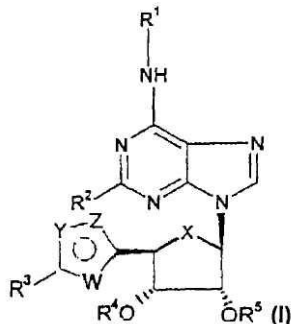


Представлений винахід стосується нових похідних аденозину, способу їх виготовлення, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх використанню в медицині.

Публікації в цій області включають WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), що описує похідні аденозину для лікування міокардіальної та церебральної ішемії та епілепсії, WO 98/04126 (Rhoh-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.) стосується похідних аденозину, що виявляють антигіпертензивні, кардіопротективні антиішемічні та антиліполітичні властивості, а WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S) описує N,9-дизаміщені похідні аденіну, які заміщено в 4' позиції незаміщеним оксазолілом або ізоксазолілом, та використання таких сполук для лікування порушень із залученими цитокінами у людини.

Отже, згідно з винаходом запропоновано сполуку формули (I), що є агоністом рецептору аденозину A1



де X - O або CH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-3</sub>алкоксил, галоген або гідроген,

R<sup>3</sup> - H, фенол (необов'язково заміщений галогеном), 5-6-членний гетероарил, C<sub>1-6</sub>алкоксил, C<sub>1-6</sub>алкілO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> де n=0-6, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>1-6</sub>гідроксильний алкіл, галоген або лінійний чи розгалужений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкеніл або C<sub>1-6</sub>алкініл, що необов'язково заміщено одним чи більше атомами галогену.

Y та Z - O, N, CH, N(C<sub>1-6</sub>алкіл)

W - CH, O, N, S, (C<sub>1-6</sub>алкіл),

причому щонайменше один з W та Z - гетероатом (а коли Y, Z та/або W - N, наявність чи відсутність додаткового H фахівці повинні розуміти),

за умови, що коли W - CH, Z - N, а Y - O, R<sup>3</sup> не може бути H,

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, незалежно - H або лінійний чи розгалужений C<sub>1-6</sub>алкіл,

R<sup>1</sup> - гідроген або група, яку вибрано з

(1) -(алк)<sub>n</sub>-C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, включаючи містковий циклоалкіл, вказаний циклоалкіл необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, -C<sub>1-6</sub>алкоксилу, де (алк) - C<sub>1-3</sub>алкілен, а n=0 або 1,

(2) аліфатичного гетероциклу з насиченим 4-6-членним кільцем, що включає щонайменше один гетероатом, який вибрано з групи, яка складається з оксигену, сульфуру або нітрогену, і необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, що складається з -(C<sub>1-3</sub>алкілу), -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>алкілу), -CO(C<sub>1-3</sub>алкілу), -S(=O)<sub>n</sub>-(C<sub>1-3</sub>алкілу), -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (де R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup>, незалежно - H або C<sub>1-3</sub>алкіл), або =O, причому в гетероциклі є атом сульфуру, який необов'язково заміщено (=O)<sub>n</sub>, де n=1 або 2.

(3) Лінійного чи розгалуженого C<sub>1-12</sub>алкілу, що необов'язково включає одну чи більше груп O, S(=O)<sub>n</sub> (де n=0, 1 або 2) та N, що заміщено в межах ланцюга алкілу, який необов'язково заміщено одною чи більше з наступних груп - фенол, галоген, гідроксил, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл або NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, де R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup>, незалежно - гідроген, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл або лінійний чи розгалужений C<sub>1-6</sub>алкіл, що необов'язково заміщений C<sub>3-7</sub>циклоалкілом,

(4) конденсованого ароматичного дициклу



де B - ароматичний 5-6-членний гетероцикл, що включає один чи більше атомів O, N або S, де дицикл приєднаний до атому нітрогену з формули (I) через кільцевий атом кільця A, а кільце B необов'язково заміщено -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>алкілом).

(5) фенолу, що необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену, -SO<sub>3</sub>H, -(алк)<sub>n</sub>OH, -(алк)<sub>n</sub>ціаногрупи, -(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкілу) (необов'язково заміщеного одним чи більше атомами галогену), -(алк)<sub>n</sub>нітрогрупи, -(O)<sub>m</sub>-(алк)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, (алк)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-COR<sup>c</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-SOR<sup>e</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(алк)<sub>n</sub>OR<sup>c</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-(CO)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>c</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, де m та n - 0 або 1, а алк - C<sub>1-6</sub>алкілен або C<sub>2-6</sub>алкеніл.

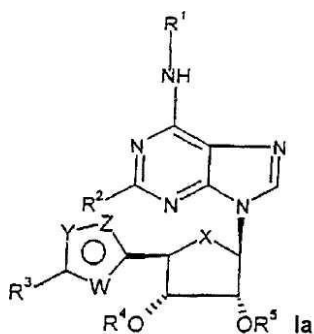
(6) фенолу, що заміщено ароматичним 5-6-членним гетероциклом, який необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>алкілом або NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

R<sup>c</sup> та R<sup>d</sup>, незалежно один від одного, - гідроген, або C<sub>1-3</sub>алкіл або, коли є частинами групи NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, R<sup>c</sup> та R<sup>d</sup> разом з атомом нітрогену можуть утворювати 5-6-членний гетероцикл, що необов'язково містить інші гетероатомі і може бути необов'язково заміщеним ще одним чи більше C<sub>1-3</sub>алкілом.

R<sup>e</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл,

а також їх солі та сольвати, особливо фізіологічно прийнятні сольвати та солі для використання в терапії.

Переважно, сполука має формулу (Ia)



де X- O або CH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-3</sub>алкоксил, галоген або гідроген,

R<sup>3</sup> - H, фенол (необов'язково заміщений галогеном), 5-6-членний гетероарил, C<sub>1-6</sub>алкоксил, лінійний чи розгалужений C<sub>1-6</sub>алкіл, що необов'язково заміщено одним чи більше атомами галогену, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>1-6</sub>гідроксіалкіл або галоген.

Y та Z- O, N, CH,

W - CH, O, N, S,

причому щонайменше один з W та Z - гетероатом (а коли Y, Z та/або W - N, наявність чи відсутність додаткового H фахівці повинні розуміти)

за умови, що коли W - CH, Z - N, а Y - O, R<sup>3</sup> не може бути H.

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, незалежно - H або лінійний чи розгалужений C<sub>1-6</sub>алкіл,

R<sup>1</sup> - група, яку вибрано з

(1) -(алк)<sub>n</sub>-(C<sub>3-7</sub>циклоалкілу), включаючи містковий циклоалкіл, який необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, C<sub>1-3</sub>алкоксилу, де (алк) -C<sub>1-3</sub>алкілен, а n - 0 або 1,

(2) аліфатичного гетероциклу з 4-6-членних циклів, що включає щонайменше один гетероатом, що вибрано з групи, яка складається з оксигену, сульфуру або нітрогену, який необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається C<sub>1-3</sub>алкілу, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>алкілу), -CO(C<sub>1-3</sub>алкілу), -S(=O)<sub>n</sub>-(C<sub>1-3</sub>алкілу), -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (де R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup>, незалежно - H або C<sub>1-3</sub>алкіл) або = O, де в гетероциклі є атом сульфуру, що необов'язково заміщено (=O)<sub>n</sub>, де n=1 або 2,

(3) Лінійного чи розгалуженого C<sub>1-12</sub>алкілу, що необов'язково включає одну чи більше груп O, S(=O)<sub>n</sub> (де n=0, 1 або 2) та N, що заміщено в межах ланцюга алкілу, який необов'язково заміщено одною чи більше з наступних груп - фенол, галоген, гідроксил, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл або NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, де R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup>, незалежно - гідроген, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл або лінійний чи розгалужений C<sub>1-6</sub>алкіл, що необов'язково заміщений C<sub>3-7</sub>циклоалкілом,

(4) конденсованого ароматичного дициклу



де B - ароматичний 5-6-членний гетероцикл, що включає один чи більше атомів O, N або S, де дицикл приєднаний до атому нітрогену з формули (I) через кільцевий атом кільця A, а кільце B необов'язково заміщено -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>алкілом).

(5) фенолу, що необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену, -SO<sub>3</sub>H, -(алк)<sub>n</sub>OH, -(алк)<sub>n</sub>ціаногрупи, -(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкілу (необов'язково заміщеного одним чи більше атомами галогену), -(алк)<sub>n</sub>нітрогрупи, -(O)<sub>m</sub>-(алк)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, (алк)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-COR<sup>c</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-SOR<sup>e</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(алк)<sub>n</sub>OR<sup>c</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-(CO)<sub>m</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>c</sup>, -(алк)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, де m та n - 0 або 1, а алк - C<sub>1-6</sub>алкілен або C<sub>2-6</sub>алкеніл.

(6) фенолу, що заміщено ароматичним 5-6-членним гетероциклом, який необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>алкілом або NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

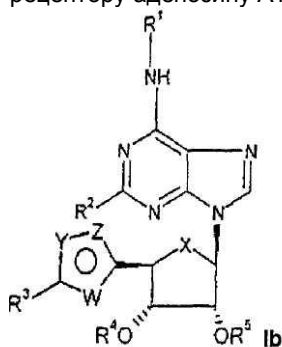
R<sup>c</sup> та R<sup>d</sup>, незалежно один від одного, - гідроген, або C<sub>1-3</sub>алкіл або, коли є частиною групи NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, R<sup>c</sup> та R<sup>d</sup> разом з атомом нітрогену можуть утворювати 5-6-членний гетероцикл, що необов'язково містить інші гетероатоми і може бути необов'язково заміщеним ще одним чи більше C<sub>1-3</sub>алкілом.

R<sup>e</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл,

а також їх солі та сольвати, особливо фізіологічно прийнятні сольвати та солі.

Згідно з винаходом також запропоновано фармацевтичні композиції формули (I) або (Ia) разом з фармацевтичним прийнятним розріджувачем чи носієм.

Треба розуміти, що деякі сполуки формули (I) є новими. Особливу групу сполук можна визначити формулою (Ib). Тому, згідно з винаходом запропоновано крім того сполуки формули (Ib), що є агоністами рецептору аденозину A1



де X- O або CH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-3</sub>алкоксил, галоген або гідроген,

$R^3$  - H, феніл (необов'язково заміщений галогеном), 5-6-членний гетероарил,  $C_{1-6}$ алкоксил,  $C_{1-6}$ алкіл $O(CH_2)_n$  де  $n=0-6$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{1-6}$ гідроксилкіл, галоген або лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкеніл або  $C_{1-6}$ алкініл, що необов'язково заміщено одним чи більше атомами галогену.

Y та Z - O, N, CH, N( $C_{1-6}$ алкіл)

W - CH, O, N, S, N( $C_{1-6}$ алкіл),

причому щонайменше один з W та Z - гетероатом (а коли Y, Z та/або W - N, наявність чи відсутність додаткового H фахівці повинні розуміти),

за умови, що коли W - CH, Z - N, а Y - O,  $R^3$  не може бути H,

$R^4$  та  $R^5$ , незалежно - H або лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл,

$R^1$  - гідроген або група, яку вибрано з

(1)  $-(алк)_n-C_{3-7}$ циклоалкілу, включаючи містковий циклоалкіл, вказаний циклоалкіл необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену, гідроксилу,  $-C_{1-6}$ алкоксилу, де (алк)  $-C_{1-3}$ алкілен, а  $n=0$  або 1,

(2) аліфатичного гетероциклу з насиченим 4-6-членним кільцем, що включає що найменше один гетероатом, який вибрано з групи, яка складається з оксигену, сульфуру або нітрогену, і необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, що складається з  $-(C_{1-3}$ алкілу),  $-CO_2-(C_{1-4}$ алкілу),  $-CO(C_{1-3}$ алкілу),  $-S(=O)_n-(C_{1-3}$ алкілу),  $-CONR^aR^b$  (де  $R^a$  та  $R^b$ , незалежно - H або  $C_{1-3}$ алкіл), або  $=O$ , причому в гетероциклі є атом сульфуру, який необов'язково заміщено  $(=O)_n$ , де  $n=1$  або 2.

(3) Лінійного чи розгалуженого  $C_{1-12}$ алкілу, що необов'язково включає одну чи більше груп O,  $S(=O)_n$  (де  $n=0, 1$  або 2) та N, що заміщено в межах ланцюга алкілу, який необов'язково заміщено одною чи більше з наступних груп - феніл, галоген, гідроксил,  $C_{3-7}$ циклоалкіл або  $NR^aR^b$ , де  $R^a$  та  $R^b$ , незалежно - гідроген,  $C_{3-7}$ циклоалкіл або лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл, що необов'язково заміщений  $C_{3-7}$ циклоалкілом,

(4) конденсованого ароматичного дициклу



де B - ароматичний 5-6-членний гетероцикл, що включає один чи більше атомів O, N або S, де дицикл приєднаний до атому нітрогену з формули (I) через кільцевий атом кільця A, а кільце B необов'язково заміщено  $-CO_2-(C_{1-3}$ алкілом).

(5) фенілу, що необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену,  $-SO_3H$ ,  $-(алк)_nOH$ ,  $-(алк)_n$ ціаногрупи,  $-(O)_n-(C_{1-6}$ алкілу) (необов'язково заміщеного одним чи більше атомами галогену),  $-(алк)_n$ нітрогрупи,  $-(O)_n-(алк)_n-CO_2R^c$ ,  $(алк)_n-NR^cR^d$ ,  $-(алк)_n-COR^c$ ,  $-(алк)_n-SOR^e$ ,  $-(алк)_n-SO_2R^e$ ,  $-(алк)_n-SO_2NR^cR^d$ ,  $-(алк)_nOR^c$ ,  $-(алк)_n-(CO)_m-NHSO_2R^e$ ,  $-(алк)_n-NHCOR^c$ ,  $-(алк)_n-NR^cR^d$ , де m та n - 0 або 1, а алк -  $C_{1-6}$ алкілен або  $C_{2-6}$ алкеніл.

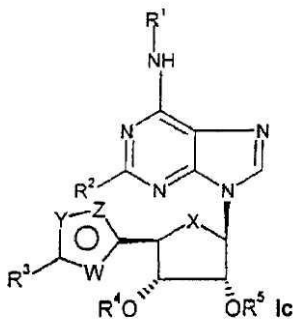
(6) фенілу, що заміщено ароматичним 5-6-членним гетероциклом, який необов'язково заміщений  $C_{1-3}$ алкілом або  $NR^cR^d$ .

$R^c$  та  $R^d$ , незалежно один від одного, - гідроген, або  $C_{1-3}$ алкіл або, коли є частинами групи  $NR^cR^d$ ,  $R^c$  та  $R^d$  разом з атомом нітрогену можуть утворювати 5-6-членний гетероцикл, що необов'язково містить інші гетероатоми і може бути необов'язково заміщеним ще одним чи більше  $C_{1-3}$ алкілом.

$R^e$  -  $C_{1-3}$ алкіл,

за умови, що коли  $R^4$  та  $R^5$  обидва - H,  $R^2$  - галоген,  $R^3$  не може бути - метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом, циклопропілом,  $CH(OH)CH_3$ ,  $C_{1-3}$ алкоксил, та їх солі та сольвати особливо фізіологічно прийнятні сольвати та солі.

Переважно, сполука має формулу (Ic):



де X - O або  $CH_2$ ,

$R^2$  -  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкоксил, галоген або гідроген,

$R^3$  - H, феніл (необов'язково заміщений галогеном), 5-6-членний гетероарил,  $C_{1-6}$ алкоксил, лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл, що необов'язково заміщено одним чи більше атомами галогену,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{1-6}$ гідроксилкіл або галоген.

Y та Z - O, N, CH,

W - CH, O, N, S,

причому щонайменше один з W та Z - гетероатом (а коли Y, Z та/або W - N, наявність чи відсутність додаткового H фахівці повинні розуміти),

за умови, що коли W - CH, Z - N, а Y - O,  $R^3$  не може бути H,

$R^4$  та  $R^5$ , незалежно - H або лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл,

$R^1$  - гідроген або група, яку вибрано з

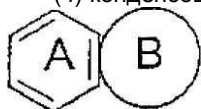
(1)  $-(алк)_n-C_{3-7}$ циклоалкілу, включаючи містковий циклоалкіл, вказаний циклоалкіл необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену, гідроксилу,  $-C_{1-6}$ алкоксилу, де (алк)  $-C_{1-3}$ алкілен, а  $n=0$  або 1,

(2) аліфатичного гетероциклу з насиченим 4-6-членним кільцем, що включає що найменше один гетероатом, який вибрано з групи, яка складається з оксигену, сульфуру або нітрогену, і необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, що складається з  $-(C_{1-3}$ алкілу),  $-CO_2-(C_{1-3}$ алкілу),  $-CO(C_{1-3}$ алкілу),  $-S(=O)_n-(C_{1-3}$ алкілу),  $-CONR^aR^b$  (де  $R^a$  та  $R^b$ , незалежно - H або  $C_{1-3}$ алкіл), або  $=O$ , причому в

гетероциклі є атом сульфуру, який необов'язково заміщено  $(=O)_n$ , де  $n=1$  або  $2$ .

(3) Лінійного чи розгалуженого  $C_{1-12}$ алкілу, що необов'язково включає одну чи більше груп  $O$ ,  $S(=O)_n$  (де  $n=0, 1$  або  $2$ ) та  $N$ , що заміщено в межах ланцюга алкілу, який необов'язково заміщено одною чи більше з наступних груп - феніл, галоген, гідроксил,  $C_{3-7}$ циклоалкіл або  $NR^aR^b$ , де  $R^a$  та  $R^b$ , незалежно - гідроген,  $C_{3-7}$ циклоалкіл або лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл, що необов'язково заміщений  $C_{3-7}$ циклоалкілом,

(4) конденсованого ароматичного дициклу



де  $B$  - ароматичний 5-6-членний гетероцикл, що включає один чи більше атомів  $O$ ,  $N$  або  $S$ , де дицикл приєднаний до атому нітрогену з формули (I) через кільцевий атом кільця  $A$ , а кільце  $B$  необов'язково заміщено  $-CO_2(C_{1-3}$ алкілом).

(5) фенілу, що необов'язково заміщено одним чи більше замісниками, що вибрано з групи, яка складається з галогену,  $-SO_3H$ ,  $-(алк)_nOH$ ,  $-(алк)_n$ ціаногрупи,  $-(O)_n(C_{1-6}$ алкілу (необов'язково заміщеного одним чи більше атомами галогену),  $-(алк)_n$ нітрогрупи,  $-(O)_m(алк)_n-CO_2R^c$ ,  $(алк)_n-NR^cR^d$ ,  $-(алк)_n-COR^c$ ,  $-(алк)_n-SOR^e$ ,  $-(алк)_n-SO_2R^e$ ,  $-(алк)_n-SO_2NR^cR^d$ ,  $-(алк)_nOR^c$ ,  $-(алк)_n(CO)_m-NHSO_2R^e$ ,  $-(алк)_n-NHCO_2R^c$ ,  $-(алк)_n-NR^cR^d$ , де  $m$  та  $n$  -  $0$  або  $1$ , а алк -  $C_{1-6}$ алкілен або  $C_{2-6}$ алкеніл.

(6) фенілу, що заміщено ароматичним 5-6-членним гетероциклом, який необов'язково заміщений  $C_{1-3}$ алкілом або  $NR^cR^d$ .

$R^c$  та  $R^d$ , незалежно один від одного, - гідроген, або  $C_{1-3}$ алкіл або, коли є частинами групи  $NR^cR^d$ ,  $R^c$  та  $R^d$  разом з атомом нітрогену можуть утворювати 5-6-членний гетероцикл, що необов'язково містить інші гетероатоми і може бути необов'язково заміщеним ще одним чи більше  $C_{1-3}$ алкілом.

$R^e$  -  $C_{1-3}$ алкіл,

за умови, що коли  $R^4$  та  $R^5$  обидва -  $H$ ,  $R^2$  - галоген,  $R^3$  не може бути - метилом, етилом,  $n$ -пропілом, ізопропілом, циклопропілом,  $CH(OH)CH_3$ ,  $C_{1-3}$ алкоксилем,

та їх солі та сольвати особливо фізіологічно прийнятні сольвати та солі.

Звичайно агоністи аденозин  $A1$  вищезазначеної загальної формули (I) виявляють більшу активність стосовно рецептору аденозину  $A1$ , ніж стосовно рецептору аденозину іншого підтипу, зокрема  $A3$ . Конкретніше, сполуки виявляють малу агоністичну активність стосовно рецептору  $A3$  чи не виявляють її.

Треба розуміти, що коли  $R^1$  та/або  $R^2$  у сполуках формули (I) мають один чи більше асиметричних атомів карбону, винахід включає усі діастереоізомери сполук формули (I) та їх суміші. В іншому відношенні стереохімічні конфігурації сполук згідно з винаходом зображено у формулі (I) вище.

Використовуваний тут, термін "алкіл" означає лінійний чи розгалужений алкіл. Приклади придатних алкілів для  $R^1$  та  $R^2$  включають метил, етил,  $n$ -пропіл,  $i$ -пропіл,  $n$ -бутил, втор-бутил та 2,2-диметилпропіл.

Використовуваний тут, термін "алкілен" означає лінійний чи розгалужений алкілен з 1-6 атомами карбону, наприклад, метилен.

Використовуваний тут, термін " $C_{2-6}$ алкеніл" означає лінійний чи розгалужений алкеніл з 2-6 атомами карбону, аліл - приклад придатного  $C_{2-6}$ алкенілу.

Термін "галоген" означає флуор, хлор, бром або йод.

Аліфатичний гетероцикл, що визначено для  $R^1$ , означає цикл з 4-6 атомів карбону, де один чи більше з атомів карбону незалежно заміщено гетероатомами, що вибрано з групи, яка складається з кисню, сульфуру або нітрогену. Цей цикл може бути необов'язково заміщеним, як визначено вище.

Термін "ароматичний гетероцикл", що визначено для  $R^1$ , стосується ароматичного моно- чи дициклічної системи, що включає 5-10 атомів карбону, де один чи більше з атомів карбону заміщено незалежно гетероатомами, що вибрано з групи, яка складається з кисню, сульфуру або нітрогену, ця система може бути необов'язково заміщеною, як визначено вище.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають похідні від фармацевтично прийнятних неорганічних та органічних кислот. Приклади придатних кислот включають гідрохлоридну, гідробромідну, сульфатну, нітратну, перхлоратну, фумарову, малеїнову, фосфорну, гліколеву, молочну, саліцилову, янтарну, толуол- $p$ -сульфонову, винну, оцтову, лимонну, метансульфонову, мурашину, бензойну, малонову, нафталін-2-сульфонову та бензол сульфонову кислоти. Особливо придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполук формули (I) є гідрохлорид. Інші кислоти, як-то щавлева, що є фармацевтично неприйнятними, можна використовувати як інтермедіати при виготовленні сполук згідно з винаходом та їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей. Сольватом може бути, наприклад, гідрат.

Приклади гетероциклів, що містять  $W$ ,  $Y$  та  $Z$ , включають ізоксазоли, оксадіазоли, піразоли, оксазоли, тριαзоли та тіадіазоли.

Кращими гетероциклами, що містять  $W$ ,  $Y$  та  $Z$ , є ізоксазоли та 1,2,4- і 1,3,4- оксадіазоли.

Переважає  $R^2$  - гідроген, метил, метоксил або галоген, краще, гідроген або хлор.

Переважає,  $R^1$  -  $(алк)_n-C_{3-6}$ циклоалкіл, де  $n=0$  або  $1$ , а вказаний циклоалкіл заміщено щонайменше одним замісником, що вибрано з групи, яка складається з галогену, зокрема флуору, та  $OH$ , або є незаміщеним. Переважає  $n=0$ . Переважає, циклоалкіл є незаміщеним або монозаміщеним  $OH$ , а краще циклоалкіл з 5 карбоновими членами. Найкраще, циклоалкіл - гідроксициклопентил.

Альтернативно,  $R^1$  - заміщений або незаміщений аліфатичний гетероцикл, замісник вибрано з групи, що складається з  $-CO_2C_{1-4}$ алкілу.

Переважає, аліфатичний гетероцикл незаміщено, або коли замісник -  $-CO_2(C_{1-4}$ алкіл), гетероатомом є  $N$ , а замісник прямо приєднаний до вказаного кільцевого атому нітрогену.

Переважає, гетероцикл є 6-членним, а краще, містить тільки один гетероатом  $O$ ,  $N$  або  $S$ . Найкраще, якщо гетероцикл незаміщений, коли гетероатомом є  $O$ , Найкраще, якщо гетероцикл заміщений, коли гетероатомом є  $N$ .

Альтернативно,  $R^1$  - лінійний чи розгалужений алкіл з 1-6 атомами карбону, необов'язково із щонайменше одним  $S(=O)_n$ , при наявності якого, необов'язково заміщений на  $N$  в сусідній до  $S(=O)_n$  позиції, при наявності  $S(=O)_n$  в ланцюгу заміщення на  $N$  в сусідній до  $S(=O)_n$  позиції є кращим, при наявності  $S(=O)_n$  в ланцюгу  $n$ , переважно, дорівнює  $1$  або  $2$ , більш переважно  $n=2$ . Алкіл, переважно, може бути незаміщеним або заміщеним щонайменше одним  $OH$ .

Альтернативно,  $R^1$  - феніл, що заміщено одним чи двома замісниками, які вибрано з групи, що складається з гідроксилу, алкілу, особливо,  $C_{1-4}$ алкілу, та галогену. Переважає феніл дизаміщено в позиціях

2,4. Переважно обидва замісники є галогенами, конкретніше, флуором та хлором. Наприклад, особливо кращою комбінацією є 2-флуор та 4-хлор. Переважно, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> - гідроген.

Слід розуміти, що представлений винахід охоплює усі композиції з окремих та кращих вищезазначених груп.

Окремі нові сполуки включають сполуки з прикладів 1-207. Кращі сполуки включають:

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

Етиловий естер 4-{9-[5S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)3R,4S-дигідрокси-тетрагідрофуран 2R-іл]-9H-пурин-6-іламіно}-піперидин-1-карбонової кислоти,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

Етиловий естер 4-{9-[5S-(5-циклопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3R,4S-дигідрокси-тетрагідрофуран-2R-іл]-9H-пурин-6-іламіно}-піперидин-1-карбонової кислоти,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(4-хлор-2-флуор-феніламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-оксазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідрофуран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(2S-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(2S-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

Етил-4-((9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-((циклопропілметил)аміно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(ізобутиламіно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,

2-((9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-N-метилетансульфонамід,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-дифлуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]-5-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(5-ізопропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-((1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)аміно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

2-((9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-N-етилетансульфонамід,

2-((9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-N-(3-метилфеніл)етансульфонамід,

2-((9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-N-метилетансульфонамід,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-[6-(ізопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-(((1,3,2,3)-2-гідроксициклопентил)аміно)-9H-пурин-9-іл)-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,

Форміат (1:2) (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-((1-етилпропіл)аміно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу,

Диформіат(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(1-етил-пропіламіно)-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діолу,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[6-(((1S,2S)-2-гідроксициклопентил)аміно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

Етил 4-((9-((2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат,

(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3S,4R,5R)-2-(5-ізопропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-

іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-пропілізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 етил 4-[(2-хлор-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-[(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-[[2-(етилсульфоніл)етил]аміно]-9Н-пурин-9-іл)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1(3,23)-2-гідроксициклопентил]аміно]-9Н-пурин-9-іл)-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(піперидин-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,  
 Форміат (2R,3R,4S,5R)-2-[2-хлор-6-[(1-етилпропіл)аміно]-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-бромізоксазол-5-іл)-5-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6[1-(пропілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно)-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1-(етилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-і3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-2-хлор-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід  
 2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-2-хлор-9Н-пурин-6-іл)аміно]^ізопропілетансульфонамід  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[2-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-піридин-3-ілізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(4-гідроксибутил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[5-(трифлуорметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно]-9Н-пурин-9-іл)-5-[5-(трифлуорметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[5-(трифлуорметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропілізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-[[1-бутирилпіперидин-4-іл]аміно]-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
 Ізопропіл 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1-(2,2,2-трифлуорацетил)піперидин-4-іл]аміно]-9Н-1-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
Метил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-[[1S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно]-9Н-пурин-9-іл)-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
2-[(2-хлор-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід  
Етил 4-[(2-хлор-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[2-метокси-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-2-метокси-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-(6-[[1S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно]-2-метокси-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-(6-[[2-(етилсульфоніл)етил]аміно]-2-метокси-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-2-метокси-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[6-(2-флуораніліно)-2-метокси-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-2-метокси-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол.

Сполуки згідно з винаходом застосовують як інгібітори ліполізу, тобто вони зменшують концентрацію вільних жирних кислот в плазмі. Сполуки можна тому використовувати при лікуванні гіперліпідемії. Крім того, внаслідок їх ліполітичної активності, сполуки здатні знижувати підвищений вміст в крові глюкози, рівнів інсуліну та кетонних тіл, а тому можуть бути корисними в терапії діабету. Оскільки ліподемичні засоби мають гіполіпідемичну та ліпофібриногенемічну активність, сполуки можуть виявляти також антиатеросклеротичну активність. Антиліполітична активність сполук згідно з винаходом продемонстрована їх здатністю знижувати концентрацію неестерифікованих жирних кислот (NEFA) у позбавлених їжі щурів при пероральному дозуванні згідно зі способом, що описано Р. Strang et al в Clinical Science (1993), 84, 663-669.

На додаток до їх антиліполітичної дії сполуки згідно з винаходом можуть, незалежно впливати на серцеву функцію зменшення частоти пульсу та провідності. Сполуки можна тому використовувати в терапії ряду серцево-судинних порушень, наприклад, серцевої аритмії, особливо після інфаркту міокарду та стенокардії.

Крім того, сполуки згідно з винаходом корисні як кардіопротективні засоби, що мають застосування при лікуванні ішемічного захворювання серця. Використаний термін "ішемічне захворювання серця" включає сполучені з міокардіальною ішемією та репер-фузією пошкодження, наприклад, сполученими з коронарним шунтуванням (GABS), кризьшкірною транслюмінальною коронарною ангіопластикою (PTCA), кардіоплегією, гострим інфарктом міокарду, тромболізом, стабільною та нестабільною стенокардією, та серцевою хірургією, включаючи, зокрема, трансплантацію серця, Крім того сполуки згідно з винаходом корисні при лікуванні ішемічних пошкоджень інших органів. Сполуки згідно з винаходом застосовні також при лікуванні інших порушень, що є результатом широко розповсюджених атероматозних хвороб, наприклад, хвороб периферійних судин (PVD) та нападу.

Сполуки здатні також інгібувати вивільнення реніну, а тому використовуватися в терапії гіпертензії та серцевої нестачі. Сполуки також можуть бути корисними як засоби впливу на центральну нервову систему (наприклад, гіпнотичними, седативними, анагетичними та/або антиспазматичними, зокрема, використовуватися при лікуванні епілепсії).

Крім того, сполуки згідно з винаходом можна використовувати при лікуванні утрудненого дихання під час сну.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі корисні як анагетики, а тому корисні при лікуванні чи попередженні болю і їх можна використовувати при поліпшенні стану страждаючого від болю, зокрема, людини, пом'якшення цього болю. Отже, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можна використовувати як переважні анагетики при лікуванні такого гострого болю, як м'язо-скелетний, післяопераційний біль та біль при хірургії, такого хронічного болю, як при

хронічних запаленнях (наприклад, ревматоїдному артриті (RA) та остеоартриті (OA), невропатичного болю (наприклад, постгерпетичної невралгії (PHN), тригемінальної невралгії, асоційованих з діабетом невропатій та симпатично підтриманого болю) і асоційованого з раком та фіброміалгією болю. Сполуки формули (I) можна використовувати також при лікуванні чи попередженні болю при мігрені, головного болю при підвищеному тиску та мігрені, а також болю при функціональних кишкових розладах (наприклад, синдромі подразненого кишечника), несерцевому болю в грудях і при невиразковій диспепсії.

Крім того, при місцевому застосуванні сполуки згідно з винаходом виявляють анагетичну та антизапальну активність, а тому корисні при болю у різних хронічних запальних станах, як-то OA, RA, та таких невропатичних станах, як фіброміалгія та PHN.

Відповідно, згідно з винаходом запропоновано сполуки формули (I) чи їх фізіологічно прийнятні солі чи сольвати для використання в терапії, зокрема, при лікуванні людини чи тварин, що потерпають від стану, в якому бажано зниження концентрації вільних жирних кислот в плазмі чи зменшення серцевої частоти та провідності, через це терапія включає лікування ішемічної хвороби серця, хвороб периферійних судин та нападу, або коли суб'єкт потерпає від порушень центральної нервової системи, утрудненого дихання під час сну чи болю.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування людини чи тварини, що потерпають від стану, в якому бажано зниження концентрації вільних жирних кислот в плазмі чи зменшення серцевої частоти та провідності, або коли суб'єкт потерпає від ішемічної хвороби серця, хвороб периферійних судин та нападу, чи схильний до них, або коли суб'єкт потерпає від порушень центральної нервової системи, утрудненого дихання під час сну чи болю, спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули (I).

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано використання сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі або сольвату у виробництві медикаментів для лікування людини чи тварин, що потерпають від стану, в якому бажано зниження концентрації вільних жирних кислот в плазмі чи зменшення серцевої частоти та провідності, або коли суб'єкт потерпає від ішемічної хвороби серця, хвороб периферійних судин та нападу, чи схильний до них, або коли суб'єкт потерпає від порушень центральної нервової системи, утрудненого дихання під час сну чи болю.

З огляду на вищезазначене лікування ішемії, виявлено, що згідно з особливо неочікуваним аспектом винаходу вживання сполуки формули (I) не тільки до ішемії забезпечує захист проти інфаркту міокарду, але захист також забезпечується, якщо сполуку формули (I) вживають після випадку ішемії та перед реперфузією. Це означає, що спосіб згідно з винаходом застосовний не тільки коли ішемію очікують, наприклад, при хірургії на серці, але також у випадках несподіваної чи неочікуваної ішемії, наприклад, при серцевому нападі або нестабільній стенокардії.

Треба розуміти, що лікування включає гостре лікування чи профілактику, а також полегшення сталих симптомів.

Фармацевтична композиція включає як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват в комбінації з фармацевтично прийнятим ексципієнтом та/або носієм для використання в терапії, зокрема, для лікування людини чи тварин, що потерпають від стану, в якому бажано зниження концентрації вільних жирних кислот в плазмі чи зменшення серцевої частоти та провідності, або коли суб'єкт потерпає від ішемічної хвороби серця, хвороб периферійних судин та нападу, чи схильний до них, або коли суб'єкт потерпає від порушень центральної нервової системи, утрудненого дихання під час сну чи болю.

Згідно з винаходом запропоновано далі спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування щонайменше одної сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату з фармацевтично прийнятим носієм та/або ексципієнтом.

Композиції згідно з винаходом можна створити для місцевого, перорального, защічного, парентерального чи ректального призначення, або у формі, що придатна для застосування інгаляціями чи розпиленням. Кращим є пероральне застосування. Композиції можна адаптувати для подовженого вивільнення.

Для місцевого призначення фармацевтичну композицію можна застосовувати у формі трансдермального пластиру.

Таблетки та капсули для перорального призначення можуть містити звичайні ексципієнти, як-то зв'язуючі, наприклад, рослинний клей чи крохмаль, або полівінілпіролідон, наповнювачі, наприклад, лактозу, мікрокристалічну целюлозу чи кукурудзяний крохмаль, мастила, наприклад, стеарат магнію чи стеаринову кислоту, дезінтегратори, наприклад, картопляний крохмаль, натрій-крос-кармелозу чи крохмальний гліколят натрію, або змочувальні засоби, як-то лаурилсульфат натрію. Таблетки можна покривати добре відомими в рівні техніки способами. Рідкі пероральні препарати можуть мати форму, наприклад, водних чи олійних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів чи еліксирів, або бути сухими продуктами з відтворенням водою чи іншим придатним середовищем перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, як-то суспендувальні засоби, наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлозу, або карбоксиметилцелюлозу, емульгатори, наприклад, моноолеат сорбіту, неводні середовища (що можуть включати харчові олії), наприклад, пропіленгліколь чи етанол, а також консерванти, наприклад, метил- чи пропіл-п-гідрокибензоати чи сорбінову кислоту. Препарати можуть також містити буферувальні солі, ароматизатори барвники та підсолоджувачі (наприклад, маніт), за прийнятністю.

Для защічного призначення композиції можуть мати форму створених звичайними способами таблеток чи капсул.

Для парентерального призначення сполуки формули (I) можна сформувати для болюсних ін'єкцій чи безперервного вливання і представити у формі разових доз або в багатодозових упаковках з додаванням консервантів. Композиції можуть бути суспензіями, розчинами чи емульсіями у водному чи олійному середовищі і містити такі формувальні засоби, як суспендувальні, стабілізатори та/або диспергувальні засоби. Інакше, активний інгредієнт може бути порошком з відтворенням придатним середовищем, наприклад, вільною від пірогену водою, перед використанням.

Сполуки формули (I) можна сформувати також як супозиторії з вмістом, наприклад, звичайних основ, як-то масла какао чи інших гліцеридів.

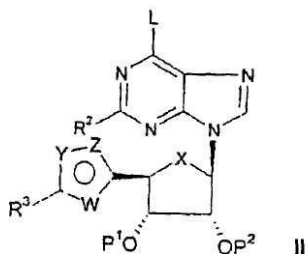
Запропоновані дози сполук згідно з винаходом для призначення людині (масою приблизно 70кг) складають від 1мг до 2г, переважно, 1-100мг активного інгредієнту на разову дозу, яку слід застосовувати, наприклад, до 4 разів на добу. Треба розуміти, що може бути необхідно робити звичайні зміни в дозах

залежно від віку та стану пацієнта. Дози залежатимуть також від шляху застосування.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано також використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату при виробництві ліків для лікування людини або тварини, що потерпає від стану, в якому є потреба в зменшенні концентрації вільних жирних кислот в плазмі, або зменшенні частоти пульсу та провідності, або тварини, що потерпає від ішемічного захворювання серця чи схильна до нього, захворювання периферійних судин (PVD) або нападу, або пацієнт, що потерпає порушення центральної нервової системи, утрудненого дихання під час сну чи болю.

Сполуки формули (I) та їх фізіологічно прийнятні солі або сольвати можна виготовити способом, що описано далі, вказаний спосіб складає подальший аспект винаходу. В наступному описі, групи  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначено для сполуки формули (I), якщо не встановлено інше.

Згідно з першим загальним способом А, сполуку формули (I) можна виготовити реакцією сполуки формули (II)



де L - відщеплювана група, як-то атом галогену (наприклад, хлор), або зв'язувальна група, що може бути приєднаною до твердофазної полімерної підкладки (наприклад, полістирольної смоли) і може, наприклад, бути  $-SO_2C_{1-4}$ алкіленом, а  $P^1$  та  $P^2$  - гідроген, лінійний чи розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл, або придатна протектувальна група (наприклад, ацетил або протектувальна група, де  $P^1$  та  $P^2$  разом утворюють алкілідінову групу), зі сполукою формули  $R^1NH_2$  або її сіллю в основних умовах. Замісник 4'-гетероциклу можна за потребою протектувати, дивися, наприклад, описані далі способи Bb та V.

Сполуки формули (II) можна використовувати для виготовлення сполуки формули (I) прямою реакцією з групою  $R^1NH_2$  у відсутність чи наявність розчинника, як-то спирт (наприклад, нижчий, як-то ізопропанол, трет-бутанол або 3-пентанол), етер (наприклад, тетрагідрофуран або діоксан), заміщений амід (наприклад, диметилформамід), галогенований вуглеводень (наприклад, хлороформ), ароматичний вуглеводень (наприклад, толуол), диметилсульфоксид (ДМСО) або ацетонітрил, переважно при підвищеній температурі (наприклад, до температури кипіння розчиннику), у присутності придатного поглинальника кислоти, наприклад, неорганічних основ, як-то натрію, цезію чи карбонату калію, або органічних основ, як-то триетиламін, діізопропілетиламін чи піридин, необов'язково у присутності паладієвого каталізатору (наприклад, ацетату паладію) та фосфіновий ліганд (наприклад, R-(+)-2,2-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил).

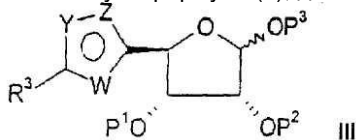
Коли щонайменше один з Y, Z та W - N, алкілювання необов'язково можна провести на атомі N в Y, Z або W на будь-якому прийнятному етапі синтезу, наприклад, дивися спосіб X, що описано нижче.

Ці реакції можуть передувати чи здійснюватися після, за прийнятністю, видалення *in situ* протектувальних груп  $P^1$  та  $P^2$ . Наприклад, коли  $P^1$  та  $P^2$  - ацетил, це можна зробити аміном, як-то аміаком або трет-бутиламіном в розчиннику, як-то метанол, або коли  $P^1$  та  $P^2$  - алкілідін, кислим гідролізом, наприклад, трифлуороцтовою кислотою (TFA). Інтерконверсію протектувальних груп  $P^1$  та  $P^2$  можна здійснити на будь-якому етапі при виготовленні сполук формули (II), наприклад, коли  $P^1$  та  $P^2$  - ацетил, сполуки формули (II) можна виготовити зі сполук, де  $P^1$  та  $P^2$  разом - алкілідінова протектувальна група каталізованим кислотою видаленням алкілідінової протектувальної групи, наприклад, гідрогенхлоридом у метанолі, а потім ацилюванням *in situ*, наприклад оцтовим ангідридом у присутності основи, як-то піридин, в розчиннику, як-то дихлорметан.

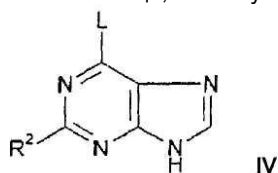
Інакше, інтерконверсію протектувальних груп  $P^1$  та  $P^2$  можна здійснити на будь-якому етапі при виготовленні сполук формули (II).

Фахівцям ясно, що при виготовленні сполук формули (II) або (I) 4'-гетероцикл можна створити на будь-якому етапі. Наприклад, гетероцикли можна виготовити з карбонової кислоти або ацетилену, як вихідних матеріалів, перед додаванням пуринового кільця (дивися схеми 1, 1a та 2) або гетероцикли можна створити після додавання пуринового кільця (дивися схеми 3, 4 та 5 і спосіб W).

Сполуки формули (II), де  $X=O$  можна виготовити реакцією сполуки формули (III)



де  $P^3$  - придатна протектувальна група, наприклад ацетил, або замісник, як-то  $C_{1-3}$ алкіл, а  $P^1$ ,  $P^2$  та  $R^3$  визначено вище, зі сполукою формули (IV)



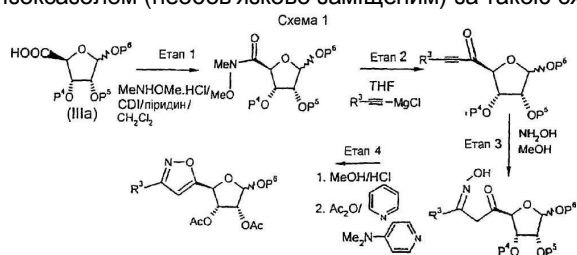
де L та  $R^2$  визначено вище.

Реакцію проводять звичайно у придатному розчиннику, як-то ацетонітрил, у присутності засобу силілування, як-то триметилсилілтрифлуорметансульфонату, основи, як-то діазадицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU). Альтернативно, сполуку формули (IV) можна спершу силілувати придатним засобом силілування, наприклад, гексаметилдисилазаном, а потім реакцією силілованих інтермедіатів зі сполукою формули (III) та придатною Л'юїсівською кислотою, наприклад, триметилсилілтрифлуорметансульфоном у придатному розчиннику, як-то ацетонітрил.

Сполуки формули (IV) відомі в рівні техніки або їх можна виготовити з відомих сполук, використовуючи аналогічні використовуваним для виготовлення відомих сполук формули (IV) способи.

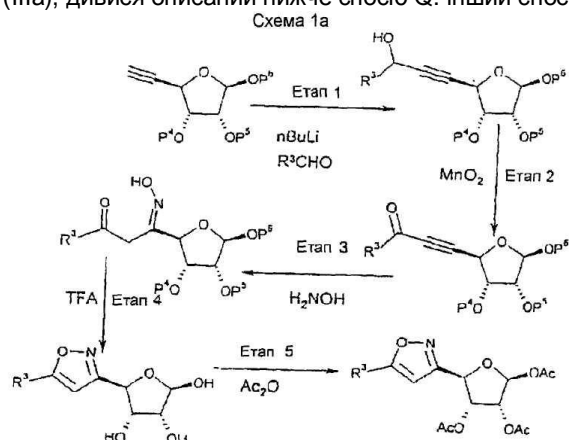
Як описано вище, сполуки формули (III) можна виготовити з альтернативних протектованих сполук заміною альтернативних протектувальних груп  $P^1$  та  $P^2$  іншими групами  $P^1$  та  $P^2$ . Це означає заміну одної протектувальної групи на іншу, що фахівці повинні розуміти. Сполуки формули (III) можна виготовити наприклад таким синтезом:

сполуки формули (III) можна виготовити, наприклад, коли гетероцикл, що позначений W, Y та Z, є ізоксазолом (необов'язково заміщеним) за такою схемою реакцій.



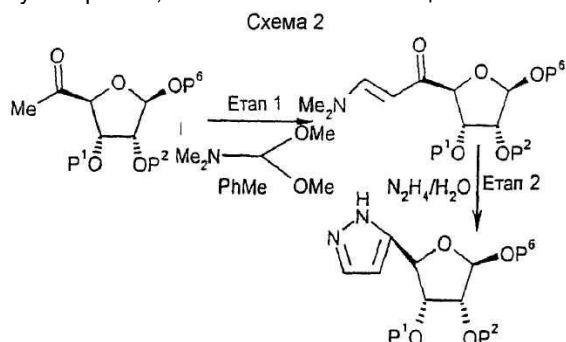
Загальні умови етапів 1-4 відомі фахівцям. Треба також розуміти, що представлені схемою 1 реагенти та умови надано як приклади і для досягнення таких хімічних перетворень фахівцям відомі інші реагенти та умови.  $P^4$  та  $P^5$  разом представляють разом алкіліденову протектувальну групу,  $P^6$  -  $C_{1-4}$ алкіл, а  $R^3$  визначено вище.

Хоча схема 1 показує виготовлення сполук формули (III), де гетероциклічним угрупованням є ізоксазол, фахівцям треба розуміти, що можна застосовувати інші стандартні способи створення сполук формули (III) з іншими гетероциклами з карбонових кислот, що є вихідними матеріалами, як-то, наприклад, сполуки формули (IIIa), дивися описаний нижче спосіб Q. інший спосіб виготовлення сполук формули (III) показано схемою 1a.



Загальні умови етапів 1-5 на схемі 1a відомі фахівцям.  $P^4$ ,  $P^5$ ,  $P^6$  та  $R^3$  визначено вище.

Схема 2 представляє спосіб виготовлення сполук формули (III), в яких Y - N, Z -NH, W CH, а  $R^3=H$ , та їх таутомерів.  $P^1$ ,  $P^2$  та  $P^6$  визначено вище.



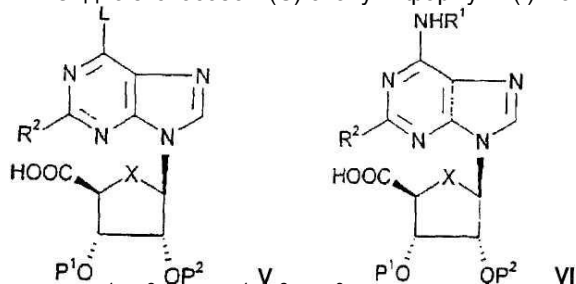
Подальший спосіб (B) включає перетворення сполуки формули (I) у відмінну сполуку формули (I) модифікацією  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$ .

Усі сполуки формули (III) є новими інтермедіатами і створюють подальший аспект винаходу.

Сполуки формули  $R^1NH_2$  відомі, або їх можна виготовити з відомих сполук звичайними способами.

Окремі оптичні ізомери сполуки формули (I) можна отримати звичайними способами, наприклад, синтезом з прийнятного асиметричного вихідного матеріалу будь-яким з наведених тут способів, або за прийнятністю, розділенням суміші ізомерів сполуки формули (I) звичайними засобами, наприклад, фракційною кристалізацією чи хроматографією.

Згідно зі способом (C) сполуки формули (I) можна виготовити зі сполук формул (V) чи (VI):

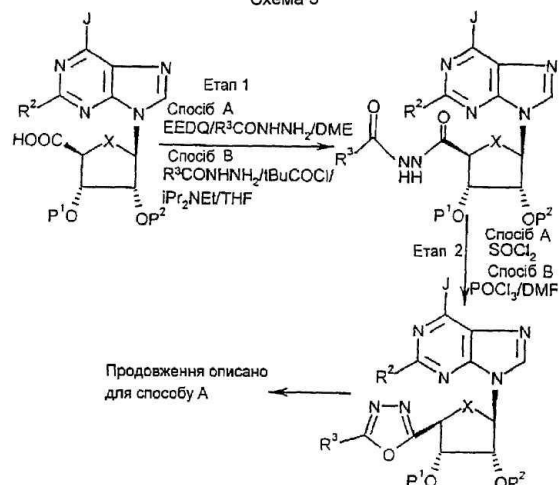


Сполуки формули (VI) можна також виготовити зі сполук формули (V) способом, що аналогічний описаному раніше способу (A).

Синтез сполук формули (I) з відповідних кислот (V) чи (VI) відомий фахівцям і його здійснюють звичайні способи синтезу.

Як приклад, коли у формулі I  $W=O$ ,  $Y=N$ , а  $Z=N$ , що означає 1,3,4-оксадіазол, синтез відбувається згідно зі схемою реакцій 3. J - вищезазначена відщеплювана група L, або група  $NHR$ .  $R^2$ , X,  $P^1$  та  $P^2$  визначено вище.

Схема 3

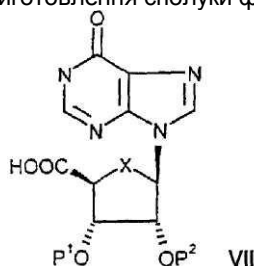


Сполуки формули (I), де  $Z=O$ ,  $Y=N$  та  $W=N$  (що означає 1,2,4-оксадіазол) можна виготовити зі сполук формули (V) або (VI) першим способом, що включає активацію карбоксильної групи в сполуці формули (V) або (VI), з наступною реакцією з амідоксимом формули  $HO-N=C(R^3)NH_2$  в розчиннику, як-то тетрагідрофуран або хлороформ, у присутності основи, як-то піридин або діізопропілетиламін, з наступною циклізацією при температурі 20-150°C в розчиннику, як-то толуол, тетрагідрофуран (ТГФ) або хлороформ (дивися схему 4). Способи активації карбоксильної групи включають реакцію з хлорангідридом, як-то півалоїлхлорид, або ангідридом кислоти у присутності основи, як-то третинний амін, наприклад діізопропілетиламін, або тіонілхлоридом у диметилформаміді (ДМФ). Використовувані в хімії пептидів засоби активації, як-то 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрокінолін (EEDQ), або 1-гідроксibenзотриазол та гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодііміду, можна використовувати також. Протектувальні групи гідроксилу можна видалити в умовах, що відомі фахівцям. Наприклад, ацетонідну можна видалити обробкою такою кислотою (при температурі 0°C-150°C), як придатна при 0-20°C трифлуороцтова кислота або придатна при 50-150°C оцтова кислота. На схемі 4  $R^2$ ,  $R^3$ , X, J,  $P^1$  та  $P^2$  та визначено вище.

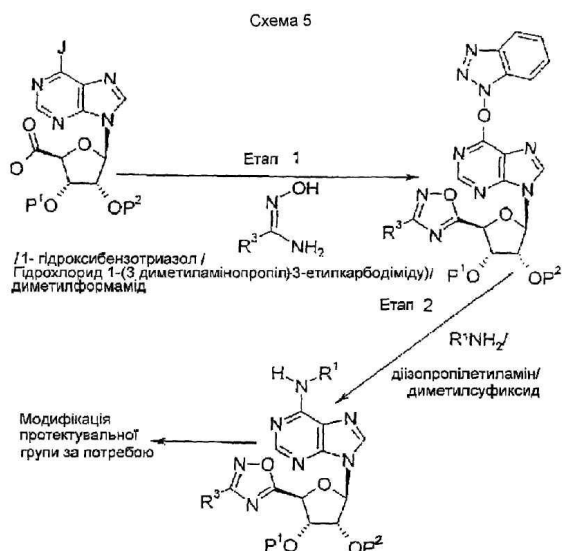
Схема 4



Альтернативно, сполуку формули (II) можна виготовити зі сполуки формули (VII), дивися, наприклад, спосіб U, як описано нижче. Фахівцям ясно, що аналогічні способу U способи можливо використовувати для виготовлення сполуки формули (I) з іншими 4'-гетероциклами, дивися, наприклад, спосіб M, як описано нижче.



Згідно з загальним способом D, сполуку формули (I) можна виготовити зі сполуки формули (V), як показано на схемі 5, з наступним видаленням протектувальних груп  $P^1$  та  $P^2$  як описано для способу A. Фахівцям ясно, що аналогічні показаним на схемі 5 способи можливо використовувати для виготовлення сполуки формули (I) з іншими 4'-гетероциклами, використовуючи альтернативний синтез гетероциклу. На схемі 5,  $R^1$ ,  $R^3$ , J,  $P^1$  та  $P^2$  визначено вище.



Далі винахід ілюстровано необмежуваними інтермедіатами та прикладами.

Деталі експерименту надано нижче для способів A-Z, Bb та Cc, дані для інших прикладів аналогічні наданим в таблиці 1. Стандартні умови ВЕРХ такі:

Колонка, умови та елюент стандартної автоматизованої препаративної ВЕРХ

Автоматизовану препаративну вискооефективну рідинну хроматографію (автопреп. ВЕРХ) проводили на колонці Supelco ABZ+5m 100mmx22mm, примусова тяга, елюючи сумішшю розчинників, що складається з i) 0,1% мурашиної кислоти у воді та ii) 0,05% мурашиної кислоти у ацетонітрилі, елюент позначено процентом ii) в суміші розчинників, при швидкості потоку 4мл/хвил. Якщо не сказано інше, елюент застосовано з градієнтом 0-95% (ii) протягом 18,5 хвилин.

Система LC/MS

Використано 4 різних системи рідинної хроматографії з мас-спектроскопією:

Система А

В цій системі використано колонку ABZ+PLUS 3,3смх4,6мм, примусова тяга, елюючи розчинником: А - 0,1% за об'ємом мурашиної кислоти + 0,077% за масою/об'ємом ацетату амонію у воді та В - 95:5 ацетонітрил:вода + 0,05% за об'ємом мурашиної кислоти, при швидкості потоку 1мл/хвил. Використано такий градієнтний протокол: 100% А протягом 0,7хвил., А+В, градієнтний профіль 0-100% В протягом 3,5хвил., витримка при 100% В протягом 3,5хвил., повернення до 100% А протягом 0,3хвил.

Система В

В цій системі використано колонку ABZ+PLUS 3,3смх2,0мм, примусова тяга, елюючи розчинником: А - 0,1% за об'ємом мурашиної кислоти + 0,077% за масою/об'ємом ацетату амонію у воді та В - 95:5 ацетонітрил:вода + 0,05% за об'ємом мурашиної кислоти, при швидкості потоку 0,8мл/хвил. Використано такий градієнтний протокол: А+В, градієнтний профіль 0-100% В протягом 3,5хвил., витримка при 100% В протягом 1,5хвил., повернення до 100% А протягом 0,5хвил.

Система С

В цій системі використано колонку ABZ+PLUS 3,3смх4,6мм, примусова тяга, елюючи розчинником: А - 0,1% за об'ємом мурашиної кислоти + 0,077% за масою/об'ємом ацетату амонію у воді та В - 95% ацетонітрил:вода + 0,05% за об'ємом мурашиної кислоти, при швидкості потоку 3мл/хвил. Використано такий градієнтний протокол: 100% А протягом 0,7хвил., А+В, градієнтний профіль 0-100% В протягом 3,7хвил., витримка при 100% В протягом 0,9хвил., повернення до 100% А протягом 0,2хвил.

Система D

В цій системі використано колонку ABZ+PLUS 3,3смх4,6мм, примусова тяга, елюючи розчинником: А - 0,1% за об'ємом мурашиної кислоти у воді та В - 95% ацетонітрил:вода + 0,07% за об'ємом мурашиної кислоти, при швидкості потоку 1,5мл/хвил. Використано такий градієнтний протокол: 100% А протягом 0,2хвил., А+В, градієнтний профіль 0-100% В протягом 3,3хвил., витримка при 100% В протягом 1хвил., повернення до 100% А протягом 0,2хвил.

Усі системи LC/MS мали мікромасовий "платформ" спектрометр з іонізацією електророзпиленням, переключенням позитивних та негативних іонів, відносні маси 80-1000.

Флеш-хроматографію проводили силікагелі (Merck 9385) або на попередньо заповнених силікагелем патронах (Biotage).

Усі температури в °C.

Таблиця прикладів

Таблиця 1

Приклади

№	Назва	Деталі експерименту (виноска 1)	Результати аналізу
1	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2R-гідроксициклопент-(R)-іламіно)-пурин-9-іл]-5-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	ТШХ SiO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH: 880NH <sub>3</sub> 90:10:1 ) R <sub>f</sub> =0,39 Мікроаналіз знайдено: C, 52,9, H, 5,9, N, 22,7. C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> розр. C, 52,9, H, 5,8, N, 22,7.
2	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-	Аналогічний способу А спосіб	ТШХ SiO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH: 880NH <sub>3</sub> 94:6:1) R <sub>f</sub> =0,10 Мікроаналіз знайдено: C, 57,1, H, 5,3, N, 21,0.

	тетрагідрофуран-3,4-діол		C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> розр. С, 57,2, Н, 5,3, N, 21,2.
3	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб А)	Дивися нижче (спосіб А).
4	Етиловий естер 4-[9-[5R-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3R,4S-дигідрокси-тетрагідрофуран-2R-іл]-9Н- пурин-6-іламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> 2,55хвил. Мас-спектр m/z 517 [МН <sup>+</sup> ].
5	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(2S-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідро-фуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> 2,35хвил. Мас-спектр m/z 446 [МН <sup>+</sup> ].
6	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> 2,24хвил. Мас-спектр m/z 432 [МН <sup>+</sup> ].
7	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> 2,61хвил. Мас-спектр m/z 430 [МН <sup>+</sup> ].
8	Форміат (2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[2-хлор-6-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діолу	Дивися нижче (спосіб В)	Дивись нижче (спосіб В).
9	Форміат (2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-(2-хлор-6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діолу	Аналогічний способу В спосіб	LC/MS (Система А) R <sub>F</sub> 4,35хвил. Мас-спектр m/z 464 [МН <sup>+</sup> ].
10	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопропіл-1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(23-гідрокси-циклопент-(3)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> 2,32хвил. Мас-спектр m/z 430 [МН <sup>+</sup> ].
11	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-(5-циклопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> 2,44хвил. Мас-спектр m/z 414 [МН <sup>+</sup> ].
12	Етиловий естер 4-[9-[5S-(5-циклопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-м)-3R,4S-дигідрокси-тетрагідрофуран-2R-іл]-9Н-пурин-6-іламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> 2,57хвил. Мас-спектр m/z 501 [МН <sup>+</sup> ].
13	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-(5-циклопентил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> 2,74хвил. Мас-спектр m/z 442 [МН <sup>+</sup> ].
14	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(4-хлор-2-флуор-феніламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> 2,99хвил. Мас-спектр m/z 490 [МН <sup>+</sup> ].
15	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивись нижче (спосіб С)	Дивись нижче (спосіб С).
16	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-оксазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб D)	Дивись нижче (спосіб D).
17	(2S,3S,4R,5R)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-(5-циклопропіл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб Е)	Дивись нижче (спосіб Е).
18	Трифлуорацетат (2R,3R,4S,5R)-2-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-5-(5-метил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивись нижче (спосіб F)	Дивись нижче (спосіб F).
19	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-23-пдрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідро-фуран-3,4-діол	Дивись нижче (спосіб G)	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> 2,37хвил. Мас-спектр m/z 430 [МН <sup>+</sup> ].

20	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	TШХ SiO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :етилацетат: 880NH <sub>3</sub> ) 100:8:1 R <sub>f</sub> =0,5 Мікроаналіз знайдено: C.54,8, H, 4,9, N,20. Розр. C, 55,3, H, 5,3, N. 19,6.
21	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(28-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідро-фуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 2,57хвил. Мас-спектр m/z 446 [MH <sup>+</sup> ].
22	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 2,39хвил. Мас-спектр m/z 430 [MH <sup>+</sup> ].
23	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-5-(3-тіазол-5-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 2,29хвил. Мас-спектр m/z 473 [MH <sup>+</sup> ].
24	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	<sup>1</sup> HЯМРδ5 (ДМСО) 8,42 (1H,s,CH). 8,20 (1H,brs,CH), 7,82 (1H,brd,NH), 6,18 OH,d,CH), 6,02 (1H,brd,OH), 5,90 (1H,brd,OH), 5,22 (1H,d,CH), 4,38 (1H,brs,CH). 3,94 (2H,brd,2xCH екватор.), 3,42 (2H,t,2xCH аксіал.), 2,40 (3H,s,CH <sub>3</sub> ). 1,90-1,60 (1H,2xm,2xCH <sub>2</sub> ). Мікроаналіз знайдено: C, 50,6, H, 5,2, N, 24,3. Розр. C, 50,6, H, 5,25, N, 24,3.
25	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3-флуор-4-гідрокси-феніламіно)-пурин-9-іл]-5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,53 хвил. Мас-спектр m/z 430[MH <sup>+</sup> ].
26	Етиловий естер 4-[9-[5R-(5-трет-бутил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-3R,4S-дигідрокси-тетрагідрофуран-2R-іл]-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти	Дивись нижче (спосіб Н)	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 2,76хил. Мас-спектр m/z 517[MH <sup>+</sup> ].
27	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-5-[6-(25-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб І)	Дивися нижче (спосіб І)
28	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб І)	Дивися нижче (спосіб І).
29	(2R,3R,4S,5R)-2-(2H-піразол-3-і л)-5-(6-тетрагідропіран-4-іламіно-пурин-9-іл)- тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб J)	Дивися нижче (спосіб J).
30	(2R,3R,4S,5R)-2-(5-трет-бутил-2H-піразол-3-іл)-5-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб К)	Дивися нижче (спосіб К).
31	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1S-гідроксиметил-2-феніл-етилламіно)-2-метокси-пурин-9-іл]-5-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб L)	Дивися нижче (спосіб L).
32	(1S,2R,3S,5R)-3-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[2S-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-циклопентан-1,2-діол	Дивися нижче (спосіб М)	Дивися нижче (спосіб М)
33	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(трет-бутиламіно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,91хвил. Мас-спектр m/z402[MH <sup>+</sup> ].
34	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[6-(ізопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,54хвил. Мас-спектр m/z 388[MH <sup>+</sup> ].
35	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1R,2R)-2-гідроксициклопентил]аміно)-9H-пурин-9-іл)-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,32хвил. Мас-спектр m/z 404 [MH <sup>+</sup> ] <sup>Л</sup> .
36	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,54хвил. Мас-спектр m/z 420 [MH <sup>+</sup> ] <sup>Л</sup> .

37	Етил 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл}аміно)піперидин-1-карбоксилат	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,56хвил. Мас-спектр m/z475MH <sup>+</sup> 3.
38	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(ізобутиламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,51хвил. Мас-спектр m/z 376 [MH <sup>+</sup> ].
39	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,47хвил. Мас-спектр m/z 388 [MH <sup>+</sup> ]
40	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[(циклопропілметил)аміно]-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,41хвил. Мас-спектр m/z 374 [MH <sup>+</sup> ].
41	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,17хвил. Мас-спектр m/z 360 [MH <sup>+</sup> ].
42	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,71хвил. Мас-спектр A77/Z414[MH <sup>+</sup> ].
43	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-дифлуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,75хвил. Мас-спектр m/z 432 [MH <sup>+</sup> ].
44	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-[(циклопропілметил)аміно]-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу N спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,77хвил. Мас-спектр m/z 416 [MH <sup>+</sup> ].
45	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(ізобутиламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб N)	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,88хвил. Мас-спектр m/z 418 [MH <sup>+</sup> ].
46	2-[(94(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-метилетансульфонамід	аналогічний способу N спосіб	LC/ MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,54хвил. Мас-спектр m/z 483 [MH <sup>+</sup> ].
47	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-[(1,1-діоксидотетрагід ро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу N спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,51хвил. Мас-спектр m/z494[Mt-T].
48	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу 0 спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,20 хвил. Мас-спектр m/z490[MH <sup>+</sup> ].
49	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(2,4-дифлуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб 0)	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,03хвил. Мас-спектр m/z474[MH <sup>+</sup> ].
50	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(3,4-дифлуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу 0 спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,32хвил. Мас-спектр m/z 474[MH <sup>+</sup> ].
51	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу N спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,39хвил. Мас-спектр m/z 388 [MH <sup>+</sup> ].
52	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(ізобутиламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу N спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,74хвил. Мас-спектр m/z 404 [MH <sup>+</sup> ].
53	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[(циклопропілметил)аміно]-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл 1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу N спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,65хвил. Мас-спектр m/z 402 [MH <sup>+</sup> ].
54	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-	Аналогічний способу N спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,58хвил. Мас-спектр m/z 469 [MH <sup>+</sup> ].

	6-іл)аміно)-N-метилетансульфонамід		
55	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-дифлуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу 0 спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,96хвил. Мас-спектр m/z 460 [MH <sup>+</sup> ].
56	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-дифлуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу 0 спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,20хвил. Мас-спектр m/z 460 [MH <sup>+</sup> ].
57	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-флуор-2-метиланіліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу 0 спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,05хвил. Мас-спектр <sup>A</sup> /z456[MH <sup>+</sup> ].
58	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(диметиламіно)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу G спосіб	ТШХ SiO <sub>2</sub> (Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> :етилацетат:880 NH <sub>3</sub> 95:5:0,5) R <sub>F</sub> =0,2 Мікроаналіз знайд. С, 49,75, Н, 5,90, N, 25,2. розр. С 49,5, Н, 5,65, N, 25,6
59	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[rel-(1S,2R,4R)-дицикло[2,2,1]гепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система B) R <sub>F</sub> 2,81хвил. Мас-спектр m/z440[MH <sup>+</sup> ].
60	Етил 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-3,4-дигідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система B) R <sub>F</sub> 2,57хвил. Мас-спектр m/z 501 [MH <sup>+</sup> ].
61	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(ізопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система B) R <sub>F</sub> 2,69хвил. Мас-спектр m/z 404[MH <sup>+</sup> ].
62	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-{4хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система B) R <sub>F</sub> 3,05хвил. Мас-спектр m/z 474[MH <sup>+</sup> ].
63	Етил 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система B) R <sub>F</sub> 2,73хвил. Мас-спектр m/z 503 [MH <sup>+</sup> ].
64	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[rel-(1S,2R,4R)-дицикло[2,2,1]гепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл]-5-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система A) R <sub>F</sub> 4,27хвил.. Мас-спектр m/z 442 [MH <sup>+</sup> ].
65	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-3,4-дигідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно)-N-метилетансульфонамід	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система B) R <sub>F</sub> 2,33хвил. Мас-спектр m/z 467[MH <sup>+</sup> ].
66	Форміат (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(1-етил-пропіламіно)-пурин-9-іл]-5-(3-пропіл-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діолу	аналогічний способу L спосіб	LC/MS (Система A) R <sub>F</sub> 4,68хвил. Мас-спектр m/z 451 [MH <sup>+</sup> ]
67	(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]-5-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу F спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,01хвил. Мас-спектр m/z 489 [MH <sup>+</sup> ].
68	(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(5-іспропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу F спосіб	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,89хвил. Мас-спектр m/z 475 [MH <sup>+</sup> ].
69	2-({9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-N-метилетансульфонамід	Аналогічний способу G спосіб	Аналіз: знайдено % C:40,93, Н: 4,72 N, 24,89 Розрах. % C:40,9,Н:4,63.N:25,24 M/Z [M+H] 441.
70	(2R,3R,4S,5S)-246-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-9H-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу D спосіб	M/Z[M+H] 417.
71	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-(6-(((1R)-1-метил-2-фенілетил)аміно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу G спосіб	Аналіз: C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> знайдено %C:56,41,Н: 5,32 N: 21,78 Розрах. %: 56,49, Н:5,42,N:21,96.

72	72 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-5-[6-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу D спосіб	Аналіз: C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> знайдено % C:54,5, H: 6,0 N: 18,8 Розрах. % C:55,8,H:6,1,N:19,5M/Z [M+H] 432.
73	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-5-[6-(3-флуор-4-гідроксианіліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу D спосіб	Аналіз: C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>5</sub> знайдено % C:53,6, H: 4,65 N: 18,1 Розрах. % C:53,2,H:4,5,N:18,6M/Z [M+H] 443.
74	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу D спосіб	M/Z[M+H] 413.
75	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3-оксазо(-2-іл)-5-(6-[(1S,2R)-2-флуорциклопентил]аміно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол		M/Z [M+H] 419
76	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу D спосіб Дивися нижче (спосіб P) для синтезу інтермедіату.	Rf=0,18 (дихлорметан:етанол:8 80аміак 100:10:1) M/Z [M+H] 413.
77	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система А) R <sub>f</sub> 2,53хвил. Мас-спектр m/z 446 [MH <sup>+</sup> ].
78	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[rel-(1S,2R,4R)-дицикло[2,2,1]гепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(трет-бутил)-і,2,4-оксадіазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система А) R <sub>f</sub> 3,03хвил.Мас-спектор m/z 456 [MH <sup>+</sup> ].
79	Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-піперидин-1-карбоксилат	аналогічний способу G спосіб	LC/MS (Система А) R <sub>f</sub> 2,77хвил. Мас-спектр m/z 4517 [MH <sup>+</sup> ].
80	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-І <sup>Λ</sup> -метилетансульфонамід	Аналогічний способу І спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 3,76хвил.Мас-спектр m/z 482 [MH <sup>+</sup> ].
81	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[(1S,2S)-2-флуор-циклопентил]аміно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу І спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 4,20хвил. Мас-спектр m/z 447 [MH <sup>+</sup> ].
82	Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-піперидин-1-карбоксилат	Аналогічний способу І спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 4,06хвил.Мас-спектр m/z 516 [MH <sup>+</sup> ].
83	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-(циклопентиламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу І спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> 4,18хвил. Мас-спектр m/z429 [MH <sup>+</sup> ].
84	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-N,N-диметилетансульфонамід	Дивися нижче (спосіб Q).	Мас-спектр m/z [MH <sup>+</sup> ]=468.
85	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-N-метилетансульфонамід	Аналогічний способу Q спосіб.	Мас-спектр m/z [MH <sup>+</sup> ]=454.
86	Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу Q.	Мас-спектр m/z [MH <sup>+</sup> ]=488.
87	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-9H-пурин-9-іл]-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Q.	Мас-спектр m/z [MH <sup>+</sup> ]=407.
88	[2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-дифлуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-	Аналогічно способу Q.	Мас-спектр m/z [MH <sup>+</sup> ]=445.

	(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол		
89	[2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-5-(6-(((1S,2S)-2-гідроксициклопентил)аміно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Q.	Мас-спектр m/z $[MH^+]$ =417.
90	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-5-(6-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Q	Мас-спектр m/z $[MH^+]$ =403.
91	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-(((1R)-2-метокси-1-метилетил)аміно)-9H-пурин-9-іл)-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу спосіб	Мікроаналіз знайдено: C.46,7, H.5,3, N,23,6. розр. C: C.46,9, H. 5,7, N,23,95.
92	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб R).	ТШХ SiO <sub>2</sub> (етилацетагметанол 19:1) R <sub>f</sub> =0,30 ЯМР (ДМСО) 8,43 (1H,s,CH),8,20 (1H,br,s,CH),7,79(1H,br.d,NH), 6,45 (2H, v.br,s,2x OH), 6,16 (1H,d,CH), 5,24 (1H,d,CH),4,89 (1H.CH), 4,73 dH,t,CH), 4,58 (1H,br,m,CH), 2,42 (3H,s,Me), 2,10-1,50 (8H,m,4xCH <sub>2</sub> ).
93	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-(((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)аміно)-9H-пурин-9-іл)-5-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	ТШХ SiO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH:88ONH <sub>3</sub> 92:8:0,3) R <sub>f</sub> =0,14 Мікроаналіз знайдено: C,55,7, H.5,1, N,20,5. C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> розр. C: C,55,7, H.5,1, N,20,7.
94	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,5S,6R)-дицикло[3,2,0]гепт-6-іламіно]-9H-пурин-9-іл}-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу G спосіб	Мікроаналіз знайдено: C.54,2, H.5,7, N,22,65. C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·0,5MeOH розр. C: C.54,5, H, 5,9, N,22,8.
95	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,2S,4R)-дицикло[2,2,1]гепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл}-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу G спосіб	Мікроаналіз знайдено: C,54,4, H.5,7, N,23,1. C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·0,4 H <sub>2</sub> O розр. C: C,54,25, H. 5,7, N,23,3.
96	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,2R,4R)-дицикло[2,2,1]лепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл}-5-[5-(трет-бутил)-і,3,4-оксадіазол-2-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =3,18хвил. Мас-спектр m/z 544 $[MH^+]$ .
97	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,2R,4R)-дицикло[2,2,1]гепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл}-5-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =2,66хвил. Мас-спектр m/z 442 $[MH^+]$ .
98	Етил 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(5-ізопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл}аміно)піперидин-1-карбоксилат	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =2,47хвил. Мас-спектр m/z 503 $[MH^+]$ .
99	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно]-N-метилетансульфонамід	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =2,32хвил. Мас-спектр m/z 483 $[MH^+]$ .
100	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-(6-(((1 R,2R)-2-флуорциклопентил)аміно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічний способу А спосіб	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =2,63хвил. Мас-спектр m/z 448 $[MH^+]$ .
101	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу G	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =2,53хвил. Мас-спектр m/z 446 $[MH^+]$ .
102	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,2R,4R)-дицикло[2,2,1]гепт-2-іламіно]-9H-пурин-9-іл}-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу G	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =3,03хвил. Мас-спектр m/z 456 $[MH^+]$ .
103	Етил 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу G	LC/MS (Система В) R <sub>f</sub> =2,77хвил. Мас-спектр m/z517 $[MH^+]$ .
104	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-	Аналогічно способу I	LC/MS (Система А) R <sub>f</sub> =3,76хвил. Мас-спектр m/z 482 $[MH^+]$ .

	дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-метилетансульфонамід		
105	(2b,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[(1S,2S)-2-флуорциклопентил]аміно)-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I	LC/MS (Система А) R <sub>F</sub> =4,20хвил. Мас-спектр m/z 447[MH <sup>+</sup> ].
106	етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу I	LC/MS (Система А) R <sub>F</sub> =4,06хвил. Мас-спектр m/z 516 [MH <sup>+</sup> ].
107	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-циклопентиламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I	LC/MS (Система А) R <sub>F</sub> =4,18хвил. Мас-спектр m/z 429 [MH <sup>+</sup> ].
108	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-(6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =2,28хвил. Мас-спектр m/z 430[MH <sup>+</sup> ].
109	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-(6-[(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно)-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =2,59хвил. Мас-спектр m/z 458 [MH <sup>+</sup> ].
110	Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно)-піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =2,82хвил. Мас-спектр m/z 529 [MH <sup>+</sup> ].
111	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-(6-[(1R,2R)-2-флуорциклопентил]аміно)-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> = 2,93 хвил. Мас-спектр m/z 460 [MH <sup>+</sup> ]
112	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-циклопропіл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> =2,84хвил. Мас-спектр m/z 474 [MH <sup>+</sup> ].
113	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-циклопентил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система В) R <sub>F</sub> =3,05хвил. Мас-спектр m/z 502 [MH <sup>+</sup> ]
114	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А і	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =2,88хвил. Мас-спектр m/z 456 [MH <sup>+</sup> ]
115	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(2,3-дифлуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =2,96хвил. Мас-спектр m/z 481 [MH <sup>+</sup> ].
116	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =3,05хвил. Мас-спектр m/z 490 [MH <sup>+</sup> ]
117	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(4-флуор-2-метиланіліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система D) R <sub>F</sub> =2,86хвил. Мас-спектр m/z 470 [MH <sup>+</sup> ].
118	Форміат (2R,3R,4S,5R)-2-[2-хлор-6-[(1-етилпропіл)аміно]-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Дивися нижче (спосіб S)	LC/MS (Система С)-R <sub>F</sub> хвил. Мас-спектр m/z 437 [MH <sup>+</sup> ].
119	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-[(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I (останні 2 етапи у зворотному порядку)	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> =2,61 вил. Мас-спектр m/z 493 [MH <sup>+</sup> ].
120	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I (останні 2 етапи у зворотному порядку)	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> =3,29хвил. Мас-спектр m/z 489/491 [MH <sup>+</sup> ].
121	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-(4-флуор-2-метиланіліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I (останні 2 етапи у зворотному порядку)	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> =3,09хвил. Мас-спектр m/z 469 [MH <sup>+</sup> ].

	іл]тетрапдрофуран-3,4-діол	етапи у зворотному порядку)	
122	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-(2-хлораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу 1 (останні 2 етапи у зворотному порядку)	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> =3,25хвил. Мас-спектр m/z471/473 [MH <sup>+</sup> ].
123	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід	Аналогічно способу Т	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,52хвил. Мас-спектр m/z 497 [MH <sup>+</sup> ]
124	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[64[2-(етилсульфоніл)етил]-аміно]-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,45хвил. Мас-спектр m/z 482 [MH <sup>+</sup> ].
125	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-([2-(бутилсульфоніл)етил]аміно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,6хвил. Мас-спектр m/z510[MH <sup>+</sup> ].
126	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл)-9H-пурин-6-т)аміно]-N-(3-метилфент)-етансульфонамід	Аналогічно способу А	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,79хвил. Мас-спектр m/z 559 [MH <sup>+</sup> ].
127	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-N-метилетансульфонамід	Спосіб V	Мас-спектр m/z 440 [MH <sup>+</sup> ]. ТШХ SiO <sub>2</sub> (дихлорметан:етанол:аміак 50:8:1 )R <sub>f</sub> 0,21.
128	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)-аміно]-N-енілетансульфонамід	Аналогічно способу А	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,7хвил. Мас-спектр m/z 545 [MH <sup>+</sup> ].
129	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу G	Аналіз: знайдено (%): C 49,5, H 5,4, N21,9. Розрах. для C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> ·1,2H <sub>2</sub> O C 49,3, H 5,8, N22,3.
130	Трифлуорацетат(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(цикло-пентиламіно)-9H-пурин 9-іл]-5-(1,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діолу	Спосіб X	Аналіз: знайдено (%): C 44,4, H 4,8, N 20,4. Розрах. для C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> ·CF <sub>3</sub> COOH·1,5H <sub>2</sub> O C 44,4, H 5,2, N 20,7.
131	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-тил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-[6-(ізопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	з інтермедіату 17, аналогічно способу C	Аналіз: знайдено (%): C 50,0, H 5,7, N 24,7. Розрах. для C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·0,1 H <sub>2</sub> O C50,1, H5,6, N25,4. ТШХ SiO <sub>2</sub> (дихлорметан:метанол:аміак 94:6:1) R <sub>f</sub> 0,21.
132	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно)-9H-пурин-9-іл)-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	Аналіз: знайдено (%): C 48,9, H 5,4, N21,8, C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> ·0,9 H <sub>2</sub> O·0,4EtOAc розр. C 49,1 ,H5,8, N21,6. ТШХ SiO <sub>2</sub> етилацетат:метанол 7:1) R <sub>f</sub> 0,45.
133	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу G	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,91хвил. Мас-спектр m/z448 [MH <sup>+</sup> ].
134	Форміат (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-((1-етилпропіл)аміно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу(2:1)	Аналогічно способам B та R	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> <3,22хвил. Мас-спектр m/z 450 [MH <sup>+</sup> ].
135	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-5-[6-(тетра-гідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/ MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,46хвил. Мас-спектр m/z 417[MH <sup>+</sup> ].
136	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-5-(6-[(18,28)-2-гідроксициклопентил]аміно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідро-фуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,51хвил. Мас-спектр m/z 417[MH <sup>+</sup> ].
137	N-етил-2-((9- [(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-3,4-	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,53хвил. Мас-спектр m/z 468 [MH <sup>+</sup> ].

	дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно)етансульфонамід		
138	Етил 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно)-піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,53хвил. Мас-спектр m/z 488 [MН <sup>+</sup> ].
139	(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-5-[6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу F	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,30хвил. Мас-спектр m/z 445 [MН <sup>+</sup> ].
140	(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу F	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,47хвил. Мас-спектр m/z 433 [MН <sup>+</sup> ].
141	(2R,3S,4R,5R)-2-(5-ізопропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-5-[6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу F	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,21хвил. Мас-спектр m/z 431 [MН <sup>+</sup> ].
142	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-аміно-2-хлор-9Н-пурин-9-іл)-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Q	Аналіз: знайдено (%): C 43,73, H 3,32, N 23,04. C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Cl·0,1 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H). розр. C 43,54, H 3,63, N 23,08. Мас-спектр m/z 353 [MН <sup>+</sup> ].
143	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Q	LC/MS (Система C) R <sub>f</sub> 3,19хвил. Мас-спектр m/z 482[MН <sup>+</sup> ].
144	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Спосіб Wb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,95хвил. Мас-спектр m/z 447[MІ-Т].
145	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-пропілізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Wb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,23хвил. Мас-спектр m/z 475 [MН <sup>+</sup> ].
146	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно)-N-ізопропілетансульфонамід	Аналогічно способу I	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 32,75хвил. Мас-спектр m/z 510[MН <sup>+</sup> ].
147	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,83 хвил. Мас-спектр m/z 451/453 [MН <sup>+</sup> ].
148	Етил 4-({2-хлор-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етил ізоксазол-5-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно) піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,10хвил. Мас-спектр m/z 522/524 [MН <sup>+</sup> ].
149	(2R,3R,4S,5S)-2-(2хлор-6-([(18,23)-2-гідроксицикло-пентил]аміно)-9Н-пурин-9-іл)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>f</sub> 2,81хвил. Мас-спектр m/z 451/453[MН <sup>+</sup> ].
150	(2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-([2-(етилсульфоніл)етил]-аміно)-9Н-пурин-9-іл)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS Система C R <sub>f</sub> 2,75хвил. Мас-спектр m/z 487/489 [MН <sup>+</sup> ].
151	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>f</sub> 3,33хвил. Мас-спектр m/z 495/497 [MН <sup>+</sup> ].
152	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>f</sub> 3,23хвил. Мас-спектр m/z 495 [MН <sup>+</sup> ].
153	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>f</sub> 3,08хвил. Мас-спектр m/z 461/463 [MН <sup>+</sup> ].
154	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,22хвил. Мас-спектр m/z 477[MН <sup>+</sup> ].
155	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-([(1 S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно)-9Н-пурин-9-у)-5-[3-	Аналогічно способу V	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,25хвил. Мас-спектр m/z 419[MН <sup>+</sup> ].

	(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол		
156	Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу V	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,46хвил. Мас-спектр m/z 490 [MН <sup>+</sup> ].
157	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]-5-[6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу V	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,20хвил. Мас-спектр m/z 419[MН <sup>+</sup> ].
158	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,10хвил. Мас-спектр m/z 461 [MН <sup>+</sup> ].
159	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]- 5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,99хвил. Мас-спектр m/z 461 [MН <sup>+</sup> ].
160	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[6-(2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,81хвил. Мас-спектр m/z 427[MН <sup>+</sup> ].
161	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,98хвил. Мас-спектр m/z 443 [MН <sup>+</sup> ].
162	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[6-(піперидин-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,11хвил. Мас-спектр m/z 445 [MН <sup>+</sup> ].
163	Форміат(2R,3R,4S,5R)-2-{2-хлор-6-[(1-етилпропіл)аміно]-9H- пурин-9-іл]-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Спосіб S	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,41хвил. Мас-спектр m/z 437 [MН <sup>+</sup> ].
164	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-бромізоксазол-5-іл)-5-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Спосіб W	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,22хвил. Мас-спектр m/z 511 [MН <sup>+</sup> ].
165	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(3,5-дифлуорфеніл)-ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу W	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,55хвил. Мас-спектр m/z 545 [MН <sup>+</sup> ].
166	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1 - (метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-9H-пурин-9-ш)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,69хвил. Мас-спектр m/z 522 [MН <sup>+</sup> ].
167	{2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1-(пропілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,90хвил. Мас-спектр m/z 550 [MН <sup>+</sup> ].
168	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[[1 - (ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,87хвил. Мас-спектр m/z 550 [MН <sup>+</sup> ].
169	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(64[1-(етилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,77хвил. Мас-спектр m/z 536 [MН <sup>+</sup> ].
170	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,60хвил. Мас-спектр m/z 524 [MН <sup>+</sup> ].
171	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу I	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,50хвил. Мас-спектр m/z 524 [MН <sup>+</sup> ].
172	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл]-2-хлор9H-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід	Аналогічно способу I	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,94хвил. Мас-спектр m/z 530 [MН <sup>+</sup> ].
173	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-	Аналогічно	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,04хвил. Мас-спектр

	бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл]-2-хлор-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-ізопропілетансульфонамід	способу І	m/z 544 [МН <sup>+</sup> ].
174	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-[2-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу І	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> =2,96хвил. Мас-спектр m/z 479 [МН <sup>+</sup> ].
175	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-піридин-3-ілізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу W	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 3,02хвил. Мас-спектр m/z510[МН <sup>+</sup> ].
176	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(4-гідроксибутил)-ізоксазол-5-іл]тетрагідро-фуран-3,4-діол	Аналогічно способу W	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 3,35хвил. Мас-спектр m/z 505 [МН <sup>+</sup> ].
177	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід	Аналогічно способу І	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,65хвил. Мас-спектр m/z 496 [МН <sup>+</sup> ].
178	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[5-(трифлуорметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 2,80хвил. Мас-спектр m/z442[МН <sup>+</sup> ].
179	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-((1S,2S)-2-гідроксициклопентил)аміно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[5-(трифлуорметил)-1,3,4-окса-діазол-2-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу А	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,48 вил. Мас-спектр m/z 458 [МН <sup>+</sup> ].
180	Етил 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[5-(трифлуорметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тетрагідрофуран-2-іл)-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу А	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,74хвил. Мас-спектр m/z 529 [МН <sup>+</sup> ].
181	2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор 2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Сс	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,77 хвил. Мас-спектр m/z448[МН <sup>+</sup> ]
182	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-циклопропілізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу W	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 3,15хвил. Мас-спектр m/z 473 [МН <sup>+</sup> ].
183	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-{6-[(1-бутирилпіперидин-4-іл)аміно]-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 2,74хвил. Мас-спектр m/z 514 [МН <sup>+</sup> ].
184	Ізопропіл 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)-аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 3,10хвил. Мас-спектр m/z 530 [МН <sup>+</sup> ].
185	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-5-(6-[(1-(2,2,2-трифлуорацетил)-піперидин-4-іл)аміно]-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 3,05хвил. Мас-спектр m/z 540 [МН <sup>+</sup> ].
186	Метил 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-3,4-дигідрокситетрагідро-фуран-2-іл]-9Н-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу Y	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 2,73хвил. Мас-спектр m/z 502 [МН <sup>+</sup> ].
187	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу V	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 2,67хвил. Мас-спектр m/z 463 [МН <sup>+</sup> ].
188	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2хлор-4-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу V	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 2,56хвил. Мас-спектр m/z463[МН <sup>+</sup> ].
189	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу V	LC/MS (Система С) R <sub>f</sub> 2,40хвил. Мас-спектр m/z 429 [МН <sup>+</sup> ].
190	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлор-аніліно)-	Аналогічно	LC/MS (Система С) R <sub>F</sub> 2,54хвил. Мас-спектр

	9H-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	способу V	m/z 445 [MH <sup>+</sup> ].
191	(2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-[(13,28)-2-гідроксицикло-пентил]аміно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)-ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,32хвил. Мас-спектр m/z 453/455 [MH <sup>+</sup> ].
192	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,32хвил. Мас-спектр m/z 453/455 [MH <sup>+</sup> ].
193	2-[(2-хлор-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-N-етилетансульфонамід	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,32хвил. Мас-спектр m/z 504/506 [MH <sup>+</sup> ].
194	Етил 4-[(2-хлор-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл]-9H-пурин-6-іл)аміно]-піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,60хвил. Мас-спектр m/z 524 [MH <sup>+</sup> ].
195	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(гідрокси-метил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,10хвил. Мас-спектр m/z 497 [MH <sup>+</sup> ].
196	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлор-6-(2-хлор-4-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,02хвил. Мас-спектр m/z 497/499 [MH <sup>+</sup> ].
197	(2R,3R,4S,5S)-2-[2хлор-6-(2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-[3-(гідроксиметил)-ізоксазол-5-іл]тетрагідро-фуран-3,4-діол	Аналогічно способу Bb	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,72хвил. Мас-спектр m/z 463 [MH <sup>+</sup> ].
198	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-[2- метокси-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,57хвил, Мас-спектр m/z 447 [MH <sup>+</sup> ].
199	Етил 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл]-2-метокси-9H-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,75хвил. Мас-спектр m/z 518[MH <sup>+</sup> ].
200	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-5-(6-[(1 S,2S)-2-гідроксициклопентил]аміно)-2-метокси-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,66хвил. Мас-спектор m/z 447 [MH <sup>+</sup> ].
201	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилізоксазол-5-іл)-5-(6-[2-(етилсульфоніл)етил]аміно)-2-метокси-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,42хвил. Мас-спектр m/z 483 [MH <sup>+</sup> ].
202	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлор-4-флуораніліно)-2-метокси-9H-пурин-9-іл]-5-(3-етилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,12хвил. Мас-спектр m/z 491 [MH <sup>+</sup> ].
203	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-5-[6-(2-флуор-аніліно)-2-метокси-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,95хвил. Мас-спектр m/z 457 [MH <sup>+</sup> ].
204	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-2-метокси-9H-пурин-9-іл]-5-(3-етил-ізоксазол-5-іл)тетрагідро-фуран-3,4-діол	Аналогічно способу L	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,20хвил. Мас-спектр m/z 491 [MH <sup>+</sup> ].
205	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу N	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,53хв. Мас-спектр m/z 402[MH <sup>+</sup> ].
206	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-5-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол	Аналогічно способу Cc	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 3,32хвил. Мас-спектр m/z 524 [MH <sup>+</sup> ].
207	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-5-(5-	Аналогічно способу Z	LC/MS (Система C) R <sub>F</sub> 2,96хвил. Мас-спектр m/z 476 [MH <sup>+</sup> ].

	ізопропіл-1-3,4-оксадіазол-2-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол		
--	--	--	--

Деталі експерименту для способу (А)

Інтермедіат 1 N'-(2,2-диметил-пропіоніл)-гідразид (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонову кислоту (2,5г) суспендували у 1,2-диметоксиметані (100мл), обробляли гідразидом 2,2-диметил-пропіонової кислоти (1,1г) та 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліном (EEDQ) і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш виливали у водний розчин лимонної кислоти (250мл) та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали лимонною кислотою та розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши сирий продукт. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі (Biotage cartridge), елюючи етилацетатом/циклогексаном 65:35. дала титульну сполуку як білий твердий продукт (1,92г). LC/MS (Система В): R<sub>f</sub> 2,49 хвил. Мас-спектр m/z 430 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 2 9-[63-(5-трет-бутил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2,2-диметилтетрагідро-(3aR,6aS)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл-6-хлор-9H-пурин

(N'-(2,2-диметил-пропіоніл)-гідразид 3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (1,5г) розчиняли у тіонілхлориді (15мл) та розчин опромінювали в мікро хвильовій шафі при 150Вт протягом 7хвил. Надлишок тіонілхлориду випарювали у вакуумі, одержавши сирий продукт, який розчиняли у сухому ацетоні-трилі (6мл) та гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник випарювали та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/циклогексаном 35:65 - 40:60, одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (0,645г).

LC/MS (Система В): R<sub>f</sub> 2,86 хвил. Мас-спектр m/z 421 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 3 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол

9-[6S-(5-трет-бутил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-6-хлор-9H-пурин (0,64г) обробляли 10:1 трифлуороцтовою кислотою:водою (9мл) при 0°C протягом 5 годин та суміш витримували в холодильнику (2°) протягом ночі. Суміш випарювали у вакуумі до невеликого об'єму (~1мл), виливали у охолоджений льодом водний розчин гідрокарбонату натрію, та екстрагували етилацетатом (3x50мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши сирий продукт (371мг).

LC/MS (Система В) R<sub>f</sub> 2,42хвил. Мас-спектр m/z 381 [M<sup>+</sup>]

Приклад 3 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідро-фуран-3,4-діол

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол (41мг) гріли під зворотним холодильником з гідрохлоридом 4-амінотетрагідропірану (59мг), діізопропілетиламіном (0,11мл) та ізопропанолом (5мл) протягом 15 годин. Розчинник випарювали у вакуумі та залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом:метанолом 100:0 - 90:10, одержавши титульну сполуку (37мг).

LC/MS (Система В) R<sub>f</sub> 2,31хвил. Мас-спектр m/z 446 [M<sup>+</sup>].

Деталі експерименту для способу (В)

Інтермедіат 4 2-хлор-N(тетрагідропіран-4-іл)-аденозин

Суміш 4R-ацетокси-5R-ацетоксиметил-2R-(2,6-дихлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілового естеру оцтової кислоти (10г), діізопропілетиламіну (5,7мл) та гідрохлориду 4-амінотетрагідропірану (2,02г) в ізопропанолі (200мл) гріли при 50° протягом 4 годин. Охолоджену суміш випарювали у вакуумі залишок знов розчиняли у метанолі (200мл) та пропускали через розчин газуватий аміак протягом 2 годин. Суміш перемішували при 22°C протягом ночі, та випарювали у вакуумі, одержавши коричневий маслянистий твердий продукт. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі (Merck 9385), елюючи 75:8:1 дихлорметаном:етилацетатом:880NH<sub>3</sub>→50:8:1 дихлорметаном:етилацетатом: 880NH<sub>3</sub> дала титульну сполуку як блідо-коричневий маслянистий твердий продукт (7,81г).

LC/MS (Система В) R<sub>f</sub> 2,24хвил. Мас-спектр m/z 3.86 [M<sup>+</sup>].

Інтермедіат 5 {6R-[2-хлор-6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-метанол

Розчин 2-хлор-N-(тетрагідропіран-4-іл)-аденозину (7,81г) в ацетоні (500мл) обробляли 2,2-диметоксипропаном (14,7мл) та п-толуолсульфоною кислотою (3,8г) і суміш перемішували при 22°C протягом ночі. Утворився білий осад. Суміш випарювали у вакуумі, та залишок 5 розподіляли між етилацетатом (700мл) та водним розчином гідрокарбонату натрію розчин (500мл). Органічний шар промивали водним розчином гідрокарбонату натрію (2x250мл), сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі, одержавши блідо-коричневу піну (7г). Очистка флеш-хроматографією на силікагелі (Merck 9385), елюючи етилацетатом-циклогексаном 4:1. дала титульну сполуку як блідо-жовту піну (5,7г).

LC/MS (Система В) R<sub>f</sub> 2,68хвил. Мас-спектр m/z 426 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 6 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлор-6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонова кислота

Розчин {6R-[2-хлор-6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-метанолу (2,5г) в етилацетаті (90мл) обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (60мл) та двофазну суміш інтенсивно перемішували при 0°C. Після перемішування 5 хвил при 0°C додавали бромід калію (70мг), а потім 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілокси, вільний радикал (TEMPO) (4,6мг). Свіжовиготовлений розчин гідрокарбонату натрію (185мг) у водному гіпохлориті натрію (3,2мл) та воду додавали краплями до охолодженої перемішуваної суміші протягом 15хвил. Суміш перемішували протягом ще 20хвил. при 0°C. Зробили ще два подальших додавання броміду калію, TEMPO та свіжовиготовленого розчину гідрокарбонату натрію/водного гіпохлориту натрію у тій же кількості, кожного разу з перемішуванням при 0°C протягом 15-20хвил. Суміш виливали у етилацетат (400мл), струшували з сульфатом натрію (10г) розбавляли водою (300мл), струшували та розділяли органічний і водний шари. Водний шар підкислювали до рН 1-2 2Н гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом (2x300мл). Органічні шари поєднували з такими ж з ідентичної реакції та випарювали у вакуумі, одержавши продукт як кремову піну (4,47г).

LC/MS (Система В) R<sub>f</sub> 2,81хвил. Мас-спектр m/z 440 [M<sup>+</sup>].

Інтермедіат 7 N'-(2,2-диметил-пропіоніл)-гідразид (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-хлор-6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Діізопропілетиламін (0,487мл) додавали до перемішаного розчину (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2хлор-6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-cd][1,3]діоксолкарбонової кислоти (350мг) у сухому тетрагідрофурани (8мл) при 0°C під азотом. Через 5хвил. додавали півалоїлхлорид (0,098мл) та суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 годин, додавали гідразид 2,2-диметил-пропіонової кислоти у тетрагідрофурани (2мл) при 0° і перемішування продовжували при 0-22°C протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі та розподіляли між етилацетатом (2х30мл) та насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (30мл). Органічний шар промивали розсолем (50мл), сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі. Залишок азеотропували з дихлорметаном (10мл), одержавши титильну сполуку як кремовий твердий продукт (357мг).

LC/MS (Система В) R<sub>f</sub> 2,76хвил. Мас-спектр m/z 538 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 8 (9-[63-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-2-хлор-9H-пурин-6-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-амін

N'-(2,2-диметил-пропіоніл)-гідразид (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлор-6-(тетра диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (150мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (1,2мл) і охолоджували до 0°C під азотом. До охолодженого перемішаного розчину додавали оксихлорид фосфору (0,039мл). Розчин перемішували при 0°C протягом 1 години, та при 22°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 0°C, ще додавали оксихлорид фосфору. (0,026мл) та суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, та при 22°C протягом 20 годин. Суміш частково випарювали у вакуумі, та розподіляли між етилацетатом (2х30мл) та водним розчином гідрокарбонату натрію (30мл). Органічний шар веge сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі, одержавши жовте масло. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 30-100% етилацетатом у циклогексані, дала титильну сполуку (60мг).

LC/MS (Система А) R<sub>f</sub> 4,41хвил. Мас-спектр m/z 520 [M<sup>+</sup>]

Приклад 8 Форміат (2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-5-[2-хлор-6-(тетрагідро-пірзн-4-іламіно)-пурин-9-іл-тетрагідро-фуран-3,4-діолу (9-[65-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-2-хлор-9H-пурин-6-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіран-4-іл)-амін (60мг) розчиняли у 10:1 трифлуороцтовій кислоті:воді (2мл) та суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і при 22°C протягом 4 годин. Суміш випарювали у вакуумі, та азеотропували з толуолом (2х6мл). Залишок очищали препаративною ВЕРХ (профіль градієнту 5-90% (ii) протягом 18,5хвил.), одержавши титильну сполуку як білий твердий продукт (37мг).

LC/MS (Система А) R<sub>f</sub> 3,86хвил. Мас-спектр m/z 480 [M<sup>+</sup>]

Деталі експерименту для способу (С)

Інтермедіат 9 Метильний естер (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Розчин (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (3,018г) та 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну (2,66г) у метанолі (120мл) гріли під зворотним холодильником протягом 17 годин. Утворену суміш концентрували у вакуумі та залишок розчиняли в етилацетаті (150мл). Розчин промивали 0,5М водним розчином лимонної кислоти (3х25мл) та розсолем (50мл), сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши білу піну. Очистка хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом/циклогексаном (1:1). дала титильну сполуку як білий твердий продукт (2,32г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:880NH<sub>3</sub> 94:6:1) R<sub>f</sub>=0,62

Інтермедіат 10 Гідразид (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Суміш метилового естеру (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (0,48г) та гідразин-гідрату (0,29мл) у метанолі (10мл) гріли під зворотним холодильником протягом 28 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували у вакуумі та залишок випарювали двічі з дихлорметаном (2х20мл), одержавши титильну сполуку як білий твердий продукт (0,49г).

ЯМР (ДМСО) 9,4 (1H, brs. NH), 8,32 (1H, s. CH), 8,20 (1H, s. CH), 7,90 OH, brd, NH). 6,35 (1H, brs. CH). 5,28 (2H, brm. 2xCH), 4,65 (1H, brs. CH), 4,50 (1H. brm, CH), 4,20 (2H, brs, NH<sub>2</sub>), 2,0-1,5 (11H 2xm + s, 4xCH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>)

Інтермедіат 11 Циклопентил-(9-(2,2-диметил-6S-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-тетрагідро-(3aR,6aS)-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іл)-амін

Суміш гідразиду (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (0,5г) та триетилортоформіату (5мл, 4,45г) гріли під зворотним холодильником протягом 48 годин з охолодженням, розчин випарювали, одержавши коричневе масло. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом:циклогексаном (3:1) дала титильну сполуку як кремову піну (0,157г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етилацетат/циклогексан 3:1) R<sub>f</sub>=0,17

Приклад 15 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-тетрагідрофуран-3,4-діол

Трифлуороцтову кислоту (1,5мл) та воду (0,15мл) додавали до циклопентил-[9-(2,2-диметил-6S-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-тетрагідро-(3aR,6aS)-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іл)-аміну (0,157г) при 0°C та суміш перемішували протягом 2 годин. Утворений розчин виливали у 8% водний розчин гідрокарбонату натрію (10мл) та екстрагували етилацетатом (4х20мл), органічний шар сушили сульфатом магнію, фільтрували та випарювали досуха, одержавши біло-кремову піну (0,148г). Метанол (20мл) додавали і твердий продукт відфільтровували, одержавши титильну сполуку як білий твердий продукт (0,46г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (Етилацетат) R<sub>f</sub>=0,13

Аналіз знайдено: С, 50,77, Н, 5,14, N, 25,53% C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>-0,2MeOH-0,1H<sub>2</sub>O, розр.С: С 50,99, Н, 5,3, N, 25,7%

Деталі експерименту для способу (D)

Інтермедіат 12 (2-оксо-бутил)-амід (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Розчин (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової

кислоти (1,3г), у сухому тетрагідрофурані (30мл) охолоджували до 3°C, а потім додавали триетиламін (1,07мл). Після перемішування протягом 15хв. при 3°C, додавали триметилацетилхлорид (0,56мл) та суспензію перемішували 40хв. при 3°C. Цю суспензію додавали до перемішуваної суміші гідрохлориду 2-оксобутиламіну у ацето-нітрилі (50мл) з вмістом триетиламіну (2,3мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом ночі, та розподіляли між етилацетатом (150мл) та 10% водним хлоридом натрію (100мл). Відділену водну фазу далі екстрагували етилацетатом (2x100мл) та поєднані органічні екстракти промивали розсоллом (70мл), сушили та концентрували у вакуумі, одержавши темно-червону гумоподібну речовину (1,83г). Очистка хроматографією на силікагелі (Merck 7734), елюючи дихлорметаном:етанолом:880 аміаком (250:8:1) дала титульну сполуку як жовто-коричневу піну (1,11г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (1H,s,CH), 8,27 (1H,s,CH), 6,73 (1H,br,t,NH), 6,30 (OH,d,CH), (1H,dd,CH), 5,46 (1H,dd,CH), 4,80 (1H,d,CH), 3,76 (2H,ABX,CH<sub>2</sub>), 2,26 (2H,q,CH<sub>2</sub>), 1,65(3H,s,-CH<sub>3</sub>), 1,42 (3H,s,CH<sub>3</sub>), 0,99 (3H,t,CH<sub>3</sub>).

Інтермедіат 13 6-хлор-9-(6S-[5-етил-оксазол-2-іл]-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин

Оксихлорид: фосфору (1,43г) додавали до перемішуваного розчину (2-оксо-бутил)-аміду (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (1,05г), у ацетонітрилі (60мл). Розчин перемішували під зворотним холодильником протягом 5,5 годин перед витримкою при кімнатній температурі протягом ночі. Перемішування продовжували під зворотним холодильником протягом ще 4,5 годин і суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом (150мл) та 8% водним розчином гідрокарбонату натрію (100мл). Відділену водну фазу далі екстрагували етилацетатом (1x100мл) та поєднані органічні екстракти сушили та концентрували у вакуумі, одержавши червону гумоподібну речовину (1,8г). Очистка хроматографією на силікагелі (Merck 7734), елюючи дихлорметаном:етанолом:аміаком (250:8:1) дала титульну сполуку як жовту гумоподібну речовину (0,86г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:етилацетат:880MH<sub>3</sub>100:8:1) R<sub>f</sub>=0,5.

Інтеомедіат 14 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-хлор-пурин-9-іл]-5-(5-етил-оксазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол

До охолодженого (0°C) 6-хлор-9-[6S-(5-етил-оксазол-2-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-9H-пурину (0,85г) додавали холодну (0°C) суміш трифлуороцтової кислоти (8,2мл) та води (0,8мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 5 годин перед зберіганням в холодильнику протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі, одержавши жовтий залишок, який азеотропували з дихлорметаном:етанолом:аміаком (75:8:1) (3x40мл), одержавши жовту рідину (4мл), яку розбавляли етанолом (5мл) та очищали хроматографією на силікагелі (Merck 7734), елюючи з дихлорметаном:етанолом:аміаком (100:8:1)→(50:8:1), одержавши титульний діол як блідо-жовтий твердий продукт (0,355г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,00 (1H,s,CH), 8,85 (1H,s,CH), 6,99 (1H, тонкий t,CH), 6,1-5,9 (2H,2xbrs,2xOH), 5,05 (1H,d,CH), 4,89 (1H,t,CH), 4,70 (1H,t,CH), 2,7 (2H,dq,CH<sub>2</sub>), 1,20 (3H,t,CH<sub>3</sub>).

Приклад 16 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-оксазол-2-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол

До розчину (2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(5-етил-оксазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол (0,19г), в ізопропанолі (15мл) додавали діізопропілетиламін (0,3мл) та гідрохлорид 4-амінотетрагідропірану (0,135г). Після перемішування під зворотним холодильником протягом 16 годин ще додавали діізопропілетиламін (0,2мл) та гідрохлорид 4-амінотетрагідропірану (60мг). Перемішування продовжували під зворотним холодильником протягом ще 20 годин, потім суміш охолоджували та концентрували у вакуумі, одержавши жовту гумоподібну речовину (0,8г). Очистка хроматографією на силікагелі (Merck 7734) з дихлорметаном:етанолом:аміаком (250:8:1)→(100:8:1), дала титульну сполуку, як білу піну (0,182г).

Мас-спектр m/z 417 [M<sup>+</sup>], <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,27 (ms,CH), 8,13 (1H,s,CH), 6,72 (OH,s,CH), 6,6-6,2 (1H,vbrs,OH), 6,21 (1H,d,CH), 5,98 (1H,brd,NH), 5,31 (OH,d,CH), 4,79 (2H,m,2xCH), 4,40 (1H,brs,CH), 4,02 (2H,brd,2xCH екватор.), 3,57 (2H,t,2xCH аксіал.), 2,66 (2H,q,CH<sub>2</sub>), 2,07 (2H,brd,2xCH екватор.), 1,63 (2H,brq,2xCH аксіал.), 1,23(3H,t,CH<sub>3</sub>).

Деталі експерименту для способу (E)

Приклад 17 (2S,3S,4R,5R)-2-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-5-(5-циклопропіл-(1,3,4іадіазол-2-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол

N'-[6R-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aS,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-карбоніл]-гідразид циклопропанкарбонової кислоти (12мг) гріли при 80°C з реагентом Лауссона (19мг) у ацетонітрилі (2мл) протягом 8 годин. Ще додавали реагент Лауссона (40мг) і суміш гріли при 70°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали та залишок очищали хроматографією на силікагелі (патрон Varian Bondelut), елюючи етилацетатом/циклогексаном 20:80→100:0 та етилацетатом:метанолом 98:2→95:5, одержавши протектований продукт (31мг), який обробляли трифлуороцтовою кислотою (1мл) та водою (0,1мл) і витримували розчин при 4°C протягом ночі (19 годин). Суміш виливали у охолоджений льодом водний розчин гідрокарбонату натрію (15мл) та екстрагували етилацетатом (3x15мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши безбарвну гумоподібну речовину. Очистка автоматичною ВЕРХ (профіль градієнту 30→60% (ii) протягом 20хв.) дала титульну сполуку (1,33мг).

LC/MS (Система A) R<sub>f</sub> 4,0хв. Мас-спектр m/z 430 [M<sup>+</sup>].

Деталі експерименту для способу (F)

Інтермедіат 15 (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонова кислота

Суміш (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (5,82г) та ізопропіламіну (7,27мл) в ізопропанолі (20мл) гріли під зворотним холодильником протягом 40 годин, охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Утворений залишок розподіляли між етилацетатом (75мл) та розчином лимонної кислоти (0,5M, 75мл). Шари розділяли, та органічну фазу промивали лимонною кислотою розчин (2x50мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (50мл) та розсоллом (80мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши титульну сполуку як світло-коричневу піну (4,49г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етилацетат) R<sub>f</sub>=0,35

Інтермедіат 16 Метилловий естер (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Суміш (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (4,82г) та 2-етокси-N-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну (EEDQ, 3,36г) у метанолі (150мл)

гріли під зворотним холодильником протягом 60 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчин концентрували у вакуумі та утворений залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) та розчином лимонної кислоти (0,5М, 75мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (4x25мл) та поєднані органічні екстракти промивали водою (50мл) та розсолем (75мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Утворений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом:циклогексаном (1:1), одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (3,76г).

ТШХ  $\text{SiO}_2$  (етилацетат.-циклогексан 1:1)  $R_f=0,20$ .

Інтермедіат 17 Гідрозид (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-суро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Суміш метилового естеру (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (3,76г) та гідазин-гідрату (1,26мл) у метанолі (140мл) гріли під зворотним холодильником протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували у вакуумі та залишок розтирали з етилацетатом, одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (3,3г).

Аналіз знайдено: C 51,5, H. 6,5, N, 23,6%  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot 0,4\text{EtOAc}$ , розр.С: C 51,0, H. 6,4, N. 23,8%

Приклад 18 Трифлуорацетат (2R,3R,4S,5R)-2-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-5-(5-метил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діолу

Суміш гідрозиду (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-ізопропіламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (0,5г), гідрохлориду етилацетатимідату (0,24г) та трие-тиламіну (0,55мл) у етанолі (10мл) гріли під зворотним холодильником протягом 72 годин та охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Merck 9385), елюючи етилацетатом:метанолом (9:1), одержавши білий твердий продукт (0,37г), який обробляли трифлуороцтовою кислотою (3,6мл) та водою (0,36мл), суміш перемішували при 0°C протягом 6 годин. Утворений розчин випарювали досуха, додавали толуол та суміш знов випарювали досуха. Утворений залишок розтирали етилацетатом, одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (0,41г).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,71 (1H,brs.NH). 8,40-8,20 (2H,s+brs 2xCH). 6,11 (1H,d.CH). 5,00 (1H,d,CH). 4,73 (1H,t,CH). 4,44 (2H,t+brm. 2xH). 2,42 (3H,s,CH<sub>3</sub>). 1,27 (6H,d.2xCH<sub>3</sub>). Аналіз знайдено: C 42,9, H. 4,45, N, 23,5%  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3$  розр. С: C 43,0, H. 4,4, N, 23,6%

Деталі експерименту для способу (G).

Інтермедіат 18 6-хлор-9-[6S-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-Фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл-9H-пурин

Суспензію (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (4,17г) в безводному тетрагідрофурані (80мл) охолоджували під азотом до 5°C. До суспензії додавали діізопропілетиламін (4,68мл), через 10хвил. додавали півалоїлхлорид (1,65мл) та перемішували суміш при 0°C протягом 1 години і давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Суміш знов охолоджували до 5°C, додавали краплями циклопропіламідоксим (1,47г), охолоджувальну баню видаляли та перемішування продовжували при 22°C протягом 18 годин. Гідрохлорид діізопропілетиламіну відфільтровували та промивали тетрагідрофураном (100мл). Фільтрат гріли під зворотним холодильником протягом 10 годин, охолоджували та концентрували у вакуумі, одержавши залишок, який очищали хроматографією на силікагелі (патрон Varian Mega Bondelut), елюючи етилацетатом:циклогексаном (3:1), одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (1,99г).

LC/MS (Система B):  $R_f=2,91$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  405 ( $\text{MH}^+$ )

Інтермедіат 19 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(3-циклопропіл-(1,2,4)оксадіазол-5-іл)-тетрагідро-фуран-3,4-діол

Розчин 6-хлор-9-[6S-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-9H-пурину (1,99г) в холодній суміші трифлуороцтової кислоти:води (9:1, 25мл) тримали при 4°C протягом 20 годин. Утворений розчин підлучували на льодяній бані насиченим розчином гідрокарбонату натрію (200мл), екстрагували етилацетатом (3x70мл) та екстракт сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Утворене коричневе масло очищали хроматографією на силікагелі (патрон Varian Mega Bondelut), елюючи з дих-лорметаном:метанолом (10:1), одержавши титульну сполуку (1,29г) як білий твердий продукт.

LC/MS (Система B):  $R_f=2,42$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  365 ( $\text{MH}^+$ )

Приклад 19 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-[6-(23-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол

До розчину (2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діолу (50мг) в ізопропанолі (5мл) додавали діізопропілетиламін (0,072мл) та гідрохлорид транс-(1S,2S)-2-аміноциклопентанолу (37,8мг). Суміш гріли під зворотним холодильником протягом 48 годин, охолоджували до кімнатної температури та концентрували досуха у вакуумі, одержавши залишок, який очищали твердофазною екстракцією (5г, патрон Varian Mega Bondelut, фаза з приєднаним амінопропілом, елюючи (i)  $\text{CHCl}_3$ , (ii) етилацетатом/циклогексаном (1:1), (iii) етилацетатом, (iv) дихлорметаном, (v) дихлорметаном:метанолом (20:1), (vi) дихлорметаном:метанолом (10:1) та (vii) метанолом, одержавши титульну сполуку (47,3мг).

LC/MS (Система B):  $R_f=2,37$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  430 ( $\text{MH}^+$ )

Деталі експерименту для способу (H)

Інтермедіат 20 Етиловий естер 4-[9-(6S-карбокси-2,2-диметил тетрагідро-(3aR,6aS)-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно-1-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш етил-4-аміно-піперидинкарбоксилату (1,80мл), (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (2,0г) та діізопропіл-етиламіну (2,74мл) гріли під зворотним холодильником в ізопропанолі (100мл) протягом 70 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували у вакуумі. Воду (100мл) додавали до залишку та суміш підкислювали до pH 4 (лимонною кислотою). Суміш інтенсивно екстрагували дихлорметаном (3x50мл) та екстракт сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі, одержавши титульну сполуку як жовтий твердий продукт (2,56г).

LC/MS (Система B):  $R_f=2,62$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  477

Інтермедіат 21 Етиловий естер 4-[9-(6S-карбамоїл-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуру[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно-1-піперидин-1-карбонової кислоти

Охолоджений (0°C) розчин етилового естеру 4-[9-(6S-карбокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-

фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (2,56г) у безводному дихлорметані (50мл) обробляли триетиламіном (0,82мл) та півалоїлхлоридом (0,73мл). Аміак пропускали у розчин 70хвил. Суміш випарювали досуха у вакуумі, одержавши сирий продукт, який розчиняли в етилацетаті та промивали водою (3х70мл). Екстракти сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі, одержавши титильну сполуку як блідо-оранжевий твердий продукт (1,97г).

LC/MS (Система B):  $R_f=2,54$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  476 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 22 Етиловий естер 4-[9-(6R-ціано-2,2-диметил-(3aR,6aR)-тетрагідро-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин етилового естеру 4-[9-(6S-карбамоїл-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (1,97г) у безводному ацетонітрилі (40мл) обробляли 4-диметиламінопіридином (1,01г). Суміш охолоджували до 0°C та краплями додавали оксихлорид фосфору (1,93 мл). Суміші давали нагрітиса до кімнатної температури та перемішували при цій температурі протягом 1 години, далі гріли під зворотним холодильником протягом 7 годин. Після охолодження суміш випарювали досуха у вакуумі, одержавши сирий продукт, який розчиняли у воді (50мл) та екстрагували етилацетатом (3х70мл). Екстракти концентрували у вакуумі, одержавши титильну сполуку як блідо-оранжевий твердий продукт (1,91г).

LC/MS (Система A):  $R_f=4,09$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  458 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 23 Етиловий естер 4-[9-[6R-(N-гідроксикарбамімідоїл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти

Етиловий естер 4-[9-(6R-ціано-2,2-диметил-(3aR,6aR)-тетрагідро-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (1,0г) та гідроксиламін (50%, 0,29мл) гріли під зворотним холодильником в етанолі (25мл) протягом 9 годин. Після охолодження, суміш концентрували у вакуумі та залишок випарювали з толуолом (50мл), одержавши титильну сполуку як жовтий твердий продукт (1,25г).

LC/MS (Система A):  $R_f=3,82$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  490 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 24 Етиловий естер 4-[9-[6R-(5-трет-бутил-(1,2,4)оксадіазол-3-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти

Етиловий естер 4-[9-[6P-(N-гідроксикарбамімідоїл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (1,0г) перемішували з півалоювою кислотою (15мл) та піваловим ангідридом (0,49мл) при температурі довкілля протягом 2 годин, далі гріли під зворотним холодильником протягом 9 годин. Після охолодження, залишок обробляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл) та екстрагували етилацетатом (4х100мл). Екстракти сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. До залишку додавали діетиловий етер (100мл). Коричневий осад, що утворювався, відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши сирий продукт. Очистка хроматографією на силікагелі (патрон Varian Mega Bondelut), елюючи етилацетатом, дала титильну сполуку як блідо-оранжеве масло (0,360г).

LC/MS (Система B):  $R_f=3,13$  хвил. Мас-спектр  $m/z$  557 ( $MH^+$ )

Приклад 26 Етиловий естер 4-[9-[5R-(5-трет-бутил[1,2,4]оксздіазол-3-іл)3R,4S-дигідрокси-тетрагідрофуран-2R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин етилового естеру 4-[9-[6R-(5-трет-бутил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-9H-пурин-6-іламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (360мг) в холодній суміші трифлуороцтової кислоти:води (9.1, 5мл) охолоджували до 0°C протягом 20 годин. Утворений розчин нейтралізували охолодженням льодом насиченим розчином гідрокарбонату натрію (70мл), екстрагували етилацетатом (3х50мл) та екстракти сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Препаративну ТШХ проводили на колонці Supelcosil LC-ABZ (розміром 21,2ммх10см при 8мл/хвил. (елюенти-A: 0,1% трифлуороцтова кислота /вода, B: 0,01% трифлуороцтова кислота у 95:5 ацетонітрилі/воді) (профіль градієнту 15→95% B протягом 25хвил.), одержавши титильну сполуку як білий твердий продукт (6,9мг).

LC/MS (Система B):  $R_f=2,76$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  517 ( $MH^+$ )

Деталі експерименту для способу (I)

Інтермедіат 25 Метокси-метил-амід (3aS,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

(3aS,4S,6R,6aR)-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбову кислоту (11г) розчиняли у дихлорметані (100мл) та порціями протягом 10хвил. при 22°C додавали карбонілдіімідазол (8,47г) і розчин перемішували при 22°C протягом 0,5 годин. Гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (12,5г) розчиняли у воді (50мл) та 10N гідроксид натрію(20мл) додавали, та розчин екстрагували з дихлорметаном (3х50мл). Дихлорметанові екстракти сушили сульфатом натрію та фільтрували, та розчин додавали до вищезазначеного розчину. Після перемішування протягом 3 діб, розчин промивали 0,5M лимонною кислотою (200мл), 8% гідрокарбонатом натрію (200мл) сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі, одержавши титильну сполуку як безбарвне масло (14,2г).

ТШХ:  $SiO_2$  (етер)  $R_f=0,33$ .

Інтермедіат 26 1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aS,6aR)-фууро[3,4-d][1,3,]діоксол-4S-іл)-4,4-диметил-пент-2-іл-1-он 3,3-диметил-1-бутин (10г) у тетрагідро-фурані (90мл) додавали повільно до 3,0M розчину хлориду метилмагнію у тетрагідро-фурані (50мл) під азотом при 0-5°C та перемішували при 0-5°C протягом 5 годин. Додавали протягом 20хвил. при 0-5°C метокси-метил-амід (3aS,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (14,17г) у тетрагідро-фурані (20мл) та перемішували розчин при 0-5°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили 30% розчином хлориду амонію (150мл) та 2M гідрохлоридною кислотою (15мл) і екстрагували етилацетатом (2х150мл). Поєднані органічні фази сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі, а залишок очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію (150г), елюючи циклогексаном-діетиловим етером (2:1), одержавши титильну сполуку як безбарвний твердий продукт (4,01г).

ТШХ:  $SiO_2$  (етер)  $R_f=0,55$

Інтермедіат 27 1-(6R-метокси-2,2-диметилтетрагідро-(3aS,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4S-іл)-4,4-диметил-пентан-1,3-діон-3-оксим 1-(6P-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aS,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4S-іл)-4,4-диметил-пент-2-ін-1-он (573мг) розчиняли у метанолі (6мл) та додавали 50% водний гідроксиламін (0,19мл). Після витримки при 23°C протягом 5 годин, розчин концентрували у вакуумі, розбавляли водою (10мл) та екстрагували етилацетатом (2х15мл). Екстракти сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі, одержавши титильну сполуку як безбарвне масло (0,635г).

ТШХ: SiO<sub>2</sub> (циклогексан-Et2O 3:2) R<sub>f</sub>=0,16

Інтермедіат 28 Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-2S-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-5-метокси-тетрагідрофуран-3R-ілу

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-43-іл)-4,4-диметил-пентан-1,3-діон 3-оксим (632мг) розчиняли у метанолі (15мл) та додавали конц. гідрохлоридну кислоту (1мл). Утворений розчин гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 20 годин, охолоджували та випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у піридині (10мл) та 4-диметиламінопіридин (1мг) та додавали оцтовий ангідрид (2мл). Розчин витримували при 22°C /протягом 3 годин, та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100мл), промивали 8% гідрокарбонатом натрію (50мл), сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі, одержавши титульну сполуку як блідо-жовту гумоподібну речовину (575мг).

Мас-спектр m/z 342 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 29 Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-53-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-2R-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу

6-хлорпурин (1,36г), толуол (20мл) та гексаметилдисилазан (10мл) гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 2 годин, охолоджували та випарювали у вакуумі. Залишок випарювали з сухим толуолом (12мл) переносили у сухий ацетонітрил (20мл) та додавали естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-2S-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-5-метокси-тетрагідрофуран-3R-ілу (1,01г) і триметилсилілтрифлуорметансульфонат (1,8мл) та розчин гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 5 годин. Розчин охолоджували та виливали у 8% гідрокарбонат натрію (150мл) та екстрагували етилацетатом (2x100мл). Екстракти поєднували, сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію (200г), елюючи циклогексаном-етером (1:1→1:4), одержавши титульну сполуку як безбарвну піну (0,953г)

LCMS (система A) R<sub>f</sub>=4,35хвил.

Приклад 27 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-5-(6-(2S-гідрокси-циклопент(S)-іламін)-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол

Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-2R-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (70мг) та транс-(1S,2S)-2-аміноциклопентанол гідрохлорид (62мг) розчинили в ізопропанолі (10мл) та додавали діізопропілетиламін (0,16мл), і розчин гріли під зворотним холодильником протягом 17 годин. Розчинник випарювали у вакуумі та залишок розчинили у насиченому аміаком метанолі (7мл) та витримували протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали хроматографією на діоксиді силіцію (5г), елюючи етилацетатом-метанолом (10:1). Подальша очистка автоматичною препаративною ВЕРХ дала титульну сполуку як безбарвну гумоподібну речовину (40мг).

LC/MS (система A): R<sub>f</sub>=3,81хвил. Мас-спектр, m/z 445 (M<sup>+</sup>)

Приклад 28 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-5-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)] пурин-9-іл-тетрагідрофуран-3,4-діол

Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-2R-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (70мг) і гідрохлорид 4-амінотетрагідропірану (62мг) розчинили в ізопропанолі (10мл) та додали діізопропілетиламін (0,16мл) і розчин гріли під зворотним холодильником протягом 17 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчиняли у насиченому аміаком метанолі (7мл), та витримували протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали твердофазною екстракцією (патрон Vanan Bondelut з приєднаним до силікагелю амінопропілом), елюючи етилацетатом-метанолом (10:1) Подальша очистка автоматичною препаративною ВЕРХ дала титульну сполуку як безбарвну гумоподібну речовину (31мг).

LCMS (система A) R<sub>f</sub>=3,78хвил. Мас-спектр m/z 445 (M<sup>+</sup>)

Деталі експерименту для способу (J)

Інтермедіат 30 (E)-3-диметиламіно-1-(6R-метокси-2,2-диметилтетрагідро-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4S-іл)-пропенон

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діокс-4S-іл)-етанон (0 62г) розчиняли у толуолі (25мл) та додавали диметилацеталь диметилформаміду (5мл) і розчин гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 17 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію (30г), елюючи етилацетатом, одержавши титульну сполуку як жовту гумоподібну речовину (0,102г)

Мас-спектр m/z 272 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 31 5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-1H-піразол (E)-3-диметиламіно-1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4S-іл)-пропенон (102мг) розчиняли у метанолі (15мл) та додавали гідразин-гідрат (0,5мл) і розчин гріли під зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи діетиловим етером, одержавши титульну сполуку як безбарвну гумоподібну речовину (47мг)

Мас-спектр m/z 241 (M<sup>+</sup>)

Інтермедіат 32 Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-2R-(1-ацетил-1H-піразол-3-іл)-5R-метокси-тетрагідрофуран-3R-ілу

5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл)-1H-піразол (1,66г) розчиняли у метанолі (120мл), обробляли конц. гідрохлоридною кислотою (1мл), гріли під зворотним холодильником протягом 22 годин, охолоджували та випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у піридині (80мл), додавали оцтовий ангідрид (4мл) і розчин витримували протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок переносили у етилацетат (200мл) та промивали послідовно 0,5M лимонною кислотою (100мл), 8% гідрокарбонатом натрію (100мл) та розсолем (100мл). Органічну фазу сушили сульфатом натрію, випарювали у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи циклогексаном-діетиловим етером (2:1→1:1), одержавши титульну сполуку як безбарвну гумоподібну речовину (646мг).

Мас-спектр m/z 327 (M<sup>+</sup>), 344 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

Інтермедіат 33 Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-5R-(1-ацетил-1H-піразол-3-іл)-2R-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу

6-хлорпурин (1г) суспендували у толуолі (40мл), додавали гексаметилдисилазан (10мл) і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження розчинник випарювали у вакуумі, а потім спів-випарювали з толуолом (10мл) Залишок розчиняли у сухому ацетонітрилі (40мл), додавали естер оцтової

кислоти та 4R-ацетокси-2R-(1-ацетил-1H-піразол-3-іл)-5R-метокси-тетрагідрофуран-3R-ілу (645мг), DBU (1мл) та триметилсилілтрифлуорметансульфонат (1мл) і утворений розчин гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 3 годин. Охолоджений розчин виливали у 8% гідрокарбонат натрію (150мл) та екстрагували етилацетатом (2x100мл). Поєднані екстракти сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі, одержавши суміш, яку очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ефіром-циклогексаном (3:1), одержавши титульну сполуку (42мг).

Мас-спектр m/z 449/451 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 34 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(2H-піразон-3-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол

Естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-5-(1-ацетил-1H-піразол-3-іл)-2R-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (42мг) розчиняли у метанолі (3мл) та охолоджували до 0°C Трет-бутиламін (0,2мл) додавали і розчин витримували 25хвил. при 0°C. Розчинник видаляли у вакуумі, одержавши титульну сполуку (35мг).

Мас-спектр m/z 323/325 (MH<sup>+</sup>)

Приклад 29 (2R,3R,4S,5R)-2-(2H-піразон-3-іл)-5-(6-тетрагідрофуран-4-іламіно-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол (2R,3R,4S 5P)-2-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(2H-піразон-3-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол (35мг) розчиняли в ізопропанолі (3мл), додавали N,N-діізопропілетиламін (0,12мл) та гідрохлорид тетрапропіран-4-іламіну (46мг) і утворений розчин гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 17 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчинили у метанолі (10мл) та додавали 8% гідрокарбонат натрію (3мл), а потім силікагель (3г) Розчинник видаляли у вакуумі та залишок додавали до флеш-колонки з силікагелем у дихлорметані. Елювання з дихлорметаном-метанолом (4:1) дало титульну сполуку як прозору густу гумоподібну речовину (5,2мг). LCMS (система A) R<sub>f</sub>=3,34 хвил.

Мас-спектр m/z 388 (MH<sup>+</sup>)

Деталі експерименту для способу (K)

Інтермедіат 35 Метокси-метил-амід (3aS 4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрапро-фуоро[3,4-c1][1,3]діоксол-4-карбонову кислоту (35,88г) розчиняли у дихлорметані (300мл) та обробляли 1,1'-карбонілдіімідазолом (20,5г) при охолодженні льодом. Розчин перемішували при 22°C протягом 1 години Додавали гідрохлорид N,O-диметилпроксиламіну (12,3г) та піридин (15мл) і перемішування продовжували при 22°C протягом 24 годин Розчин промивали 0,5М лимонною кислотою (250мл) та 8% гідрокарбонатом натрію (200мл), сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержавши титульну сполуку як безбарвний твердий продукт (26,4г)

LCMS (система A) R<sub>f</sub>=3,77 хвил. Мас-спектр m/z 384/386 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 36 Метокси-метил-амід (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тіоксо-1,6-дигідро-пурин-9-іл)-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти

Метокси-метил-амід(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксид-4-карбонової кислоти (23,3г) суспендували у етанолі (250мл), та обробляли гідросульфідом натрію (10г) Суміш перемішували під зворотним холодильником під азотом протягом 3 годин, охолоджували та випарювали у вакуумі Залишок у воді (250мл) підкислювали 0,5М лимонною кислотою (~40мл), фільтрували та профільтований твердий продукт промивали водою (250мл) та ізопропанолом (100мл) і сушили у вакуумі, одержавши титульну сполуку як жовтий твердий продукт (16,3г)

LC/MS (система A) R<sub>f</sub>=3,53хвил. Мас-спектр m/z 382 (MH<sup>+</sup>)

Інтермедіат 37 {9-[6R-[5-трет-бутил-2H-піразол-3-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл-9H-пурин-6-іл]-циклопентиламін

Метокси-метил-амід (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тіоксо-1,6-дигідро-пурин-9-іл)-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (1г) розчиняли у N N-диметилформаміді (ДМФ) (25мл) при нагріванні та фільтрували гарячим фільтрат обробляли діізопропілетиламіном (0,5мл) та смолою Меррифільда (хлорметильна форма 2г, 0,8ммоль/г, 1% поперечно зшита) та суміш струшували протягом 24 годин Суміш фільтрували та профільтовану смолу промивали диметилформамідом (2x15мл), дихлорметаном (2x15мл) та етером (3x15мл). Цю смолу додавали до розчину хлориду 3,3-диметил-1-бутилілмагнію (виготовлено обробкою 3,3-диметил-1-бутину [2мл] 3,0М хлоридом метилмагнію у тетрагідрофурані (THF) [4мл] у тетрагідрофурані [25мл] при 22° протягом 17 годин) у тетрагідрофурані при 0-5°C та суміш перемішували при 0-5°C протягом 6 годин Додавали 2 М гідрохлоридну кислоту (6 мл) та тетрапрофуран (12 мл) і після 10 хвил струшування смолу фільтрували та промивали тетрапрофураном (2x15мл) та етером (2x15мл). Смолу ресуспендували у диметилформаміді (25мл), додавали гідразин-гідрат (2мл) і суміш струшували протягом 17 годин. Суміш фільтрували, промивали диметилформамідом (30мл), дихлорметаном (2x10мл) та етером (3x10мл), ресуспендували у дихлорметані (15мл), обробляли 3-хлорпероксибензойною кислотою (57-81%, 6,56г) та струшували при 22°C протягом 17 годин Смолу відфільтровували, та промивали дихлорметаном (3x10мл) та етером (2x10мл). Залишок у тетрагідрофурані (10мл) обробляли циклопентиламіном (88 l) та діізопропілетиламіном (0,16мл), та суміш струшували при 22°C протягом 17 годин. Суміш фільтрували, промивали тетралдрофураном-метанолом (3:1. 2x10мл), та фільтрат і промивки випарювали у вакуумі Очистка автоматичною препаративною ВЕРХ дала титульну сполуку (20мг)

LC/MS (система A) R<sub>f</sub>=4,48хвил. Мас-спектр m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

Приклад 30 (2R,3R,4S,5R)-2-(5-трет-бутил-2H-піразол-3-іл)-5-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол (9-[6R-(5-трет-бутил-2H-піразол-3-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-9H-пурин-6-іл)-циклопентиламін (20мг) розчиняли в трифлуороцтовій кислоті-воді (9:1,4мл) та суміш витримували при 0-5°C протягом 17 годин. Розчин випарювали у вакуумі (температура бані <30°C) та гасили 2М карбонатом натрію (15мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2x15мл). та поєднані екстракти сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (патрон Varian Bondelut), елюючи етилацетатом-метанолом (9:1), одержавши титульну сполуку як прозору гумоподібну речовину (19мг).

LC/MS(CMCTEMA A) R<sub>f</sub>=4,0хвил. Мас-спектр m/z 428 (MH<sup>+</sup>)

Деталі експерименту для способу (L)

Інтермедіат 38 3-етил-5-(6Я-метокси-2,2-диметил-тетрапро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4S-іл)-ізоксазол

До перемішуваної суміші 4R-етиніл-6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксолу

[літерат. спол., посил.: Helv. Chim. Acta 1980. 63. 1181-1189] (0,271г) та фенілізоціанату (0,328мл) у сухому толуолі (1,5мл) під азотом, додавали суміш 1-нітропропану (0,134мл) та триетиламіну (0,038мл) у сухому толуолі (1мл) протягом 5хв. Осад повільно утворювався протягом додавання. Утворену суміш гріли при між 73°C та 82°C протягом 18 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували крізь силікагель, добре промивали ефіром, а потім 40% етилацетатом-циклогексаном. Видалення розчинника у вакуумі дало світло-коричневий твердий продукт (0,487г), який очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом:циклогексаном 20:80→30:70 одержавши титульну сполуку як прозоре масло (0,329г).

ТШХ (циклогексан-етилацетат 3:2)  $R_f=0,49$

Інтермедіат 39a Естер оцтової кислоти та 4R,5S-діаієтоксид-2S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу та Інтермедіат 39b Естер оцтової кислоти та 4R,5R-діаієтоксид-2S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу.

Розчин 3-етил-5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aRP)-фуро[3,4-d][1,3]діоксол-4S-іл)-ізоксазолу (0,355г) у суміші трифлуороцтової кислоти (5мл) та води (0,05мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 27 годин та далі випарювали у вакуумі. Залишок азеотропували з толуолом (x3), розчинили у сухому дихлорметані (10мл) під азотом, та охолоджували до 0°C. Додавали 4-(N,N-диметиламіно)піридин (0,048г), триетиламін (8,3мл), а потім оцтовий ангідрид (2,49мл). Суміш перемішували при температурі від 0° до кімнатної протягом ночі. Утворену суміш випарювали у вакуумі, одержавши коричневу рідину (1,34г) Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/циклогексаном 20:80→40:60, дала естер оцтової кислоти та 4R,5S-діаієтоксид-2S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (0,192г) як світло-коричнєве масло, а потім естер оцтової кислоти та 4R,5R-діаієтоксид-2S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (0,16г) як світло-коричнєве масло.

Інтермедіат 39a  $\text{SiO}_2$  ТШХ (циклогексан-етилацетат 3:2)  $R_f=0,28$

Інтермедіат 39b  $\text{SiO}_2$  ТШХ (циклогексан-етилацетат 3:2)  $R_f=0,22$

Інтермедіат 40 Естер оцтової кислоти та 4R-аієтоксид-2R-(2,6-дихлорпурин-9-іл)-5S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу. До суміші естеру оцтової кислоти та 4R,5S-діаієтоксид-2S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу і естеру оцтової кислоти та 4R,5R-діаієтоксид-2S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (0,909г) у сухому ацетонітрилі (5мл) при кімнатній температурі під азотом додавали 2,6-дихлорпурин (0,779г), DBU (0,692мл), а потім триметилсилілтрифлат (0,99мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, та гасили насиченим водним розчином гідроксиду натрію (30мл) Екстракція етилацетатом (3x40мл) дала коричневу рідину (3,54г) Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом.-циклогексаном 40:60→50:50, дала титульну сполуку як кремово-білу піну (0,798г).

ТШХ  $\text{SiO}_2$  (циклогексан-етилацетат 2:3)  $R_f=0,25$

Інтермедіат 41 Естер оцтової кислоти та 4R-аієтоксид-2R-(2-хлор-6-(1S-гідроксиметил-2-феніл-етиламіно)-пурин-9-іл)-5S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ske

Естер оцтової кислоти та 4R-аієтоксид-2R-(2,6-дихлор-пурин-9-іл)-5S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (151мг), (S)-фенілаланін (53мг) та диізопропілетиламін (67 l) розчинили в ізопропанолі (2мл) та гріли при 50°C протягом 7,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержавши сиріу титульну сполуку як прозору гумоподібну речовину. (260мг)

LC/MS (система )  $R_f=4,63$ хв. Мас-спектр m/z 585/587

Приклад 31 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1S-гідроксиметил-2-феніл-етиламіно)-2-метокси-пурин-9-іл)-5-(3-етилізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3,4-діол

Естер оцтової кислоти та 4R-аієтоксид-2R-[2-хлор-6-(1S-гідроксиметил-2-феніл-етиламіно)-пурин-9-іл)-5S-(3-етил-ізоксазол-5-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (259мг) додавали до 25% метоксиду натрію у метанолі (4мл) та суміш перемішували при 22°C протягом 8 годин Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом-метанолом (10:1), одержавши титульну сполуку як блідо-жовту гумоподібну речовину (101мг).

LC/MS (система A)  $R_f=4,04$ хв. Мас-спектр m/z 497 ( $\text{MH}^+$ )

Деталі експерименту для способу (M)

Інтермедіат 42 (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-оксо-1,6-дигідро-пурин-9-іл)-циклопента[1,3]діоксол-4-карбонова кислота

Перманганат калію (3,0г) та гідроксид калію (1,0г) у воді (60мл) перемішували разом при кімнатній температурі протягом ночі та розчин далі охолоджували до 0°C [3aS-(3a,4,6,6a)]1,9-дигідро-9-[тетрагідро-6-(гідроксиметил)-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-6H-пурин-6-он (2,92г) додавали повільно, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 5°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин далі охолоджували до 0°C та обробляли метабісульфітом натрію (4,2г). Гідрохлоридну кислоту (5M) додавали обережно до pH приблизно 3,5. Розчин витримували при 4°C протягом ночі та утворений осад збирали, промивали охолодженою водою та сушили у вакуумі. Титульну сполуку отримали як білий твердий продукт (1,82г)

Мас-спектр m/z 321 ( $\text{MH}^+$ )

Інтермедіат 43 6-хлор-9-[2,2-диметил-6S-(3-циклопропіл-(1,2,4)оксадіазол-5-іл)-тетрагідро-(3aS,6aR)-циклопента[1,3]діоксол-4R-іл]-9H-пурин (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-оксо-1,6-дигідро-пурин-9-іл)-циклопента[1,3]діоксол-4-карбонову кислоту (118мг) у безводному хлороформі (4,5мл) нагрівали до кипіння під зворотним холодильником з диметилформамідом (29 l) та тіонілхлоридом (108 l) протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури надлишок розчинника та реагентів видаляли випарюванням та залишок переносили у безводний хлороформ (1,5мл) Суміш додавали до охолодженого розчину (0°C) циклопропіламіноксиду (110мг) та піридину (41 l) у хлороформі (2,5мл) Суміш нагрівали до кипіння під зворотним холодильником протягом 24 годин. Після охолодження, суміш випарювали досуха та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/циклогексаном (40:60) Після випарювання титульну сполуку отримали як безбарвну гумоподібну речовину (56мг).

Мас-спектр m/z 403 ( $\text{MH}^+$ )

Інтермедіат 44 (1R,2S,3R,5S)-3-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(3-циклопропіл-(1,2,4)оксадіазол-5-іл)-циклопентан-1,2-діол

6-хлор-9-[2,2-диметил-6S-(3-циклопропіл-(1,2,4)оксадіазол-5-іл)-тетрагідро-(3aS,6aR)-циклопента[1,3]діоксол-4R-іл]-9H-пурин (50мг) обробляли холодною (0°C) трифлуороцтовою кислотою-водою (2мл, 9:1) Суміш витримували при 4°C протягом ночі та випарювали досуха. Титульну сполуку отримали як

безбарвну гумоподібну речовину (60мг)

Мас-спектр  $m/z$  363 ( $MH^+$ )

Приклад 32 (1S,2R,3S,5R)-3-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-5-(2S-гідрокси-циклопент-(S)-іламіно-пурин-9-іл)-циклопентан-1,2-діол

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-хлор-пурин-9-іл)-5-(3-циклопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-циклопентан-1,2-діол (57мг) в ізопропанолі (5мл) обробляли гідрохлоридом транс-(1S,2S)-2-аміноциклопентанолу (34мг) та діізопропілетиламіном (85мкл) при температурі кипіння протягом ночі. Надлишок розчинника випарювали та залишок очищали автоматичною препаративною ВЕРХ Титульну сполуку отримали безбарвну склоподібну речовину (15мг)

LC/MS (Система C)  $R_f=2,4$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  428 ( $MH^+$ )

Деталі експерименту для способу (N)

Інтермедіат 45 9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл-2,2-диметилтетрагідросуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)-9H-пурин

До розчину (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-пурин-9іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (10г) у диметилформаміді (200мл) додавали 1-пдроксибензотриазол (3,96г) та гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодііміду (5,62г), додавали трет-бутилацетамідоксим (3,40г) у диметилформаміді 30мл та суміш перемішували при 20°C протягом 24 годин під азотом. Суміш далі гріли при 70°C протягом ще 6 годин. Утворену суміш далі охолоджували до 20°C, підлужували насиченим розчином гідрокарбонату натрію (200мл) та екстрагували етилацетатом (2x150мл). Органічний шар промивали розсолем (30 мл), сушили сульфатом магнію, випарювали досуха у вакуумі та розтирали з ефіром одержавши жовтий твердий продукт (11,08г). Очистка хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом циклогексаном (3:7), дала титульну сполуку (4,75г) як білий твердий продукт.

LC/MS (Система C)  $R_f=3,46$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  520 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 46: 9-((3aP,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл-2,2- диметилтетрагідрофуоро[3,4-c][1,3]діоксол-4-іл]-6-ізобутил-9H-пурин-6-амін.

До розчину 9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуоро-[3,4-D][1,3]діоксол-4-іл)-6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси-9H-пурин (50мг) у диметилсульфоксиді (0,4мл) додавали дізопропілетиламін (0,1мл) та ізобутиламін (0,038мл). Суміш перемішували при 20°C протягом 16 годин під азотом. Суміш далі випарювали досуха у вакуумі, одержавши залишок, який очищали автоматичною препаративною ВЕРХ, одержавши титульну сполуку (14мг) як білу речовину.

LC/MS (система C)  $R_f=3,38$  Мас-спектр  $m/z$  458 ( $MH^+$ )

Приклад 45 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл-1-5-(6-(ізобутиламіно)-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол

Розчин 9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-N-ізобутил-9H-пурин-6-аміну (14мг) в холодній суміші трифлуороцтової кислоти води (9:1, 1мл) тримали при 4°C протягом 18 годин. Утворений розчин підлужували на льодяній бані насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл), екстрагували етилацетатом (2x20мл), екстракти сушили сульфатом магнію та випарювали досуха у вакуумі, одержавши титульну сполуку (7,66мг) як білий твердий продукт.

LC/MS (Система C)  $R_f=2,85$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  418 ( $MH^+$ )

Деталі експерименту для способу (O)

Інтермедіат 47 9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-N-(2,4-дифлуорфеніл)-9H-пурин-6-амін

9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)-9H-пурин (50мг) розчиняли у 2,4-дифлуораніліні (0,4мл) та суміш гріли при 80°C протягом 96 годин. Суміш далі охолоджували до 20°C та розподіляли між дихлорметаном (25мл) та 1M гідрохлоридною кислотою (15мл). Відділену водну фазу далі екстрагували дихлорметаном (1x25мл) та поєднані органічні екстракти випарювали досуха у вакуумі. Очистка автоматичною препаративною ВЕРХ дала титульну сполуку (18,3мг) як темно-пурпурову гумоподібну речовину.

LC/MS (Система C)  $R_f=2,85$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  418 ( $MH^+$ )

Приклад 49 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл-5-[6-(2,4-дифлуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол

Розчин 9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-N-(2,4-дифлуорфеніл)-9H-пурин-6-амін (18,3мг) в холодній суміші трифлуороцтової кислоти:води (9:1, 1мл) тримали при 4°C протягом 18 годин. Утворений розчин підлужували на льодяній бані насиченим розчином гідрокарбонату натрію (20мл), екстрагували етилацетатом (2x20мл), екстракти сушили сульфатом магнію та випарювали досуха у вакуумі, одержавши титульну сполуку (14,3мг) як пурпуровий твердий продукт.

LC/MS (Система C)  $R_f=3,03$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  474 ( $MH^+$ )

Деталі експерименту для способу (P)

Інтермедіат 48: (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-N-(2-гідроксипропіл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід

Тіонілхлорид (4,3мл) додавали до перемішаного розчину (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6хлор-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (10,0г), у хлороформі (100мл). Суміш гріли при температурі кипіння під азотом 60хвил. Після охолодження до 20°C розчинник видаляли у вакуумі та залишок азеотропували з толуолом (2x50мл). Суспензію залишку у хлороформі (50мл) додавали краплями при рівному співвідношенні з розчином 1-аміно-2-пропанолу (2,3мл) та дізопропілетиламіну (5,1мл) у хлороформі (50мл) протягом 10хвил. до хлороформу (50мл) при 0°C. Суміш перемішували при 20°C протягом 18 годин. Фосфатний буфер (pH 6,5, 100мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували хлороформом (50мл). Поєднані хлороформні шари сушили сульфатом натрію і видаляли розчинник у вакуумі, одержавши титульну сполуку як білу піну (6,63г).

Мас-спектр  $m/z$  398 ( $MH^+$ )

Інтермедіат 49: (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-2,2-диметил-N-(2-оксоп-ропіл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід

До суміші (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-N-(2-гідроксипропіл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (6,60г) та порошку 4A молекулярних сит (10г) у дихлорметані (165мл) при 0°C, додавали оцтову кислоту (3,0мл) з наступним додаванням порціями дихромату піридинію (9,36г). Суміш

перемішували при 0°C 15хвил., а потім при 20°C протягом 2 годин. Ізопропанол (10мл) додавали і суміш перемішували 15хвил. Силікагель (Merck 9385, 9,9г) та етилацетат (165мл) додавали та перемішували протягом ще 15хвил. Суміш фільтрували крізь целіт та шар на фільтрі промивали етилацетатом (300мл). Фільтрат випарювали у вакуумі, одержавши коричневий твердий продукт. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи дихлорметаном-метанолом (100:3) дала світло-коричневу піну. Подальша очистка хроматографією на силікагелі (Merck 9385), елюючи етилацетатом, а потім етилацетатом метанолом (100:2) дала титульну сполуку як білу піну (4,6г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етилацетат метанол 100:20) R<sub>f</sub>=0,4

Деталі експерименту для способу (Q)

Інтермедіат 50: (3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-гідроксибутил)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід

До розчину фурано[3,4-d]-1,3-діоксол-β-D-рибофуранозної кислоти (5,0г) у дихлорметані (50мл) додавали карбонілдії-мідазол (4,83г), суміш перемішували 20хвил. при 20°C та додавали 1-аміно-2-бутанол (2,45г) і суміш перемішували, під азотом, при 20°C протягом 18 годин. Суміш розбавляли ефіром (50мл) і промивали насиченим розчином лимонної кислоти (100мл) та насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100мл). Шари розділяли та органічний шар концентрували у вакуумі, утворений залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:1 етилацетатом циклогексаном, одержавши титульну сполуку як прозору гумоподібну речовину (3,81г).

Мас-спектр m/z 290 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 51: (3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-N-(2-оксобутил)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід

До розчину (3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-гідроксибутил)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (3,81г) у безводному дихлорметані (115мл), з добавкою порошку 4A молекулярних сит (5,7г) при 0°C під азотом додавали порціями оцтову кислоту (2,59мл) та дихромат калію (7,93г). Реакційну суміш перемішували при 0°C 15хвил. та при 20°C протягом ще 2 годин. Суміш гасили ізопропанолом (40мл) та перемішували 30хвил., додавали силікагель (Merck 9385) (40г) та етилацетат (100мл) і суміш перемішували протягом ще 30хвил., фільтрували через фільтрувальний допоміжник 'harborite®' та фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 2:1 етилацетатом:циклогексаном, одержавши титульну сполуку (1,91г)

<sup>1</sup>H ЯМР δ: 7,405(1H.brt, -NH), 5,125 (1H.br s.CH) 5,095 (1H.dd.CH), 4,655 (1H.brs.CH), 4,565 (1H.d,CH), 4,155 (2H.m, CH<sub>2</sub>), 3,555 (3H.s.OMe), 2,505 (2H.q.CH<sub>2</sub>), 1,505(3H.s,-Me), 1,355 (3H.s,-Me), 1,105 (3H.t. -CH<sub>3</sub>)

Інтермедіат 52: 2-[(3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-5-етил-1,3-оксазол

До розчину (3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-N-(2-оксобутил)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (740мг) у сухому толуолі (10мл). під азотом додавали оксихлорид фосфору (1,44мл) та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 3,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, гасили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (30мл), енергійно перемішували 30хвил. та екстрагували етилацетатом (4x50мл), органічні шари поєднували, промивали розсолем (30мл), сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі, одержавши сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи з сумішшю 5:1→7:2 циклогексану:етилацетату, одержавши титульну сполуку як жовте масло (0,83г).

Мас-спектр m/z 270 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 53: (2S,3R,4R,5S)-2,4-біс(ацетилокси)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл-ацетат

До 2-[(3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-5-етил-1,3-оксазолу (0,83г) додавали 9:1 трифлуороцтову кислоту:воду (3,56мл) і суміш перемішували при 20°C протягом 3,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержавши оранжево-коричнєве масло, яке розчиняли у піридині (7мл) під азотом, додавали оцтовий ангідрид (2,76мл) та суміш перемішували при 22°C протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом (50мл) та промивали 1M HCl (50мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (3x50мл) та розсолем (50мл), органічний шар сушили сульфатом магнію та розчинник випарювали досуха, одержавши титульну сполуку як оранжево-коричнєве масло (0,854г).

Мас-спектр m/z 342 [M<sup>+</sup>]

Інтермедіат 54: (2R,3R,4R,5SM-(ацетилокси)-2-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл-ацетат

До 6-хлорпурину (0,854г) додавали 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (4мл) та толуол (15мл) і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок азеотропували з толуолом (1x8мл) та суміш випарювали досуха. До цього залишку додавали (2S,3R,4R,5S)-2,4-біс(ацетилокси)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл ацетат (0,854г) у ацето-нітрилі (20мл), триметилсилілтрифлат (0,624мл) та 1,8-діазицикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,374мл). Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 годин та при 80°C протягом 3 годин і давали охолонути. Суміш виливали у насичений водний гідрокарбонат (40мл) та екстрагували дихлорметаном (4x40мл), органічні шари поєднували, сушили сульфатом магнію та розчинник видаляли у вакуумі, одержавши сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 4:1, а потім 32 циклогексаном:етилацетатом, одержавши титульну сполуку як прозору гумоподібну речовину (355мг).

Мас-спектр m/z 436 [M<sup>+</sup>]

Приклад 84 2-({9-[(2R, 3R,4S,5S)5-(5-етил-1,3-оксазол-2-іл)-3,4-гідрокситетрагідрофуран-2іл]-9H-пурин-6-іл)аміно)-N,N-диметилтансульфонамід

До розчину (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-2-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-5-(5-етил)-1,3-оксазол-2-іл)тетрагідрофуран-3-ілацетату (50мг) в ізопропанолі (5мл), додавали N,N-діізопропілетиламін (0,120мл) та гідрохлорид N,N-диметил-2-аміноетансульфонамід (86мг). Суміш перемішували при температурі кипіння під азотом, протягом 48 годин та далі охолоджували. Розчин метанолу/аміаку (4мл) додавали, суміш струшували та витримували протягом 24 годин. Розчинник випарювали і утворений залишок очищали автоматичною препаративною ВЕРХ, одержавши титульний продукт (8,6мг).

Мас-спектр m/z 468 [M<sup>+</sup>]

Деталі експерименту для способу (R)

Інтермедіат 55: N-[9-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл-9H-пурин-6-іл]-N-циклопентиламін

Суміш (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламіно-пурин-9-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-фуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (0,2г), 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дипрохіноліну (146мг), ацетальдоксиму (76мг) та диметоксietану (DME, 25мл) гріли під зворотним холодильником протягом 4 діб, а потім охолоджували до 22°C. Суміш концентрували у вакуумі та додавали до залишку етилацетат (40мл) Утворену суспензію промивали 0,5М лимонною кислотою (3x20мл) та водні промивки екстрагували етилацетатом (2x20мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (20мл) та розсолем (30мл) і сушили сульфатом магнію. Після концентрування у вакуумі залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/циклогексаном (1:1), одержавши титульну сполуку (63мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ(8,03 (1H,br,s, гетероциклічний CH), 7,84 OH,s, гетероциклічний CH), 6,29 (1H,br,s,CH), 5,84 (1H,dd,CH), 5,64 (1H,d,CH), 5,48 (1H,d,CH), 4,56 (1H,br,s,CH), 2,19 (3H,s,Me), 1,85-1,5 (9H,m+s, 6x1/2 CH<sub>2</sub>+Me), 1,45 (3aMe), 1,25-0,85 (2H,m,2x 1/2 CH<sub>2</sub>).

Приклад 39 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламіно)-9H-пурин-9-іл-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)]тетрагідрофуран-3,4-діол

Суміш N-[9-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)]тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-9H-пурин-6-іл]-N-циклопентиламіну (63мг), трифлуороцтової кислоти (1мл) та води (0,1мл) перемішували при 0° протягом 6 годин, а потім розбавляли етилацетатом (20мл). Суміш нейтралізували розчином гідрокарбонату натрію та водну фазу екстрагували етилацетатом (2x10мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (8мл) та розсолем (10мл) і сушили сульфатом магнію. Після концентрування у вакуумі залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом-метанолом (19:1), одержавши титульну сполуку як білу піну (42мг)

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етилацетат-метанол 19:1) R<sub>f</sub> 0,30, ЯМР (DMCO) δ 8,43 (ms.CH), 8,20 (1H,br,s,CH), 7,79 (1H,br,d,NH), 6,45 (2H,v,br,s,2xOH), 6,16 C 1H,d,CH), 5,24 (1H,d,CH), 4,89 (1H,t,CH), 4,73 (1H,t,CH), 4,58 (1H,br,m,CH), 2,42 (3H,s,Me), 2,10-1,50 (8H,m,4xCH<sub>2</sub>)

Деталі експерименту для способу (S)

Інтермедіат 56: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]пент-1-ин-3-ол

Розчин 4R-етиніл-6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]діоксолу (1,5г) у тетрагідрофурані (20мл) охолоджували до -78°C 15хвил. під азотом. Розчин пропіональдегіду (1,09мл) у тетрагідрофурані (0,5мл) додавали через шприц та перемішування продовжували протягом 5 годин. Суміш давали нагрітись до 22°C та перемішували протягом ще 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та утворене оранжове масло розподіляли між етером та водним розчином хлориду амонію. Органічний шар ще промивали водним розчином хлориду амонію, сушили сульфатом магнію, та концентрували у вакуумі, одержавши жовте масло. Очистка хроматографією на силікагелі (патрон Vanan Bondelut), елюючи (i) циклогексаном, (ii) дихлорметаном, (iii) етером, (iv) етилацетатом дала титульну сполуку як безбарвне масло (1,33г).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етер:циклогексан 1:1) R<sub>f</sub>=0,39

Інтермедіат 57: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]пент-1-ин-3-он

Розчин 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]пент-1-ин-3-олу (1,3г) у дихлорметані (100мл) додавали до перемішуваної суспензії діоксиду мангану (60г) у дихлорметані при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин, фільтрували через сульфат магнію (50г) і розчинник видаляли у вакуумі, одержавши титульну сполуку як безбарвне масло (550мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,07 (1H,s,CH), 4,97 (1H,d,CH), 4,93 (1H,s,CH), 4,68 (1H,d,CH), 3,41 (3H,s,OMe), 2,58 (2H,q,CH<sub>2</sub>), 1,47 (3H,s,Me), 1,31 (3H,s,Me), 1,14 (3H,t,Me).

Інтермедіат 58: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]пентан-1,3-діон 1-оксим

Суміш 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]пент-1-ин-3-ону (550мг) та гідроксиламіну (50% розчин у воді) (0,2мл) у етанолі (10мл) перемішували протягом ночі при 22°C. Суміш концентрували у вакуумі, одержавши титульну сполуку як жовте масло (554мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,36, 5,31 (1H,2x d,CH), 5,00 (1H,d,CH), 4,92 (1H,d,CH), 4,65 (1H,2xd,CH), 3,40, 3,35 (3H,2xs,OMe), 3,03-2,85 (2H,2x AB.CH<sub>2</sub>), 1,92 (2H,m, CH<sub>2</sub>), 1,50, 1,34 (6H,2xs,2x Me), 1,03(3H,2xt,Me).

Інтермедіат 59: (3R,4S,5R)-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-2,3,4-триол

1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]пентан-1,3-діон 1-оксим (0,5г) розчиняли у водній оцтовій кислоті (18мг) та суміш гріли при 100°C протягом 2 годин. Розчин охолоджували та концентрували у вакуумі, одержавши коричневе масло, яке азеотропували з толуолом. Очистка хроматографією на силікагелі (патрон з силікагелем Varian Bondelut), елюючи (i) дихлорметаном, (ii) етером, (iii) етилацетатом, (iv) метанолом, дала титульну сполуку (150мг)

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етер) R<sub>f</sub>=0,17

Інтермедіат 60: Ацетат (2RY3R,4RM,5-біс(ацетилокси)-2-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3-ілу

(3R,4S,5R)-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-2,3,4-триол, ізомер 1, (150мг) розчиняли у піридині (4мл) та суміш обробляли оцтовим ангідридом (0,983мл). Утворений розчин перемішували при 22°C протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, одержавши коричневе масло. Очистка хроматографією на силікагелі (патрон з SiO<sub>2</sub> Varian Bondeiut), елюючи (i) дихлорметаном, (ii) етером, (iii) етилацетатом, дала титульну сполуку як блідо-жовтий твердий продукт (142мг).

ТШХ SiO<sub>2</sub> (етер) R<sub>f</sub>=0,53

Інтермедіат 61: Ацетат (2R,3R,4R,5RM-(ацетилокси)-2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-іл-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3-ілу

Ацетат (2R,3R,4R)-4,5-біс(ацетилокси)-2-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл, ізомер 1 (193мг) розчиняли у ацетонітрилі (5мл) та послідовно обробляли 2,6-дихлорпурином (213мг), 1,8-діазадицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU) (0,186мл) та триметилсиліл трифлуорметансульфонат (TMSOTf) (0,225мл) через шприц протягом 5хвил. Прозорий жовтий розчин перемішували при 22°C протягом 40 годин, при 60°C протягом 21 години, та при 80°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та ще DBU (0,186мл) та TMSOTf (0,225мл) додавали. Після перемішування при 22°C протягом 36 годин жовту суміш гріли при 60°C протягом ночі та при 80°C протягом 6 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та утворений коричневий маслянистий твердий продукт перенесли в етилацетат та промивали водою (20мл, 3:1). Водний шар екстрагували етилацетатом та поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію і випарювали у вакуумі, отримавши коричневий маслянистий твердий продукт. Залишок розтирали з дихлорметаном та білий твердий

продукт видаляли фільтруванням. Випарювання фільтрату дало жовтувато-коричневий твердий продукт. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи ефіром циклогексаном (1:1), дала титульну сполуку як білий твердий продукт (161мг).

LC/MS (Система C)  $R_f=3,34$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  470, 472  $[MH^+]$   $[MH+2^+]$

Інтермедіат 62: Ацетат (2R,3R,4R,5R-(ацетилокси)-2-{2-хлор-6-[(1-етилпропіл)аміно]-9H-пурин-9-іл}-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл)

Ацетат (2R,3R,4R,5R-(ацетилокси)-2-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-іл)-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл) (125мг) розчиняли в ізопропанолі (5мл) та розчин обробляли діізопропілетиламіном (0,06мл), а потім 1-етилпропіламіном (0,044мл). Суміш гріли при 50°C під азотом протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та суміш розподіляли між етилацетатом та 1М гідрохлоридною кислотою. Органічний шар промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі. Очистка хроматографією на силікагелі (патрон Vanan Bondelut), елюючи (i) дихлорметаном, (ii) етером, (iii) етилацетатом, дала титульну сполуку як безбарвне масло (108мг).

ТШХ  $SiO_2$  (етер)  $R_f=0,26$ .

Приклад 163 Форміат (2R,3R,4S,5R)-2-{2-хлор-6-[(1-етилпропіл)аміно]-9H-пурин-9-іл}-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол

Суміш ацетату (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-{2-хлор-6-[(1-етилпропіл)аміно]-9H-пурин-9-іл}-5-(5-етилізоксазол-3-іл)тетрагідрофуран-3-ілу (30мг) та 2-морфоліноетиламіну (0,037мл) гріли при 90°C протягом 24 годин. Диметилсульфоксид (0,5мл). Нагрівання продовжували протягом 60 годин при 90°C. Очистка препаративною ВЕРХ (профіль градієнту 5→95% (ii) протягом 18,25хвил.) отримали титульну сполуку як білий твердий продукт (6мг).

LC/MS (Система C)  $R_f=3,41$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  437  $[MH^+]$

Деталі експерименту для способу (Т)

Інтермедіат 63: 9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуран-3,4-діол-4-іл}-N-(4-хлор-2-флуорфеніл)-9H-пурин-6-амін

9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуран-3,4-діол-4-іл]-6-хлор-9H-пурин (2,8г) обробляли 4-хлор-2-флуор-аніліном (4,48мл), ацетатом паладію (146мг) та (R)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил (620мг) у сухому толуолі (34мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин (реакцію проводили сімома порціями). Карбонат цезію (3,08г, сімома порціями) додавали, та суміші гріли при 86-96°C протягом 16 годин. Суміші поєднували та розподіляли між водою (200мл) та дихлорметаном (3x120мл). Органічні шари промивали розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши коричневе масло (8,7г). Очистка хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом:циклогексаном 30:70 дала білуватий твердий продукт (2,35г).

LC/MS (Система C)  $R_f=3,41$ хвил. мас-спектр  $m/z$  530  $[MH^+]$

Приклад 14 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил,3,4іоксадіазол-2-іл)-5-[6-(4-хлор-2-флуор-феніламіно)-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол

9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуран-3,4-діол-4-іл}-N-(4-хлор-2-флуорфеніл)-9H-пурин-6-амін (2,35г) розчиняли у трифлуороцтовій кислоті (20мл) та воді (2мл) з охолодженням на льодяній бані і суміш витримували при 4°C протягом 17 годин. Суміш повільно виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (400мл) та екстрагували етилацетатом (3x200мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши титульну сполуку як темно-жовтий твердий продукт (2,30г).

LC/MS (Система C)  $R_f=3,04$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  490  $[MH^+]$

Деталі експерименту для способу (U)

Інтермедіат 64: 9-[6S-[5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aS)-фуран-3,4-діол-4-іл]-6-хлор-9H-пурин

1-дезоксид-1-(1,6-дигідро-6-оксо-9H-пурин-9-іл)-2,3,4-триметилетиліден-β-D-рибофуранозову кислоту (R.A.Olsson et al. J. Med. Chem, 1986, 29, 1683, 0,4г) розчиняли у тетрагідрофурані (10мл), додавали діізопропілетиламін (0,075мл) та реакційну суміш перемішували при 0°C 10хвил. Півалоїлхлорид (0,016мл) далі додавали до суміші та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин. Трифлуорацетат трет-бутил гідразид у (0,36г) розчиняли у тетрагідрофурані, охолоджували до 0°C та обробляли діізопропілетиламіном (0,24мл), далі цей розчин додавали до реакційної суміші. Реакційній суміші давали нагрітись до 20°C та перемішували протягом 20 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та утворений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, елюючи 5% метанолом у дихлорметані), одержавши відповідний діацилпдразид (0,41г).

Інтермедіат діацилпдразид (30мг) розчиняли у диметилформаміді (3мл) та охолоджували до 0°C. Оксихлорид фосфору (45мг) додавали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, та при 90°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, а утворений залишок очищали автоматичною препаративною ВЕРХ, одержавши титульну сполуку (20мг).

Деталі експерименту для способу (V)

Інтермедіат 65: Ацетат (2R,3R,4R,5R-(ацетилокси)-5-[3-[(ацетилокси)метилізоксазол-5-іл]-2-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)

До 6-хлорпурину (1,08г) додавали 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (20мл) і суміш гріли при 100°C під азотом протягом 2,5 годин. Реакційній суміші давали охолонути розчинник видаляли у вакуумі, залишок азеотропували з безводним толуолом (2x2,5 мл) і суміш випарювали досуха, одержавши білуватий твердий продукт, до якого додавали естер оцтової кислоти та 4R-ацетокси-2S-(3-ацетоксиметил-ізоксазол-5-іл)-5R-метокси-тетрагідрофуран-3R-ілу (450мг) у безводному ацетонітрилі (15мл) під азотом, суміш охолоджували до 0°C та додавали триметилсилілтрифлуорметансульфонат (1,4мл). Суміші давали нагрітись до 20°C протягом 20хвил, далі гріли при 80°C протягом 16 годин. Після охолодження, суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (40мл) та екстрагували етилацетатом (3x70мл), органічні шари поєднували, промивали розсоллом (50мл), сушили сульфатом магнію та концентрували досуха, одержавши сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи 1:1 етилацетатом/циклогексаном, одержавши титульну сполуку як прозоре масло (310мг).

LC/MS (Система C)  $R_f=2,76$ хвил. мас-спектр  $m/z$  480/482  $[MH^+]$   $[MH+2^+]$

Приклад 155 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-{(1S,2S)-2-гідроксициклопентілаіно}-9H-пурин-9-іл)-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол

До розчину ацетату (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-[(ацетилокси)метил]ізоксазол-5-іл]-2-(6-хлор-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу (20 мг) в ізопропанолі (2мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,043мл) та гідрохлорид 2-гідроксициклопентиламіну (11,4мг). Суміш перемішували при 50°C під азотом протягом 18 годин, охолоджували та випарювали досуха у вакуумі. Утворений залишок очищали автоматичною препаративною ВЕРХ (профіль градієнту 5%→90% (ii) протягом 20хвил., одержавши проміжний триацетоксипротектований продукт. До цього залишку додавали метанол (1мл) та трет-бутиламін (0,013мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (5мг)

LC/MS (Система С)  $R_f=2,25$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  419  $[MH^+]$

Деталі експерименту для способу (W)

Інтермедіат 66: Ацетат {2R,3R,4R,5RМ-(ацетилокси)-2-етиніл-5-метокситетрагідрофуран-3-ілу

4R-етиніл-6R-метокси-2,2-диметил-тетрагідро-(3aR,6aR)-фурано[3,4-d][1,3]діоксол (0,965г) гріли під зворотним холодильником з конц. гідрохлоридною кислотою (1,0мл) у метанолі (30мл) протягом 6 годин. Метанол випарювали у вакуумі, ще додавали метанол, та нагрівання під зворотним холодильником продовжували протягом 16 годин. Піридин (1,6мл) додавали, метанол випарювали у вакуумі, ще додавали метанол та суміш випарювали досуха у вакуумі. Додавали сухий толуол (10мл) та суміш знов випарювали досуха. Залишок розчиняли у сухому дихлорметані та обробляли піридином (1,6мл), 4-диметилпіламінопіридином (25 мг) та оцтовим ангідридом (1,37 мл), і суміш перемішували при 22°C під азотом протягом 18 годин. Суміш випарювали досуха у вакуумі та залишок розподіляли між насиченою водною лимонною кислотою (100мл) та дихлорметаном (2x75мл). Органічний шар промивали гідрокарбонатом натрію, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, отримавши біло-жовте масло (1,19г).

Очистка хроматографією на силікагелі (10г патрон Vanan Bondelut), елюючи етилацетатом:циклогексаном 5:95→30:70 дала титульну сполуку як безбарвне масло (724мг).

TШХ SiO<sub>2</sub> (етилацетат/циклогексан 25:75)  $R_f=0,3$ .

Інтермедіат 67: Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(6-хлор-9Н-пурин-9-іл)-5-етилілтетрагідрофуран-3-ілу

6-хлорпурин (250мг) гріли при 130° (масляна баня) з гекса-метилдисилазаном (6мл) з перемішуванням під азотом протягом 2 годин. Надлишковий реагент випарювали у вакуумі та залишок азеотропували з сухим толуолом (3x5мл), одержавши біло-жовтий твердий продукт (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-етил-5-метокситетрагідрофуран-3-іл ацетат (121мг) азеотропували з сухим толуолом (2x5мл), розчиняли у сухому ацетонітрилі та додавали до силізованого пурину, а потім додавали триметилсилілтрифлуорметансульфонат (0,334мл). Суміш гріли при 73-74° протягом 2 годин, виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (3x60мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши жовте масло (203мг). Очищення хроматографією на силікагелі (патрон Vanan Bondelut), елюючи етилацетатом:циклогексаном 10:90→60:40. дала титульну сполуку як безбарвну гумоподібну речовину (84мг).

TШХ SiO<sub>2</sub> (етилацетат/циклогексан 50:50)  $R_f=0,25$ .

Інтермедіат 68: Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)-9Н-пурин-9-іл]-5-етинілтетрагідрофуран-3-ілу

Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(6-хлор-9Н-пурин-9-іл)-5-етинілтетрагідрофуран-3-ілу (104мг) обробляли 1-гідроксибензотриазолом (136мг) у сухому диметилформаміді (3мл) протягом 45 годин при 22°C. Суміш виливали у охолоджену льодом 1М гідрохлоридну кислоту (50мл) та екстрагували дихлорметаном (3x25мл), органічний шар промивали водою (20мл) та насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл), сушили сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержавши безбарвну гумоподібну речовину (148мг).

LC/MS (Система С):  $R_f=3,19$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  464  $[MH^+]$

Інтермедіат 69: Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-етинілтетрагідрофуран-3-ілу

Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)-9Н-пурин-9-іл]-5-етинілтетрагідрофуран-3-ілу обробляли 2-флуор-4-хлораніліном (0,63мл) та гріли суміш при 60°C протягом 22,5 годин. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (патрон Vanan Bondelut), елюючи етилацетатом:циклогексаном 10:90→60:40, одержавши титульну сполуку (55мг).

TШХ SiO<sub>2</sub> (Етилацетат/циклогексан 50:50)  $R_f=0,3$ .

Інтермедіат 70: Ацетат (2R,3R,4R,5RМ-(ацетилокси)-5-(3-бромізоксазол-5-іл)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3-ілу

Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-етинілтетрагідрофуран-3-ілу (20мг) перемішували при 22°C з дибромформальдоксимом (12,5мг), гідрокарбонатом натрію (39мг), водою (0,075мл) та етилацетатом (1,5мл) протягом 88 годин. Суміш розподіляли між водою (20мл) та етилацетатом (3x10мл), органічний шар промивали розсолем та випарювали у вакуумі, одержавши коричневу гумоподібну речовину (19мг). Очищення хроматографією на силікагелі (патрон Vanan Bondelut), елюючи етилацетатом:циклогексаном 20:80→80:20 дала титульну сполуку як безбарвну гумоподібну речовину (16,8мг).

LC/MS (Система С)  $R_f=3,6$  хвил. Мас-спектр  $m/z$  595, 597  $[MH^+]$ ,  $[MH+2^+]$

Приклад 164 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-бромізоксазол-5-іл)-5-Г-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-ілтетрагідрофуран-3,4-діол

Ацетат (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-(3-бромізоксазол-5-іл)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3-ілу (16,8мг) обробляли трет-бутиламіном (0,08мл) у метанолі (0,8мл) при 0°C протягом 1,5 годин, і суміш випарювали досуха, одержавши титульну сполуку (16мг).

LC/MS (Система С)  $R_f=3,22$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  511  $[MH^+]$

Деталі експерименту для способу (Wb)

Приклад 144 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9Н-пурин-9-іл]-5-(3-метилізоксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол

Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетокси)-2-(6-хлор-9Н-пурин-9-іл)-5-етинілтетрагідрофуран-3-ілу (20мг) розчиняли у безводному толуолі (0,5мл) та обробляли триетиламіном (0,006мл), нітроетаном (0,004мл) та фенілізоціанатом (0,012мл). Реакційну суміш гріли при 100°C протягом 24 годин, охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Утворений залишок очищали автоматичною препаративною ВЕРХ,

для виготовлення інтермедиату, який далі розчинили у безводному толуолі, охолоджували до 0°C та обробляли трет-бутиламином (0,02мл) протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (143мг)

LC/MS (система C)  $R_f=2,95$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  447  $[MH^+]$

Деталі експерименту для способу (X)

Приклад 130 Трифлуорацетат (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(циклопентиламіно)-9H-пурин-9-іл-5-(1,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу

(9-[2,2-диметил-6R-(5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-тетрагідро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]діоксол-4R-іл]-9H-пурин-6-іл)-циклопропіл-амін (250мг) розчиняли у безводному толуолі (10мл) та обробляли диметилацетатом диметилформаміду (0,47мл). Суміш гріли при температурі кипіння протягом 7 годин, а потім охолоджували до 20°C та концентрували у вакуумі. Утворений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом:метанолом 19:1. Утворений інтермедіат обробляли сумішшю трифлуороцтової кислоти/води (9:1) при 0°C протягом 6 годин. Реакційну суміш далі концентрували у вакуумі, одержавши, після розтирання з етилацетатом, титульну сполуку як білий твердий продукт (143мг).

Аналіз: знайдено (%) C 44,4, H 4,8, N 20,4. Розрах. для  $C_{18}H_{24}N_8O_3 \cdot CF_3COOH \cdot 1,5H_2O$  C 44,4, H 5,2, N 20,7

Деталі експерименту для способу (Z)

Інтермедіат 71: Ацетат (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[(ацетилокси)метил-5-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-ілтетрагідрофуран-3-ілу

До перемішаного розчину 2,6-дихлор-9-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-9H-пурину (M.J.Robins and B.Uznanski, Canad J Chem, 1981, 59(17), 2608, 1,0r) у толуолі (25мл) додавали ацетат паладію (50мг), 4-хлор-2-флуоранілін (0,5мл) та біс[2-(дифенілфосфіно)феніловий] етер (J.P.Sadighi, M.C.Hams and S.L.Buchwald Tett. Lett 1998, 5327-5330, 20мг) і реакційну суміш перемішували при 20°C 15хвил. Карбонат цезію (872мг) додавали та суміш гріли при 90° протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 20°C та розподіляли між етилацетатом (100мл) та водою (100мл). Органічний шар промивали розсолем (100мл), сушили сульфатом магнію та розчинник видаляли у вакуумі. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/циклогексаном (1:1) дала титульну сполуку (400мг).

Мас-спектр  $m/z$  556  $[MH^+]$

Інтермедіат 72: {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл-2,2-диметилтетрагідрофууро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанол

До суспензії ацетату (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[(ацетилокси)метил-5-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3-ілу (400мг) у метанолі (7мл), додавали метоксид натрію, 25% у метанолі (3 краплі). При перемішуванні протягом 15хвил. при 20°C реакційна суміш стала прозорою. При перемішуванні при 20°C протягом ще 90хвил. утворився осад, який відфільтровували та сушили у вакуумі протягом 16 годин. Його розчиняли у суміші ацетону (15мл) та 2-2-диметоксипропану (3мл) і додавали паратолуолсульфонову кислоту (193мг). Суміш перемішували при 20°C протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчинили в етилацетаті (50мл), промивали водою (50мл) та розсолем (30мл), сушили сульфатом магнію і розчинник видаляли у вакуумі. Очистка хроматографією на силікагелі (патрон Vanan Bondelut), елюючи циклогексаном-етилацетатом (1:1) дала титульну сполуку, як білу піну (240мг).

Мас-спектр 470  $m/z$   $[MH^+]$

Деталі експерименту для способу (Y)

Інтермедіат 73: Трет-бутил 4-[(9-((2R,3R,4R,5S)-3,4-біс(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

До розчину естеру оцтової кислоти та 4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-ізоксазол-5-іл)-2R-(6-хлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (455мг) в ізопропанолі (20мл) додавали трет-бутил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (785мг) та дизопропілетиламін (1,03мл). Суміш гріли при 95°C протягом 60 годин. Утворену суміш далі охолоджували та випарювали досуха у вакуумі. Утворений залишок розчиняли у піридині (20мл) та додавали оцтовий ангідрид (19мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, випарювали досуха у вакуумі та знов розчинили в етилацетаті (50мл). Лимонну кислоту (2x50мл) додавали до суміші та шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (100мл). Поєднані етилацетатні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та випарювали досуха у вакуумі, одержавши титульний продукт (500мг) як жовтий твердий продукт.

LC/MS (Система C)  $R_f=3,59$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  628  $[MH^+]$

Інтермедіат 74: Ацетат (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл-2-[6-(піперидин-4-іламіно)9H-пурин-9-ілтетрагідрофуран-3-ілу

Трет-бутил 4-[(9-((2P,3P,4P,53)-3,4-біс(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (500мг) розчиняли у трифлуороцтовій кислоті:дихлорметані (1:9, 20мл) та суміш тримали при 3°C протягом 16 годин. Суміш гасили насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл) та екстрагували дихлорметаном (100мл). Органічний шар промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл) та випарювали досуха у вакуумі, одержавши титульну сполуку (407мг) як жовту склоподібну речовину.

LC/MS (система C)  $R_f=2,45$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  528  $[MH^+]$

Інтермедіат 75: Ацетат (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-[трет-бутил)ізоксазол-5-іл-2-(6-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3-ілу

До розчину (2R,3R,4R,5S)-4-(Ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-2-[6-(піперидин-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3-іл ацетат (40мг) у тетрагідрофурані (4мл) додавали метансульфонілхлорид (0,0088мл) та триетиламін (0,0212мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 20°C, та розподіляли між етилацетатом (2x100мл) та вод (100мл). Органічний шар промивали водою (100мл), сушили сульфатом магнію, та випарювали у вакуумі, одержавши титульну сполуку (36,7мг) як безбарвну гумоподібну речовину.

LC/MS (Система C)  $R_f=3,20$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  606  $[MH^+]$

Приклад 167 (2S,3S,4R,5R)-2-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл-2-(6-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іламіно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол

Ацетат 2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл]-2-(6-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)аміно]-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу (36,7мг) розчиняли в охолодженому метанолі (2мл) та додавали при 0°C трет-бутиламін (0,038мл). Суміш тримали при 3°C протягом 1,5 годин і випарювали у вакуумі, одержавши титульну сполуку як білий твердий продукт (30,8мг)

LC/MS (Система C)  $R_f=2,69$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  522  $[MH^+]$   
Деталі експерименту для способу (Bb)  
Інтермедіат 76: Ацетат (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-{3-[(ацетилокси)метилізоксазол-5-іл]-2-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-ілтетрагідрофуран-3-ілу  
До естеру оцтової кислоти та 4R-ацетокси-5S-(3-ацетоксиметил-ізоксазол-5-іл)-2R-(2,6-дихлор-пурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3R-ілу (50мг) у толуолі (2мл) додавали ацетат паладію (II) (2,2мг), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил (6мг) та 4-хлор-2-флуоранілін (28,5мг). Суміш перемішували під азотом 20хвил., додавали карбонат цезію (38мг), та перемішування продовжували при 80°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом (25мл), промивали водою (2 мл) та розсоллом (25мл) і випарювали у вакуумі. Очистка автоматичною препаративною ВЕРХ (профіль градієнту 5→90% (ii) протягом 18,5хвил.) дала титульну сполуку як білий твердий продукт (3,02мг):  
LC/MS (Система C)  $R_f=3,52$  хвил Мас-спектр  $m/z$  = 623  $[MH^+]$   
Інтермедіат 77: (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл)-5-[3-(гідроксиметил)ізоксазол-5-ілтетрагідрофуран-3,4-діол  
До ацетату (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-{3-[(ацетилокси)метилізоксазол-5-іл]-2-[2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3-ілу (4,02мг) у метанолі (2мл) при 0°C додавали трет-бутиламін (0,012мл) та витримували суміш при 0 °C протягом 3 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, одержавши титульну сполуку як жовту гумоподібну речовину (2,48мг).  
LC/MS (Система C)  $R_f=3,10$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  = 497  $[MH^+]$   
Деталі експерименту для способу Cc  
Інтермедіат 78: (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлор-6-(4-хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбодіазид  
До перемішуваного розчину (3aR,4S,6R,6aR)-6-[6-(4хлор-2-флуораніліно)-9H-пурин-9-іл]-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбодіазиду (50мг) у N,N'-диметилформаміді (2мл) при 0°C додавали діізопропілетиламін (28пл) та ацетилхлорид (9мг). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 5 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом (20мл) та водою (20мл). Органічний шар промивали розсоллом (20мл), сушили сульфатом магнію та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали автоматичною препаративною ВЕРХ (профіль градієнту 5→95% (ii) протягом 18,5хвил.), одержавши титульну сполуку (25мг).  
LC/MS :  $R_f=2,87$ хвил. Мас-спектр  $m/z$  506  $[MH^+]$   
Наступні етапи аналогічні способу A  
Експеримент з репортерними генами  
Агоністичну активність вимірювали на клітинах яєчника китайського хом'яка (CHO), що мають елементи репортерних генів CRE/SPAP/HYG (CRE = елемент відгуку циклічного, HYG = стійкість до гіроміцину, SPAP = секретована плацентою лужна фосфатаза), що при стимуляції рівнів cAMP продукують SPAP. Використовували лінію клітин, яка стабільно трансфектована рецептором аденозину A1 людини або рецептором аденозину A3 людини крім вищезазначених елементів. Клітини розміщали на 96-коміркових планшетах в культиватційному середовищі та інкубували при 37°C протягом 1 години, для виміру потужності до прийнятих комірок додавали агоністи в межах концентрацій приблизно  $10^{-10}$ - $10^{-5}$ M. Через 15хвил. рівні cAMP стимулювали додаванням максимальної концентрації форсколіну. Усі клітини далі інкубували протягом ще 5 годин при 37°C, та охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали субстрат для фосфатази (паранітрофенілфосфат, pNPP), який перетворюється SPAP у забарвлений реагент) далі та зчитували 96-коміркові планшети на планшетному зчитувачі. З цих даних можна розрахувати концентраційну залежність інгібування агоністом стимульованого форсколіном продукування SPAP. Один з агоністів, що тестували на кожному з 96-коміркових планшетів, був стандартним не-селективним агоністом, N-етилкарбоксамідоаденозином (NECA), а потужність усіх тестованих агоністів виражали відносно потужності NECA. (ECR = еквіпотентне співвідношення концентрацій відносно NECA = 1).

Таблиця 2

Потужності в аналізі з репортерними генами

Приклад №	Аденозин A1, рецептор ECR*	Аденозин A3 рецептор, ECR*
3	4,16	152
4	5,65	152
6	1,71	134
12	2,28	254
14	5,8	1066,71
16	9,6	201
19	5,15	172
21	23,26	321
22	8,75	423
28	0,42	44,7
37	4,19	507
44	7,68	165,54
45	7,36	165,54
5-1	7,56	587,75
54	20,78	715,3]
56	15,96	717,99
62	29,47	327
67	9,8	827,66
68	4,09	417,37
108	1,52	254
116	27,26	955
119	2,83	154
123	4,19	325,44

126	13,9	
127	0,21	21,62
129	15,5	>199
131	0,15	199,01
132	0,53	>22,4
133	25,47	466,92
134	3,28	>245,4
135	0,48	
136	1,95	
138	1,31	
139	10,64	228
141	12,08	228
143	19,6	>74,1
144	2,8	
145	24,9	
163	1,34	232
164	4,3	
177	2,01	122
178	7,42	-471
179	12,6	
180	18,1	-471
181	8,57	
182	3,48	

\*(ECR = еквіпотентне співвідношення концентрацій відносно NECA = 1) (дивися опис аналізу з репортерними генами).