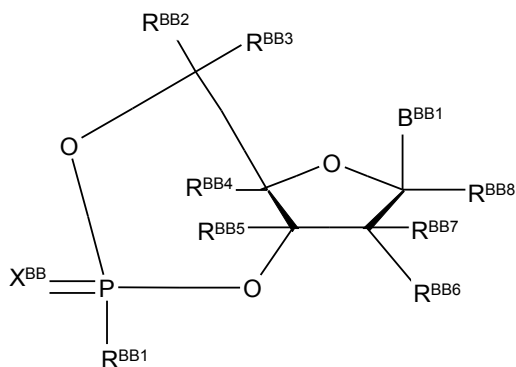
64. Спосіб полегшення або лікування інфекції ВГС, який включає введення суб'єкту, що страждає від інфекції ВГС, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-62 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 63.

65. Спосіб інгібування активності полімерази NS5B вірусу гепатиту С, який включає приведення клітини, інфікованої вірусом гепатиту С, у контакт із ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-62 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичною композицією за п. 63.

66. Спосіб інгібування реплікації вірусу гепатиту С, який включає приведення клітини, інфікованої вірусом гепатиту С, у контакт зі сполукою за будь-яким із пп. 1-62 або її фармацевтично прийнятною сіллю або фармацевтичною композицією за п. 63.

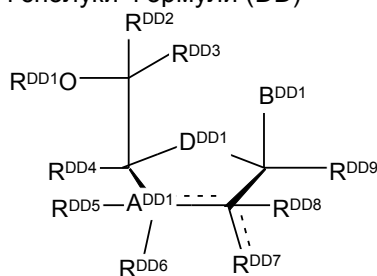
67. Спосіб полегшення або лікування вірусної інфекції гепатиту С, який включає приведення клітини, інфікованої вірусом гепатиту С, у контакт зі сполукою за будь-яким із пп. 1-62 або її фармацевтично прийнятною сіллю або фармацевтичною композицією за п. 63.

68. Спосіб полегшення або лікування вірусної інфекції гепатиту С, який включає приведення клітини, інфікованої вірусною інфекцією гепатиту С, у контакт із терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-62 у комбінації з одним або більше агентами, вибраними з групи, що складається з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (BB)



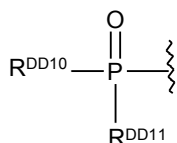
, Формула (BB)

- де  $B^{BB1}$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу із захищеною аміногрупою;  $X^{BB}$  може являти собою O (кисень) або S (сірку);  $R^{BB1}$  може бути вибраний з  $-Z^{BB}-R^{BB9}$ , можливо заміщеної амінокислоти, приєднаної через -N, і можливо заміщеної складноефірної похідної амінокислоти, приєднаної через -N;  $Z^{BB}$  може бути вибраний з O (кисню), S (сірки) і  $N(R^{BB10})$ ;  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ галогеналкілу та можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу); або  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  можуть спільно утворювати групу, вибрану з можливо заміщеного
- 10  $C_{3-6}$ циклоалкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкенілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$ арилу та можливо заміщеного  $C_{3-6}$ гетероарилу;  $R^{BB4}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу та можливо заміщеного алкенілу;  $R^{BB5}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл;  $R^{BB6}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, аміно, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу,  $-OR^{BB11}$  і  $-OC(=O)R^{BB12}$ ;  $R^{BB7}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу,  $-OR^{BB13}$  і  $-OC(=O)R^{BB14}$ ;  $R^{BB8}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу,  $-OR^{BB15}$  і  $-OC(=O)R^{BB16}$ ;  $R^{BB9}$  може бути вибраний з можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкенілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу), можливо заміщеного гетеро-арил( $C_{1-6}$ алкілу) і можливо заміщеного гетероцикліл( $C_{1-6}$ алкілу);  $R^{BB10}$  може бути вибраний з водню, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкенілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу), можливо заміщеного гетероарил( $C_{1-6}$ алкілу) і можливо заміщеного гетероцикліл( $C_{1-6}$ алкілу);  $R^{BB11}$ ,  $R^{BB13}$  і  $R^{BB15}$  можна незалежно вибирати з водню або можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу; і  $R^{BB12}$ ,  $R^{BB14}$  і  $R^{BB16}$  можуть незалежно являти собою можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл або можливо заміщений  $C_{3-6}$ циклоалкіл;
- 30 і сполуки Формули (DD)

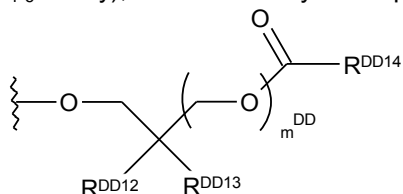


, Формула (DD)

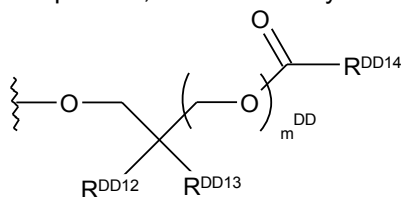
- де кожний  $----$  може незалежно являти собою подвійний або одинарний зв'язок;  $A^{DD1}$  може бути вибраний з C (вуглецю), O (кисню) і S (сірки);  $B^{DD1}$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або її похідну;  $D^{DD1}$  може бути вибраний з  $C=CH_2$ ,  $CH_2$ , O (кисню), S (сірки),  $CHF$  і  $CF_2$ ;  $R^{DD1}$  може являти собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений аралкіл, діалкіламіноалкілен, алкіл- $C(=O)-$ , арил- $C(=O)-$ , алкоксіалкіл- $C(=O)-$ , арилоксіалкіл- $C(=O)-$ , алкілсульфоніл, арилсульфоніл,
- 35



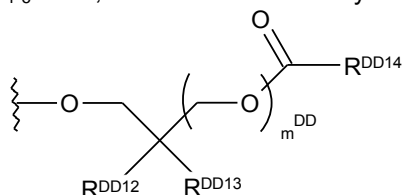
- аралкілсульфоніл,  $\text{R}^{\text{DD2}}$  і  $\text{R}^{\text{DD3}}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкінілу та можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкілу, за умови, що щонайменше один із  $\text{R}^{\text{DD}}$  і  $\text{R}^{\text{DD3}}$  не може бути воднем; або  $\text{R}^{\text{DD2}}$  і  $\text{R}^{\text{DD3}}$  можуть спільно утворювати групу, вибрану з  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкенілу,  $\text{C}_{3-6}$ арили та  $\text{C}_{3-6}$ гетероарили;  $\text{R}^{\text{DD4}}$  і  $\text{R}^{\text{DD9}}$  можна незалежно вибирати з водню, галогену,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NC}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{S}-\text{SR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ , можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкінілу, можливо заміщеного аралкілу й амінокислоти, приєднаної через  $-\text{O}-$ ;  $\text{R}^{\text{DD5}}$ ,  $\text{R}^{\text{DD6}}$  і  $\text{R}^{\text{DD7}}$  можуть незалежно бути відсутні або бути вибрані з водню, галогену,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NC}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{S}-\text{SR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ , можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкінілу, можливо заміщеного аралкілу й амінокислоти, приєднаної через  $-\text{O}-$ ; або  $\text{R}^{\text{DD6}}$  і  $\text{R}^{\text{DD7}}$  спільно утворюють  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ;  $\text{R}^{\text{DD8}}$  можуть бути відсутні або бути вибрані з групи, що складається з водню, галогену,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NC}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{S}-\text{SR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc1}})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa1}}\text{R}^{\text{DDb1}}$ , можливо заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $\text{C}_{2-6}$ алкінілу, можливо заміщеного галогеналкілу, можливо заміщеного гідроксіалкілу й амінокислоти, приєднаної через  $-\text{O}-$ , або, коли зв'язок із  $\text{R}^{\text{DD7}}$ , позначений  $----$ , являє собою подвійний зв'язок,  $\text{R}^{\text{DD7}}$  являє собою  $\text{C}_{2-6}$ алкіліден і  $\text{R}^{\text{DD8}}$  відсутній;  $\text{R}^{\text{DDa1}}$ ,  $\text{R}^{\text{DDb1}}$  і  $\text{R}^{\text{DDc1}}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарили, можливо заміщеного аралкілу та можливо заміщеного гетероарил( $\text{C}_{1-6}$ алкілу);  $\text{R}^{\text{DD10}}$  може бути вибраний з  $\text{O}-$ ,  $-\text{OH}$ , можливо заміщеного арилокси або арил-



$\text{O}-$ , алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ , алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$  і амінокислоти, приєднаної через  $-\text{N}-$ ;  $\text{R}^{\text{DD11}}$  може бути вибраний з  $\text{O}-$ ,  $-\text{OH}$ , можливо заміщеного



- арилокси або арил- $\text{O}-$ , алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ , алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$  і амінокислоти, приєднаної через  $-\text{N}-$ ; кожний  $\text{R}^{\text{DD12}}$  і кожний  $\text{R}^{\text{DD13}}$  може незалежно бути  $-\text{C}\equiv\text{N}$  або можливо заміщеним замісником, вибраним із  $\text{C}_{1-8}$ органілкарбонілу,  $\text{C}_{1-8}$ алкоксикарбонілу й  $\text{C}_{1-8}$ органіламінокарбонілу; кожний  $\text{R}^{\text{DD14}}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $\text{C}_{1-6}$ алкіл; кожний  $m^{\text{DD}}$  може бути незалежно рівним 1 або 2, і, якщо і  $\text{R}^{\text{DD10}}$ , і



$\text{R}^{\text{DD11}}$  являють собою

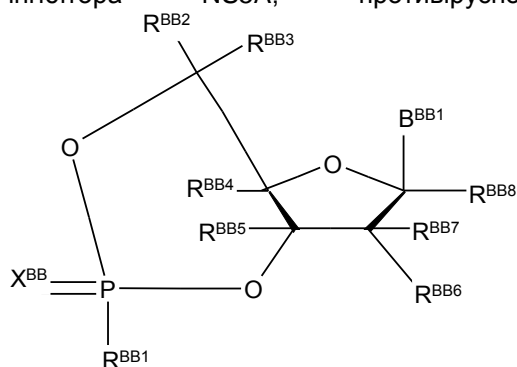
кожний  $R^{DD12}$ , кожний  $R^{DD13}$ , кожний  $R^{DD14}$  і кожний  $m^{DD}$  можуть бути однаковими або різними; і де амінокислота, приєднана через -N, являє собою стандартну або нестандартну амінокислоту, яка приєднана до зазначеного фрагмента через аміногрупу основного ланцюга або монозаміщену аміногрупу основного ланцюга;

5 де складноефірна похідна амінокислоти, приєднаної через -N, являє собою амінокислоту, приєднану через -N, в якій карбоксильна група основного ланцюга перетворена в складноефірну групу; і

при цьому, якщо замісник є заміщеним, зазначений замісник заміщений однією або більше групами, індивідуально та незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, аралкілу, гетероаралкілу, (гетероаліцикліл)алкілу, гідрокси, алкокси, арилокси, ацилу, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи та дизаміщеної аміногрупи;

або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з перерахованих вище сполук.

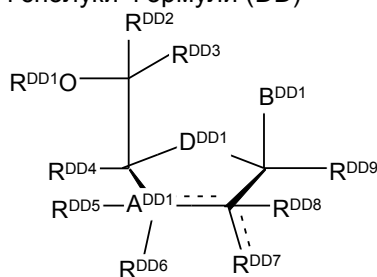
69. Спосіб полегшення або лікування вірусної інфекції гепатиту С, який включає введення суб'єкту, що страждає від вірусної інфекції гепатиту С, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-62 у комбінації з одним або більше агентами, вибраними з групи, що складається з інтерферону, рибавіріну, інгібітора протеази ВГС, інгібітора полімерази ВГС, інгібітора NS5A, протівірусної сполуки, сполуки Формули (BB)



, Формула (BB)

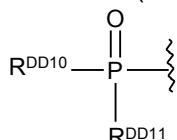
де  $B^{BB1}$  може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або можливо заміщену гетероциклічну основу із захищеною аміногрупою;  $X^{BB}$  може являти собою О (кисень) або S (сірку);  $R^{BB1}$  може бути вибраний з  $-Z^{BB}-R^{BB9}$ , можливо заміщеної амінокислоти, приєднаної через -N, і можливо заміщеної складноефірної похідної амінокислоти, приєднаної через -N;  $Z^{BB}$  може бути вибраний з О (кисню), S (сірки) і N( $R^{BB10}$ );  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ галогеналкілу та можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу); або  $R^{BB2}$  і  $R^{BB3}$  можуть спільно утворювати групу, вибрану з можливо заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкенілу, можливо заміщеного  $C_{3-6}$ арилу та можливо заміщеного  $C_{3-6}$ гетероарилу;  $R^{BB4}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, можливо заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу та можливо заміщеного аленілу;  $R^{BB5}$  може являти собою водень або можливо заміщений  $C_{1-6}$ алкіл;  $R^{BB6}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, аміно, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу,  $-OR^{BB11}$  і  $-OC(=O)R^{BB12}$ ;  $R^{BB7}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу,  $-OR^{BB13}$  і  $-OC(=O)R^{BB14}$ ;  $R^{BB8}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу,  $-OR^{BB15}$  і  $-OC(=O)R^{BB16}$ ;  $R^{BB9}$  може бути вибраний з водню, галогену, азида, ціано, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкенілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу), можливо заміщеного гетероарил( $C_{1-6}$ алкілу) і можливо заміщеного гетероцикліл( $C_{1-6}$ алкілу);  $R^{BB10}$  може бути вибраний з водню, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного циклоалкілу, можливо заміщеного циклоалкенілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного гетероциклілу, можливо заміщеного арил( $C_{1-6}$ алкілу), можливо заміщеного гетероарил( $C_{1-6}$ алкілу) і можливо заміщеного гетероцикліл( $C_{1-6}$ алкілу) і  $R^{BB11}$ ,  $R^{BB13}$  і  $R^{BB15}$  можуть незалежно являти собою водень

або можливо заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл; і R<sup>BB12</sup>, R<sup>BB14</sup> і R<sup>BB16</sup> можуть незалежно являти собою можливо заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл або можливо заміщений C<sub>3-6</sub>циклоалкіл;  
і сполуки Формули (DD)

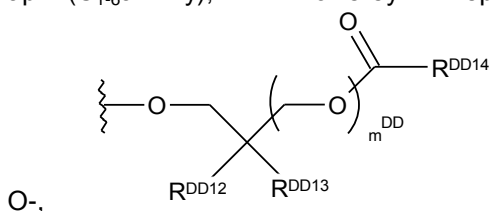


, Формула (DD)

- 5 де кожний  $\text{---}$  може незалежно являти собою подвійний або одинарний зв'язок;  
A<sup>DD1</sup> може бути вибраний з C (вуглецю), O (кисню) і S (сірки); B<sup>DD1</sup> може являти собою можливо заміщену гетероциклічну основу або її похідну; D<sup>DD1</sup> може бути вибраний з C=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, O (кисню), S (сірки), CHF і CF<sub>2</sub>; R<sup>DD1</sup> може являти собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений арилалкіл, діалкіламіноалкілен, алкіл-C(=O)-, арил-C(=O)-, алкоксіалкіл-C(=O)-, арилоксіалкіл-C(=O)-, алкілсульфоніл, арилсульфоніл,

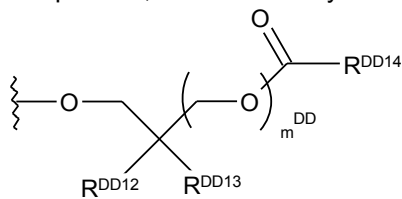


- аралкілсульфоніл, амінокислоту, приєднану через -O-, дифосфат, трифосфат або їхні похідні; R<sup>DD2</sup> і R<sup>DD3</sup> можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкенілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкінілу та можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, за умови, що щонайменше один із R<sup>DD2</sup> і R<sup>DD3</sup> не може бути воднем; або R<sup>DD2</sup> і R<sup>DD3</sup> можуть спільно утворювати групу, вибрану з C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкенілу, C<sub>3-6</sub>арилу та C<sub>3-6</sub>гетероарилу; R<sup>DD4</sup> і R<sup>DD9</sup> можна незалежно вибирати з водню, галогену, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>DDa1</sup>, NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -OR<sup>DDa1</sup>, -SR<sup>DDa1</sup>, -CN, -NC, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-OR<sup>DDa1</sup>, -S-SR<sup>DDa1</sup>, -C(=O)R<sup>DDa1</sup>, -C(=O)OR<sup>DDa1</sup>, -C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -O-C(=O)R<sup>DDa1</sup>, -O-C(=O)OR<sup>DDa1</sup>, -O-C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -S(=O)R<sup>DDa1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>DDa1</sup>, -O-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкенілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкінілу, можливо заміщеного арилалкілу й амінокислоти, приєднаної через -O-; R<sup>DD5</sup>, R<sup>DD6</sup> і R<sup>DD7</sup> можуть незалежно бути відсутні або бути вибрані з водню, галогену, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>DDa1</sup>, NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -OR<sup>DDa1</sup>, -SR<sup>DDa1</sup>, -CN, -NC, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-OR<sup>DDa1</sup>, -S-SR<sup>DDa1</sup>, -C(=O)R<sup>DDa1</sup>, -C(=O)OR<sup>DDa1</sup>, -C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -O-C(=O)R<sup>DDa1</sup>, -O-C(=O)OR<sup>DDa1</sup>, -O-C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -S(=O)R<sup>DDa1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>DDa1</sup>, -O-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкенілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкінілу, можливо заміщеного арилалкілу й амінокислоти, приєднаної через -O-; або R<sup>DD6</sup> і R<sup>DD7</sup> спільно утворюють -O-C(=O)-O-; R<sup>DD8</sup> можуть бути відсутні або бути вибрані з групи, що складається з водню, галогену, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>DDa1</sup>, NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -OR<sup>DDa1</sup>, -SR<sup>DDa1</sup>, -CN, -NC, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-OR<sup>DDa1</sup>, -S-SR<sup>DDa1</sup>, -C(=O)R<sup>DDa1</sup>, -C(=O)OR<sup>DDa1</sup>, -C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -O-C(=O)R<sup>DDa1</sup>, -O-C(=O)OR<sup>DDa1</sup>, -O-C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-C(=O)NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -S(=O)R<sup>DDa1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>DDa1</sup>, -O-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, -N(R<sup>DDc1</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>DDa1</sup>R<sup>DDb1</sup>, можливо заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкенілу, можливо заміщеного C<sub>2-6</sub>алкінілу, можливо заміщеного галогеналкілу, можливо заміщеного гідроксіалкілу й амінокислоти, приєднаної через -O-, або, коли зв'язок із R<sup>DD7</sup>, позначений  $\text{---}$ , являє собою подвійний зв'язок, R<sup>DD7</sup> являє собою C<sub>2-6</sub>алкіліден, і R<sup>DD8</sup> відсутній; R<sup>DDa1</sup>, R<sup>DDb1</sup> і R<sup>DDc1</sup> можна незалежно вибирати з водню, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, можливо заміщеного алкінілу, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероарилу, можливо заміщеного арилалкілу та можливо заміщеного гетероарил(C<sub>1-6</sub>алкілу); R<sup>DD10</sup> може бути вибраний з O-, -OH, можливо заміщеного арилокси або арил-

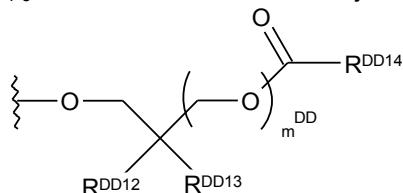


O-, алкіл-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-O- алкіл-C(=O)-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- і

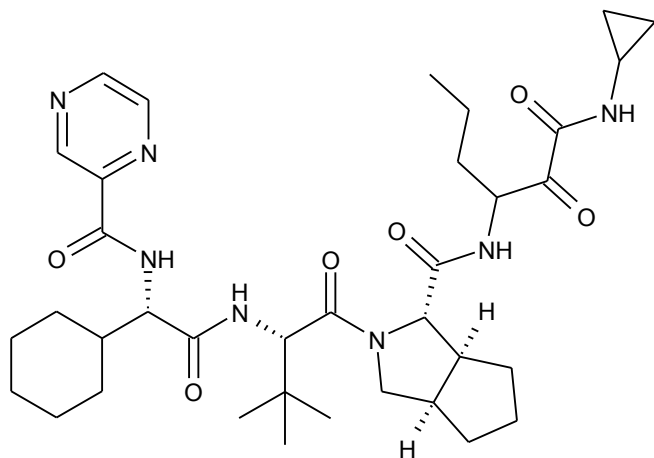
амінокислоти, приєднаної через -N-;  $R^{DD11}$  може бути вибраний з  $O^-$ , -OH, можливо заміщеного



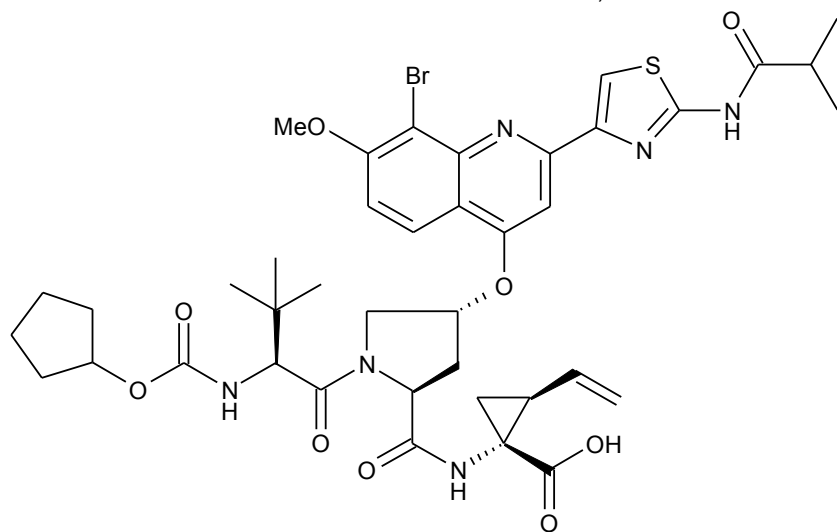
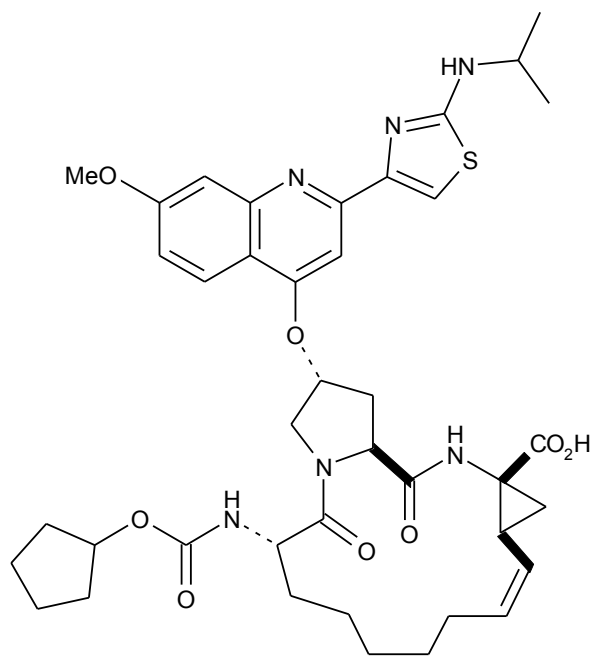
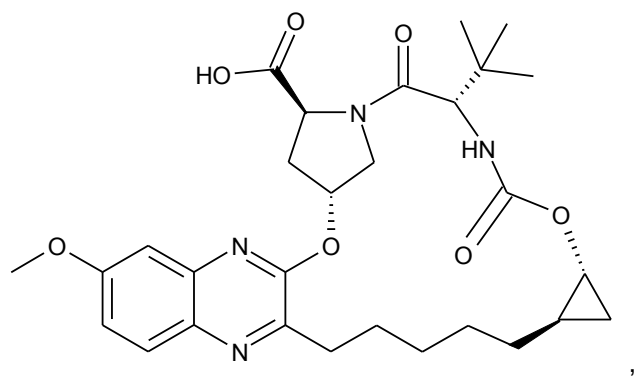
- арилокси або арил-O-,  $R^{DD11}$ , алкіл-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-O-, алкіл-C(=O)-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- і амінокислоти, приєднаної через -N-; кожний  $R^{DD12}$  і кожний  $R^{DD13}$  може незалежно бути -C≡N або можливо заміщеним замісником, вибраним із C<sub>1-8</sub>органілкарбонілу, C<sub>1-8</sub>алкоксикарбонілу й C<sub>1-8</sub>органіламінокарбонілу; кожний  $R^{DD14}$  може являти собою водень або можливо заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл; кожний m<sup>DD</sup> може бути незалежно рівним 1 або 2, і, якщо і  $R^{DD10}$ , і

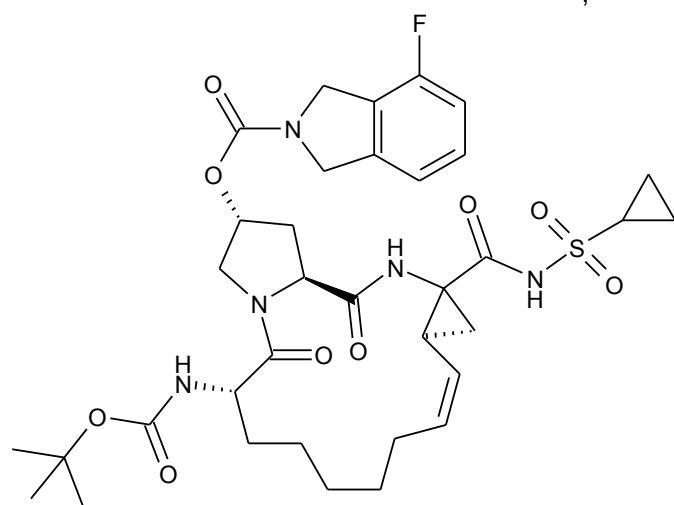
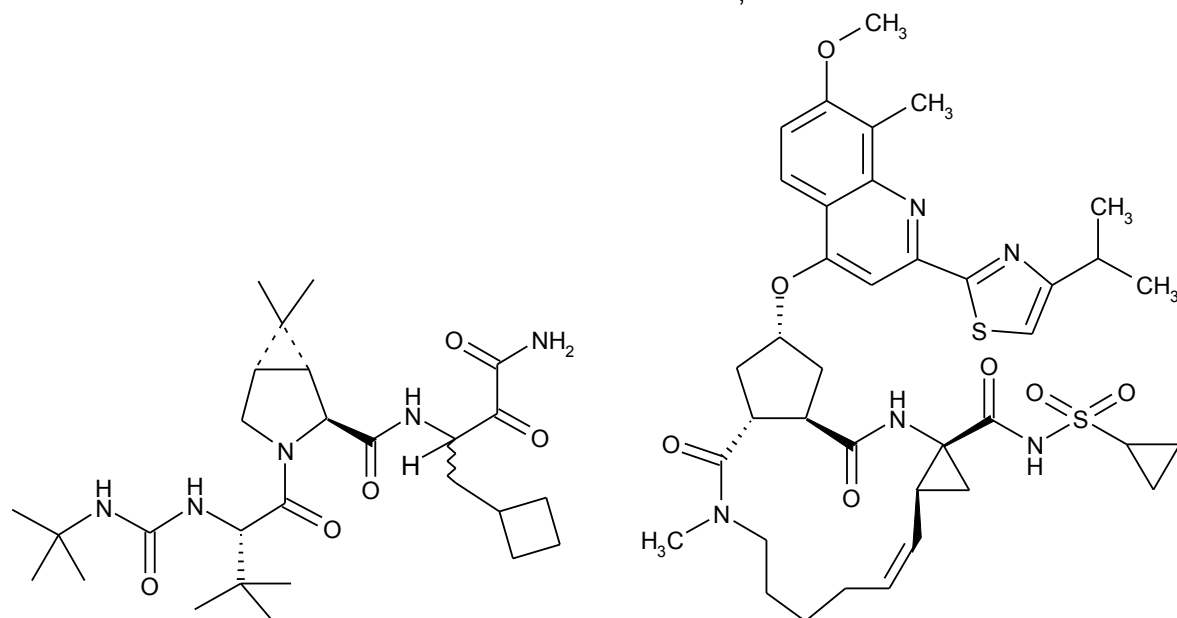
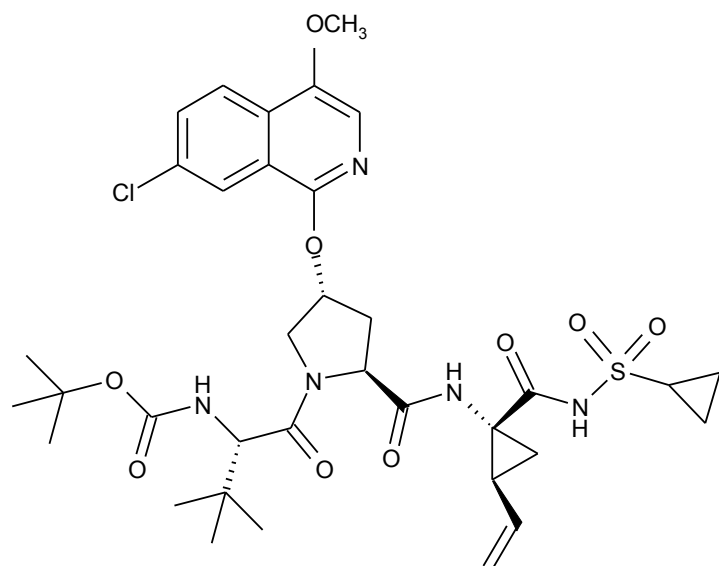


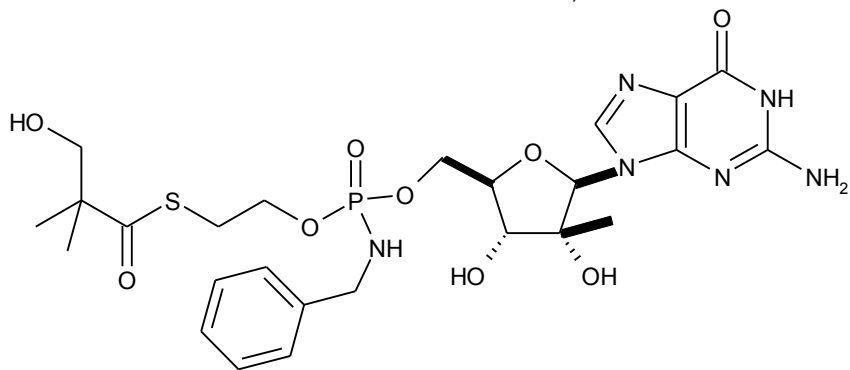
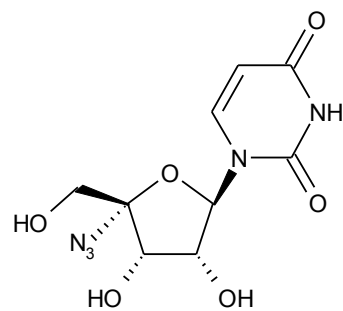
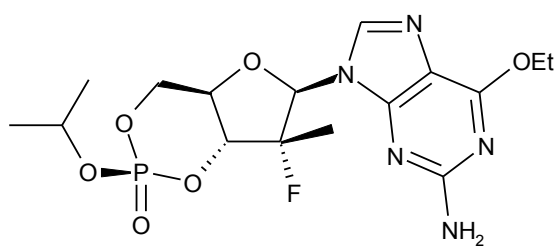
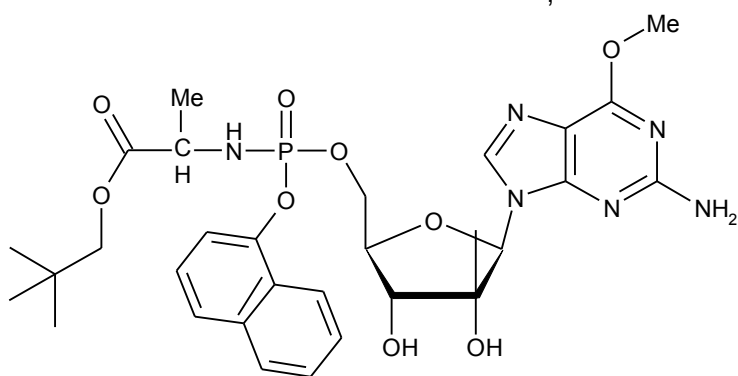
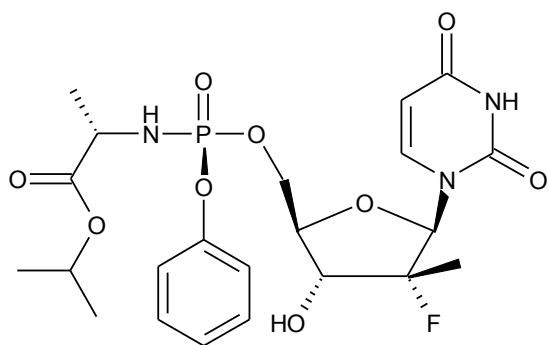
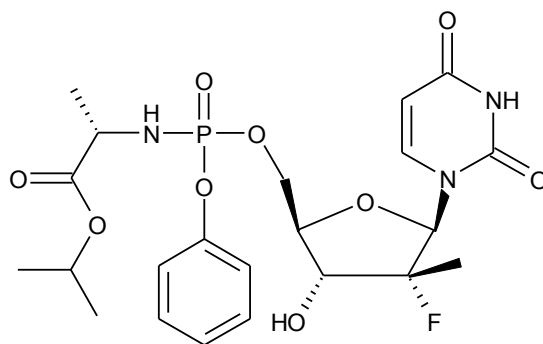
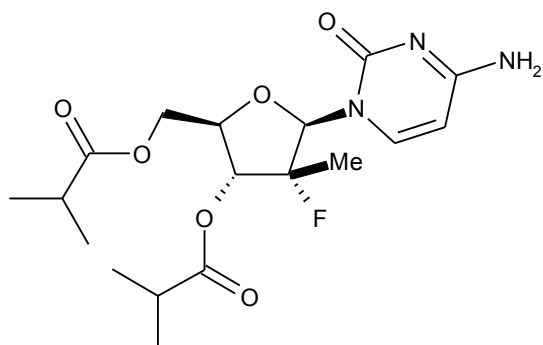
- $R^{DD11}$  являють собою  $R^{DD12}$ , кожний  $R^{DD12}$ , кожний  $R^{DD13}$ , кожний  $R^{DD14}$  і кожний m<sup>DD</sup> можуть бути однаковими або різними; і де амінокислота, приєднана через -N, являє собою стандартну або нестандартну амінокислоту, яка приєднана до зазначеного фрагмента через аміногрупу основного ланцюга або монозаміщену аміногрупу основного ланцюга; де складноефірна похідна амінокислоти, приєднаної через -N, являє собою амінокислоту, приєднану через -N, в якій карбоксильна група основного ланцюга перетворена в складноефірну групу; і при цьому, якщо замісник є заміщеним, зазначений замісник заміщений однією або більше групами, індивідуально та незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, аралкілу, гетероаралкілу, (гетероаліцикліл)алкілу, гідрокси, алкокси, арилокси, ацилу, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галогену, тіокарбонілу, O-карбамілу, N-карбамілу, O-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, C-карбоксі, O-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи та дизаміщеної аміногрупи; або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з перерахованих вище сполук.
70. Спосіб за будь-яким із пп. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що зазначені один або більше агентів вибрані з групи, що складається з пегільованого інтерферону альфа, пегільованого інтерферону альфа-2a, пегільованого інтерферону альфа-2b, інтерферону альфакон-1, пегільованого інтерферону лямбда, інтерферону лямбда 1, інтерферону лямбда 2, консенсус-інтерферону, рибавіріну, циклоспорину A,

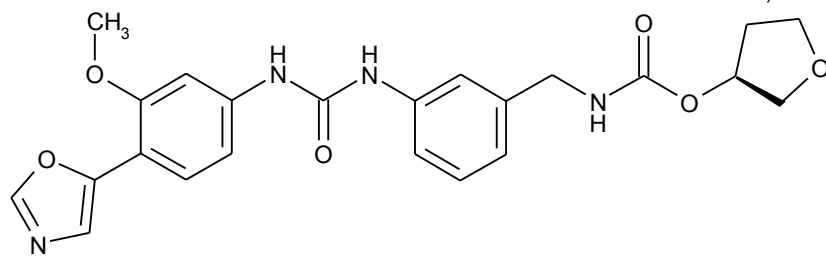
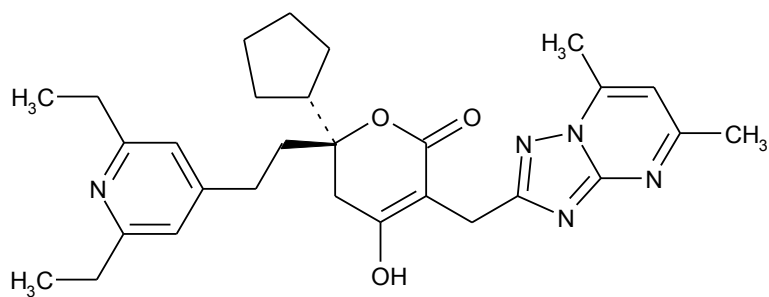
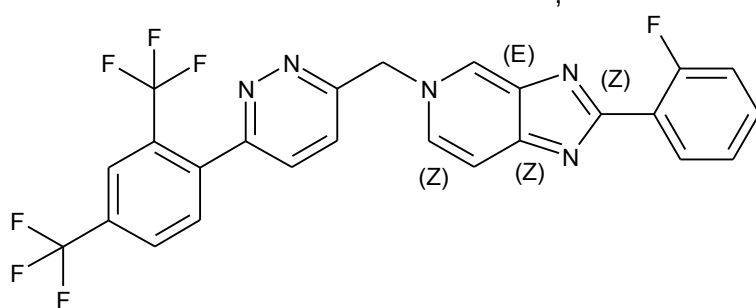
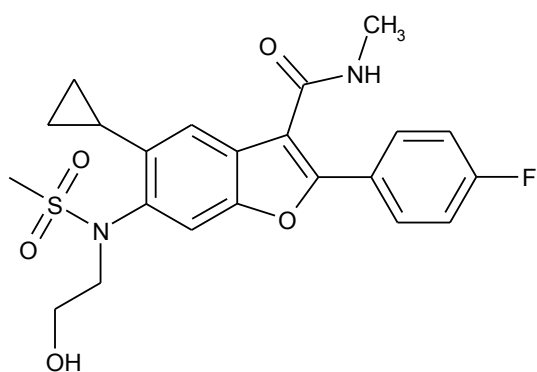
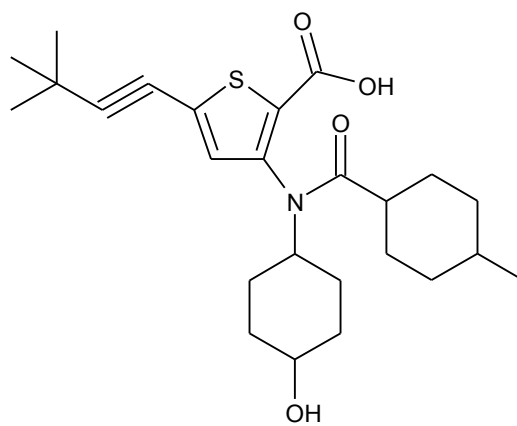
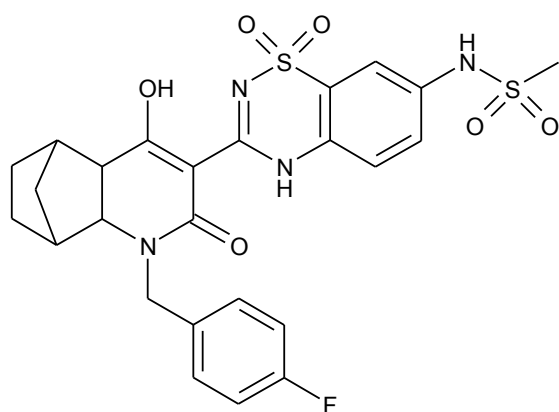


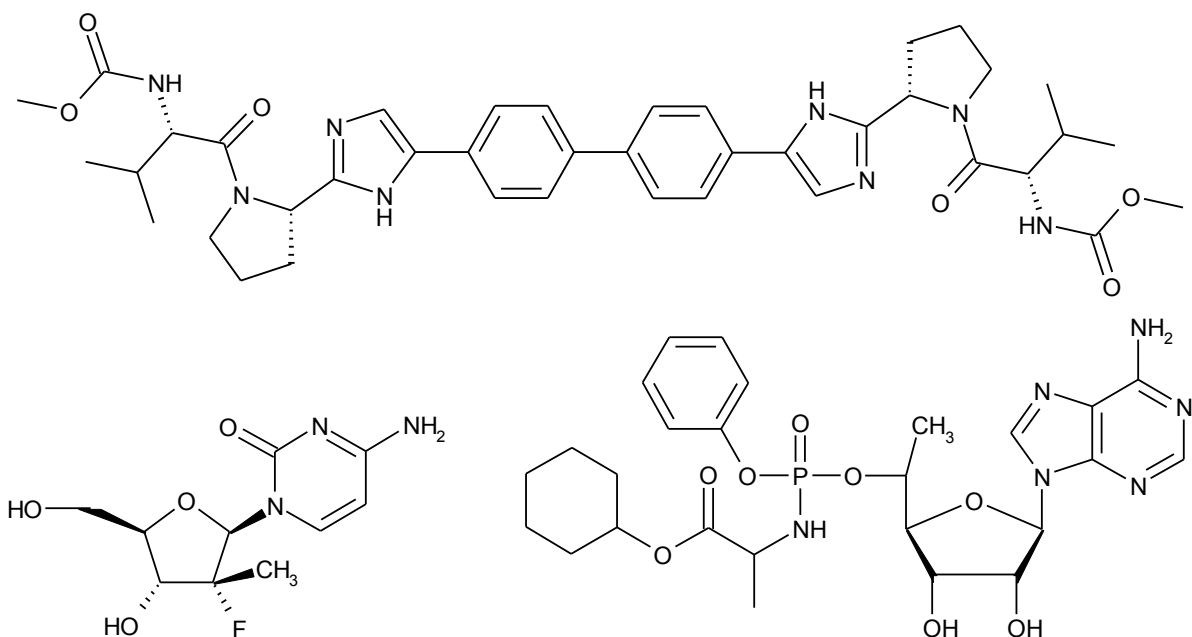
30



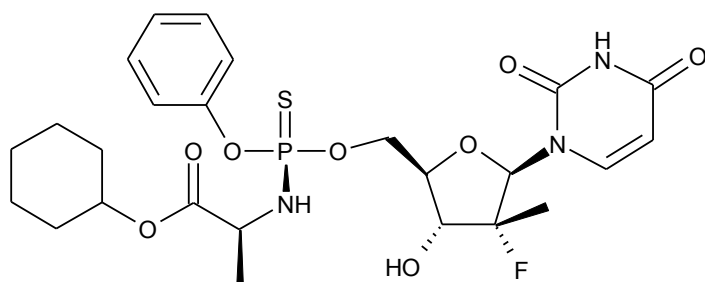






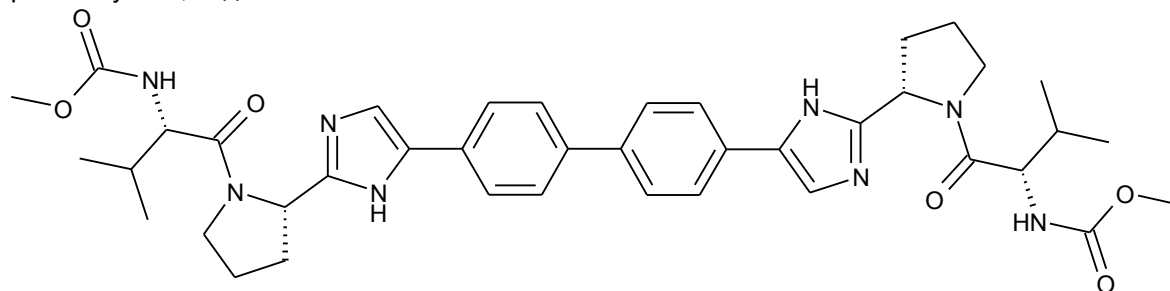


- 5 ABT-450, MIR-122, GS-9256, GS-9451, IDX-320, ACH-1625, ACH-2684, PSI-661, GS-6620, TMC649128, ABT-333, PPI-461, ACH-2928, BI-207127, Debio-025, BMS-824393 і GS-5885, або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з перерахованих вище сполук.  
71. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє

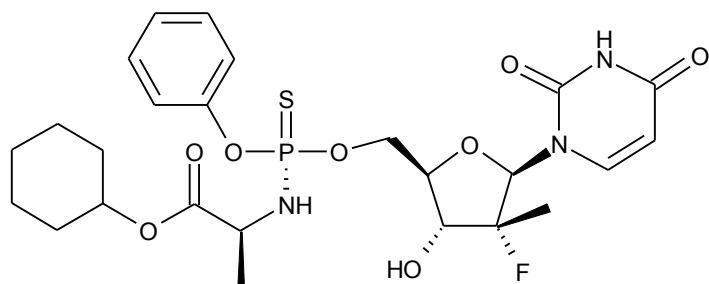


собою прийнятну сіль; і один або більше агентів являють собою

або її фармацевтично

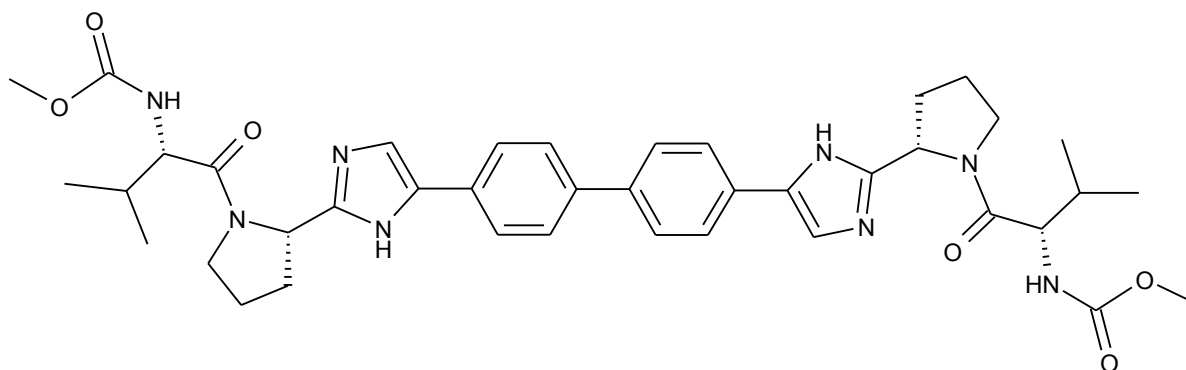


- 10 або її фармацевтично прийнятну сіль.  
72. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою



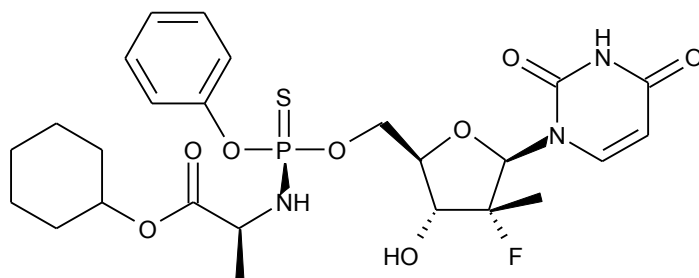
і один або більше агентів являють собою

або її фармацевтично прийнятну сіль;



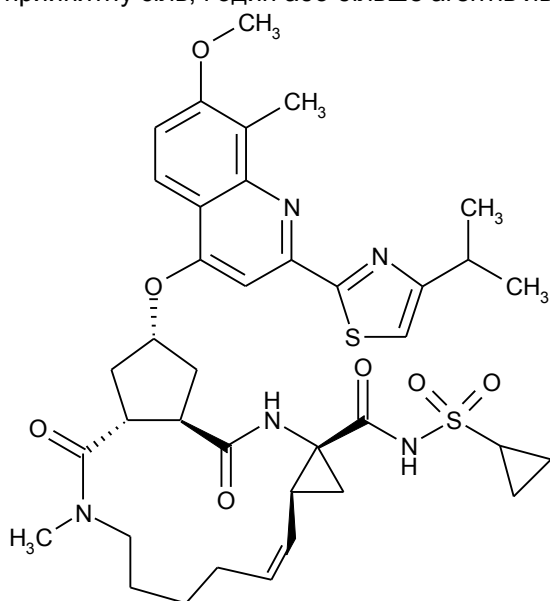
або її фармацевтично прийнятну сіль.

73. Спосіб за будь-яким із пп. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє



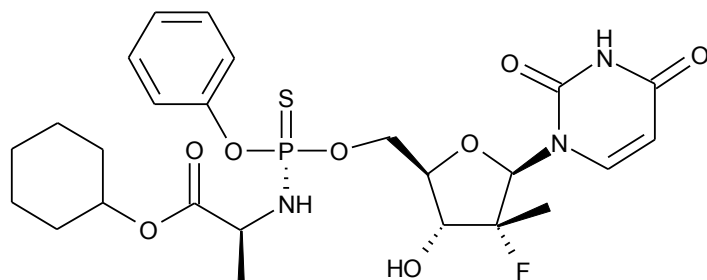
5 собою прийнятну сіль; і один або більше агентів являють собою

або її фармацевтично



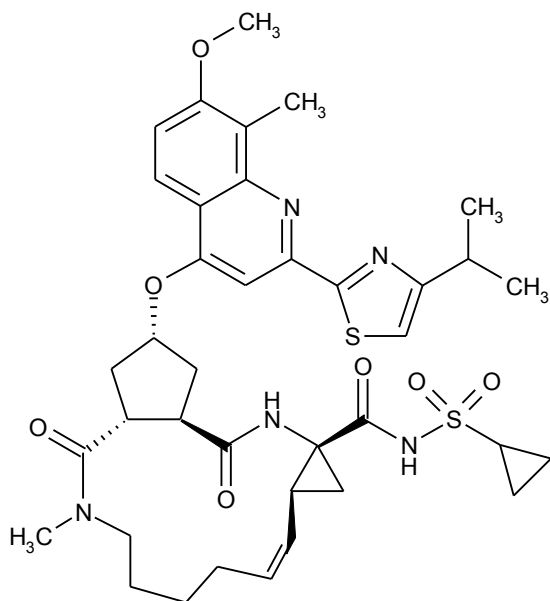
або її фармацевтично прийнятну сіль.

74. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою



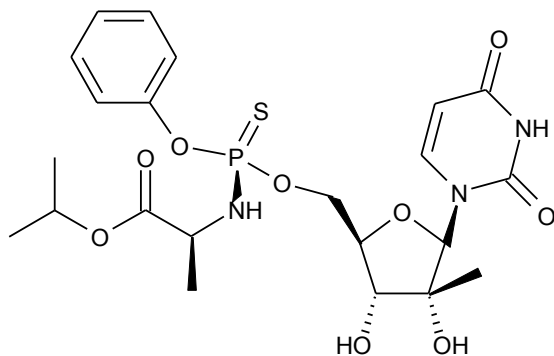
10 і один або більше агентів являють собою

або її фармацевтично прийнятну сіль;



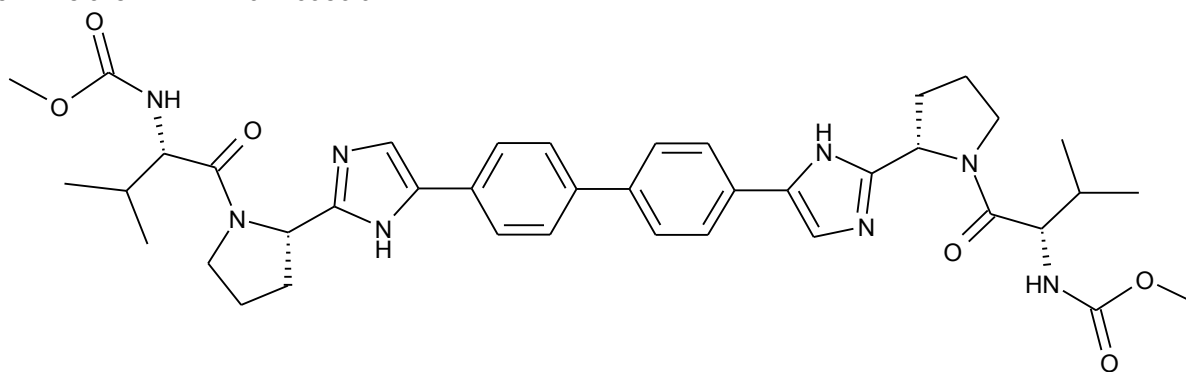
або її фармацевтично прийнятну сіль.

75. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою



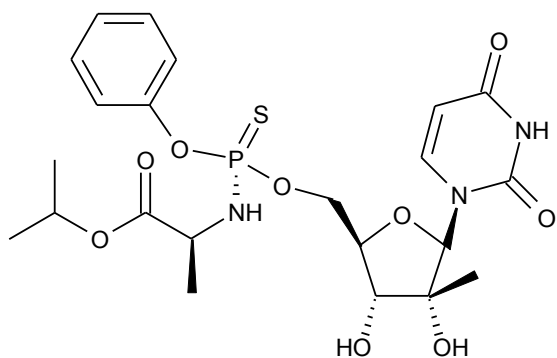
або її фармацевтично прийнятну сіль; і один або

5 більше агентів являють собою



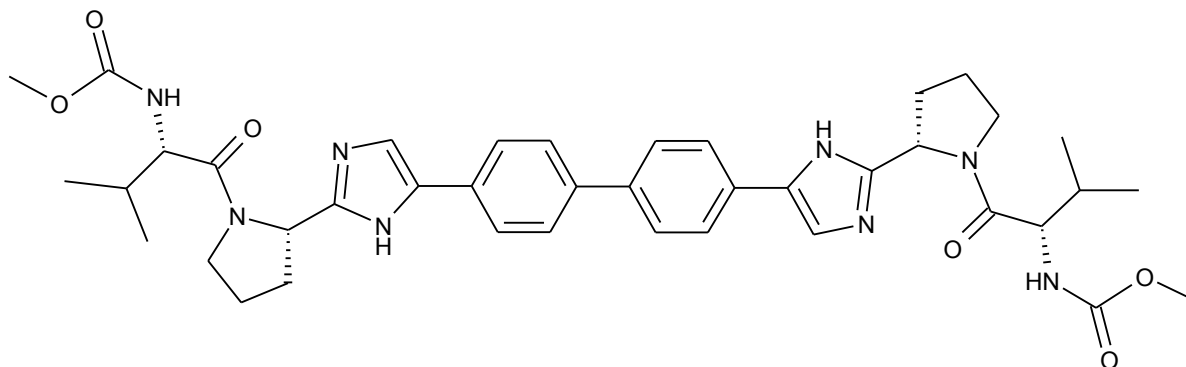
або її фармацевтично прийнятну сіль.

76. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою



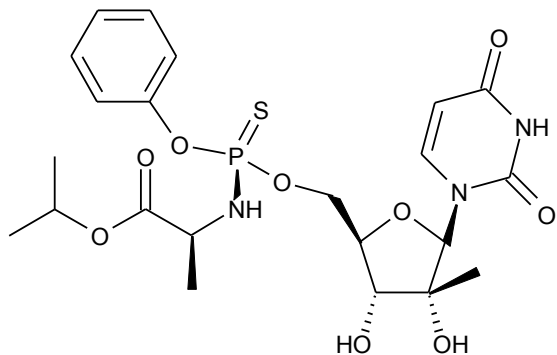
більше агентів являють собою

або її фармацевтично прийнятну сіль; і один або



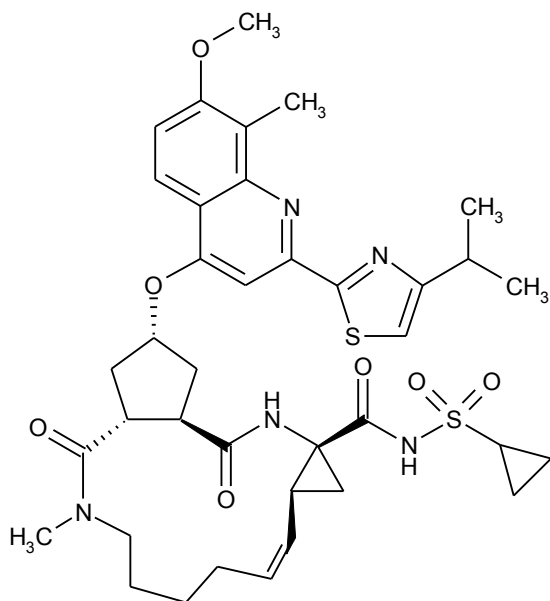
5 або її фармацевтично прийнятну сіль.

77. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою



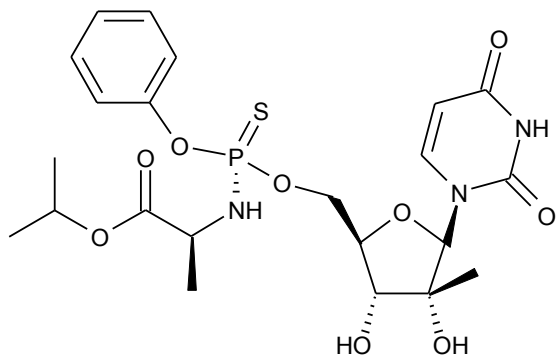
більше агентів являють собою

або її фармацевтично прийнятну сіль; і один або



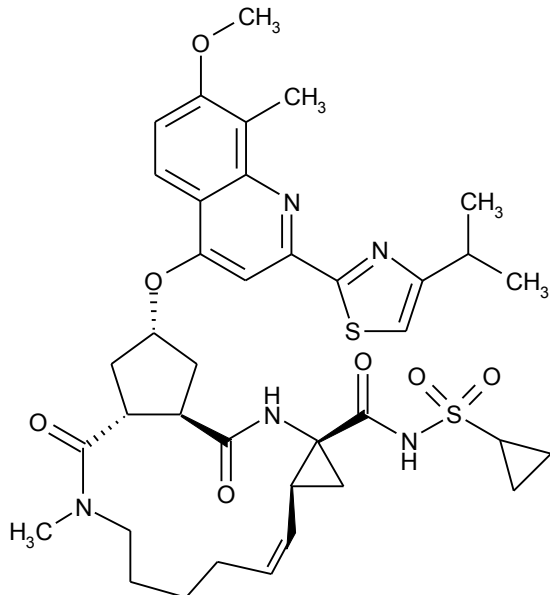
або її фармацевтично прийнятну сіль.

78. Спосіб за п. 68 або 69, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою



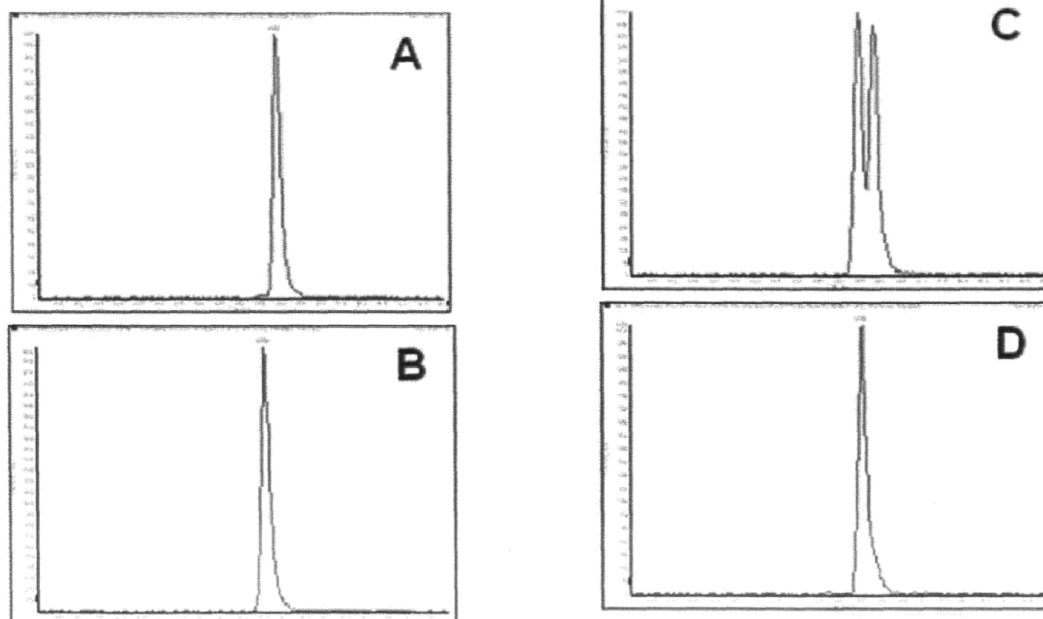
або її фармацевтично прийнятну сіль; і один або

5 більше агентів являють собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

Фігура 1

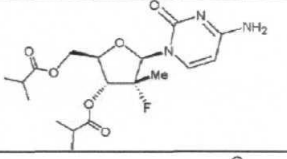
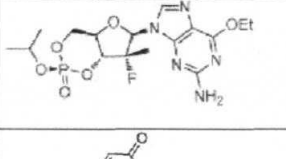
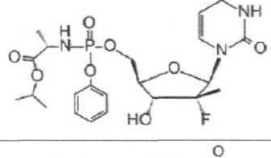
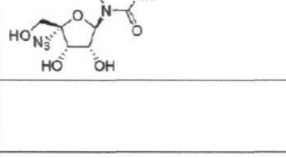
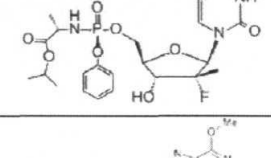
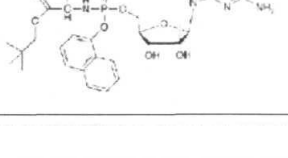
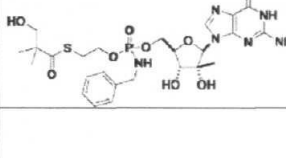


Фігура 2: Інгібітори протеази ВГС

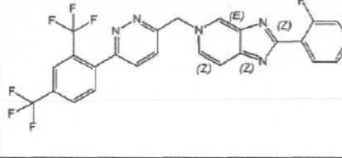
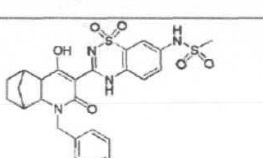
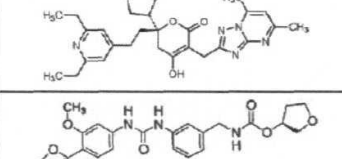
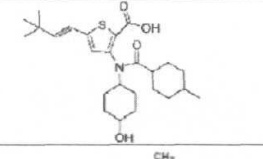
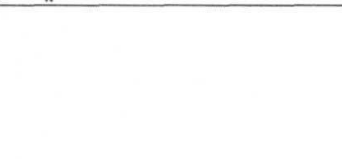
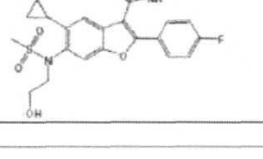
№	Назва	Структура
1001	Телапревір VX-950	
1002	МК-5172	
1003	АВТ-450	
1004	BILN-2061	
1005	BI-201335	

№	Назва	Структура
1006	BMS-650032	
1007	Боцупревір SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDX-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	
1013	TMC-435 TMC-435350	
1014	Данопревір ITMN-191 RG7227 RO5190591	

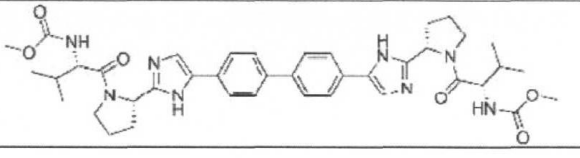
**Фігура 3:** Інгібітори полімерази ВГС - нуклеозиди, нуклеотиди та їх аналоги

№	Назва	Структура	№	Назва	Структура
2001	RG7128		2005	PSI-352938	
2002	PSI-7851		2006	4'-азидо-уридин і його проліки	
2003	PSI-7977		2007	PSI-661	
2004	INX-189		2008	GS-6620	
			2009	IDX-184	
			2010	TMC649128	

**Фігура 4:** Інгібітори полімерази ВГС - ненуклеозиди

№	Назва	Структура	№	Назва	Структура
3001	ABT-333		3006	GS-9190	
3002	ANA-598		3007	Філібувір PF-00868554	
3003	VX-222 S1480 VCH-222		3008	VX-497	
3004	HCV-796				
3005	BI-207127				

**Фігура 5:** Інгібітори NS5A

№	Назва	Структура
4001	BMS-790052 S1482	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	

**Фігура 6:** Інші протівірусні засоби

№	Назва
5001	Debio-025
5002	MIR-122

**Фігура 7A:** Сполуки Формули (I)

№	Структура
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	
6005	

№	Структура
6006	
6007	
6008	
6009	
6010	
6011	

**Фігура 7B:** Сполуки Формули (I)

№	Структура
6012	
6013	
6014	
6015	
6016	
6017	

№	Структура
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	

Фігура 7С: Сполуки Формули (I)

№	Структура	№	Структура
6023		6027	
6024		6028	
6025		6029	
6026		6030	

Фігура 7D: Сполуки Формули (I)

№	Структура	№	Структура
6031		6036	
6032		6037	
6033		6038	
6034		6039	
6035		6040	

Фігура 7Е: Сполуки Формули (I)

№	Структура	№	Структура
6041		6045	
6042		6046	
6043		6047	
6044		6048	

Фігура 7F: Сполуки Формули (I)

№	Структура	№	Структура
6049		6053	
6050		6054	
6051		6055	
6052		6056	

Фігура 7G: Сполуки Формули (I)

№	Структура
6057	
6058	
6059	
6060	

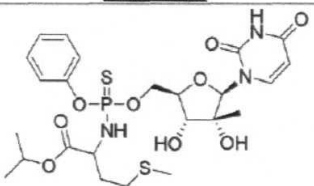
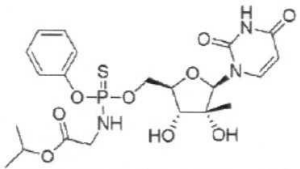
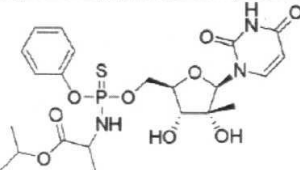
№	Структура
6061	
6062	
6063	
6064	

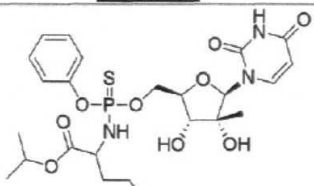
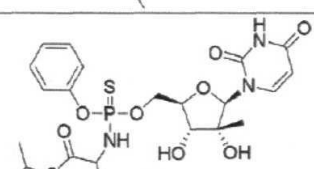
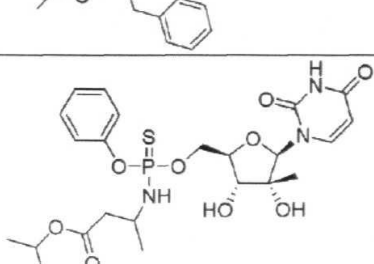
Фігура 7H: Сполуки Формули (I)

№	Структура
6065	
6066	
6067	
6068	

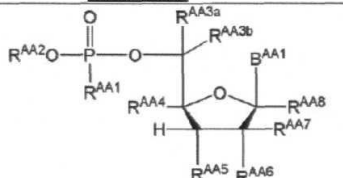
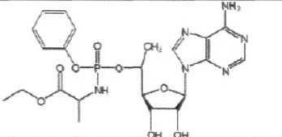
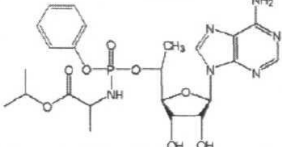
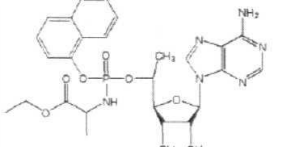
№	Структура
6069	
6070	
6071	
6072	

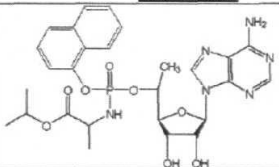
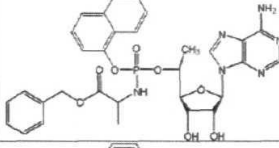
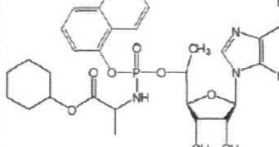
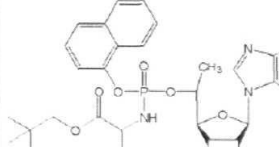
Фігура 7I: Сполуки Формули (I)

№	Структура
6073	
6074	
6075	

№	Структура
6076	
6077	
6078	

Фігура 8A: Сполуки Формули (AA)

№	Структура
7000	
7001	
7002	
7003	

№	Структура
7004	
7005	
7006	
7007	

Фігура 8В: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7008		7013	
7009		7014	
7010		7015	
7011		7016	
7012		7017	

Фігура 8С: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7018		7022	
7019		7023	
7020		7024	
7021		7025	

Фігура 8D: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7026		7031	
7027		7032	
7028		7033	
7029		7034	
7030		7035	

Фігура 8E: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7036		7041	
7037		7042	
7038		7043	
7039		7044	
7040		7045	

Фігура 8F: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7046		7052	
7047		7053	
7048		7054	
7049		7055	
7050		7056	
7051			

Фігура 8G: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7057		7061	
7058		7062	
7059		7063	
7060		7064	

Фігура 8H: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7065		7069	
7066		7070	
7067		7071	
7068		7072	

Фігура 8I: Сполуки Формули (AA)

№	Структура	№	Структура
7073		7076	
7074		7077	
7075			

Фігура 9А: Сполуки Формули (ВВ)

№	Структура	№	Структура
8000		8004	
8001		8005	
8002		8006	
8003		8007	
		8008	

Фігура 9В: Сполуки Формули (ВВ)

8009		8011	
80010		8012	

Фігура 10: Формула (DD)

№	Структура
9000	

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601