



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07H 9/06 (2006.01)*C07D* 513/04 (2006.01)*A61K* 31/7056 (2006.01)*A61K* 31/429 (2006.01)*A61P* 9/00 (2006.01)*A61P* 11/06 (2006.01)*A61P* 25/28 (2006.01)*A61P* 29/00 (2006.01)*A61P* 37/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013126531/04, 08.11.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.11.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.11.2010 CN PCT/CN2010/078528;

01.12.2010 US 61/418,596;

12.10.2011 CN PCT/CN2011/080691

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2014 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 20.07.2016 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2008/025170 A1, 06.03.2008. US 2010/0016386 A1, 21.01.2010. RAO F. V. et al., Structural insights into the mechanism and inhibition of eukaryotic O-GlcNAc hydrolysis, THE EMBO JOURNAL, 2006, vol.25, no.7, p.1569-1578. REMPEL B. P. et al., Covalent inhibitors of glycosidases and their applications in biochemistry and biology, Glycobiology, 2008, (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 10.06.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2011/059668 (08.11.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/064680 (18.05.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛЮ Кунь (US),

СЕЛНИК Харолд Дж. (US),

ЧАН Цзиан (CN),

МАКИЧЕРН Эрнест Дж. (CA),

МУ Чанвэй (CN),

ШИ Фэн (CN),

ВОКАДЛЮ Дэвид Дж. (CA),

ВАН Яодэ (CN),

ВЕЙ Чжунюн (CN),

ЧЖОУ Юаньси (CA),

ЧЖУ Юнбао (CA)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЕКТОС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (CA),

МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП. (US)

(54) СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОЗИДАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H; R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из

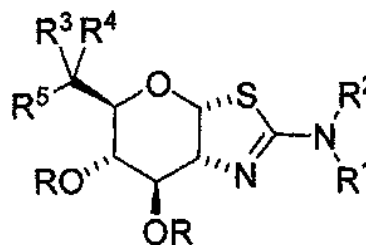
H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси и - (CH₂)_n-циклопропила, где n равен 1 или 2; или R¹ и R² могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

азетидина, пирролидина или изоксазолидина, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен фтором или гидроксигруппой; R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₃₋₆циклоалкила, фенила и пиридина, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из фтора и OH; R⁴ выбран из группы, состоящей из H, F или C₁₋₈алкил; или R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с образованием винила или 3-7-членного карбоциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь; и R⁵ выбран из H, F и OH; при условии, что, когда R⁴ представляет собой F, тогда R⁵ является иным, чем OH. Также изобретение относится к конкретным производным пирано[3,2d]тиазола.

(56) (продолжение):

vol.18, no.8, p.570-586. SU 1441749 A1, 10.01.1996. EA 201490493 A1, 25.08.2011.

Соединения по изобретению предназначены для изготовления фармацевтической композиции, обладающей ингибирующей активностью в отношении O-GlcNAcase, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Технический результат - соединения для селективного ингибирования гликозидазы. 3 н. и 12 з.п. ф-лы, 1 табл., 218 пр.



(I)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07H 9/06 (2006.01)*C07D* 513/04 (2006.01)*A61K* 31/7056 (2006.01)*A61K* 31/429 (2006.01)*A61P* 9/00 (2006.01)*A61P* 11/06 (2006.01)*A61P* 25/28 (2006.01)*A61P* 29/00 (2006.01)*A61P* 37/08 (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013126531/04, 08.11.2011

(24) Effective date for property rights:
08.11.2011

Priority:

(30) Convention priority:

08.11.2010 CN PCT/CN2010/078528;

01.12.2010 US 61/418,596;

12.10.2011 CN PCT/CN2011/080691

(43) Application published: 20.12.2014 Bull. № 35

(45) Date of publication: 20.07.2016 Bull. № 20

(85) Commencement of national phase: 10.06.2013

(86) PCT application:

US 2011/059668 (08.11.2011)

(87) PCT publication:

WO 2012/064680 (18.05.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

LYU Kun (US),

SELNİK KHarold Dzh. (US),

CHAN TSzian (CN),

MAKICHERN Ernest Dzh. (CA),

MU CHanvej (CN),

SHI Fen (CN),

VOKADLO Devid Dzh. (CA),

VAN YAode (CN),

VEJ CHzhunyun (CN),

CHZHOU YUansi (CA),

CHZHU YUnbao (CA)

(73) Proprietor(s):

ALEKTOS TERApyUTIKS INK. (CA),

MERK SHARP END DOME KORP. (US)

(54) **SELECTIVE GLYCOSIDASE INHIBITORS AND USE THEREOF**

(57) Abstract:

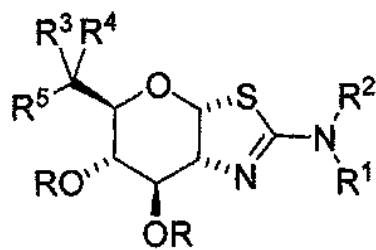
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where each R represents H; R¹ and R² are independently selected from a group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy and - (CH₂)_n-cyclopropyl, where n equals 1 or 2; or R¹ and R² can be bonded together with a nitrogen atom to which they are bonded to form azetidine, pyrrolidine or isoxazolidine, where said C₁₋₆alkyl is optionally substituted by fluorine or hydroxy; R³ is selected from a group consisting of C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₃₋₆cycloalkyl, phenyl and pyridine, each optionally substituted with 1-3 substitutes selected from fluorine

and OH; R⁴ is selected from a group consisting of H, F or C₁₋₈alkyl; or R³ and R⁴ and a carbon atom to which they are bonded, can be combined together to form vinyl or 3-7-membered carbocyclic ring, wherein said 3-7-member carbocyclic ring optionally contains a double bond; and R⁵ is selected from H, F and OH; provided that when R⁴ represents F while R⁵ is other than OH. Invention also relates to specific derivatives of pirano[3,2d]thiazole. Disclosed compounds are intended for producing a pharmaceutical composition possessing inhibitory activity on O-GlcNAcase, containing an active ingredient in an effective amount of compound or its pharmaceutically acceptable salt in combination with pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: technical result is a compound for

selective inhibition of glycosidase.
15 cl, 1 tbl, 218 ex



(I)

R U 2 5 9 2 2 8 5 C 2

R U 2 5 9 2 2 8 5 C 2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка относится к соединениям, которые селективно ингибируют гликозидазу, и к их применению.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Широкий спектр клеточных белков, как ядерных, так и цитоплазматических, посттрансляционно модифицируются путем добавления моносахарида 2-ацетамидо-2-деокси- β -D-глюкопиранозида (β -N-ацетилглюкозамина), который присоединяется посредством O-гликозидной связи.¹ Данную модификацию обычно называют O-связанным N-ацетилглюкозамином или O-GlcNAc. Ферментом, ответственным за посттрансляционное связывание β -N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) со специфичными остатками серина и треонина многочисленных цитоплазматических белков, является O-GlcNAc-трансфераза (OGT).²⁻⁵ Второй фермент, известный как O-GlcNAcase,^{6,7} удаляет эту посттрансляционную модификацию с освобождением белков, делая O-GlcNAc-модификацию динамическим циклом, происходящим несколько раз в течение жизни белка.⁸

O-GlcNAc-модифицированные белки регулируют широкий спектр жизненно важных клеточных функций, в том числе, например, транскрипцию,²⁻⁹ протеасомную деградацию¹³ и клеточную сигнализацию.¹⁴ O-GlcNAc также обнаружен на многих структурных белках.¹⁵⁻¹⁷ Например, он был обнаружен на ряде белков цитоскелета, включая нейрофиламентные белки,^{18,19} синапсины,^{6,20} синапсин-специфический клатрин сборный белок AP-3,⁷ и анкиринG.¹⁴ O-GlcNAc модификация в избытке была обнаружена в головном мозге.^{21,22} Кроме того, она была также обнаружена на белках, явно вовлеченных в этиологию некоторых заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА) и злокачественную опухоль.

Например, хорошо известно, что БА и ряд связанных тауопатий, включая синдром Дауна, болезнь Пика, болезнь Ниманна-Пика типа C и боковой амиотрофический склероз (ALS) характеризуются, в частности, развитием нейрофибриллярных клубков (NFT). Указанные NFT представляют собой агрегаты парных спиральных нитей (PHF) и состоят из аномальной формы цитоскелетного белка «тау». Обычно тау стабилизирует ключевую клеточную сеть микротрубочек, что имеет важное значение для распространения белков и питательных веществ в нейронах. У пациентов с БА, однако, тау становится гиперфосфорилированным, прерывая свои обычные функции, образуя PHF, и, в конечном итоге, агрегируясь, чтобы образовать NFT. Шесть изоформ тау обнаружены в мозге человека. У пациентов с БА все шесть изоформ тау находятся в NFT, и все заметно гиперфосфорилированы.^{23,24} Тау в здоровой ткани мозга несет только 2 или 3 фосфатные группы, в то время как те, что обнаружены в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера, несут, в среднем, 8 фосфатных групп.^{25,26} Четкая параллель между уровнями NFT в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера и тяжестью деменции решительно поддерживает ключевую роль в дисфункции тау в AD.^{27,28} Точные причины этого гиперфосфорилирования тау остаются неизвестными. Соответственно, значительные усилия были посвящены: а) выяснению молекулярной физиологической основы гиперфосфорилирования тау;²⁹ и б) определению стратегий, которые могли бы ограничить гиперфосфорилирование тау в надежде, что это могло бы остановить, или даже обратить вспять, прогрессирование болезни Альцгеймера.³⁰⁻³³ До сих пор

несколько линий доказательств указывают на то, что активация ряда киназ может быть вовлечена в гиперфосфорилирование тау,^{21,34,35} хотя совсем недавно была выдвинута альтернативная основа для такого гиперфосфорилирования.²¹

В частности, недавно выяснилось, что фосфатные уровни тау регулируются уровнями O-GlcNAc на тау. Наличие O-GlcNAc на тау стимулировало исследования, которые коррелируют уровни O-GlcNAc с уровнями фосфорилирования тау. В последние годы большой интерес в этой области вызван результатами научных наблюдений, что, как было обнаружено, модификация O-GlcNAc происходит на многих белках у

аминокислотных остатков, которые, как также известно, могут быть фосфорилированы.⁶⁻³⁸ В соответствии с этими наблюдениями, было обнаружено, что увеличение уровня фосфорилирования приводит к снижению уровней O-GlcNAc, и, наоборот, повышенные уровни O-GlcNAc коррелируют со сниженными уровнями фосфорилирования.³⁹ Это взаимоотношение между O-GlcNAc и фосфорилированием

было названо «гипотезой Инь-Янь»⁴⁰ и получило серьезное биохимическое подтверждение недавним открытием, что фермент OGT⁴ образует функциональный комплекс с фосфатазами, которые действуют по удалению фосфатных групп из белков.⁴¹

Как и фосфорилирование, O-GlcNAc является динамической модификацией, которая может быть удалена и переустановлена несколько раз в течение срока жизни белка. Предположительно, ген, кодирующий O-GlcNAcase, был сопоставлен с хромосомный локусом, который связан с БА.^{7,42} Гиперфосфорилированный тау в человеческом мозге с БА имеет заметно более низкие уровни O-GlcNAc, чем обнаруживается в здоровом

мозге человека.²¹ Совсем недавно было показано, что уровни O-GlcNAc растворимого тау белка мозга человека, страдающего БА, заметно ниже, чем уровни в здоровом мозге.²¹ Кроме того, было предположено, что PHF больного мозга полностью лишены

любых модификаций O-GlcNAc.²¹ Молекулярная основа этого гипогликозилирования тау неизвестна, хотя она может быть связана с повышенной активностью киназы и/или дисфункцией одного из ферментов, участвующих в обработке O-GlcNAc. В

подтверждении этой последней точки зрения, как в нервных клетках PC-12, так и в отделах тканей головного мозга мышей, использовали неселективный ингибитор N-ацетилглюкозаминдазы для увеличения уровней тау-O-GlcNAc, вследствие чего было

обнаружено, что уровни фосфорилирования понизились.²¹ Значение этих совокупных результатов состоит в том, что, поддерживая здоровый уровень O-GlcNAc у пациентов с БА, например, ингибированием действия O-GlcNAcase, можно было бы блокировать гиперфосфорилирование тау и всех связанных эффектов гиперфосфорилирования тау, в том числе образование NFT и даунстрим эффекты. Однако, поскольку правильное функционирование β -гексозаминидаз является определяющим, любое возможное терапевтическое вмешательство при лечении БА, которое блокирует действие O-GlcNAcase, могло бы позволить избежать сопутствующее ингибирование обоих гексозаминидаз А и В.

Нейроны не сохраняют глюкозу, и поэтому мозг использует глюкозу, поставляемую кровью, чтобы поддерживать свои важные метаболические функции. В частности, было показано, что потребление и метаболизм глюкозы в мозге с возрастом уменьшается.⁴³ В мозге пациентов с БА отмечено снижение потребления глюкозы, и, как полагают, это является возможной причиной нейродегенерации.⁴⁴ Основание для указанной

пониженной подпитки глюкозой в мозге БА⁴⁵⁻⁴⁷, как полагают, связано со сниженным транспортом глюкозы,^{48,49} нарушенной сигнализацией инсулина^{50,51} и сниженным кровотоком.⁵²

В свете этого нарушенного метаболизма глюкозы стоит отметить, что из всей глюкозы, входящей в клетки, 2-5% переходит в метаболический путь биосинтеза гексозамина, тем самым регулируя клеточные концентрации конечного продукта этого пути, уридина дифосфат-N-ацетилглюкозамина (UDP-GlcNAc).⁵³ UDP-GlcNAc представляет собой субстрат ядерно-цитоплазматического фермента O-GlcNAc трансферазы (OGT),²⁻⁵ который действует на посттрансляционно добавляемый GlcNAc к специфическим остаткам серина и треонина многочисленных ядерно-цитоплазматических белков. OGT распознает многие из его субстратов^{54,55} и связывающих партнеров^{41,56} через их домены тетратрикопептидных повторов (TPR).^{57,58} Как описано выше, O-GlcNAcase^{6,7} удаляет эту посттрансляционную модификацию, освобождая белки, делая O-GlcNAc-модификации динамическим циклом, происходящим несколько раз в течение жизни белка.⁸ O-GlcNAc был обнаружен в некоторых белках на известных участках фосфорилирования,^{10,37,38,59} включая тау и нейрофиламенты.⁶⁰ Кроме того, OGT демонстрирует необычное кинетическое поведение, делающее его чрезвычайно чувствительным к внутриклеточным концентрациям UDP-GlcNAc субстрата и, следовательно, поглощению глюкозы.⁴¹

В соответствии с известными свойствами пути биосинтеза гексозамина, ферментативными свойствами OGT и взаимным соотношением между O-GlcNAc и фосфорилированием, было показано, что снижение доступности глюкозы в мозге приводит к гиперфосфорилированию тау.⁴⁴ Поэтому постепенное ухудшение транспорта и метаболизма глюкозы, независимо от причин, приводит к снижению O-GlcNAc и гиперфосфорилированию тау (и других белков). Соответственно, ингибирование O-GlcNAcase должно компенсировать возрастное нарушение метаболизма глюкозы в мозге здоровых людей, а также пациентов, страдающих от БА или связанных нейродегенеративных заболеваний.

Эти результаты позволяют предположить, что сбой в механизмах, регулирующих уровни O-GlcNAc тау, может быть жизненно важным при формировании NFT и связанной нейродегенерации. Хорошее подтверждение блокирования

гиперфосфорилирования тау в качестве терапевтически используемого вмешательства⁶¹ получено из недавних исследований, показывающих, что, когда трансгенных мышей, содержащих тау человека, обрабатывали ингибиторами киназы, у них не развивались типичные двигательные нарушения³³ и, в другом случае,³² наблюдалось снижение уровня нерастворимого тау. Эти исследования дают четкую связь между снижением уровня фосфорилирования тау и облегчением подобных БА поведенческих симптомов на мышинной модели этого заболевания. Действительно, фармакологическое модулирование гиперфосфорилирования тау широко признается в качестве подходящей терапевтической стратегии при лечении БА и другие нейродегенеративных нарушений.⁶²

Недавние исследования⁶³ подтверждают терапевтический потенциал низкомолекулярных ингибиторов O-GlcNAcase по ограничению гиперфосфорилирования тау при лечении БА и связанных тауопатий. В частности, ингибитор O-GlcNAcase

thiamet-G был вовлечен в уменьшение фосфорилирования тау в культивируемых клетках РС-12 на патологически соответствующих участках.⁶³ Кроме того, пероральное введение thiamet-G здоровым крысам Sprague-Dawley влекло за собой уменьшение фосфорилирования тау у Thr231, Ser396 и Ser422 как коры головного мозга, так и гиппокампа крыс.⁶³

Существует также большое количество доказательств того, что повышение уровня модификации белка O-GlcNAc обеспечивает защиту от патогенного воздействия стресса на сердечную ткань, в том числе стресса, вызванного ишемией, кровоизлиянием, гиперволемическим шоком и кальциевым парадоксом. Например, было показано, что активация пути биосинтеза гексозамина (НВР) путем введения глюкозамина оказывает защитный эффект на животных моделях ишемии/реперфузии,⁶⁴⁻⁷⁰ травматического кровотечения,⁷¹⁻⁷³ гиперволемического шока⁷⁴ и кальциевого парадокса.^{64,75} Кроме того, убедительное доказательство показывает, что эти кардиопротекторные эффекты опосредованы повышенными уровнями модификации белка O-GlcNAc.^{64,65,67,70,72,75-78} Имеется также доказательство, что модификация O-GlcNAc играет важную роль в различных нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона.⁷⁹

У человека есть три гена, кодирующих ферменты, которые отщепляют концевые β-N-ацетил-глюкозаминовые остатки от гликоконъюгатов. Первый из них кодирует фермент O-гликопротеин 2-ацетамидо-2-деокси-β-D-глюкопиранозидазу (O-GlcNAcase). O-GlcNAcase является членом семейства 84 гликозидных гидролаз, которое включает ферменты из организмов, таких разнообразных, как от прокариотных патогенов до человека (классификацию семейств гликозидных гидролаз см. Coutinho, P.M. & Henrissat, B. (1999) Carbohydrate-Active Enzymes server at URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>).^{27,28} O-GlcNAcase действует, гидролизует O-GlcNAc от остатков серина и треонина из посттрансляционно модифицированных белков.^{1,6,7,80,81} В соответствии с наличием O-GlcNAc на многих внутриклеточных белках, фермент O-GlcNAcase, кажется, играет определенную роль в этиологии некоторых заболеваний, включая диабет II типа,^{14,82} БА,^{16,21,83} и злокачественную опухоль.^{22,84} Хотя фермент O-GlcNAcase, вероятно, была выделен ранее,^{18,19} прошло около 20 лет, прежде чем была понята его биохимическая роль в действии по отщеплению O-GlcNAc от серинового и треонинового остатков белков.⁶ Совсем недавно O-GlcNAcase был клонирован⁷, частично охарактеризован,²⁰ и предположено, что он имеет дополнительную активность в качестве гистон ацетилтрансферазы.²⁰ Тем не менее, мало что было известно о каталитическом механизме этого фермента.

Два других гена, HEXA и HEXB, кодируют ферменты, катализирующие гидролитическое отщепление концевых β-N-ацетилглюкозаминовых остатков от гликоконъюгатов. Генные продукты HEXA и HEXB, преимущественно, дают два димерных изофермента, гексозаминидазу А и гексозаминидазу В, соответственно. Гексозаминидаза А (αβ), гетеродимерный изофермент, состоит из α- и β-субъединиц. Гексозаминидаза В (ββ), гомодимерный изофермент, состоит из двух β-субъединиц. Две субъединицы, α- и β-, имеют высокую степень идентичности последовательностей. Оба этих фермента классифицируются как члены семейства 20 гликозидных гидролаз и, как правило, локализованы в лизосомах. Свойство функционирования этих лизосомальных

β -гексозаминидаз имеет решающее значение для развития человека, факт, который подчеркивается трагическими генетическими заболеваниями, болезнями Тея-Сакса и Сандхоффа, которые вызываются дисфункцией, соответственно, гексозаминидазы А

и гексозаминидазы В.⁸⁵ Указанный ферментативный дефицит вызывает накопление гликолипидов и гликоконъюгатов в лизосомах, приводя в результате к неврологическому нарушению и деформации. Вредные последствия накопления ганглиозидов на уровне организма до сих пор выявляются.⁸⁶ В результате биологической важности этих β -N-

ацетил-глюкозаминидаз, низкомолекулярные ингибиторы гликозидазы⁸⁷⁻⁹⁰ привлекли

большое внимание⁹¹ как в качестве инструмента для выяснения роли этих ферментов в биологических процессах, так и в разработке возможного терапевтического применения. Подавление функции гликозидазы с помощью малых молекул имеет ряд преимуществ перед исследованиями генетическим нокаутом, в том числе, благодаря возможности быстро изменять дозу или полностью прекратить лечение.

Однако основной проблемой при разработке ингибиторов для блокирования функции гликозидазы млекопитающих, в том числе O-GlcNAcase, является большое количество функционально родственных ферментов, присутствующих в тканях высших эукариот. Соответственно, использование неселективных ингибиторов при изучении клеточной и относящейся к организму физиологической роли одного конкретного фермента осложняется тем, что сложные фенотипы возникают при сопутствующем ингибировании таких функционально связанных ферментов. В случае β -N-ацетилглюкозаминидазы, существующие соединения, которые действуют по блокированию функции O-GlcNAcase, являются неспецифическими и эффективно действуют по ингибированию лизосомальных β -гексозаминидаз.

Некоторые из лучше охарактеризованных ингибиторов β -N-ацетил-глюкозаминидаз, которые были использованы в исследованиях O-GlcNAc посттрансляционной модификации в рамках как клеток, так и тканей, представляют собой стрептозотоцин (STZ), 2'-метил- α -D-глюкопирано-[2,1-d]- Δ 2'-тиазолин (NAG-тиазолин) и O-(2-ацетамидо-2-деокси-D-глюкопиранозилиден)амино-N-фенилкарбамат (PUGNAc).^{14,92-95}

STZ уже давно используется в качестве диабетогенного соединения, ввиду того, что он обладает особенно негативным воздействием на β -инсулоцит.⁹⁶ STZ оказывает свое цитотоксическое действие как через алкилирование клеточной ДНК^{96,97}, а также через

генерацию химических радикалов, в том числе оксида азота.⁹⁸ Полученный разрыв цепи ДНК способствует активизации поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP)⁹⁹ с чистым эффектом истощения клеточных уровней NAD⁺ и, в конечном счете, приводит к гибели клеток.^{100,101} Другие исследователи предположили вместо этого, что STZ токсичность

является следствием необратимого ингибирования O-GlcNAcase, который сильно экспрессирован в β -инсулоцитах.^{92,102} Эта гипотеза, однако, ставится под сомнение двумя независимыми исследовательскими группами.^{103,104} Поскольку клеточные уровни

O-GlcNAc на белках возрастают в ответ на многие виды клеточных стрессов,¹⁰⁵ представляется возможным, что STZ приводит к повышенным уровням O-GlcNAc-модификации на белках путем индуцирования клеточного стресса, а не через какое-либо специфическое и прямое действие на O-GlcNAcase. Действительно, Hanover и коллеги показали, что STZ функционирует как слабый и несколько селективный ингибитор O-GlcNAcase,¹⁰⁶ и, хотя другими исследователями было предположено, что

STZ действует необратимо, ингибируя O-GlcNAcase,¹⁰⁷ не было никакой ясной демонстрации этого способа действия. Недавно было показано, что STZ не необратимо ингибирует O-GlcNAcase.¹⁰⁸

Было установлено, что NAG-тиазолин является сильным ингибитором семейства 20 гексозаминидаз,^{90,109} и, совсем недавно, семейства 84 O-GlcNAcase.¹⁰⁸ Несмотря на его эффективность, недостатком использования NAG-тиазолина в сложном биологическом контексте является то, что ему не хватает избирательности, и поэтому он нарушает некоторые клеточные процессы.

PUGNAc представляет собой другое соединение, которое имеет ту же проблему отсутствия селективности, но используется в качестве ингибитора как O-GlcNAcase человека,^{6,110} так и семейства 20 β -гексозаминидазы человека.¹¹¹ Было обнаружено, что эта молекула, разработанная Vasella и коллегами, является сильным конкурентным ингибитором β -N-ацетил-глюкозаминидаз из *Canavalia ensiformis*, *Mucor rouxii*, и β -гексозаминидазы из бычьей почки.⁸⁸ Было показано, что введение PUGNAc на крысиной модели травматического кровотечения уменьшает циркулирующие уровни

провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6.¹¹² Также было показано, что введение PUGNAc на модели на основе клеток лимфоцитной активации уменьшает продукцию цитокина IL-2.¹¹³ Недавние исследования показали, что PUGNAc может быть использован на животной модели, чтобы уменьшить размер инфаркта миокарда после окклюзии левой коронарной артерии.¹¹⁴ Особое значение имеет тот факт, что повышение уровней O-GlcNAc путем введения PUGNAc, ингибитора O-GlcNAcase, на крысиной модели травматического кровотечения улучшает сердечную функцию.^{112,115} Кроме того, повышение уровней O-GlcNAc путем обработки с помощью PUGNAc на клеточной модели поражения при ишемии/реперфузии с использованием миоцитов желудочка новорожденных крыс улучшало жизнеспособность клеток и уменьшало некроз и апоптоз по сравнению с необработанными клетками.¹¹⁶

Недавно было высказано предположение, что селективный ингибитор O-GlcNAcase NButGT проявляет защитную активность на клеточных моделях ишемии/реперфузии и клеточных стрессов, включая окислительный стресс.¹¹⁷ Это исследование предполагает использование ингибиторов O-GlcNAcase для повышения уровней O-GlcNAc белка и, тем самым, не допустить патогенного воздействия стресса на сердечную ткань.

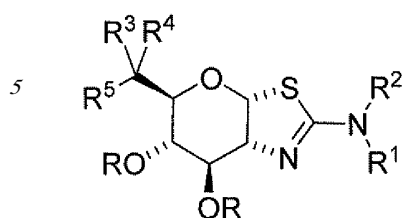
Международные патентные заявки: PCT/CA2006/000300, поданная 1 марта 2006 г., опубликованная под № WO 2006/092049 8 сентября 2006 г.; PCT/CA2007/001554, поданная 31 августа 2007 г., опубликованная под № WO 2008/025170 6 марта 2008 г.; PCT/CA2009/001087, поданная 31 июля 2009 г., опубликованная под № WO 2010/012106 4 февраля 2010 г.; PCT/CA2009/001088, поданная 31 июля 2009 г., опубликованная под № WO 2010/012107 4 февраля 2010 г.; и PCT/CA2009/001302, поданная 16 сентября 2009 г., опубликованная под № WO 2010/037207 8 апреля 2010 г., содержат описание селективных ингибиторов O-GlcNAcase.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение касается соединений для селективного ингибирования гликозидазы, применения соединений и фармацевтических композиций, включающих соединения, и способов лечения заболеваний и нарушений, связанных с дефицитом или сверхэкспрессией O-GlcNAcase и/или накоплением или дефицитом O-GlcNAc.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

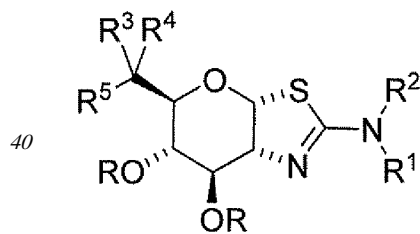
Изобретение охватывает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



(I)

где каждый R независимо представляет собой H или C(O)CH₃; R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, -(CH₂)_n-циклопропил и -(CH₂)_n-циклобутил, где n равен 0, 1, 2, 3 или 4; или R¹ и R² могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина, пирролидина, пиперидина или изоксалидина, где указанный C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, -(CH₂)_n-циклопропил, -(CH₂)_n-циклобутил, азетидин, пирролидин, пиперидин и изоксалидин необязательно замещены от одного до максимального числа заместителей фтором, гидроксидом и метилом; R³ выбран из группы, содержащей C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил, C₃₋₆циклоалкил, арил и гетероарил, каждый из которых необязательно замещен от одного до максимального числа заместителей фтором и OH; R⁴ выбран из группы, содержащей H, F, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил и C₂₋₈алкинил, каждый из которых, исключая водород, необязательно замещен от одного до максимального числа заместителей фтором и OH; или R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с образованием винила или 3-7-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь и необязательно замещено от одного до максимального числа заместителей фтором и OH; и R⁵ выбран из H, F, OH и OC(O)CH₃; при условии, что когда R⁴ представляет собой F, тогда R⁵ является иным, чем OH и OC(O)CH₃.

Изобретение охватывает также соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



(I)

где каждый R независимо представляет собой H или C(O)CH₃; R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -(CH₂)_n-циклопропил и -

(CH₂)_n-циклобутил, где n равен 0, 1, 2, 3 или 4; или R¹ и R² могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина, пирролидина, или пиперидина, где указанный C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -(CH₂)_n-циклопропил, -

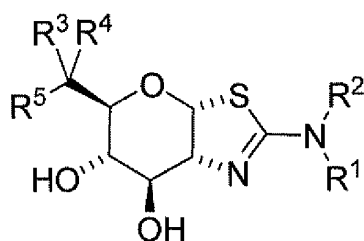
(CH₂)_n-циклобутил, азетидин, пирролидин и пиперидин необязательно замещены от одного до максимального числа заместителей фтором и метилом; R³ выбран из группы, содержащей C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил, C₃₋₆циклоалкил, арил и гетероарил, каждый необязательно замещен от одного до максимального числа заместителей

фтором и OH; R⁴ выбран из группы, содержащей H, F, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил и C₂₋₈алкинил, каждый, исключая водород, необязательно замещены от одного до

максимального числа заместителей фтором и OH; или R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с образованием винила или 3-7-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь и необязательно замещено от одного до максимального числа

заместителей фтором и OH; и R⁵ выбран из H, F и OH; при условии, что когда R⁴ представляет собой F, тогда R⁵ является иным, чем OH.

Изобретение охватывает также класс соединений формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемых солей:



(Ia)

где R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -(CH₂)_n-циклопропил и -(CH₂)_n-циклобутил, где n равен 0, 1, 2, 3 или 4; или R¹ и R² могут

быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина, пирролидина или пиперидина, где указанный C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -

(CH₂)_n-циклопропил, -(CH₂)_n-циклобутил, азетидин, пирролидин или пиперидин необязательно замещены от одного до максимального числа заместителей фтором и

метилом; R³ выбран из группы, содержащей C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил, C₃₋₆циклоалкил, арил и гетероарил, каждый необязательно замещен от одного до

максимального числа заместителей фтором и OH; R⁴ выбран из группы, содержащей H, F, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил и C₂₋₈алкинил, каждый из которых, исключая водород,

необязательно замещены от одного до максимального числа заместителей фтором и OH; или R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с образованием винила или 3-7-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое или

гетероциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь и необязательно замещено от одного до максимального числа заместителей фтором и OH; и R⁵ выбран из H, F и OH; при условии, что когда R⁴ представляет собой F, тогда R⁵ является иным, чем OH.

В указанном классе изобретение охватывает первый подкласс соединений формулы (Ia), где R¹ и R² независимо представляют собой C₁₋₄алкил; R³ представляет собой C₁₋₆алкил; R⁴ выбран из группы, содержащей H и C₁₋₆алкил; и R⁵ представляет собой OH. В указанном подклассе изобретение далее охватывает соединения формулы (Ia), где R¹ и R² независимо представляют собой метил или этил; R³ представляет собой метил или этил; и R⁴ выбран из группы, содержащей H, метил и этил.

Также в указанном классе изобретение охватывает второй подкласс соединений формулы (Ia), где R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть соединены вместе с образованием 3-7-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь и необязательно замещено от одного до максимального числа заместителей фтором и OH.

Также в указанном классе изобретение охватывает третий подкласс соединений формулы (Ia), где R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил и циклопропилметил; или R¹ и R² могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина или пирролидина, где указанный C₁₋₆алкил, циклопропилметил, азетидин или пирролидин необязательно замещены от 1 до 3 заместителями, выбранными из фтора и метила; R³ выбран из группы, содержащей C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил и C₃₋₆циклоалкил, где каждый необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из фтора и OH; и R⁴ выбран из группы, содержащей H, F, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил и C₂₋₈алкинил, где каждый из них, исключая водород, необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из фтора и OH; или R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть соединены вместе с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца, необязательно содержащего двойную связь и необязательно замещенного от 1 до 3 заместителями, выбранными из фтора и OH.

Также в указанном классе изобретение охватывает четвертый подкласс соединений формулы (Ia), где R³ представляет собой CF₃, и R⁵ представляет собой OH.

Изобретение охватывает также следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

Вариант осуществления изобретения охватывает соединения формулы (I), где каждый R представляет собой H, R⁵ представляет собой OH, R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный от одного до максимального числа заместителей фтором и гидроксильной группой, и R⁴ представляет собой H.

Вариант осуществления изобретения охватывает соединения формулы (I), где каждый R представляет собой H, R⁵ представляет собой H, R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный от одного до максимального числа заместителей фтором

и гидроксигруппы, и R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

Вариант осуществления изобретения охватывает соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный от одного до максимального
5 числа заместителей гидроксигруппы, и R^2 представляет собой H.

Вариант осуществления изобретения охватывает соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, и R^2 представляет собой H.

Вариант осуществления изобретения охватывает соединения формулы (I), где каждый
10 R представляет собой H, и R^5 представляет собой F.

Изобретение охватывает также фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или (Ia) в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Изобретение охватывает также способ селективного ингибирования O-GlcNAcase у
15 нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение охватывает также способ повышения уровня O-GlcNAc у нуждающегося в этом субъекта, где указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение охватывает также способ лечения состояния, которое модулируется с
20 помощью O-GlcNAcase, у субъекта, при необходимости этого, где указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли. Аспект изобретения охватывает такой способ, где состояние выбрано из одного или нескольких членов группы, включающей
25 воспалительное заболевание, аллергию, астму, аллергический ринит,

гиперчувствительные легочные заболевания, гиперчувствительную пневмонию, эозинофильную пневмонию, гиперчувствительность замедленного типа, атеросклероз, коллагеновую болезнь легких (ILD), идиопатический легочный фиброз, ILD, связанную с ревматоидным артритом, системную красную волчанку, анкилозирующий спондилит, системный склероз, синдром Шегрена, полимиозит или дерматомиозит, системную
30 анафилактическую реакцию или гиперчувствительный ответ, медикаментозную аллергию, аллергическую реакцию на укус насекомого, аутоиммунное заболевание, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, системную красную волчанку, миастению гравис, гломерулонефрит,
35 аутоиммунный тиреоидит, отторжение трансплантата, отторжение аллотрансплантата, реакцию «трансплантат против хозяина», воспалительную болезнь кишечника, болезнь Крона, неспецифичный язвенный колит, спондилоартропатию, склеродермию, псориаз, опосредованный T-клетками псориаз, воспалительный дерматоз, дерматит, экзему, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, уртикарию, васкулит,
40 некрозирующий, кожный и гиперчувствительный васкулит, эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит, отторжение трансплантата солидного органа, отторжение сердечного трансплантата, отторжение легочного трансплантата, отторжение трансплантата печени, отторжение трансплантата почек, отторжение трансплантата поджелудочной железы, аллотрансплантат почек, аллотрансплантат легких, эпилепсию,
45 боль, фибромиалгию, удар, нейропротекцию.

Изобретение охватывает также способ лечения состояния, выбранного из группы, включающей нейродегенеративное заболевание, тауопатию, злокачественную опухоль и стресс, у субъекта, при необходимости этого, где указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или его

фармацевтически приемлемой соли. Аспект изобретения охватывает указанный способ, где состояние выбрано из одного или нескольких из группы, включающей болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), боковой амиотрофический склероз с когнитивными нарушениями (ALSci), болезнь аргирофильных зерен, проявляющаяся деменцией, болезнь Блюита (Bluit), кортикобазальную дегенерацию (CBD), боксерскую деменцию, диффузные нейрофибрилярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, Гваделупский паркинсонизм, болезнь Галлервордена-Шпатца (нейродегенеративное заболевание с аккумуляцией железа в мозге I типа), множественную системную атрофию, миотоническую дистрофию, болезнь Нимана-Пика (тип C), паллидо-пonto-нигральную дегенерацию, паркинсонизм-деменцию острова Гуам, болезнь Пика (PID), постэнцефалитный паркинсонизм (PER), прионные заболевания (в том числе болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD), новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), фатальную семейную бессонницу и куру), прогрессивный субкортикальный глиоз, прогрессивный супрануклеарный паралич (PSP), синдром Ричардсона, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию, опосредованную нейрофибрилярными клубками, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, шизофрению, умеренное когнитивное нарушение (MCI), невропатию (в том числе периферическую невропатию, автономную невропатию, неврит и диабетическую невропатию) или глаукому. Другой аспект этого изобретения охватывает такой способ, где стресс является сердечным заболеванием. В другом аспекте сердечное расстройство выбрано из одного или нескольких членов группы, включающей ишемию; кровоизлияние; гиповолемический шок; инфаркт миокарда; процедуру интервенционной кардиологии; операцию по шунтированию сердца; фибринолитическую терапию; ангиопластику и стентирование.

Соединения по изобретению способны ингибировать О-гликобелок 2-ацетамидо-2-деокси-β-D-глюкопиранозидазу (O-GlcNAcase). В некоторых вариантах осуществления O-GlcNAcase является O-GlcNAcase млекопитающего, такой как O-GlcNAcase крысы, мыши или человека. В некоторых вариантах осуществления β-гексозаминидаза представляет собой β-гексозаминидазу млекопитающего, такую β-гексозаминидазу крысы, мыши или человека.

Соединения по изобретению селективно ингибируют активность O-GlcNAcase млекопитающего относительно β-гексозаминидазы млекопитающего. Соединение, которое «селективно» ингибирует O-GlcNAcase, представляет собой соединение, которое ингибирует активность или биологическую функцию O-GlcNAcase, но по существу не ингибируют активность или биологическую функцию β-гексозаминидазы. Например, в некоторых вариантах осуществления селективный ингибитор O-GlcNAcase селективно ингибирует отщепление 2-ацетамидо-2-деокси-β-D-глюкопиранозида (O-GlcNAc) от полипептидов. В некоторых вариантах осуществления селективный ингибитор O-GlcNAcase селективно связывается с O-GlcNAcase. В некоторых вариантах осуществления селективный ингибитор O-GlcNAcase ингибирует гиперфосфорилирование белка тау и/или ингибирует образование NFT. Под термином «ингибирует», «ингибирование» или «ингибируя» подразумевается понижение на любое значение в интервале между 10% и 90%, или на любое число в интервале между 30% и 60%, или выше 100%, или уменьшение в один раз, два раза, 5 раз, 10 раз или больше. Следует учесть, что ингибирование не требует полного ингибирования. В некоторых вариантах осуществления селективный ингибитор O-GlcNAcase повышает или увеличивает уровни

O-GlcNAc, например, уровни O-GlcNAc-модифицированного полипептида или белка, в клетках, тканях или органах (например, в мозге, мышцах или тканях сердца (кардиальные ткани)) и у животных. Под «повышением» или «увеличением» подразумевают возрастание какого-либо значения в интервале между 10% и 90%, или
 5 какого-либо числа в интервале между 30% и 60%, или выше 100%, или возрастание в один раз, 2 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 25 раз, 50 раз, 100 раз или больше. В некоторых вариантах осуществления селективный ингибитор O-GlcNAcase проявляет селективное соотношение, как описано в данном документе, в диапазоне от 10 до 100000, или в диапазоне от 100 до 100000, или в диапазоне от 1000 до 100000, или по меньшей мере
 10 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 10000, 25000, 50000, 75000 или любое значение в пределах или около описанного диапазона.

Соединения по настоящему изобретению повышают уровни O-GlcNAc на O-GlcNAc-модифицированных полипептидах или белках, в частности, *in vivo*, путем взаимодействия
 15 с ферментом O-GlcNAcase, и являются эффективными при лечении состояний, для которых требуется или которые реагируют на ингибирование активности O-GlcNAcase.

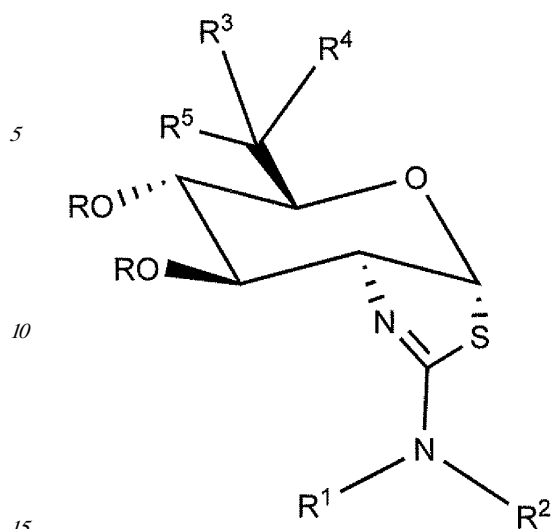
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть использованы как агенты, которые вызывают уменьшение фосфорилирования тау и образования NFT. Поэтому в некоторых вариантах
 20 осуществления изобретения соединения могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера и связанных тауопатий. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения способны, таким образом, лечить болезнь Альцгеймера и связанных тауопатий путем снижения фосфорилирования тау и уменьшения образования NFT в результате снижения уровней O-GlcNAc. В некоторых вариантах осуществления
 25 изобретения соединения приводят к увеличению уровней модификации O-GlcNAc на O-GlcNAc модифицированных полипептидах или белках, и поэтому могут быть использованы при лечении нарушений, ответственных за такие повышения в O-GlcNAc модификации; указанные нарушения включают, без ограничений, нейродегенеративные, воспалительные, сердечно-сосудистые и иммунорегуляторные заболевания. В некоторых
 30 вариантах осуществления соединения также могут быть использованы благодаря другим видам биологической активности, связанным с их способностью ингибировать активность гликозидазных ферментов. В альтернативных вариантах осуществления изобретения соединения по изобретению являются ценными инструментами при изучении физиологической роли O-GlcNAc на клеточном уровне и на уровне организма.

В альтернативных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к способам увеличения или повышения уровней O-GlcNAc модификации белка у животных, таких как объекты ветеринарии или человек. В альтернативных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к способам селективного ингибирования фермента O-GlcNAcase у животных, таких как объекты ветеринарии или человек. В альтернативных
 40 вариантах осуществления, изобретение относится к способам ингибирования фосфорилирования полипептидов тау, или ингибирования образования NFT, у животных, таких как объекты ветеринарии или человек.

Изобретение охватывает также применение соединений по изобретению при лечении одного или нескольких заболеваний или состояний, описанных в данном документе.
 45 Изобретение охватывает также применение соединений по изобретению при получении лекарственного средства для лечения одного или нескольких заболеваний или состояний, описанных в данном документе.

Как будет понятно специалисту в данной области, указанная выше формула (I)

альтернативно также может быть представлена следующим образом:



Как используется в данном документе, особые формы единственного числа и «и» включают множественное число, если контекст четко не диктует иное. Например, «соединение» относится к одному или нескольким таким соединениям, тогда как термин «фермент» включает конкретный фермент, а также другой член семейства и его эквиваленты, как известно специалистам в этой области техники.

Во всем тексте настоящей заявки предполагается, что термин «соединение» или «соединения» относится к соединениям, которые в нем обсуждаются, и включает предшественники и производные соединений, в том числе ацил-защищенные производные и фармацевтически приемлемые соли, предшественники и производные соединений. Изобретение также включает пролекарства соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединения и фармацевтически приемлемый носитель, и фармацевтические композиции, содержащие пролекарства соединений и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления все соединения по изобретению содержат по меньшей мере один хиральный центр. В некоторых вариантах осуществления препараты, составы и композиции, содержащие соединения по изобретению, включают смеси стереоизомеров, отдельных стереоизомеров и энантиомерные смеси, и смеси разнообразных стереоизомеров. Обычно соединение может быть использовано с любой желаемой степенью хиральной чистоты.

«Алкил» относится к группе прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящей только из атомов углерода и водорода, обладающей ненасыщенностью и содержащей, например, от одного до десяти атомов углерода, то есть, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и которая связана с остатком молекулы одинарной связью. Если в описании специально не оговаривается иного, алкильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе. Если в данном документе конкретно не указано иного, следует понимать, что замещение может происходить на любом атоме углерода алкильной группы.

«Алкенил» относится к группе прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящей только из атомов углерода и водорода, имеющей по меньшей мере одну двойную связь и содержащей, например, от двух до десяти атомов углерода, то есть, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и которая связана с остатком молекулы одинарной связью или двойной связью. Если в описании специально не оговаривается иного, алкенильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими

заместителями, как описано в данном документе. Если здесь конкретно не указано иного, понятно, что замещение может быть на любом атоме углерода алкенильной группы.

«Алкинил» относится к группе прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящей только из атомов углерода и водорода, имеющей по меньшей мере одну тройную связь и содержащей, например, от двух до десяти атомов углерода. Если в описании специально не оговаривается иного, алкинильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

«Арил» обозначает моно- или бициклические ароматические кольца, имеющие только атомы углерода, содержащие например, 6-14 члена. Примеры арила включают фенил, нафтил, инданил, инденил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидробензофуранил, дигидробензопиранил, 1,4-бензодиоксанил и тому подобное. Если здесь конкретно не указано иного, термин «арил» предназначен для обозначения арильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

«Гетероарил» относится к отдельной или конденсированной ароматической кольцевой группе, имеющей один или несколько гетероатомов в кольце, например N, O, S, состоящей, например, из 5-14 членов, то есть, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 членов.

Примеры гетероарильных групп включают фуран, тиофен, пиррол, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,3,4-тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, 1,3,5-триазин, имидазол, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, индолизин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, 1Н-индазол, пурин, 4Н-хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин, птеридин. Если в данном документе конкретно не указано иного, термин «гетероарил» предназначен для обозначения гетероарильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

«Циклоалкил» относится к подходящей моновалентной моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной группе, состоящей только из атомов углерода и водорода, имеющей, например, от 3 до 15 атомов углерода, и которая является насыщенной и присоединенной к остатку молекулы одинарной связью. Если в данном документе не оговорено другое, термин «циклоалкил» предназначен для обозначения циклоалкильных групп, которые являются необязательно замещенными, как описано в данном документе.

Термин «3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо» обозначает моноциклическое углеродное кольцо, состоящее из 3-7 атомов, или моноциклическое кольцо, состоящее из 3-7 атомов, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S.

«Необязательный» или «необязательно» обозначает, что далее описанный случай может иметь место или может не иметь место, и что описание включает ситуации, когда встречается указанный случай или обстоятельство, и ситуации, в которых этого нет. Например, «необязательно замещенный алкил» обозначает, что алкильная группа может быть и может не быть замещенной, и что описание включает как замещенные алкильные группы, так и алкильные группы, не имеющие замещения. Примеры необязательно замещенных алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил и т.д., и охватывают циклоалкилы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.д.; примеры необязательно замещенных

алкенильных групп включают аллил, кротил, 2-пентенил, 3-гексенил, 2-циклопентенил, 2-циклогексенил, 2-циклопентенилметил, 2-циклогексенилметил и т.д. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный алкил и алкенильные группы включают C₁₋₆ алкилы или алкенилы.

«Галоген» относится к бром, хлору, фтору, йоду и т.д. В некоторых вариантах осуществления подходящие галогены включают фтор или хлор.

Примеры необязательно замещенных карбонильных групп или сульфонильных групп включают необязательно замещенные виды таких групп, образованные из различных гидрокарбил, таких как алкил, алкенил и 5-6-членная моноциклическая ароматическая группа (например, фенил, пиридил и т.д.), как описано в данном документе.

Показания к терапевтическому применению

Изобретение касается способов лечения состояний, которые модулируются, прямо или косвенно, уровнями фермента O-GlcNAcase или O-GlcNAc-модифицированного белка, например, состояние, на которое благоприятно действует ингибирование фермента O-GlcNAcase или повышение уровней O-GlcNAc-модифицированного белка. Такие состояния включают, без ограничения, глаукому, шизофрению, тауопатии, такие как болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания, связанные с воспалением, заболевания, связанные с иммуносупрессией, и злокачественные опухоли. Соединения по изобретению также могут быть использованы при лечении заболеваний или нарушений, связанных с дефицитом или сверх-экспрессией O-GlcNAcase или кумуляцией или элиминацией O-GlcNAc, или каких-либо заболеваний или нарушений, реагирующих на терапию ингибированием гликозидазы. Такие заболевания и нарушения включают, но этим не ограничиваются, глаукому, шизофрению, нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера (БА), или злокачественную опухоль. Такие заболевания и нарушения могут также включать заболевания или нарушения, связанные с кумуляцией или дефицитом в ферменте OGT. Также охватывается способ профилактики или лечения целевых клеток, экспрессирующих белки, которые модифицированы остатками O-GlcNAc, нарушение регуляции модификации которых приводит к болезни или патологии. Термин «лечение», как он используется в данном документе, включает лечение, профилактику и ослабление симптомов.

В альтернативных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к способам увеличения или повышения уровней модификации белка O-GlcNAc у животных, таких как объекты ветеринарии или человек. Такое повышение уровней O-GlcNAc может быть использовано для профилактики или лечения болезни Альцгеймера; профилактики или лечения других нейродегенеративных заболеваний (например болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона); обеспечения нейропротекторного действия; предотвращения повреждения сердечной ткани и лечения заболеваний, связанных с воспалением или иммуносупрессией.

В альтернативных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к способам селективного ингибирования фермента O-GlcNAcase у животных, таких как объекты ветеринарии и человек.

В альтернативных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к способам ингибирования фосфорилирования полипептидов тау, или ингибирования образования NFT, у животных, таких как объекты ветеринарии или человек. Соответственно, соединения по изобретению могут быть использованы для исследования и лечения БА и других тауопатий.

Обычно способы по изобретению осуществляют путем введения соединения в соответствии с изобретением субъекту, при необходимости этого, или путем контактирования клетки или образца с соединением в соответствии с изобретением, например, фармацевтической композиций, содержащей терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с формулой (I) или (Ia). Более конкретно, они могут быть использованы при лечении нарушения, в которое вовлечена регуляция модификации белка O-GlcNAc, или состояния, как описано в данном документе.

Представляющие интерес болезненные состояния включают болезнь Альцгеймера (БА) и связанные нейродегенеративные тауопатии, при которых в патогенезе заболевания участвует аномальное гиперфосфорилирование связанного с микротрубочками белка тау. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть использованы для подавления гиперфосфорилирования тау путем поддержания повышенных уровней O-GlcNAc на тау, обеспечивая, тем самым, терапевтический эффект.

Эффективность соединений при лечении патологий, связанных с кумуляцией токсических образцов тау (например, болезнь Альцгеймера и другие тауопатии), может быть подтверждена с помощью исследования способности соединений подавлять образование токсических образцов тау на установленных клеточных¹¹⁸⁻¹²⁰ моделях и/

или на моделях заболевания с трансгенными животными.^{32,33} Тауопатии, которые могут быть подвергнуты лечению соединениями по изобретению, включают болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), боковой амиотрофический склероз с когнитивными нарушениями (ALSci), болезнь аргирофильных зерен, проявляющаяся деменцией, болезнь Блюита (Bluit), кортикобазальную дегенерацию (CBD), боксерскую деменцию, диффузные нейрофибрилярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, Гваделупский паркинсонизм, болезнь Галлервордена-Шпатца (нейродегенеративное заболевание с аккумуляцией железа в мозге 1 типа), множественную системную атрофию, миотоническую дистрофию, болезнь Нимана-Пика (тип C), паллидо-понтон-нигральную дегенерацию, паркинсонизм-деменцию острова Гуам, болезнь Пика (PID), постэнцефалитный паркинсонизм (PER), прионные заболевания (в том числе болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD), новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), фатальную семейную бессонницу и куру), прогрессивный субкортикальный глиоз, прогрессивный супрануклеарный паралич (PSP), синдром Ричардсона, подострый склерозирующий панэнцефалит, смешанную (tangle-only) деменцию и глаукому.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы при лечении состояний, ассоциируемых с поражением ткани или стрессом, стимуляцией клеток или промотированием дифференциации клеток. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для обеспечения терапевтического эффекта при различных состояниях или медицинских процедурах, включающих стресс в сердечной ткани, включая, но этим не ограничиваясь, ишемию; кровоизлияние; гиповолемический шок; инфаркт миокарда; процедуру интервенционной кардиологии; операцию по шунтированию сердца; фибринолитическую терапию; ангиопластику и стентирование. Эффективность соединений при лечении патологии, ассоциируемой с клеточным стрессом (включая ишемию; кровоизлияние; гиповолемический шок; инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые нарушения) может быть подтверждена исследованием способности соединений предотвращать

клеточное поражение в установленных анализах клеточного стресса,^{105,116,117} и предотвращать поражение тканей и способствовать функциональному восстановлению на животных моделях ишемии-реперфузии^{70,114} и травмы-кровоизлияния.^{72,112,115}

Соединения, которые селективно ингибируют активность O-GlcNAcase, могут быть использованы для лечения заболеваний, которые ассоциируются с воспалением, включая, но этим не ограничиваясь, воспалительные или аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит, гиперчувствительные легочные заболевания, гиперчувствительную пневмонию, эозинофильную пневмонию, гиперчувствительность замедленного типа, атеросклероз, коллагеновую болезнь легких (ILD) (например, идиопатический легочный фиброз, или ILD, связанная с ревматоидным артритом, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, системный склероз, синдром Шегрена, полимиозит или дерматомиозит); системную анафилактическую реакцию или гиперчувствительные реакции, аллергию на лекарства, аллергию на укусы насекомых; аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, псориатический артрит, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, системная красная волчанка, миастения гравис, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, отторжение трансплантата, включая отторжение аллотрансплантата или реакцию «трансплантат против хозяина»; воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и неспецифичный язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермию; псориаз (включая псориаз, опосредованный Т-клетками) и воспалительные кожные заболевания, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, уртикария; васкулит (например, некротизированный, кожный и гиперчувствительный васкулит); эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит; и злокачественные опухоли.

Кроме того, соединения, которые воздействуют на уровни модификации O-GlcNAc белка, могут быть использованы для лечения заболеваний, связанных с иммуносупрессией, таких как у лиц, подвергшихся химиотерапии, лучевой терапии, для улучшения заживления ран и лечения ожогов, в терапии аутоиммунного заболевания или другой лекарственной терапии (например, кортикостероидной терапии), или в сочетании с традиционными препаратами, используемыми при лечении аутоиммунного заболевания и отторжения пересаженного органа/трансплантата, которое вызывает подавление иммунитета; или иммуносупрессии из-за врожденного дефицита в функции рецептора или других причин.

Соединения по изобретению могут быть использованы для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. Другие состояния, которые могут быть подвергнуты лечению, являются такими, которые инициируются, на которые воздействуют или каким-либо иным способом коррелируются с уровнями модификации O-GlcNAc посттрансляционного белка. Ожидается, что соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения таких состояний и, в частности, но не ограничиваясь этим, были установлены следующие состояния, связанные с уровнями O-GlcNAc на белках: отторжение трансплантата, в частности, но не ограничиваясь этим, при трансплантации паренхиматозных органов, таких как трансплантаты сердца, легкого, печени, почки и поджелудочной железы (например аллотрансплантаты почки и легких); злокачественная опухоль, в частности, но этим не ограничиваясь, рак молочной железы, легких, простаты, поджелудочной железы, толстой кишки, прямой кишки, мочевого пузыря, почек, яичников; а также неходжкинская лимфома и меланома; эпилепсия, боль, фибромиалгия или удар, например, для нейропротекции после удара.

Фармацевтические и ветеринарные композиции, дозы и введение

Фармацевтические композиции, содержащие соединения в соответствии с изобретением, или для применения в соответствии с изобретением, рассматриваются как входящие в объем изобретения. В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы (I) или (Ia).

Соединения формулы (I) или (Ia) и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты и производные могут быть использованы, поскольку они обладают фармакологической активностью в отношении животных, включая человека. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением при введении субъекту являются стабильными в жидкой части лимфы.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением, или для применения в соответствии с изобретением, могут быть предложены в сочетании с другими активными агентами или фармацевтическими композициями, где такая комбинационная терапия используется для модулирования активности O-GlcNAcase, например, при лечении нейродегенеративных, воспалительных, сердечно-сосудистых или иммунорегуляторных заболеваний, или состояний, которые описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением, или для применения в соответствии с изобретением, могут быть предложены в сочетании с одним или более активными агентами, используемыми для профилактики или лечения болезни Альцгеймера. Примеры таких агентов включают, без ограничения,

- ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI), такие как Арисепт® (Донепезил), Экселон® (Ривастигмин), Разадин® (Разадин ER®, Реминил®, Нивалин®, Галантамин), Когнекс® (Такрин), Димебон, Гуперзин А, Фенсерин, Дебио-9902 SR (ZT-1 SR), Занапезил (ТАК0147), ганстигмин, NP7557 и т.д.;

- антагонисты рецептора NMDA, такие как Наменда® (Ахура®, Акатинол®, Ебиха®, Мемантин), Димебон, SGS-742, Нерамексан, Дебио-9902 SR (ZT-1 SR) и т.д.; ингибиторы и/или модуляторы гамма-секретазы, такие как ФлуризанTM (Таренфлурбил, MPC-7869, R-флурбипрофен), LY450139, MK 0752, E2101, BMS-289948, BMS-299897, BMS-433796, LY-411575, GSI- 136 и т.д.;

- ингибиторы бета-секретазы, такие как ATG-Z1, CTS-21166 и т.д.;

- активаторы альфа-секретазы, такие как NGX267 и т.д.;

- ингибиторы агрегации и/или фибриллизации амилоид-β, такие как АльцгемедTM (3APS, Трамипрозат, 3-амино-1-пропансульфоновая кислота), AL-108, AL-208, AZD-103, PBT2, Cereact, ONO-2506PO, PPI-558 и т.д.;

- ингибиторы агрегации тау, такие как метилен голубой и т.д.;

- стабилизаторы микротрубочек, такие как AL-108, AL-208, паклитаксел и т.д.;

- ингибиторы RAGE, такие как TTP488 и т.д.;

- антагонисты 5-HT_{1a} рецептора, такие как Ксалипроден, Лекозотан и т.д.;

- антагонисты 5-HT₄ рецептора, такие как PRX-03410 и т.д.;

- ингибиторы киназы, такие как SRN-003-556, амфуриндамин, LiCl, AZD1080, NP031112, SAR-502250 и т.д.

- гуманизированные моноклональные анти-Aβ антитела, такие как Бапинеузумаб (AAB-001), LY2062430, RN1219, ACU-5A5 и т.д.;

- амилоидные вакцины, такие как AN-1792, ACC-001;

- нейропротекторные агенты, такие как Церебролизин, AL-108, AL-208, Гуперзин А и т.д.;

- антагонисты кальциевых каналов L-типа, такие как MEM-1003 и т.д.;

- антагонисты никотиновых рецепторов, такие как AZD3480, GTS-21 и т.д.;
- агонисты никотиновых рецепторов, такие как MEM 3454, Нефирацетам и т.д.;
- гамма агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), такие как Авандиа® (Росиглитазон) и т.д.;
- 5 - ингибиторы фосфодиэстеразы IV (PDE4), такие как МК-0952 и т.д.;
- заместительная гормональная терапия, такая как эстрогеном (Премарин) и т.д.;
- ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как NS2330, Разагилин (Азилект®), TVP-1012 и т.д.;
- модуляторы АМРА рецептора, такие как Ампалекс (CX 516) и т.д.; факторы роста
- 10 нервов или потенцирующие NGF средства, такие как CERE-110 (AAV-NGF), T-588, T-817MA и т.д.;
- агенты, которые препятствуют высвобождению лютеинизирующего гормона (LH) в гипофизе, такие как лейпролид (VP-4896) и т.д.;
- модуляторы GABA рецептора, такие как AC-3933, NGD 97-1, CP-457920 и т.д.;
- 15 обратные агонисты бензодиазепинового рецептора, такие как SB-737552 (S-8510), AC-3933 и т.д.;
- норадреналин-релизинг агенты, такие как T-588, T-817MA и т.д.

Следует учесть, что комбинация соединений в соответствии с изобретением, или для применения в соответствии с изобретением, со средствами против болезни Альцгеймера не ограничивается примерами, описанными в данном документе, но включает

20 комбинации с любым агентом, используемым для лечения болезни Альцгеймера. Комбинация соединений в соответствии с изобретением, или для применения в соответствии с изобретением, и другие средства против болезни Альцгеймера можно вводить по отдельности или в сочетании. Введение одного средства может быть до,

25 одновременно с, или после введения другого(их) агента(ов).

В альтернативных вариантах осуществления изобретения соединения могут быть представлены в виде «пролекарств» или защищенных форм, которые высвобождают соединение после введения субъекту. Например, соединение может иметь защитную

30 группу, которая отщепляется при гидролизе в жидкостях организма, например, в крови, высвобождая, таким образом, активное соединение, либо окисляется или восстанавливается в жидкостях организма, чтобы высвободить соединение. Соответственно, «пролекарство» предназначено для обозначения того, что соединение может быть преобразовано в физиологических условиях или сольволизом в биологически активное соединение по изобретению. Таким образом, термин «пролекарство» относится

35 к метаболическим предшественникам соединения по изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, при необходимости этого, но превращается *in vivo* в активное соединение по изобретению. Пролекарства, как правило, быстро трансформируются *in vivo*, давая родоначальное соединение по изобретению, например, путем гидролиза в крови.

40 Пролекарственное соединение часто обладает преимуществами по растворимости, совместимости тканей или замедленному высвобождению у субъекта.

Термин «пролекарство» также предназначен для включения любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение по изобретению *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту. Пролекарства соединения по

45 изобретению могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении по изобретению, таким образом, что модификации расщепляются либо обычным образом, либо *in vivo* до родоначального соединения по изобретению. Пролекарства включают соединения по изобретению, где гидроксид,

амино или меркаптогруппа связаны с любой группой, которая при введении пролекарства соединения по изобретению в организм млекопитающего расщепляется с образованием свободной гидроксигруппы, свободной амино или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но этим не ограничиваются, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта и ацетамидные, формамидные и бензамидные производные функциональных аминогрупп в соединениях по изобретению и тому подобное.

Обсуждение пролекарств можно найти в работах «Smith и Williams' Introduction to the Principles of Drug Design», H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design и Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T., et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; или в обзоре Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, все они в полном объеме включены в данный документ в виде ссылок.

Соединения в соответствии с изобретением или для применения в соответствии с изобретением могут быть предоставлены самостоятельно или в сочетании с другими соединениями в присутствии липосомы, адъюванта или фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или наполнителя, в виде, подходящем для введения субъекту, такому как млекопитающее, например, человек, крупный рогатый скот, овцы и т.д. При желании, лечение соединением в соответствии с изобретением может быть объединено с более традиционными и существующими терапиями для показания к описанному в данном документе терапевтическому использованию. Соединения в соответствии с изобретением могут быть использованы длительно или периодически. «Длительное» введение относится к введению соединения(ий) в непрерывном режиме, в отличие от острого режима, так, чтобы поддерживать первоначальный терапевтический эффект (активность) в течение продолжительного периода времени. «Периодическое» введение представляет собой лечение, которое проводят не последовательно без перерыва, а скорее в циклической режиме. Термины «введение», «вводимый» или «введение», как используется в данном документе, следует понимать как предоставление соединения по изобретению субъекту, нуждающемуся в лечении.

«Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель» включают без ограничения вспомогательное вещество, носитель, наполнитель, придающее свойство скольжения вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее средство, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачиватель, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены, например, United States Food and Drug Administration или другими правительственными агентствами как приемлемые для применения на людях или домашних животных.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде фармацевтически приемлемых солей. В таких случаях фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут содержать соль такого соединения, предпочтительно, физиологически приемлемую соль, которая известна в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «фармацевтически приемлемая соль», как используется в данном документе, обозначает активный ингредиент, содержащий соединения формулы (I) или (Ia), используемый в виде его соли, особенно, когда солевая форма придает активному ингредиенту улучшенные фармакокинетические свойства

по сравнению со свободной формой активного ингредиента или другой ранее описанной солевой формой.

«Фармацевтически приемлемая соль» включает соли добавления как оснований, так и кислот. «Фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или другим образом нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифтороуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное.

«Фармацевтически приемлемая соль добавления оснований» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или другим образом нежелательными. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но этим не ограничиваются, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но этим не ограничиваются, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглукамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобное.

Таким образом, термин «фармацевтически приемлемая соль» охватывает все приемлемые соли, включая, но этим не ограничиваясь, ацетат, лактобионат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бикарбонат, малеат, бисульфат, манделат, битартрат, мезилат, борат, метилбромид, бромид, метилнитрит, эдетат кальция, метилсульфат, камзилат, мукат, карбонат, напсилат, хлорид, нитрат, клавуланат, N-метилглукамин, цитрат, соль аммония, дигидрохлорид, олеат, соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (эдетат), оксалат, эдисилат, памоат (эмбонат), эстолат, пальмитат, эзилат, пантотенат, фумарат, фосфат/дифосфат, глюцептат, полигалактуронат, глюконат, салицилат, глютам, стеарат, гликоллиларсанилат, сульфат, гексилрезорцинат, субацетат, гидадамин, сукцинат, гидробромид, таннат, гидрохлорид, тартрат, гидроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, изотионат, триэтиодид, лактат, паноат, валерат и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть использованы в виде дозы для модификации характеристик растворимости или гидролиза, или могут быть использованы в препаратах с замедленным высвобождением или пролекарств. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению могут включать соли, образованные из катионов, таких как натрий, калий,

алюминий, кальций, литий, магний, цинк, и из оснований, таких как аммиак, этилендиамин, N-метил-глутамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенетил-амин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан и тетраметиламмоний гидроксид.

5 Фармацевтические препараты будут обычно включать один или несколько носителей, подходящих по способу введения препарата, будь то путем инъекции, ингаляции, местного введения, промывания или другими путями, подходящими для выбранного лечения. Подходящими носителями являются те, которые известны в данной области для использования в таких путях введения.

10 Подходящие фармацевтические композиции могут быть составлены способами, известными специалистам в данной области, и их путь введения и доза определяются практикующим специалистом в данной области. Для парентерального введения соединение может быть растворено в стерильной воде либо в солевом, либо в фармацевтически приемлемом разбавителе, используемыми для введения нерастворимых
15 в воде соединений, таких как те, которые используются для витамина К. При энтеральном введении, соединение может быть введено в виде таблетки, капсулы или растворено в жидкой форме. Таблетка или капсула могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой или входить в состав препарата с замедленным высвобождением. Многие подходящие препараты известны, включая полимерные или
20 белковые микрочастицы с инкапсулированным соединением, которое высвобождается, мази, гели, гидрогели или растворы, которые можно использовать местно или локально для введения соединения. Пластырь или имплантат с замедленным высвобождением могут быть использованы для обеспечения высвобождения в течение продолжительного периода времени. Многие методы, известные квалифицированным специалистам,
25 описаны в Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20th ed., Williams & Wilkins, (2000). Препараты для парентерального введения могут, например, содержать наполнители, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрированные нафталины. Биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактид/гликолид или сополимеры
30 полиоксиэтилен-полиоксипропилен могут быть использованы для контроля высвобождения соединений. Другие потенциально используемые парентеральные системы доставки для модулирующих соединений включают частицы сополимера этиленвинил ацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Препараты для ингаляции могут содержать наполнители, например, лактозу,
35 или могут быть водными растворами, содержащими, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и деоксихолат, или могут быть масляными растворами для введения в виде капель в нос или в виде геля.

Соединения или фармацевтическая композиции в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться перорально или не перорального, например,
40 внутримышечно, внутривенно, внутривенно, путем внутриполостной инъекции или инфузии, путем подкожной инъекции, через кожу или через слизистую. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, или для применения в данном изобретении, могут вводиться посредством медицинского устройства или приспособления, такого
45 как имплантат, пересадка ткани, протез, стент и т.д. Могут быть разработаны имплантаты, которое предназначены для содержания и высвобождения таких соединений или композиций. Примером может служить имплантат, изготовленный из полимерного материала, адаптированного для высвобождения соединения в течение определенного

периода времени. Соединения могут быть введены отдельно или в виде смеси с фармацевтически приемлемым носителем, например, в виде твердых препаратов, таких как таблетки, капсулы, гранулы, порошки и т.д.; жидких препаратов, таких как сиропы, инъекции и т.д.; инъекций, капель, суппозиторий, пессарий. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, или для применения в данном изобретении, можно вводить путем ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным способами или местно, и они могут входить в состав стандартных лекарственных препаратов отдельно или вместе с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами и разбавителями, подходящими для каждого пути введения.

Соединения по изобретению могут быть использованы для лечения животных, включая мышей, крыс, лошадей, крупного рогатого скота, овец, собак, кошек и обезьян. Однако соединения по изобретению также могут быть использованы и для других организмов, таких как виды птиц (например, куры). Соединения по изобретению также могут быть эффективны при использовании в организме человека. Термин «субъект», или альтернативно называемый в данном документе «пациент», предназначен для указания животного, предпочтительно, млекопитающего, наиболее предпочтительно, человека, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Однако соединения, способы и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы при лечении животных. Соответственно, как используется в данном документе, «субъектом» может быть человек, приматы, крысы, мыши, коровы, лошади, свиньи, овцы, козы, собаки, кошки и т.д. У субъекта может подозреваться или он может быть подвержен риску состояния, при котором требуется модуляции активности O-GlcNAcase.

«Эффективное количество» соединения в соответствии с изобретением включает терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество. «Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному при дозе и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата, такого как ингибирование O-GlcNAcase, повышение уровней O-GlcNAc, ингибирование фосфорилирования тау или состояний, описанных в данном документе. Терапевтически эффективное количество соединения может варьироваться в зависимости от факторов, таких как степень заболевания, возраст, пол, масса индивидуума, и способности соединения вызывать желаемый ответ у индивидуума. Схемы приема лекарственного средства могут быть скорректированы для обеспечения оптимальной терапевтической реакции. Терапевтически эффективное количество является также таким, при котором токсичные или вредные воздействия соединения перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

«Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному при дозе и в течение периода времени, необходимых для достижения желаемого результата профилактики, такой как ингибирование O-GlcNAcase, повышение уровней O-GlcNAc, ингибирование фосфорилирования тау или состояний, описанных в данном документе. Как правило, профилактическая доза используется у субъектов до или на более ранней стадии заболевания, так что профилактически эффективное количество может быть меньшим, чем терапевтически эффективное количество. Диапазон, подходящий для терапевтически или профилактически эффективных количеств соединения, может быть любым целым числом из 0,1 нМ-0,1 М, 0,1 нМ-0,05 М, 0,05 нМ-15 мкМ или 0,01 мкМ-10 мкМ.

В альтернативных вариантах осуществления изобретения при лечении или профилактике состояний, при которых требуется модуляция активности O-GlcNAcase, подходящим уровнем дозировки будет обычно от около 0,01 до 500 мг на кг массы тела субъекта в день, и введение может быть в виде одной или многократных доз. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень доз будет составлять около 0,1 до около 250 мг/кг в день. Следует учесть, что конкретный уровень дозы и частота приема для любого конкретного пациента могут изменяться и будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и пациента, проходящего лечение.

Следует отметить, что значения доз могут изменяться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего лечению. Для любого конкретного индивидуума схема дозировки может корректироваться с течением времени в зависимости от конкретной необходимости и профессионального суждения человека, вводящего или контролирующего введение композиций. Диапазон дозировок, указанный в данном документе, дан только для примеров и не ограничивает диапазоны доз, которые могут быть выбраны врачом. Количество активного соединения(ий) в композиции может изменяться в зависимости от факторов, таких как степень заболевания, возраст, пол и масса пациента. Схемы приема лекарственного средства могут быть скорректированы для обеспечения оптимальной терапевтической реакции. Например, один болюс можно вводить несколькими разделенными дозами в течение длительного времени, или доза может быть уменьшена или пропорционально увеличена, как подсказывает терапевтическая ситуация. Может быть удобным составить парентеральную композицию в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозировки. Обычно соединения по изобретению должны использоваться, не вызывая значительной токсичности, и, как описано в данном документе, соединения демонстрируют подходящий профиль безопасности для терапевтического использования. Токсичность соединений по изобретению может быть определена с помощью стандартных методов, например, путем исследования на культурах клеток или на экспериментальных животных и определением терапевтического индекса, т.е. соотношения между ЛД50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ЛД100 (летальная доза для 100% популяции). В некоторых случаях, однако, таких как при тяжелых состояниях заболевания, может быть необходимым введение существенных избытков композиций.

В соединениях общих формул (I) или (Ia) атомы могут иметь свой природный состав изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим одинаковый атомный номер, но атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Настоящее изобретение предназначено для включения всех подходящих изотопных вариантов соединений родоначальных формул (I) или (Ia). Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H). Протий является преобладающим изотопом водорода, который встречается в природе. Обогащение дейтерием может давать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение *in vivo* периода полураспада или снижения требуемой дозы, или может дать соединение, используемое в качестве стандарта для характеристик биологических образцов. Изотопно

обогащенные соединения в рамках общих формул (I) или (Ia) могут быть получены без излишнего экспериментирования обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в данном документе схемами и примерами с использованием соответствующих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных продуктов.

Другие применения и анализы

Соединение формулы (I) или (Ia) могут быть использованы в скрининговых исследованиях соединений, которые модулируют активность ферментов гликозидазы, предпочтительно, фермент O-GlcNAcase. Способность исследуемого соединения ингибировать O-GlcNAcase-зависимое отщепление O-GlcNAc на модели субстрата может быть оценено с помощью анализов, описанных в данном документе или известных обычным специалистам в данной области. Например, могут быть использованы флуоресценция или анализ на основе УФ, известные в данной области. «Исследуемым соединением» является любое встречающееся в природе соединение или искусственно полученный химический продукт. Исследуемые соединения могут включать, без ограничения, пептиды, полипептиды, синтетические органические молекулы, встречающиеся в природе органические молекулы и молекулы нуклеиновых кислот. Исследуемое соединение может «конкурировать» с известным соединением, таким как соединение формулы (I) или (Ia), например, путем препятствования ингибированию O-GlcNAcase-зависимого отщепления O-GlcNAc или путем препятствования биологическому ответу, вызванному соединением формулы (I) или (Ia).

Как правило, исследуемое соединение может обладать любым значением между 10% и 200%, или более 500% модуляции по сравнению с соединением формулы (I) или (Ia) или другим ссылочным соединением. Например, исследуемое соединение может проявлять по меньшей мере любое положительное или отрицательное целое число от 10% до 200% модуляции, или по меньшей мере любое положительное или отрицательное целое число от 30% до 150% модуляции, или по меньшей мере любое положительное или отрицательное целое число от 60% до 100% модуляции, или любое положительное или отрицательное целое число более чем 100% модуляции. Соединение, которое является отрицательным модулятором, обычно уменьшает модуляцию относительно известного соединения, в то время как соединение, которое является положительным модулятором, будет обычно увеличивать модуляцию относительно известного соединения.

Обычно исследуемые соединения идентифицированы из крупных библиотек продуктов как природных, так и синтетических (или полусинтетических) экстрактов или химических библиотек согласно способам, известным в данной области. Специалистам в данной области лекарственных препаратов и разработок понятно, что точный источник исследуемых экстрактов или соединений не является определяющим для способа(ов) по изобретению. Соответственно, практически любое количество химических экстрактов или соединений могут быть подвергнуты скринингу с использованием иллюстративных способов, описанных в данном документе. Примеры таких экстрактов или соединений включают, но этим не ограничиваются, экстракты растительного, грибкового, прокариотического или животного происхождения, сброженные отвары и синтетические соединения, а также модификации существующего соединения. Возможны также разнообразные способы генерации для случайного или направленного синтеза (например, полусинтеза или общего синтеза) из различных химических соединений, включая, но этим не ограничиваясь, соединения на основе сахаридов, липидов, пептидов и нуклеиновых кислот. Синтетические библиотеки соединений являются коммерчески доступными. Альтернативно, коммерчески доступными являются библиотеки природных

соединений в виде бактериальных, грибковых, растительных и животных экстрактов из ряда источников, включая Biotics (Sussex, UK), Xenova (Slough, UK), Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, USA) и PharmaMar, MA, USA. Кроме того, природные и синтетические библиотеки получают, при желании, в соответствии со способами, известными в данной области, например, путем экстракции и стандартных методов фракционирования. Кроме того, если желательно, библиотека или соединение могут быть легко модифицированы с использованием стандартных химических, физических или биохимических способов.

Когда обнаруживается, что сырой экстракт модулирует ингибирование O-GlcNAcase-зависимое отщепления O-GlcNAc или биологический ответ, индуцированный соединением формулы (I) или (Ia), дальнейшее фракционирование положительно ведущего себя экстракта является необходимым, чтобы выделить химические компоненты, ответственные за наблюдаемый эффект. Таким образом, целью экстракции, фракционирования и очистки является тщательная характеристика и идентификация химических соединений в сыром экстракте, обладающем O-GlcNAcase-ингибирующей активностью. Такие же анализы, описанные в данном документе для обнаружения активности в смеси соединений, могут быть использованы для очистки активного компонента и для исследуемых производных. Способы фракционирования и очистки таких гетерогенных экстрактов известны в данной области. При желании, соединения, показавшие возможность использования в качестве агентов для лечения, могут быть химически модифицированы в соответствии с способами, известными в данной области. Соединения, идентифицированные как ценные для лечения, профилактики, диагностики или другого, могут быть впоследствии проанализированы с использованием подходящих животных моделей, как описано в данном документе, известных в данной области.

В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть использованы для разработки животных моделей для изучения заболеваний или нарушений, связанных с дефицитом O-GlcNAcase, сверхэкспрессией O-GlcNAcase, кумуляцией O-GlcNAc, истощением O-GlcNAc, и для изучения лечения заболеваний и нарушений, связанных с дефицитом или сверхэкспрессией O-GlcNAcase, или кумуляцией или обеднением O-GlcNAc. Такие заболевания и нарушения включают нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, и злокачественную опухоль.

В данном документе описаны различные альтернативные варианты осуществления и примеры изобретения. Эти варианты осуществления и примеры являются иллюстративными, и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации вариантов осуществления изобретения и не предназначены для его ограничения.

Аббревиатуры

AIBN = 2,2'-азобисизобутиронитрил

DAST = трифторид (диэтиламино)серы

DCM = дихлорметан

DIBAL-H = диизобутилалюминий гидрид

DMAP = 4-диметиламинопиридин

ДМФ = N,N-диметилформамид

DMP = перйодинан Десс-Мартина

ДМСО = диметилсульфоксид

EDC = гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида

NBS = N-бромсукцинимид

PMBBBr = пара-метоксибензилбромид

ТВАВ = тетра-н-бутиламмоний бромид

ТВАФ = тетра-н-бутиламмоний фторид

ТЕА = триэтиламин

ТЕАФ = тетраэтиламмоний фторид

ТЕМРО = свободный от 2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-1-окси радикал

ТФУ = 2,2,2-трифторуксусная кислота

ТГФ = тетрагидрофуран

Синтез промежуточного соединения (5)

1,3,4,6-тетра-О-Ацетил-2-деокси-2-изотиоцианат-β-D-глюкопираноза (5)

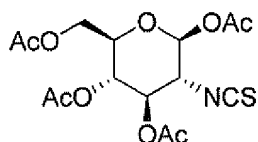
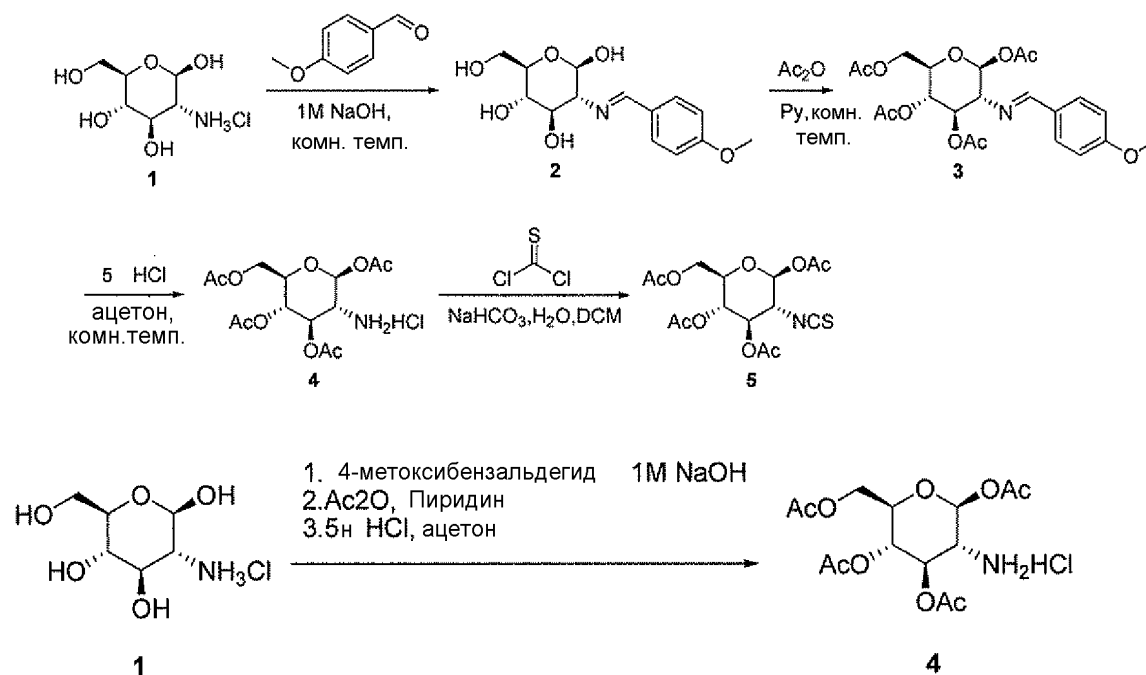
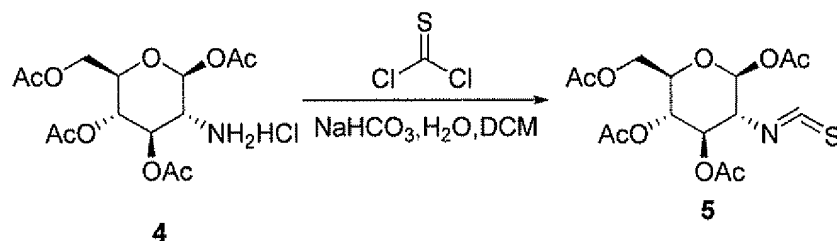


Схема I



Гидрохлорид (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триил триацетата (4) получали исходя из соединения 1 в соответствии с публикацией: D. J. Silva etc. J. Org. Chem., 1999, 64(16), 5926-5929.



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-изотиоцианатотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триил

триацетат (5) получали исходя из соединения 4 в соответствии с публикацией: M.V. Gonzalez etc. Carbohydrate Research, 1986, 154, 49-62.

Пример 1

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

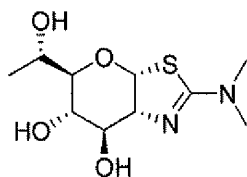
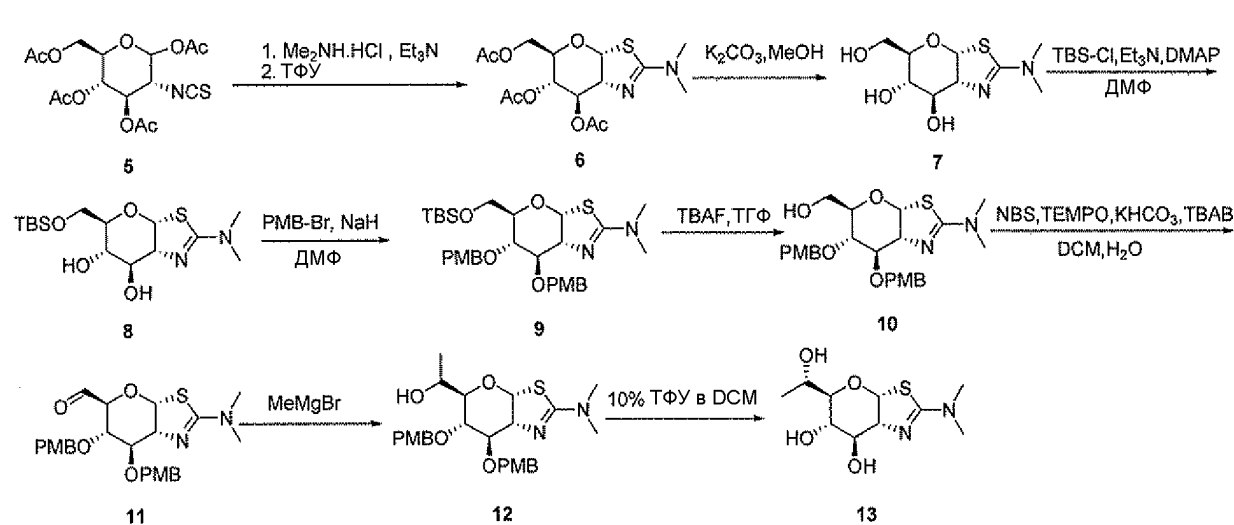
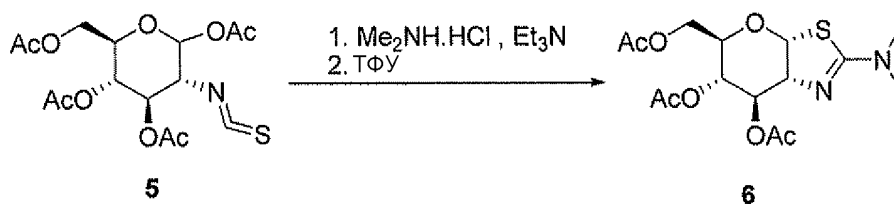


Схема II



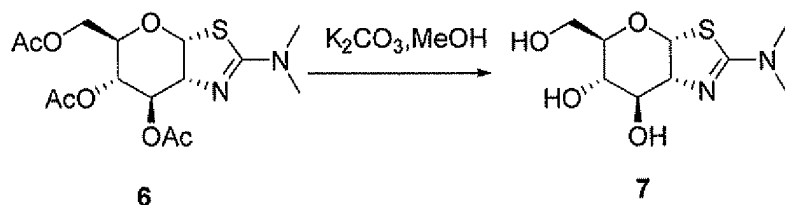
Стадия 1



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Ацетоксиметил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (6): В раствор (3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-изотиоцианато-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триил триацетата (2 г, 5,14 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли диметиламин гидрохлорид (460 мг, 5,64 ммоль) и триэтиламин (675 мг, 6,68 ммоль) при температуре 5~10°C. После перемешивания в течение 3 час реакционную смесь в течение ночи обрабатывали ТФУ (1,6 г, 14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-ного MeOH в дихлорметане с получением соединения 6 в виде масла желтого цвета (1,65 г, 85%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 374,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,24-

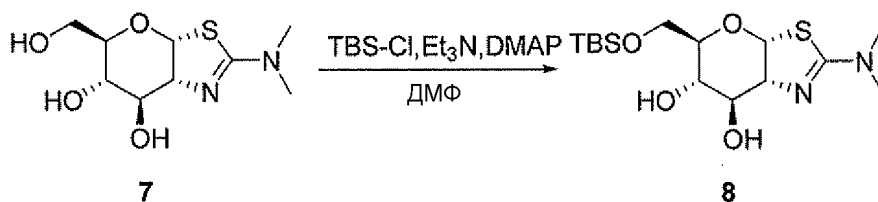
6,26 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,31-5,43 (м, 1H), 4,94-4,99 (м, 1H), 4,34-4,38 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 4,38-4,39 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,06-2,12 (м, 9H).

Стадия 2



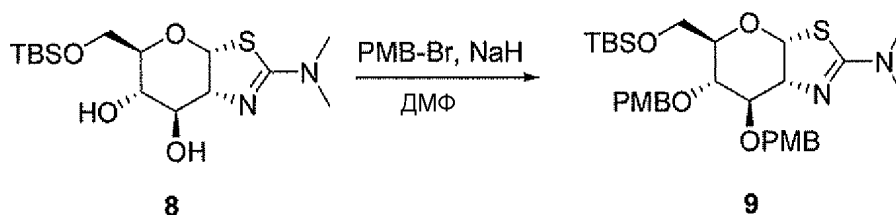
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол (7): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол диацетата (1,65 г, 4,41 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли карбонат калия (25 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с получением твердого вещества. Его собирали путем фильтрации, промывали холодным метанолом и сушили. Продукт 7 получали в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,05 г, 94%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 248,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,33-6,35 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,29-4,33 (т, J=6,0 Гц 1H), 4,16 (с, 1H), 3,76-3,89 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,03 (с, 6H).

Стадия 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол (8): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола (1 г, 4,03 ммоль), DMAP (49,2 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (611 мг, 6,05 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (665 мг, 4,43 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре 50°C полученную смесь упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 2-5%-ного MeOH в дихлорметане с получением соединения 8 в виде твердого вещества желтого цвета (1,0 г, 65%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 263,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,33-6,35 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,35-4,39 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,18-4,21 (т, J=4,5 Гц, 1H), 3,81-3,84 (м, 3H), 3,62-3,67 (м, 1H), 3,05 (с, 6H), 0,93 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Стадия 4

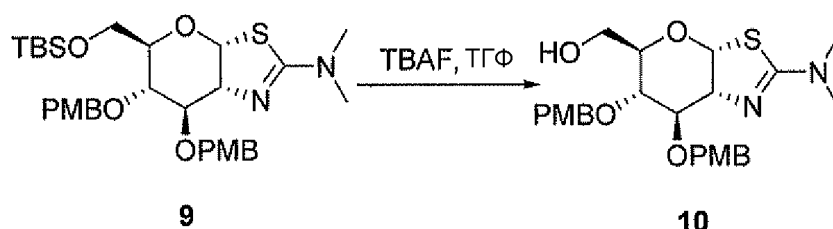


15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (9): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (1 г, 2,76 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли гидрид натрия (568 мг, 16,6 ммоль, 70%-ный) при температуре 15°C, и затем добавляли 1-(бромметил)-4-метоксибензол (2,22 г, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 час при комнатной температуре, гасили путем добавления холодной воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10-25%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением соединения 9 в виде масла желтого цвета (1,2 г, 64%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 603,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,35 (м, 4H), 6,84-6,92 (м, 4H), 6,27-6,29 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,60-4,76 (м, 4H), 4,36-4,43 (м, 2H), 4,10-4,17 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,72 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 2,99 (с, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

20

25

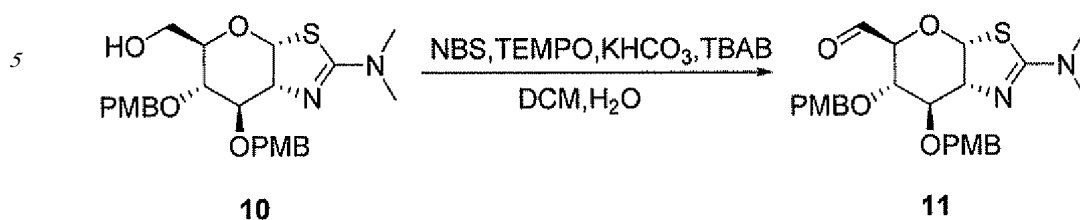
Стадия 5



40 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанол (10): (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (9,5 г, 15,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) в течение ночи обрабатывали TBAF (8,27 г, 31,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли насыщенным солевым раствором (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После удаления растворителей остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1-2,5%-ного MeOH в дихлорметане с получением соединения 10 в виде масла желтого цвета (7,0 г, 86%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 489,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,62 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,85-6,91 (м, 4H), 6,26-6,28 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,73 (м, 4H), 4,31-4,34 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,53-3,76 (м, 4H), 3,01 (м, 6H), 1,78-1,82 (м, 1H).

45

Стадия 6

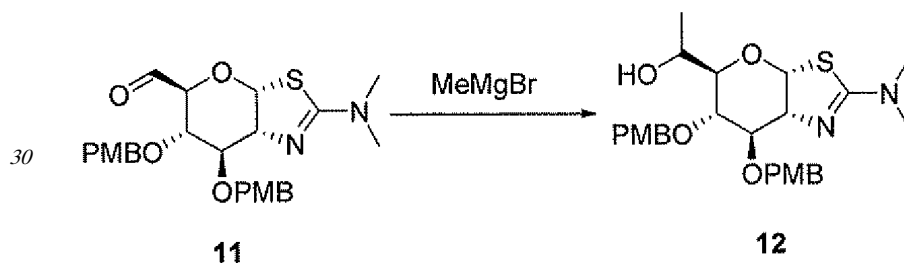


10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-карбальдегид (11): В смесь ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)метанола (500 мг, 1,0 ммоль), ТВАВ (16,5 мг, 0,05 ммоль), KHCO_3 (461 мг, 4,6 ммоль) и TEMPO (8 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (25 мл) и H_2O (5 мл) добавляли

15 NBS (201 мг, 1,13 ммоль) при температуре 15°C. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и упаривали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20-30%-ного

20 этилацетата в дихлорметане с получением соединения 11 в виде сиропа желтого цвета (320 мг, 75%-ная чистота). (ES, m/z); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 4H), 6,83-6,92 (м, 4H), 6,11-6,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,17-4,67 (м, 8H), 3,83 (с, 6H), 3,00-3,04 (с, 6H).

25 Стадия 7

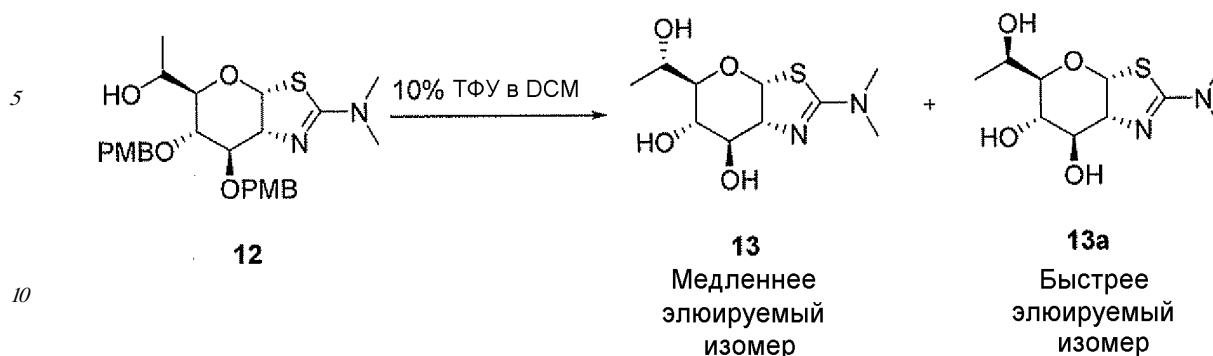


35 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)этанол (12): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-карбальдегида (260 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли метилмагнийбромид (0,3 мл, 3М в ТГФ). После перемешивания в течение 2 часов при

40 комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (водный, 20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1-2%-ного MeOH в дихлорметане с получением соединения 12 в виде сиропа желтого цвета (250 мг, 74%,

45 два диастереомера, проходящий быстрее:проходящий медленнее=1:5). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,35 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,85-6,91 (м, 4H), 6,29-6,31 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,52-4,73 (м, 4H), 4,31-4,34 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,53-3,76 (м, 4H), 3,01 (м, 6H), 1,19-1,21 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 8



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (13a), и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (13, пример 1):

15 Раствор 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (315 мг, 0,63 ммоль, смесь 1:5 двух диастереомеров) в дихлорметане (20 мл) в течение 1 часа обрабатывали ТФУ (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(3#-Agilent 1200

20 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением быстрее элюируемого изомера в виде твердого вещества белого цвета (13a, 6,9 мг, 4,2%):

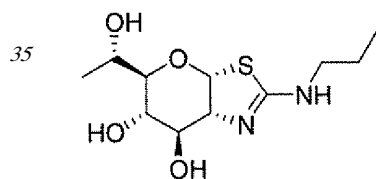
(ES, m/z): [M+H]⁺ 262,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,21-6,23 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,12-4,16 (м, 1H), 3,92-3,99 (м, 2H), 3,48-3,59 (м, 2H), 2,9 (с, 6H), 1,07-1,10 (д, J=6,6 Гц, 3H);

25 и медленнее элюируемого изомера в виде твердого вещества белого цвета (13, пример 1, 52,8 мг, 32%): (ES, m/z): [M+H]⁺ 262,9; ¹H ЯМР (изомер, элюируемый медленнее, 300 МГц, CDCl₃) δ 6,18-6,21 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,13-4,16 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 3,84-3,88 (м,

30 1H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,21-3,26 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 1,11-1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H).

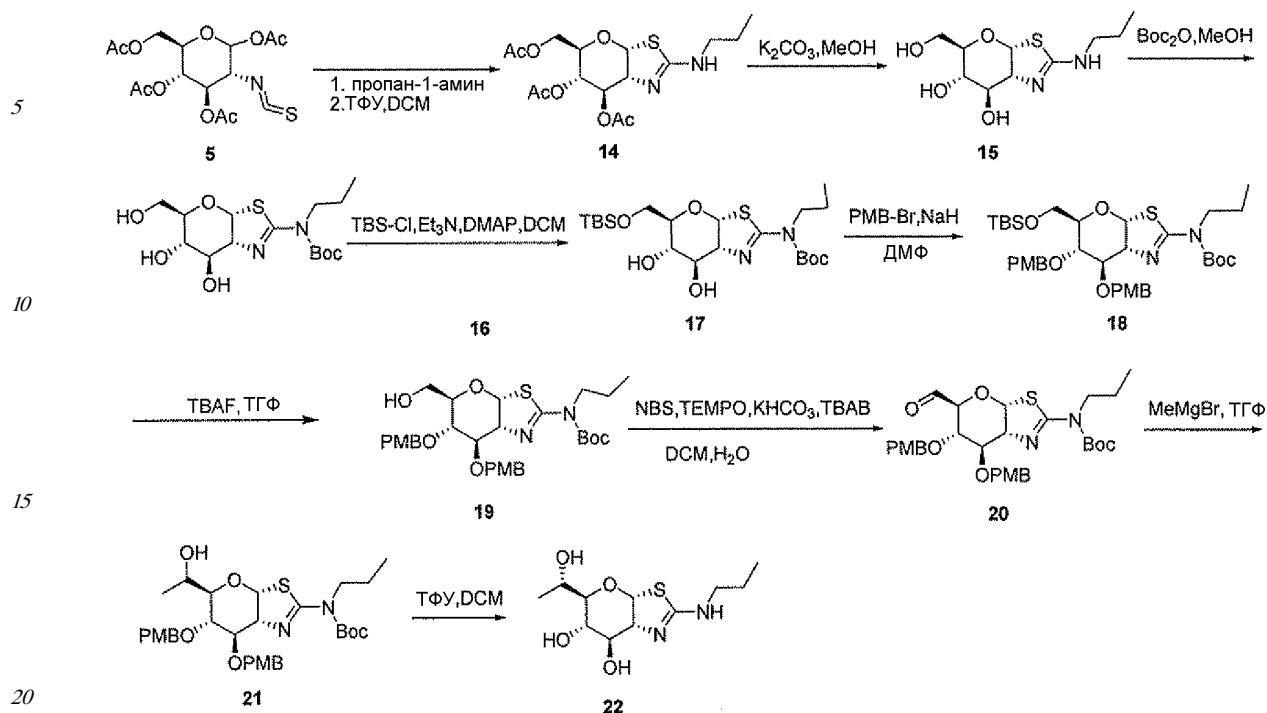
Пример 2

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

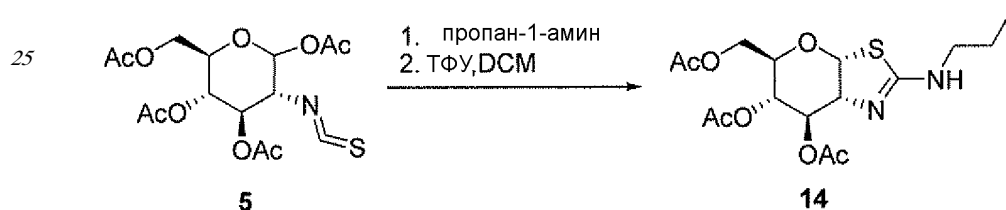


45

Схема III

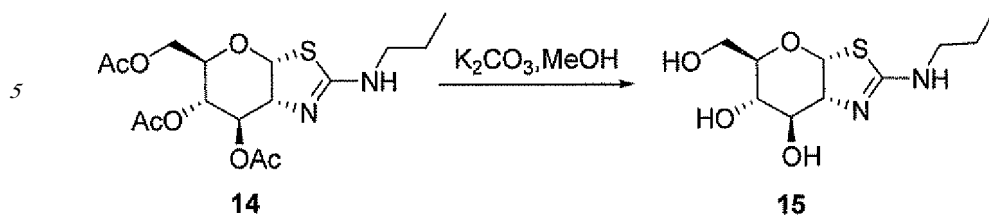


Стадия 1



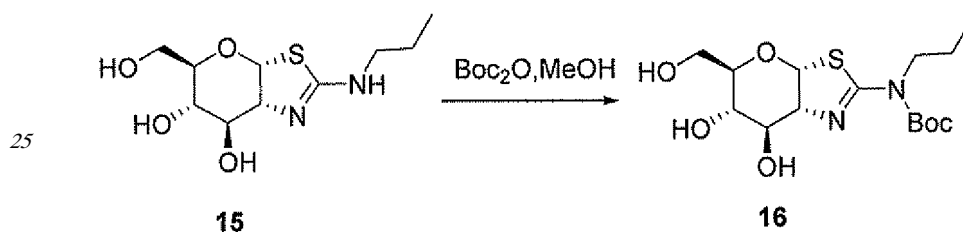
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Ацетоксиметил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диил диацетат (14): В раствор (3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-изотиоцианато-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триил триацетата (59 г, 151 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при перемешивании добавляли по каплям пропан-1-амин (9,4 г, 159 ммоль) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 1 часа реакционный раствор обрабатывали трифторуксусной кислотой (130 г, 1,34 моль) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-ного MeOH в дихлорметане с получением соединения 14 в виде масла желтого цвета (50 г, 84%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 388,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,14-6,16 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,33-5,35 (м, 1H), 5,05-5,19 (м, 1H), 4,85-4,89 (м, 1H), 4,27-4,30 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,75-3,81 (м, 1H), 3,06-3,28 (м, 2H), 1,97-2,04 (м, 9H), 1,49-1,58 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 3H).

Стадия 2



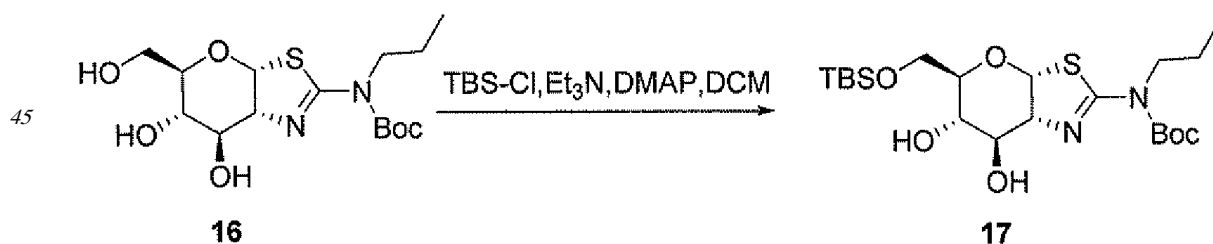
10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Гидроксиметил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол (15): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диил диацетата (100 г, 257 ммоль) в метаноле (800 мл) добавляли карбонат калия (18 г, 130 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 40°C и затем охлаждали до 0°C с получением твердого вещества. Его собирали путем фильтрации, промывали холодным метанолом и сушили. Продукт 15 получали в виде твердого вещества белого цвета (50 г, 74%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 262,9; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,17-6,19 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,93-3,96 (м, 1H), 3,71-3,76 (м, 1H), 3,45-3,69 (м, 3H), 3,04-3,13 (м, 2H), 1,39-1,51 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 3H).

Стадия 3



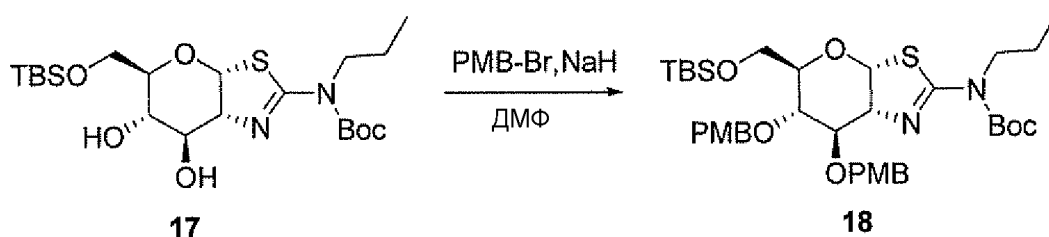
30 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (16): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола (67,6 г, 258 ммоль) в метаноле (800 мл) добавляли (Boc)₂O (83 г, 384 ммоль). После перемешивания в течение 3 час при комнатной температуре полученную смесь упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-ного MeOH в дихлорметане и получали соединение 16 в виде масла желтого цвета (53 г, 46%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 363,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,11-6,14 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,16-4,26 (м, 2H), 3,75-3,96 (м, 6H), 3,58-3,63 (м, 1H), 1,50-1,57 (м, 12H), 0,89-0,94 (м, 3H).

Стадия 4



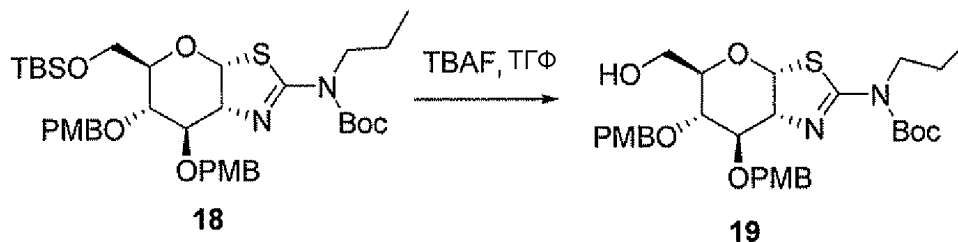
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (17): В перемешиваемый раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамата (45 г, 124 ммоль), DMAP (760 мг, 6 ммоль) и триэтиламина (25,1 г, 248 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (22,4 г, 149 ммоль). После перемешивания в течение 6 час при комнатной температуре смесь упаривали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10-30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 17 в виде масла желтого цвета (43 г, 65%). (ES, m/z) $[M+H]^+$ 477,1; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,12-6,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,40-4,45 (м, 1H), 3,84-3,96 (м, 4H), 3,64-3,71 (м, 1H), 3,13-3,30 (м, 3H), 1,67-1,74 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 0,93-0,98 (м, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Стадия 5



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (18): В раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамата (20 г, 42 ммоль) в ДМФ (300 мл) при температуре 15°C по частям добавляли гидрид натрия (10 г, 417 ммоль), затем добавляли 1-(бромметил)-4-метоксибензол (33,8 г, 168 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 час при комнатной температуре, гасили путем добавления холодной воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10-25%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 18 в виде масла желтого цвета (20 г, 64,8%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 717,1; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32-7,35 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,19-7,22 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,83-6,92 (м, 4H), 6,05-6,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,57-4,74 (м, 3H), 4,30-4,39 (м, 2H), 4,14-4,17 (т, J=4,2 Гц, 1H), 3,68-3,84 (м, 11H), 3,41-3,45 (м, 1H), 1,67-1,74 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,84 (м, 3H), 0,08 (с, 6H).

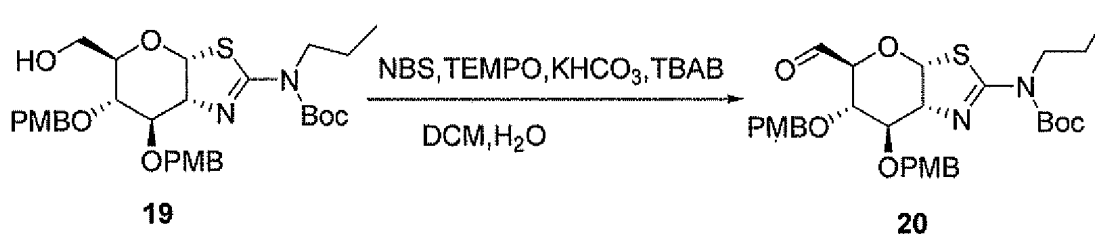
Стадия 6



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-

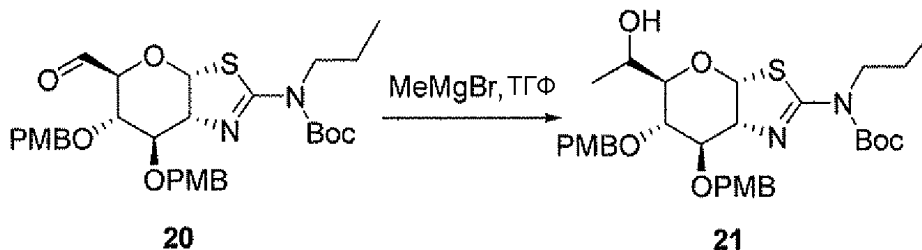
5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (19): Раствор трет-бутил (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(пропил)карбамата (19 г, 26,50 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) обрабатывали ТВАФ (13,8 г, 53 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли насыщенным соевым раствором (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), и сушили над безводным сульфатом магния. После удаления растворителей остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10-30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 19 в виде масла желтого цвета (14,5 г, 91%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 603,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,35 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,17-7,20 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,83-6,92 (м, 4H), 6,04-6,06 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,64-4,66 (м, 2H), 4,40-4,48 (м, 1H), 4,17-4,38 (м, 3H), 3,72-3,83 (м, 9H), 3,45-3,60 (м, 2H), 3,43-3,45 (м, 1H), 1,58-1,63 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 0,78-0,83 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 7



трет-Бутил (3а*R*,5*S*,6*S*,7*R*,7а*R*)-5-формил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (20): В смесь трет-бутил (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(пропил)карбамата (2 г, 3,32 ммоль), KHCO₃ (1,49 г, 15 ммоль), ТВАВ (53 мг, 0,16 ммоль) и TEMPO (26 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (60 мл) и H₂O (12 мл) при температуре 15°C добавляли NBS (592 мг, 3,33 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂SO₃ (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и упаривали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20-30% AcOEt в дихлорметане с получением соединения 20 в виде сиропа желтого цвета (1,2 г, чистота 60%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 601,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (с, 1H), 7,23-7,28 (м, 4H), 6,82-6,86 (м, 4H), 6,19-6,21 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,60-4,67 (м, 2H), 4,41-4,55 (м, 3H), 4,02-4,03 (м, 1H), 3,88-3,93 (м, 1H), 3,68-3,81 (м, 9H), 1,46-1,53 (м, 11H), 0,83-0,86 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия 8

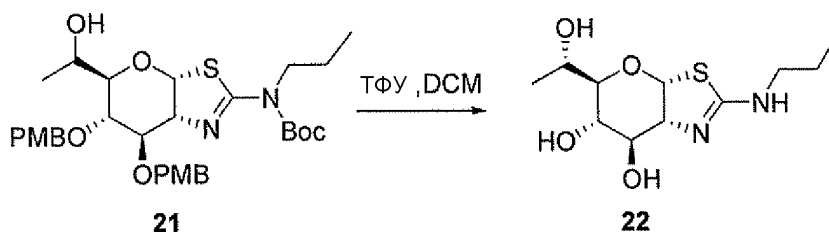


трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-1-гидроксиэтил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (21): В раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамата (600 мг, 1,00 ммоль, 60%-ная чистота) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли метилмагнийбромид (1 мл, 3М в ТГФ, 3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (водный, 20 мл), экстрагировали дихлорметаном (4×10 мл),

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 30%-ного AcOEt в дихлорметане с получением соединения 21 в виде сиропа желтого цвета (300 мг, 81%, два диастереомера, проходящий быстрее :

проходящий медленнее = 1:3). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 617,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,16-7,72 (м, 5H), 6,83-6,93 (м, 4H), 6,05-6,08 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,30-4,44 (м, 2H), 4,27-4,35 (м, 2H), 3,67-3,95 (м, 10H), 3,20-3,31 (м, 1H), 1,71-1,76 (м, 1H), 1,53-1,55 (м, 14H), 0,78-0,83 (м, 3H).

Стадия 9



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-Гидроксиэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (22): Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-1-гидроксиэтил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамата (300 мг, 0,49 ммоль, смесь двух диастереомеров, проходящий быстрее : проходящий медленнее=1:3) в 20 мл дихлорметана обрабатывали 2 мл ТФУ. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре полученную смесь упаривали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 detect), колонка, 19*150 мм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (от 10% CH_3CN до 45% за 10 мин); детектор, 254 нм 220 нм] с получением соединения 22 (пример 2) в виде твердого вещества белого цвета (ТФУ соль, 143,1 мг, 75%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 6,49-6,45 (м, 1H), 4,14-4,69 (м, 1H), 3,86-3,99 (м, 2H), 3,59-3,66 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 1H), 3,24-3,30 (м, 2H), 1,47-1,59 (м, 3H), 1,10-1,13 (м, 3H).

Пример 3

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

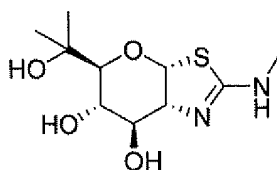
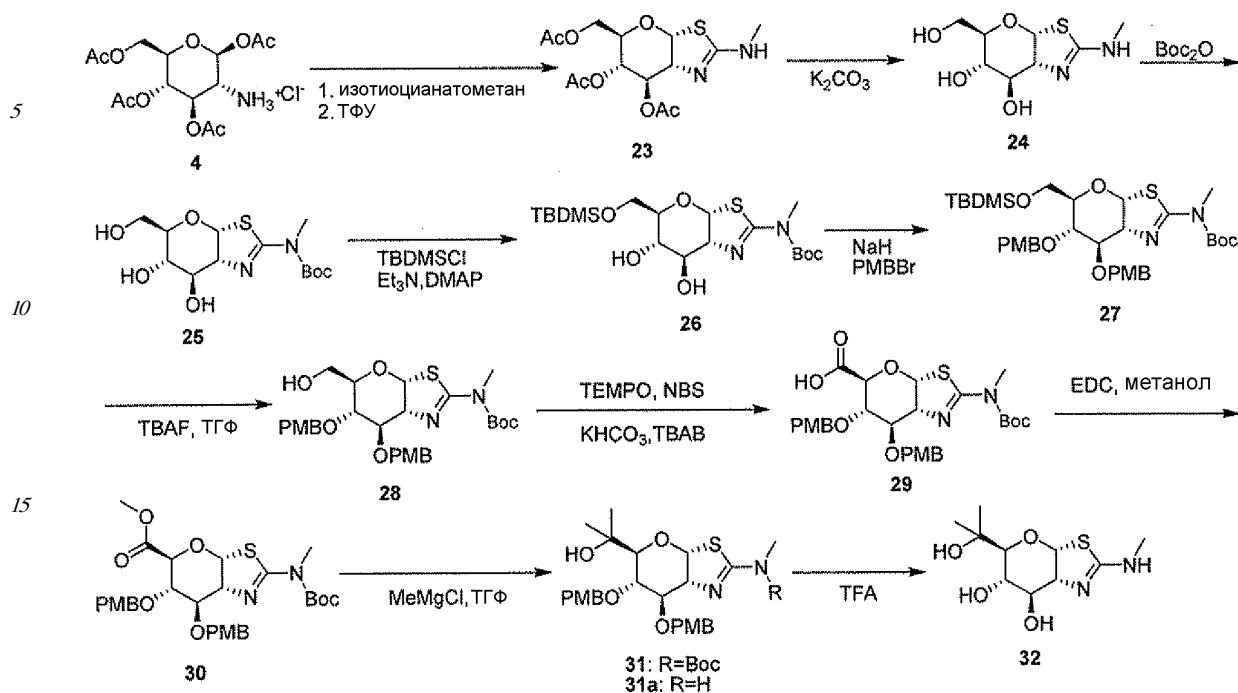
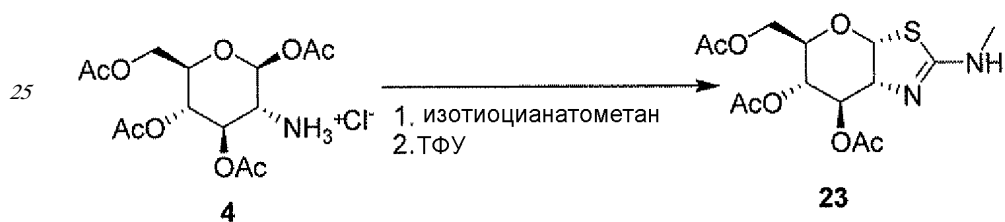


Схема IV



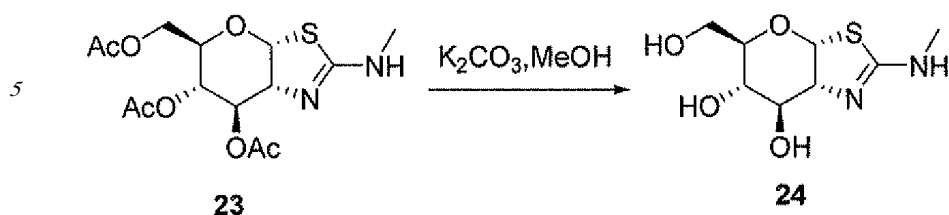
Стадия 1



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Ацетоксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-6,7-диил диацетат (23): В раствор (3R,4R,5S,6R)-2,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)-тетрагидро-2H-пиран-3-аминий хлорида (100 г, 261 ммоль) в CH_3CN (1 л) добавляли метил изотиоцианат (21 г, 287 ммоль), триэтиламин (29 г, 287 ммоль). После перемешивания в течение 12 час при температуре 60°C полученный раствор обрабатывали при комнатной температуре ТФУ (110 г, 0,96 моль) в течение ночи и затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л). Органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-ного MeOH в дихлорметане с получением соединения 23 в виде масла желтого цвета (150 г, 87%).

(ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360,9; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,31-6,33 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,41-5,48 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97-5,00 (м, 1H), 4,31-4,37 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,97 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,00-2,20 (м, 9H).

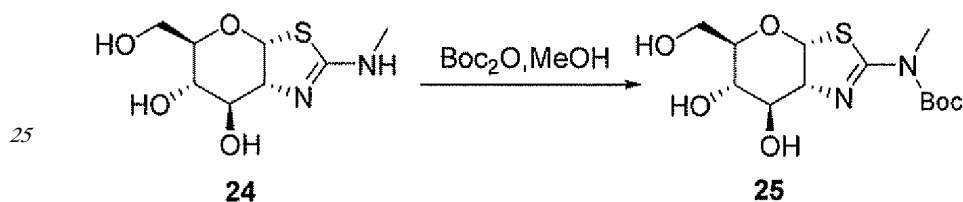
Стадия 2



10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Гидроксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-6,7-диол (24): Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол диацетата (150 г, 417 ммоль) в метаноле (1 л) обрабатывали карбонатом калия (11,5 г, 83 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с получением твердого вещества. Его собирали путем фильтрации, промывали холодным метанолом и сушили.

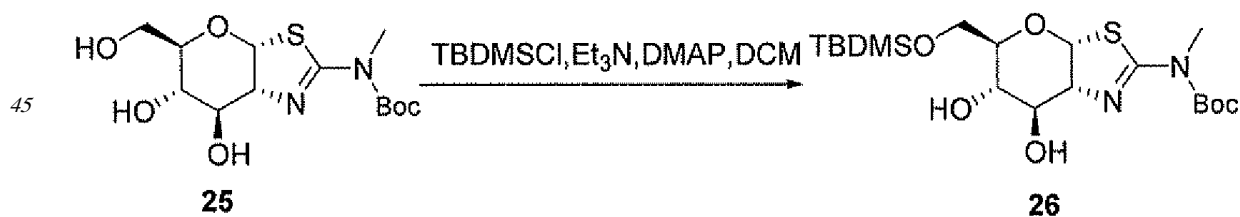
15 Продукт 24 получали в виде твердого вещества желтого цвета (85 г, 87%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 235,1; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,14-6,16 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,03-4,07 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 2H), 3,41-3,45 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

20 Стадия 3



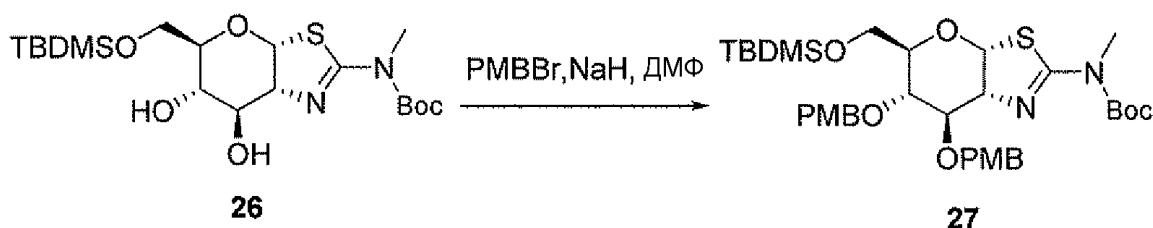
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (25): Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (85 г, 363 ммоль) в метаноле (600 мл) обрабатывали Boc_2O (117,7 г, 540 ммоль) и триэтиламино (73,3 г, 726 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 45°C и затем упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 2,5%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения 25 в виде твердого вещества желтого цвета (90 г, 74%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 334,8; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,14-6,17 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,19-4,23 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,10-4,14 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,79-3,84 (м, 3H), 3,60-3,64 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

40 Стадия 4



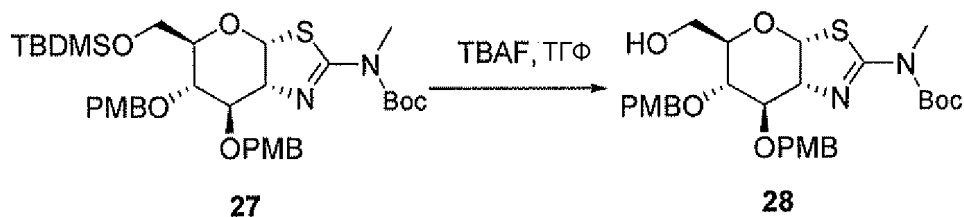
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (26): В смесь трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (30 г, 90 ммоль), DMAP (550 мг, 4,5 ммоль) и триэтиламина (18,2 г, 180 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (16,3 г, 108 ммоль) при температуре 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 час при комнатной температуре, и затем упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения 26 в виде твердого вещества белого цвета (20 г, 50%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 449,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,10-6,12 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,15-4,24 (м, 2H), 3,83-3,97 (м, 5H), 3,60 (м, 1H), 2,58-2,66 (м, 2H), 1,55 (с, 9H), 1,18 (м, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Стадия 5



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (27): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (20 г, 45 ммоль) в ДМФ (150 мл) при температуре 0°C по частям добавляли гидрид натрия (10,7 г, 446 ммоль) и затем добавляли 1-(бромметил)-4-метоксибензол (36 г, 179 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, гасили холодной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5×200 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 27 в виде жидкости желтого цвета (21 г, 68%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 689,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,37 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,10-6,12 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,60-4,74 (м, 4H), 4,20-4,47 (м, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,33-3,37 (м, 2H), 1,56 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

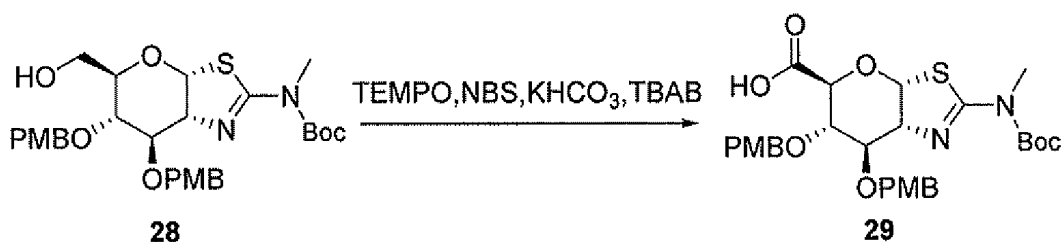
Стадия 6



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (28): Раствор

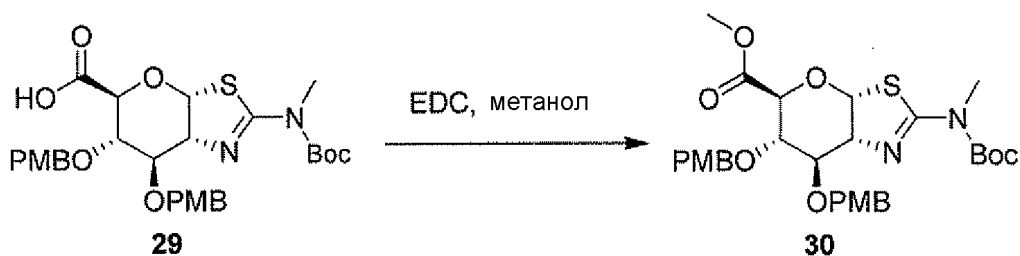
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (1,54 г, 2,24 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре обрабатывали TBAF (1,17 г, 4,5 ммоль) в течение ночи. Полученный раствор разбавляли насыщенным соевым раствором (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После удаления растворителей остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 28 в виде твердого вещества желтого цвета (0,8 г, 62%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 575,2, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,36 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,20-7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,08-6,10 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,27-4,71 (м, 6H), 3,82 (с, 6H), 3,48-3,70 (м, 4H), 3,33 (с, 3H), 1,76-1,80 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 7



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(трет-Бутоксикарбонил(метил)амино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбоновая кислота (29): Смесь трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (1 г, 1,74 ммоль), K₂CO₃ (780 мг, 7,8 ммоль), TBAF (28 мг, 0,09 ммоль) и TEMPO (14 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и H₂O (6 мл) в течение ночи при комнатной температуре обрабатывали NBS (620 мг, 3,5 ммоль). Реакционную смесь подкисляли (рН равен 3) с помощью соляной кислоты и затем экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20-50%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 29 в виде твердого вещества белого цвета (600 мг, 58%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 589,0, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,32 (м, 2H), 6,85-6,90 (м, 2H), 6,08-6,10 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,50-4,62 (м, 5H), 4,22-4,29 (м, 2H), 3,97 (м, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,34 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

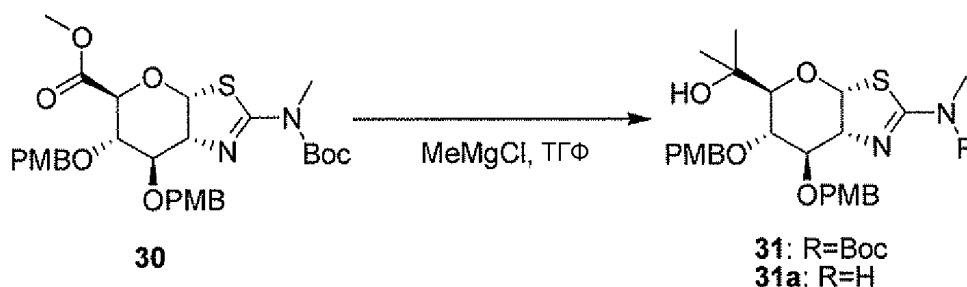
Стадия 8



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-Метил 6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(трет-бутоксикарбонил)-

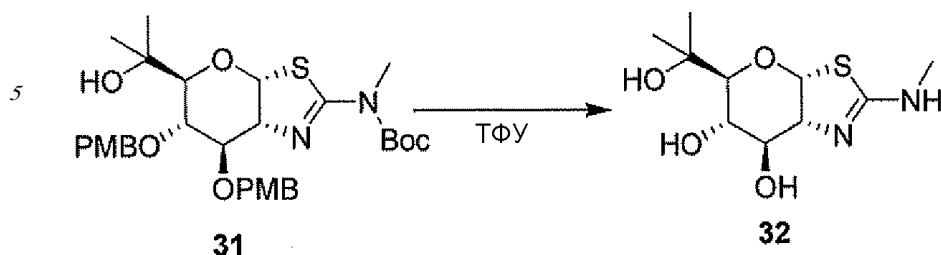
5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-карбоксилат (30): Раствор (3аR,5S,6S,7R,7аR)-2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-карбоновой кислоты (600 мг, 1,02 ммоль) в метаноле (30 мл) обрабатывали EDC (392 мг, 2,04 ммоль) в течение 2 часов при комнатной температуре. После удаления растворителей остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 30 (510 мг, 83%). (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 603,0, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,29 (м, 4Н), 6,83-6,91 (м, 4Н), 6,07-6,09 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 4,48-4,61 (м, 4Н), 4,30-4,31 (м, 1Н), 4,22-4,29 (м, 2Н), 4,17-4,19 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 3,82 (с, 6Н), 3,67 (с, 3Н), 3,30 (с, 3Н), 1,54 (с, 9Н).

Стадия 9



трет-Бутил (3аR,5S,6S,7R,7аR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(метил)карбамат (31) и 2-(3аR,5S,6S,7R,7аR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)пропан-2-ол (31а): Соединение 30 (510 мг) в ТГФ (20 мл) обрабатывали в течение 2 часов при комнатной температуре метилмагнийхлоридом (1 мл, 3М в ТГФ). Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 31 в виде масла желтого цвета (308 мг, 57%). (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 603,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,37 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,19-7,22 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,90-6,93 (дд, J=2,1 Гц, 1,8 Гц, 2Н), 6,83-6,86 (дд, J=2,1 Гц, 1,8 Гц, 2Н), 6,15-6,18 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,68 (с, 2Н), 4,35-4,48 (м, 3Н), 4,23-4,26 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 3,86 (с, 6Н), 3,26 (с, 3Н), 3,21 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 1,54 (с, 9Н); и затем элюировали с помощью 1%-ного MeOH в дихлорметане с получением 31а в виде твердого вещества белого цвета (152 мг, 31%). (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 503,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,34 (м, 4Н), 6,85-6,92 (м, 4Н), 6,34-6,37 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,49-4,68 (м, 5Н), 4,25-4,29 (м, 2Н), 3,76-3,86 (м, 8Н), 3,34-3,37 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н).

Стадия 10



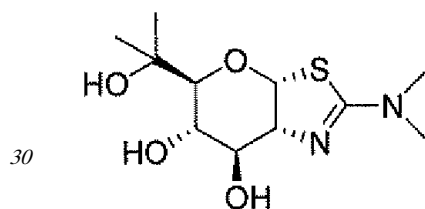
10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (32): Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (200 мг, 0,33 ммоль) в DCM (20 мл) в течение ночи при комнатной температуре обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл).

15 Реакционную смесь упаривали с получением остатка, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(3#-Agilent 1200 detect преп. ВЭЖХ): колонка, C18, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03%-ным аммиаком и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением соединения 32 (пример 3) в виде

20 твердого вещества белого цвета (67,9 мг, 78%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 263,1; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,20-6,22 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,28-4,30 (м, 1H), 3,68-3,71 (м, 1H), 3,14-3,17 (д, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).

Пример 4

25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

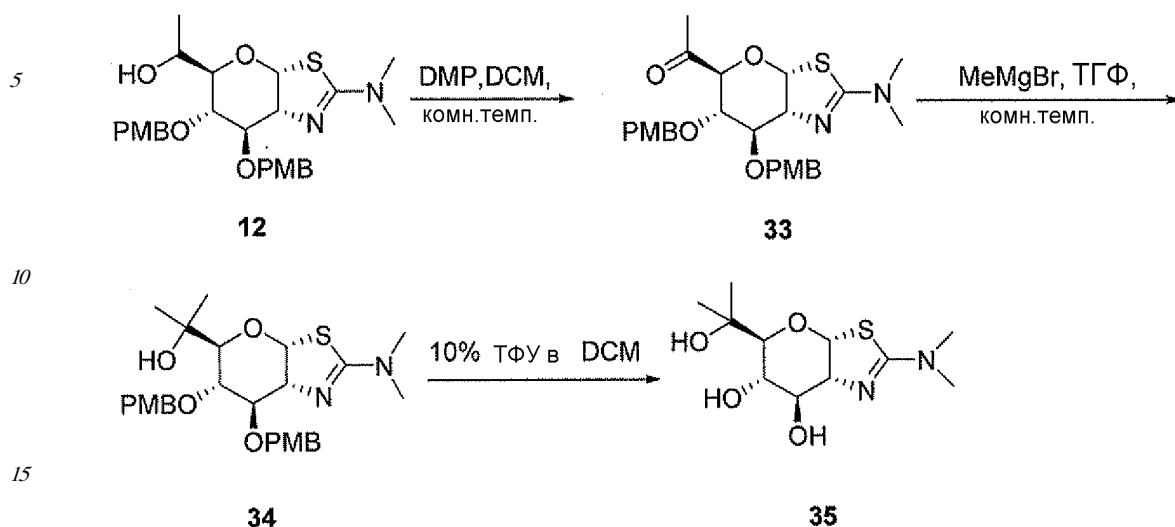


35

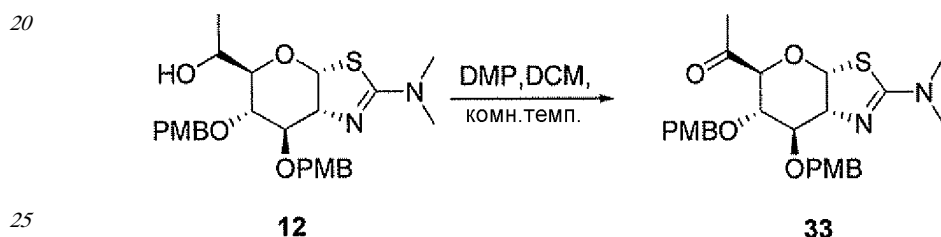
40

45

Схема V

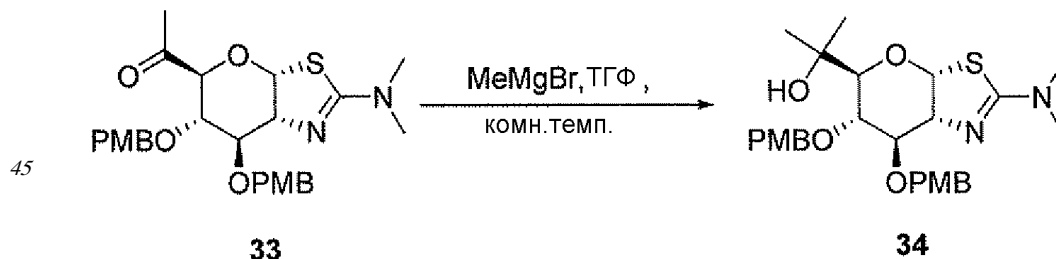


Стадия 1



1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанон (33): Раствор 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (700 мг, 1,39 ммоль, смесь диастереомеров, проходящий быстрее: проходящий медленнее = 1:5) в дихлорметане (25 мл) в течение 2 часов при комнатной температуре обрабатывали DMP (1,18 г, 2,78 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл), экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл). Объединенные органические слои упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем 10%-ным AcOEt в дихлорметане с получением соединения 33 в виде масла желтого цвета (550 мг, 71%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,9; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24-7,30 (м, 4H), 6,83-6,90 (м, 4H), 6,27-6,29 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,80-4,60 (м, 14H), 3,02 (с, 6H), 2,16 (с, 3H).

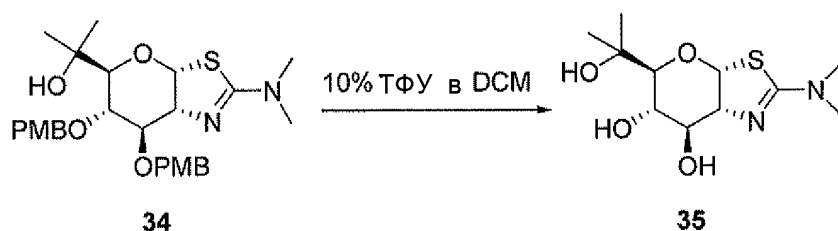
Стадия 2



2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-

тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)пропан-2-ол (34): Раствор 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанона (500 мг, 1,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали метилмагнийбромидом (1 мл, 3М в ТГФ) в течение 1 часа при комнатной температуре, затем гасили насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем 1%-ным метанолом в дихлорметане с получением соединения 34 в виде масла желтого цвета (480 мг, 84%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 516,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,36 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,83-6,94 (м, 4H), 6,32-6,34 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,47-4,71 (м, 5H), 4,28-4,36 (м, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,36-3,49 (м, 1H), 3,29 (с, 6H), 1,18 (с, 6H).

Стадия 3



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (35, в виде соли с ТФУ): Раствор 2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)пропан-2-ола (480 мг, 0,93 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали ТФУ (2 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали с получением остатка, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(3#-Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин; детектор, УФ 220 нм)] с получением соединения 35 (пример 4) в виде твердого вещества белого цвета (ТФУ соль, 238 мг, 92%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 276,9, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,46-6,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,46-4,49 (м, 1H), 4,08-4,10 (м, 1H), 3,81-3,87 (м, 1H), 3,28-3,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 1,07-1,20 (м, 6H).

Пример 5

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

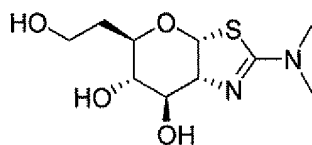
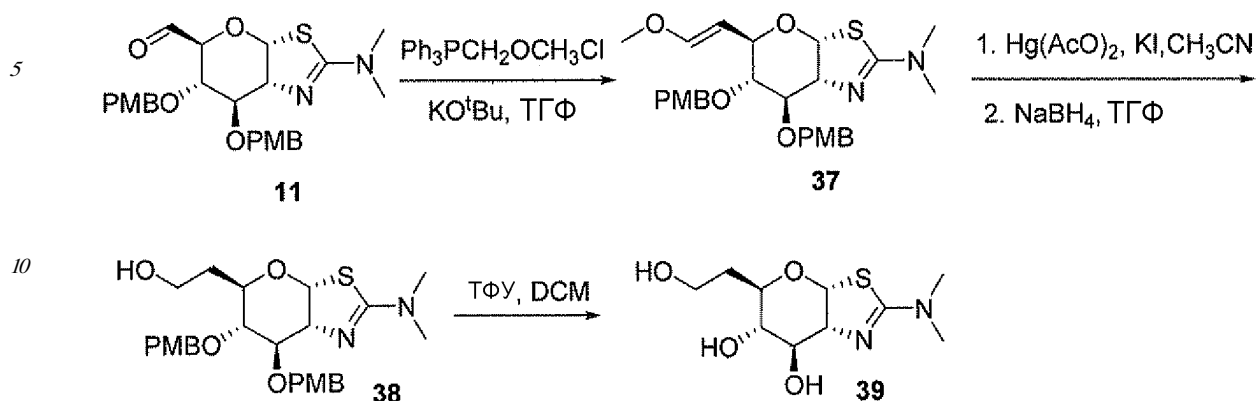
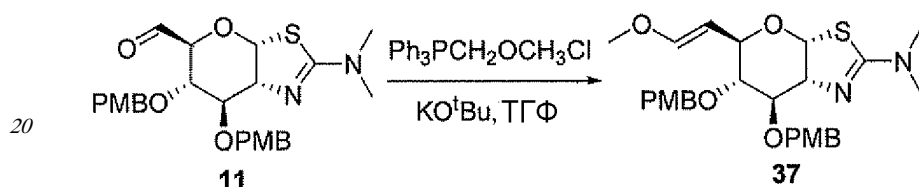


Схема VI

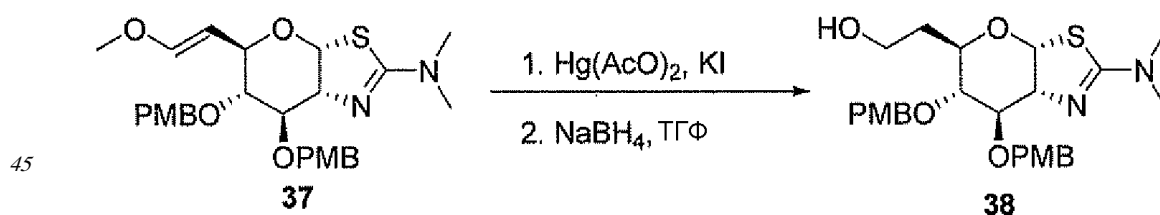


Стадия 1



(3aR,5R,6R,7R,7aR,E)-6,7-Бис(4-метоксибензилокси)-5-(2-метоксивинил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (37): Раствор $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OCH}_3\text{Br}$ (2,0 г, 5,90 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали $t\text{-BuOK}$ (645 мг, 5,76 ммоль) при температуре -10°C в течение 30 мин, и затем добавляли (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегид (700 мг, 1,37 ммоль). После перемешивания в течение 3 час при температуре 0°C полученный раствор гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением продукта 37 в виде масла желтого цвета (100 мг, 14%). (ES, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 515,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15-7,35 (м, 4H), 6,84-6,98 (м, 4H), 6,45 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,21 (м, 1H), 4,45-4,89 (м, 4H), 4,18 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,94 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,87-3,91 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,56-3,65 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,92 (с, 6H).

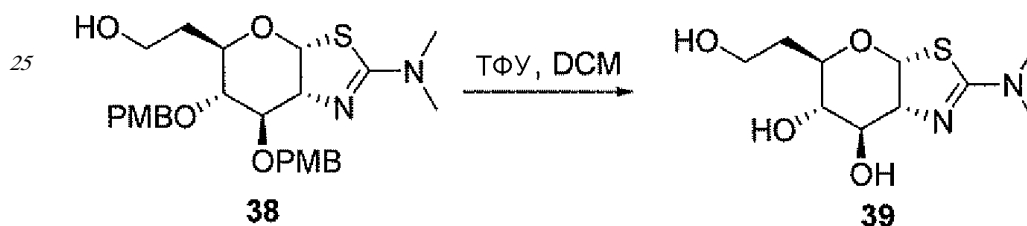
Стадия 2



2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-

тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол (38): В холодный раствор 37 (100 мг, 0,18 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при температуре -5°C добавляли раствор Hg(OAc)₂ (68 мг, 0,21 ммоль) в воде (10 мл) по каплям. После перемешивания при температуре 0°C в течение 4 час, реакционную смесь обрабатывали йодидом калия (40 мг, 0,24 ммоль) в воде (1,6 мл) в течение 10 мин. Реакционный раствор гасили водой, экстрагировали дихлорметаном (40 мл) и сушили над MgSO₄. Удаление растворителей давало сырой 2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)ацетальдегид. В раствор сырого продукта в сухом ТГФ (20 мл) добавляли NaBH₄ (16 мг, 0,42 ммоль) при температуре 0°C по частям. После перемешивания при температуре 0°C в течение ночи реакционный раствор гасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали путем хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью 20-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением продукта 38 в виде масла светло-желтого цвета (50 мг, 48%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 503,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,15-7,35 (м, 4H), 6,84-6,98 (м, 4H), 6,28 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,45-4,89 (м, 4H), 4,18 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,94 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,87-3,91 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,56-3,65 (м, 3H), 2,92 (с, 6H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,62-1,73 (м, 1H).

Стадия 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (39): Раствор 2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (100 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение ночи обрабатывали ТФУ при комнатной температуре. Удаление растворителей приводит к остатку, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях: (Agilent 1200 преп. ВЭЖХ: колонка, Sun fire прер. C18; подвижная фаза, вода с 0,03%-ной трифторуксусной кислотой и CH₃CN (от 10% до 20% за время 10); детектор, 220 нм) с получением продукта 39 (пример 5) в виде твердого вещества белого цвета (5,0 мг, 11%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 263,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,29 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,18 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,98 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,56-3,65 (м, 3H), 3,39-3,43 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,62-1,72 (м, 1H).

Пример 6 и 7

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-этил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

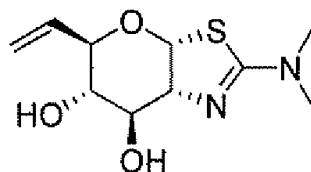
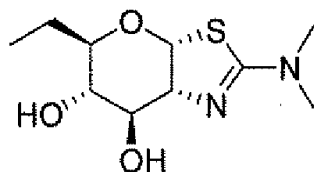
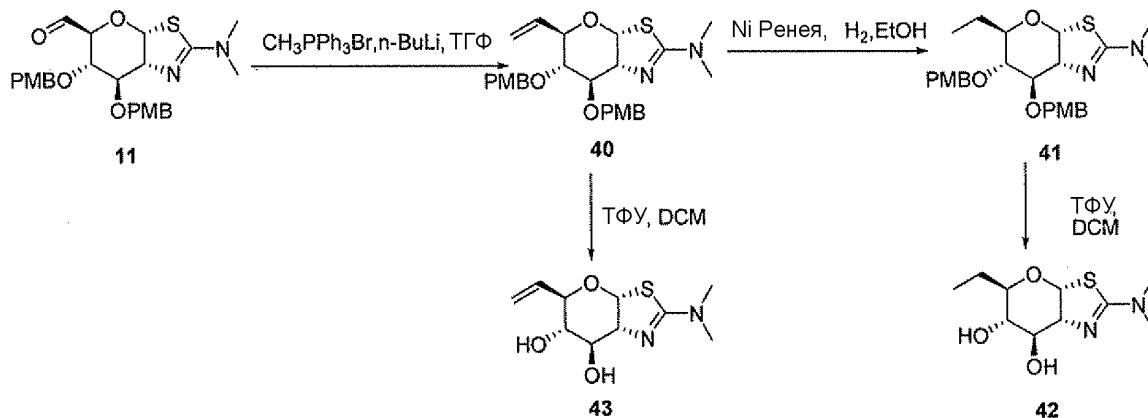
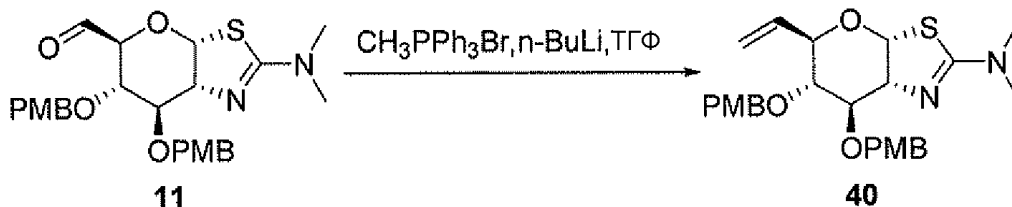


Схема VII

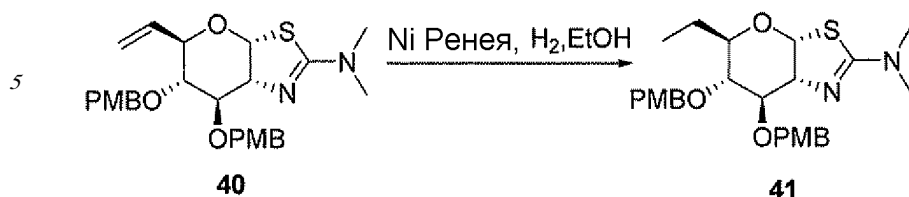


Стадия 1



(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-Бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (40): Суспензию метилтрифенилфосфоний бромида (5,9 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (70 мл) обрабатывали n-BuLi (5,9 мл, 2,5 М в ТГФ) в течение 30 мин при температуре 0°C, и затем добавляли (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегид (1,6 г, 3,29 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические фазы объединяли и сушили над MgSO₄, упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 40 в виде масла желтого цвета (520 мг, чистота 57% согласно LC-MS). Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ 485,0.

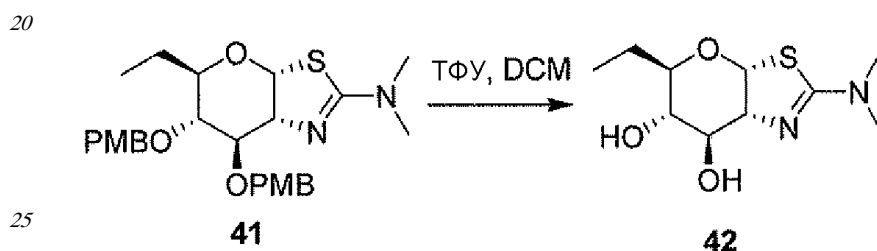
Стадия 2



10 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-Этил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (41): Раствор вышеуказанного сырого соединения 2 (300 мг, чистота 57% согласно LC-MS) растворяли в этаноле (20 мл) и обрабатывали Ni Ренея (200 мг) в атмосфере H₂ в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрации органический раствор концентрировали с получением неочищенного соединения 41 (260 мг, чистота 54% согласно LC-MS), которое

15 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ 487,0.

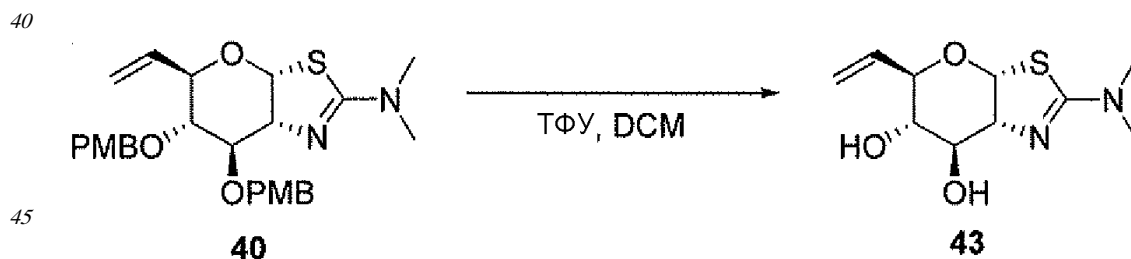
Стадия 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-этил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (42): Раствор вышеуказанного продукта 41 (260 мг, чистота 54% согласно LC-MS) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл) в течение 4 часов

30 при комнатной температуре. Устанавливали pH раствора равным 8 с помощью NH₄OH, и затем упаривали с получением сырого продукта, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Agilent 1200 преп. ВЭЖХ: колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03%-ным NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за

35 10 мин; детектор, УФ 220 нм) с получением соединения 42 (пример б) в виде твердого вещества белого цвета (38 мг). (ES, m/z): [M+H]⁺ 247,0. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,18-6,21 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,09-4,13 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,91-3,94 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,42-3,44 (м, 2H), 2,92 (с, 6H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,40-1,50 (м, 1H), 0,84-0,89 (т, J=7,5 Гц, 3H).



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-

d]тиазол-6,7-диол (43): Раствор вышеуказанного продукта 40 (220 мг, чистота 57% согласно LC-MS) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл) в течение 4 часов при комнатной температуре. Устанавливали pH раствора равным 8 с помощью NH_4OH , и затем упаривали с получением сырого продукта, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Agilent 1200 преп. ВЭЖХ: колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (от 10% CH_3CN до 45% за 10 мин; детектор, УФ 220 нм) с получением соединения 43 (пример 7) в виде твердого вещества белого цвета (35,7 мг). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245,0. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,20-6,22 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,79-5,87 (м, 1H), 5,30-5,38 (м, 2H), 3,98-4,08 (м, 2H), 3,87-3,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,46-3,52 (м, 1H), 2,93 (с, 6H).

Пример 8

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-Этил-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

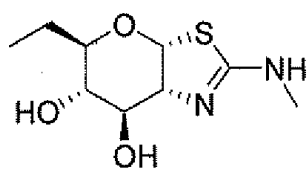
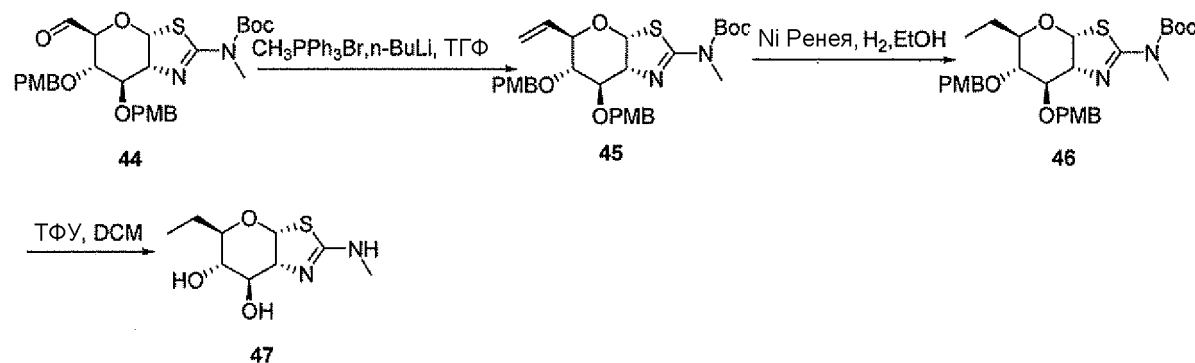
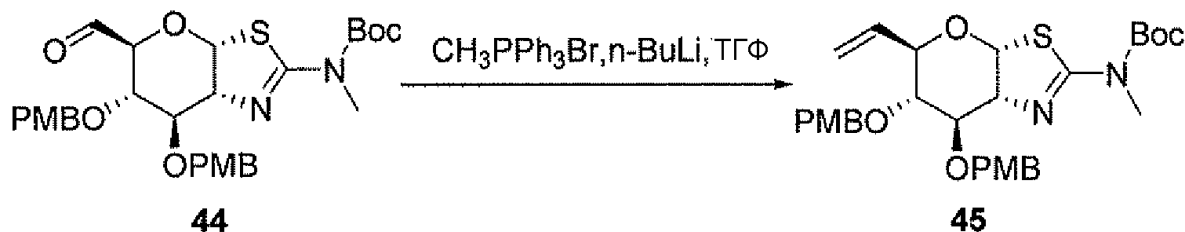


Схема VIII



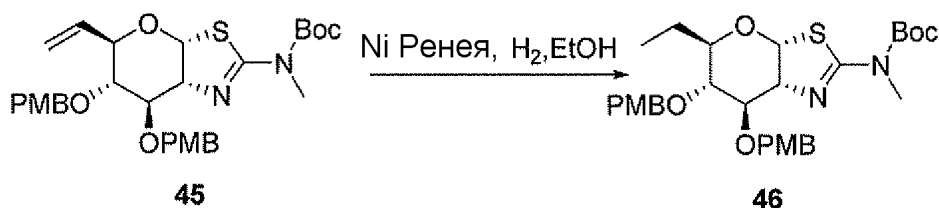
Стадия 1



трет-Бутил (3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (45): Суспензию метилтрифенилфосфоний бромид (1,85 г, 5,18 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) обрабатывали n-BuLi (1,9 мл, 2,5M) в течение 30 мин при температуре 0°C, и затем

добавляли трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-формил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (44), полученный из соединения 28 способом, идентичным описанному для преобразования 10 в 11) (0,6 г, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением неочищенного соединения 45 в виде масла желтого цвета (220 мг, чистота 50% согласно LC-MS). (ES, m/z): [M+H]⁺ 571,0.

Стадия 2



трет-Бутил (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-этил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (46): Раствор вышеуказанного неочищенного соединения 45 (220 мг, чистота 50%) растворяли в этаноле (15 мл) и обрабатывали Ni Ренея (100 мг) в атмосфере H₂ в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрации органический раствор концентрировали с получением неочищенного соединения 46 (200 мг, чистота 48% согласно LC-MS), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ 573,0.

Стадия 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-Этил-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (47): Раствор вышеуказанного продукта 46 (200 мг, чистота 48% согласно LC-MS) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл) в течение 4 часов при комнатной температуре. Устанавливали pH раствора равным 8 с помощью NH₄OH, и затем упаривали с получением сырого продукта, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Agilent 1200 преп. ВЭЖХ: колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин; детектор, УФ 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения 47 (пример 8) в виде твердого вещества белого цвета (7,6 мг). (ES, m/z) [M+H]⁺ 233,0. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,18-6,20 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,09-4,13 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,92-3,95 (т, J=4,8 Гц,

1H), 3,36-3,45 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,38-1,48 (м, 1H), 0,81-0,86 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 9

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

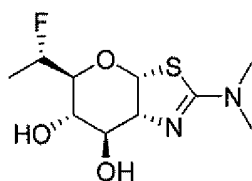
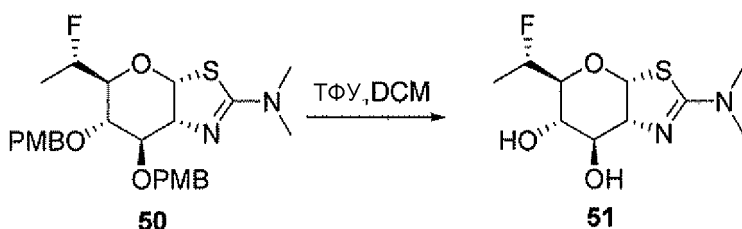
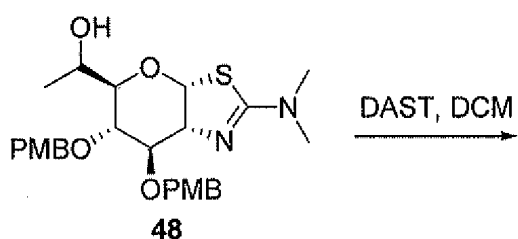
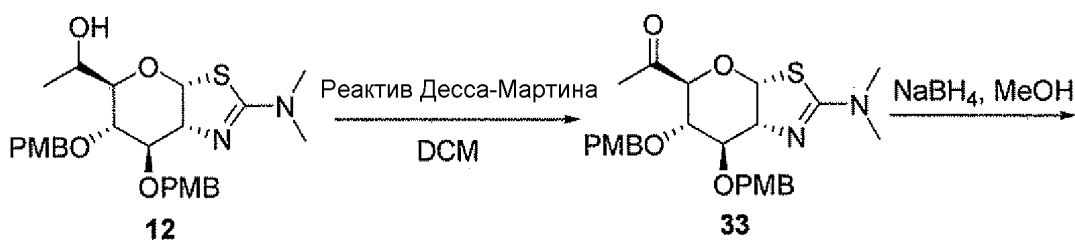
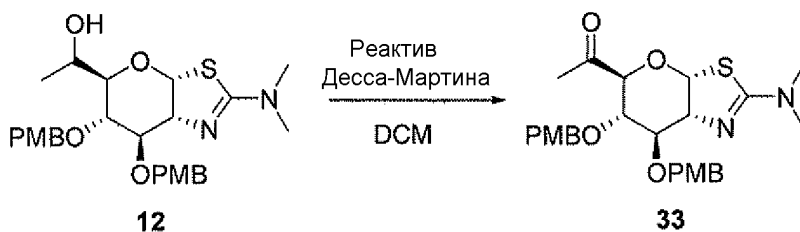


Схема IX



Стадия 1

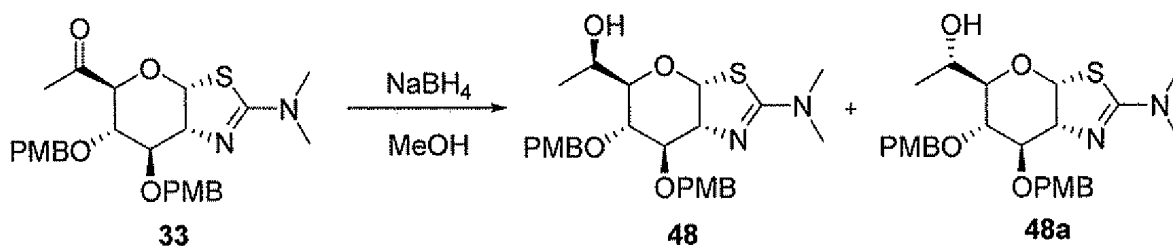


1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанон (33): Раствор 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (450 мг, 0,90 ммоль, смесь диастереомеров, быстрее элюируемый

изомер : медленнее элюируемый изомер = 1:5 согласно ВЭЖХ и ^1H ЯМР) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали реактивом Десса-Мартина (760 мг, 1,80 ммоль) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 2-3% метанола в дихлорметане с получением соединения 33 в виде сиропа желтого цвета (400 мг, 88%).

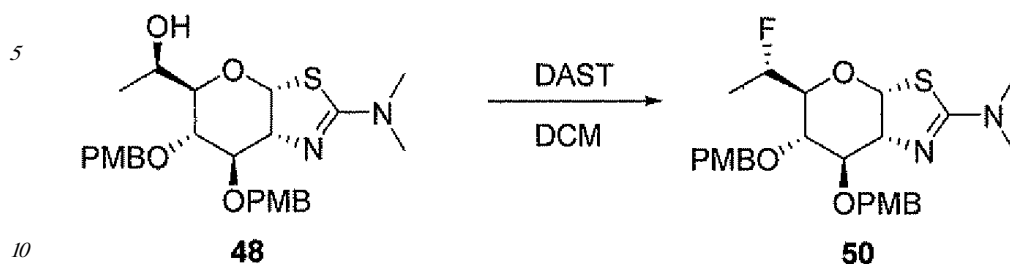
(ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,25-7,30 (м, 4H), 6,83-6,90 (м, 4H), 6,29-6,31 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,64 (м, 6H), 3,81-3,98 (м, 8H), 2,96-3,02 (м, 6H), 2,17 (с, 3H).

Стадия 2



(R)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол (48) и (S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол (48a): Раствор 1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанона (400 мг, 0,80 ммоль) в метаноле (10 мл) в течение 1 часа обрабатывали NaBH_4 (150 мг, 3,95 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем хиральной ВЭЖХ, элюировали с помощью 20%-ного этанола в гексане с получением соединения 48 в виде масла светло-желтого цвета (медленнее элюируемый изомер путем хиральной ВЭЖХ, 270 мг, 67%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,36 (м, 4H), 6,84-6,92 (м, 4H), 6,34 (широкий, 1H), 4,53-4,71 (м, 4H), 4,25-4,35 (м, 2H), 3,76-3,94 (м, 8H), 3,45-3,49 (дд, J=4,2 Гц, 4,5 Гц, 1H), 3,01 (с, 6H), 1,19-1,21 (д, J=6,0 Гц, 1H), 1,11-1,13 (д, J=6,0 Гц, 3H); и соединение 48a в виде масла светло-желтого цвета (быстрее элюируемый изомер с помощью хиральной ВЭЖХ, 113 мг, 28%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,32-7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24-7,27 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,83-6,91 (м, 4H), 6,31-6,33 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,60-4,71 (м, 2H), 4,53-4,57 (м, 2H), 4,25-4,35 (м, 2H), 3,85-3,87 (м, 7H), 3,73-3,75 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,32-3,36 (дд, J=3,6 Гц, 3,3 Гц, 1H), 3,01 (с, 6H), 1,92-1,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 1,19-1,21 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия 3

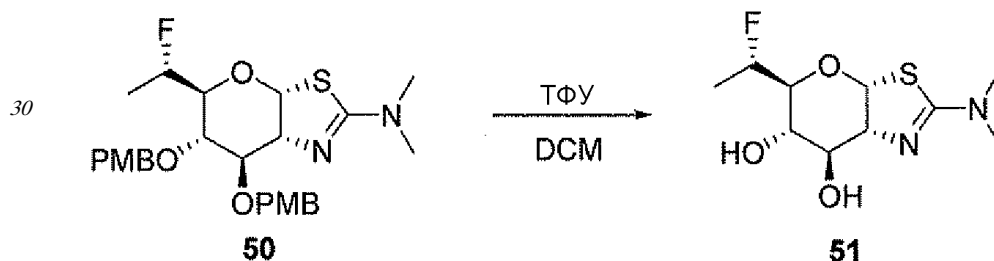


(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-Фторэтил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (50): Раствор (R)-1-(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (280 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали DAST (900 мг, 5,59 ммоль) при температуре -78°C в течение 10 мин и при температуре 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1-2%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения 50 в виде сиропа желтого цвета (240 мг, 85%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 505,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,43 (м, 4H), 6,83-6,94 (м, 4H), 6,38-6,50 (м, 1H), 4,58-4,78 (м, 6H), 3,75-3,90 (м, 8H), 3,46-3,50 (м, 1H), 3,05-3,18 (м, 6H), 1,27-1,36 (м, 3H).

20

25

Стадия 4



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (51): Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-фторэтил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (240 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 1 часа обрабатывали ТФУ (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением соединения 51 (пример 9) в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, 24%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 265,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,23-6,25 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,93-4,99 (м, 0,5H), 4,77-4,84 (м, 0,5H), 4,17 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,71-3,74 (м, 1H), 3,36-3,49 (м, 1H), 2,94 (с, 1H), 1,25-1,35 (дд, J=6,6 Гц, 6,3 Гц, 3H).

35

40

45

Пример 10 и 11

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

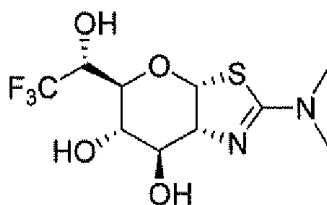
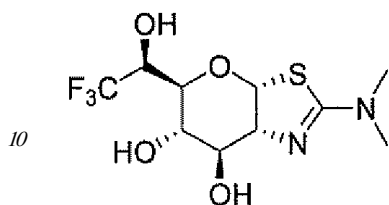
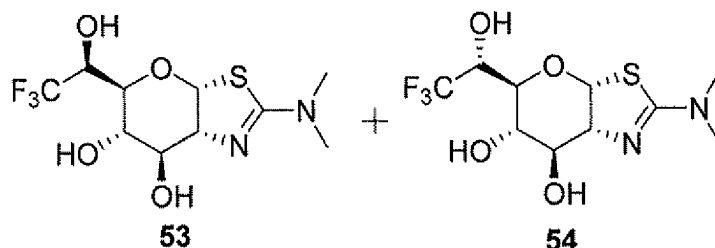
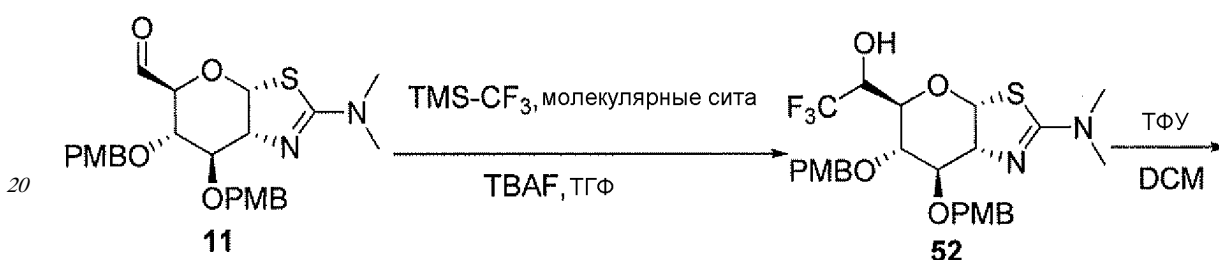
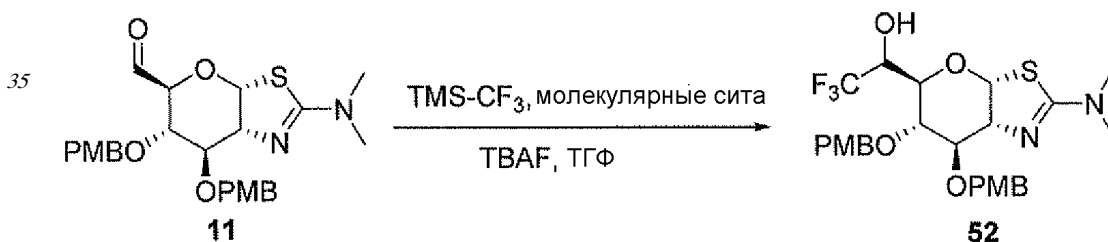


Схема X



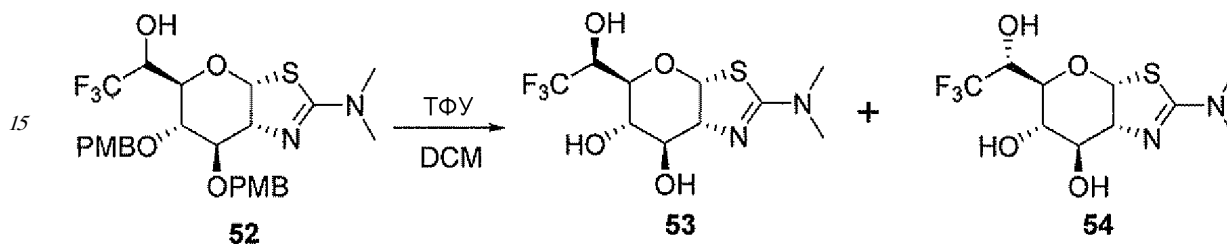
Стадия 1



1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанол (52, смесь двух диастереомеров): В перемешиваемую смесь TBAF (107 мг, 0,41 ммоль) и молекулярных сит 4Å в ТГФ (20 мл) добавляли раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегида (1) (400 мг, 0,82 ммоль) и TMS-CF₃ (230 мг, 1,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 4 часов при температуре 0°C реакцию гасили насыщенным соевым раствором (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл).

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 2-3%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения 52 в виде сиропа желтого цвета (300 мг, 65%, смесь диастереомеров, быстрее элюируемый изомер : проходящий медленнее изомер = 1:2 с помощью хиральной ВЭЖХ). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 557,0; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20-7,35 (м, 4H), 6,85-6,92 (м, 4H), 6,25-6,27 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,56-4,69 (м, 5H), 4,30-4,36 (м, 2H), 3,82-3,83 (м, 8H), 2,99-3,00 (м, 6H).

Стадия 2



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (53) и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (54): Раствор 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанола (52, смесь двух диастереомеров с предыдущей стадии) (400 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 1 часа обрабатывали ТФУ (2 мл) при комнатной температуре.

Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (от 10% CH_3CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением соединения 53 (пример 10) в виде твердого вещества белого цвета (быстрее элюируемый изомер, 62 мг, 27%): (ES, m/z): $[M+H]^+$ 316,9; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,19-6,21 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,22-4,27 (м, 1H), 4,04 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,86-3,90 (м, 1H), 3,71-3,76 (м, 1H), 2,93 (с, 6H); соединение 54 (пример 11) в виде твердого вещества белого цвета (медленнее элюируемый изомер, 55 мг, 24%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 316,9; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,25-6,27 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,26-4,34 (м, 1H), 4,10 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,94 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,72-3,82 (м, 1H), 2,92 (с, 6H).

Пример 12

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Дифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

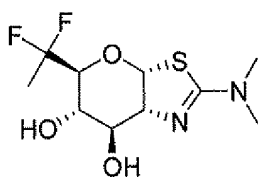
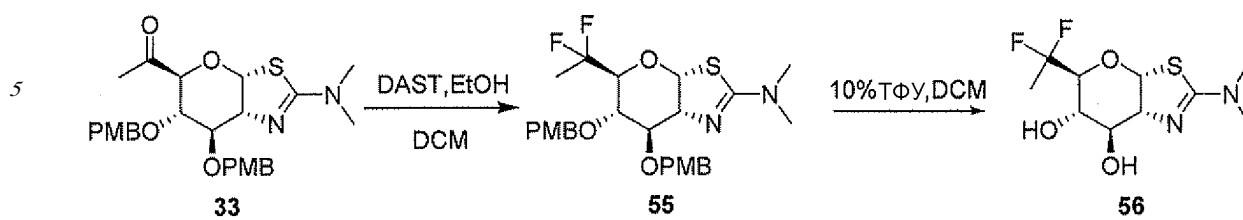


Схема XI



10

Стадия 1

15

20

25

30

Стадия 2

35

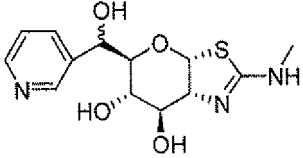
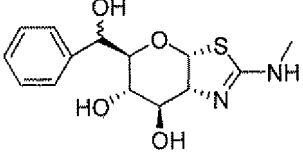
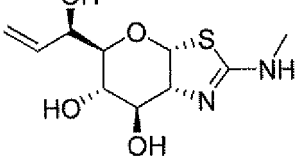
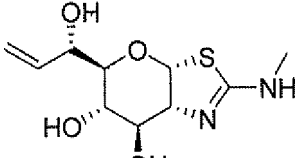
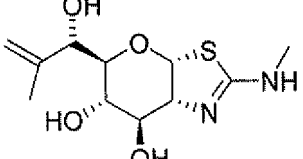
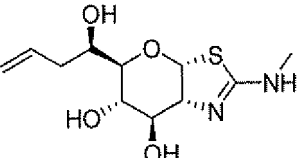
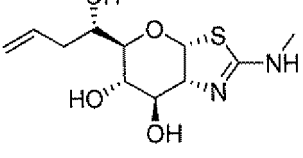
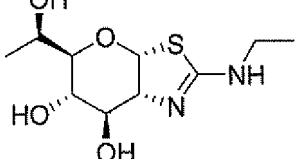
40

45

12) в виде твердого вещества белого цвета (76,3 мг, 40%). (ES, m/z) $[M+H]^+$ 282,9; ^1H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,23 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,35 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,14 (т, J=2,7 Гц, 1H), 3,91-3,95 (м, 1H), 3,57-3,67 (м, 1H), 2,94 (с, 6H), 1,59 (т, J=19,8 Гц, 3H).

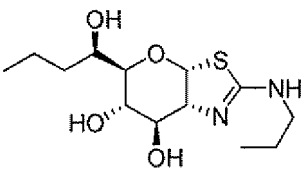
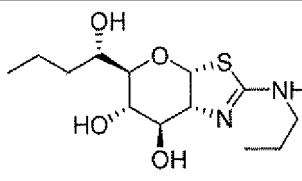
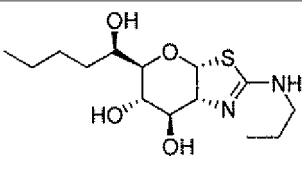
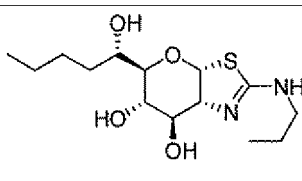
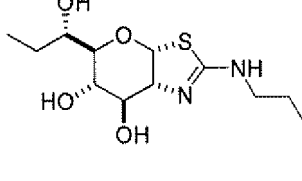
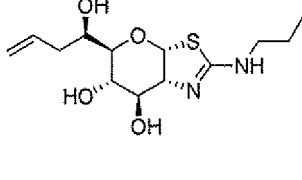
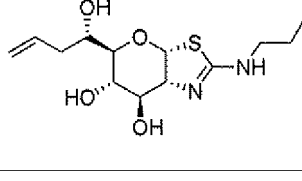
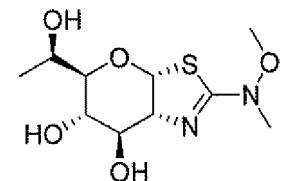
Следующие примеры были синтезированы в соответствии со способом, аналогичным схемам и примерам, указанным выше.

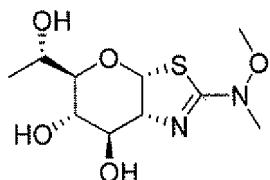
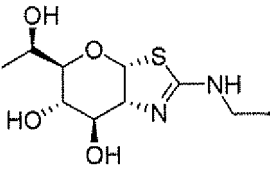
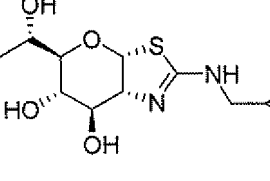
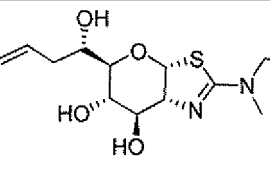
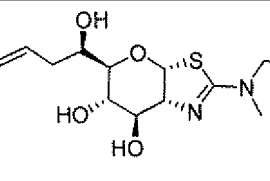
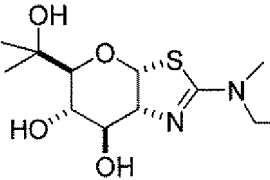
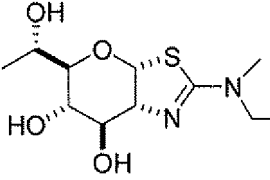
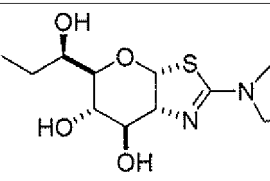
Таблица 1			
Пример	Структура	Название	MH+
13		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	249,1
14		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	249,0
15		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	262,1
16		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	262,1
17		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер:медленнее элюируемый изомер=30:1)	277,1
18		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(циклопропил(гидрокси)метил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер:медленнее элюируемый изомер=1:49)	275,1

5	19		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксипиридин-3-ил)метил-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер:медленнее элюируемый изомер=1:1)	312,1
10	20		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксифенил)метил-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер:медленнее элюируемый изомер=1:18)	311,1
15	21		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	261,1
20	22		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	261,1
25	23		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидрокси-2-метилпропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	275,1
30	24		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	275,0
35	25		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	275,0
40	26		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	263,1
45				

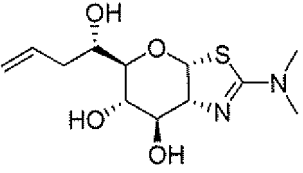
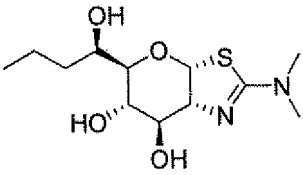
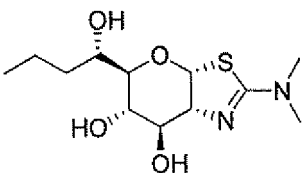
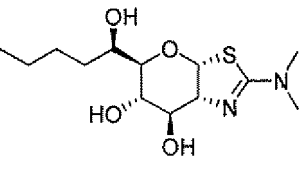
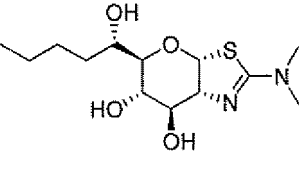
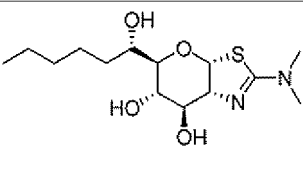
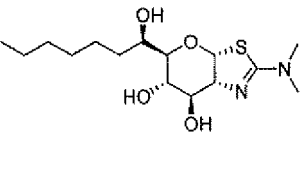
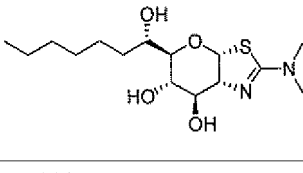
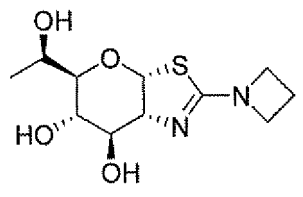
5	27		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	263,1
10	28		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(циклопропил(гидроксиметил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	289,1
15	29		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер:медленнее элюируемый изомер= 31:1)	291,2
20	30		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксифенилметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер:медленнее элюируемый изомер= 1:20)	325,2
25	31		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	275,2
30	32		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	275,1
35	33		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	277,1
40	34		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(S)-1-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	289,2

35		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксibuтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	291,0
36		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксibuтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	291,0
37		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	305,0
38		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0
39		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксibuт-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	289,0
40		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксibuт-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	289,0
41		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	291,0
42		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксияллил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	289,0

5	43		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипентил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	305,0
10	44		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0
15	45		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипентил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	319,0
20	46		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	319,0
25	47		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксипропил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	291,0
30	48		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипент-3-енил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	303,0
35	49		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипент-3-енил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	303,0
40	50		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(метокси(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	279,0
45				

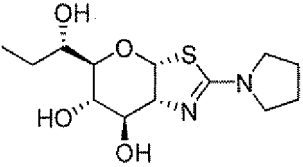
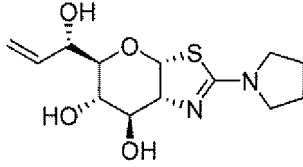
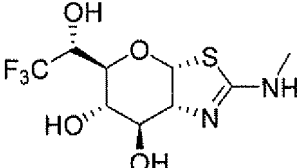
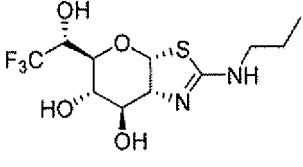
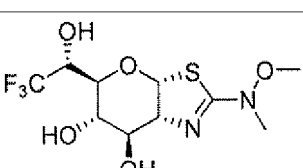
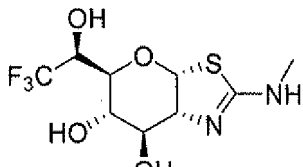
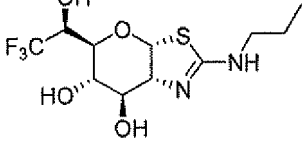
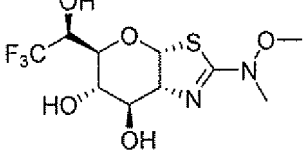
5	51		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(метокси(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	279,0
10	52		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	289,0
15	53		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	289,0
20	54		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	303,0
25	55		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	303,0
30	56		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	290,9
35	57		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	276,9
40	58		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	291,0
45				

5	59		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(1-гидроксипропил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	290,9
10	60		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((<i>R</i>)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрое элюируемый изомер)	289,0
15	61		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(1-гидроксипропил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	289,0
20	62		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((<i>S</i>)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	276,9
25	63		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((<i>S</i>)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	274,9
30	64		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрое элюируемый изомер)	289,0
35	65		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	289,0
40	66		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((<i>R</i>)-1-гидроксибут-3-енил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрое элюируемый изомер)	289,0
45	66			

5	67		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипент-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	289,0
10	68		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксипент-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	291,0
15	69		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипент-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	291,0
20	70		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксипент-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	305,0
25	71		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипент-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0
30	72		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксигексил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	319,0
35	73		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксигептил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	333,0
40	74		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксигептил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	333,0
45	75		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	274,9

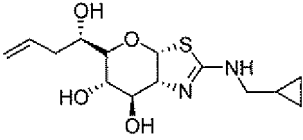
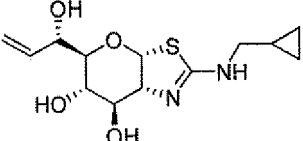
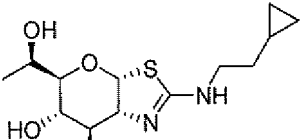
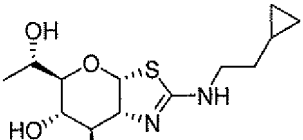
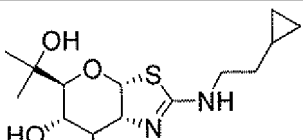
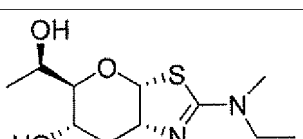
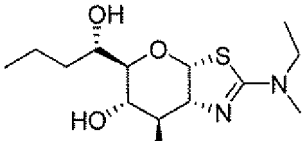
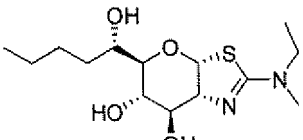
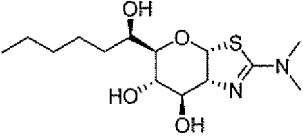
5	76		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	274,9
10	77		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	288,9
15	78		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	288,9
20	79		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	286,9
25	80		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	286,9
30	81		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-гидроксипропан-3-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	301,0
35	82		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксипропан-3-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	301,0
40	83		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	305,0
45	84		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксипропил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0

5	85		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	291,0
10	86		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	303,0
15	87		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	303,0
20	88		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	317,0
25	89		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	317,0
30	90		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	302,9
35	91		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	289,0
40	92		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	302,9

5	93		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	302,9
10	94		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленное элюируемый изомер)	301,0
15	95		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	303,0
20	97		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(пропиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	331,0
25	98		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метокси(метил)амино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	332,9
30	99		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	303,0
35	101		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(пропиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	331,0
40	102		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метокси(метил)амино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	332,9
45				

5	103		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	265,7
10	104		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	262,9
15	105		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	277,2
20	106		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	277,2
25	107		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-фторэтил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	291,0
30	108		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	305,0
35	109		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0
40	110		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	291,0

5	111		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	291,0
10	112		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксигексил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	305,0
15	113		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксигексил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0
20	114		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	277,0
25	115		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	315,0
30	116		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	303,0
35	117		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	303,0
40	118		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	315,0
45				

5	119		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксибут-3-енил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	315,0
10	120		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	301,0
15	121		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-циклопропилэтиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	303,0
20	122		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-циклопропилэтиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	303,0
25	123		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-циклопропилэтиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	317,0
30	124		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	276,9
35	125		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-1-гидроксибутил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	305,0
40	126		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	319,0
45	127		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксигексил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер)	319,0

5	128		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксибутил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	317,0
10	129		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер)	331,0
15	130		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(метокси(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	299,0
20	131		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(этил)-2-(этил(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	261,0
25	132		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-(этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	259,0
30	133		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	257,0
35	134		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	261,0
40	135		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	247,0
45	136		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	245,0

Примеры 137 и 138

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроxicиклопентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-

3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксициклопент-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

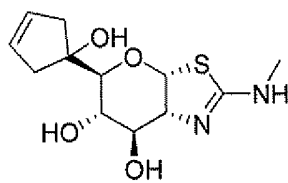
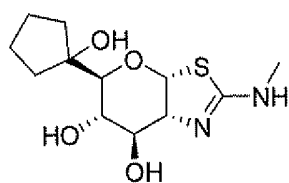
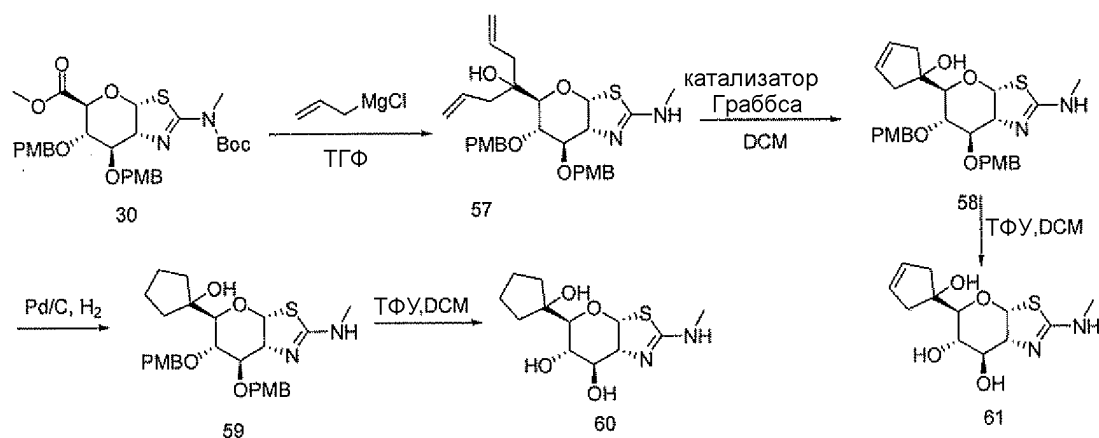
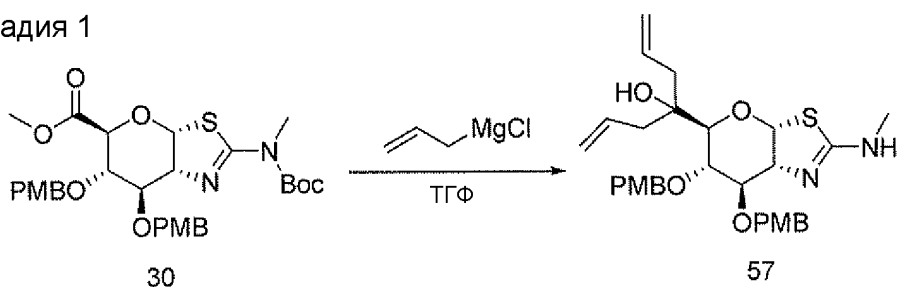


Схема XII

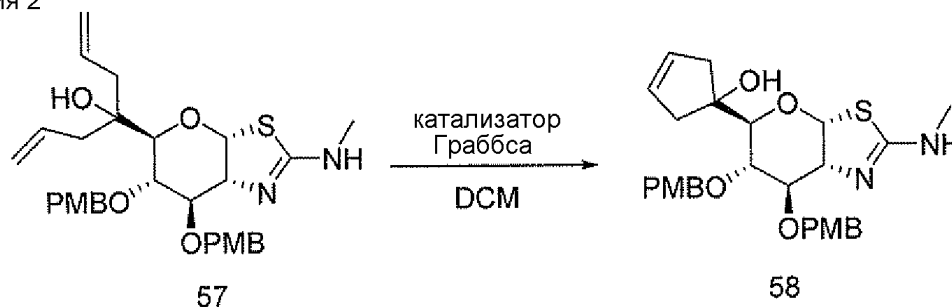


Стадия 1



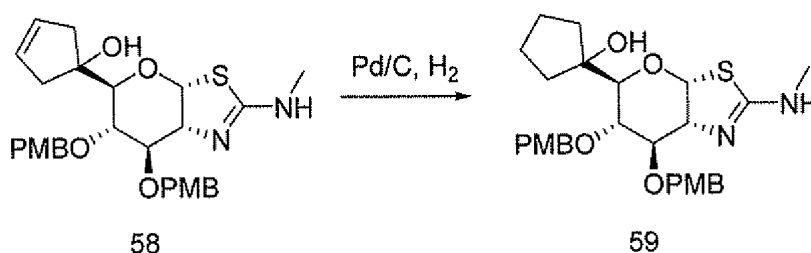
4-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)гепта-1,6-диен-4-ол. Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-метил 2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбоксилата (1,0 г, 1,66 ммоль) в ТГФ (15 мл) в течение 1 часа обрабатывали аллилмагниихлоридом (8,0 мл, 0,5 М в ТГФ) при комнатной температуре. Реакцию гасили водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с помощью 1%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (0,75 г, 81%), (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 6,7,23-7,35 (м, 4H), 6,84-6,93 (м, 4H), 6,34-6,37 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,86-5,92 (м, 2H), 5,06-5,11 (м, 4H), 4,65-4,66 (м, 2H), 4,50-4,54 (м, 2H), 4,26-4,33 (м, 2H), 3,96-3,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,81-3,83 (м, 6H), 3,51-3,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,22-2,31 (м, 4H).

Стадия 2



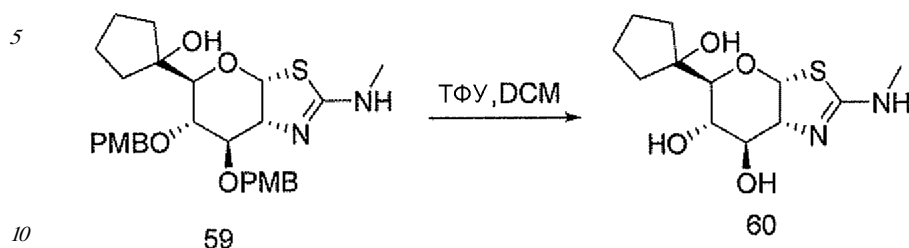
1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)циклопент-3-ен-3-ол. В раствор соединения 57 (0,60 г, 1,08 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли катализатор Граббса (0,19 г, 0,22 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с помощью 30%-40%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 58 в виде масла серого цвета (0,35 г, 61%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 527,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,24-7,35 (м, 4H), 6,85-6,92 (м, 4H), 6,34-6,36 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,66-5,67 (м, 2H), 4,49-4,65 (м, 4H), 4,28-4,31 (м, 2H), 3,90-3,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,81-3,82 (м, 6H), 3,55-3,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,58-2,78 (м, 2H), 2,23-2,34 (м, 2H).

Стадия 3



1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)циклопентанол. Смесь соединения 58 (0,35 г, 0,67 ммоль) и Pd/C (0,10 г) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с помощью 30%-40%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением неочищенного соединения 59 в виде масла желтого цвета (300 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]⁺ 529,0.

Стадия 4



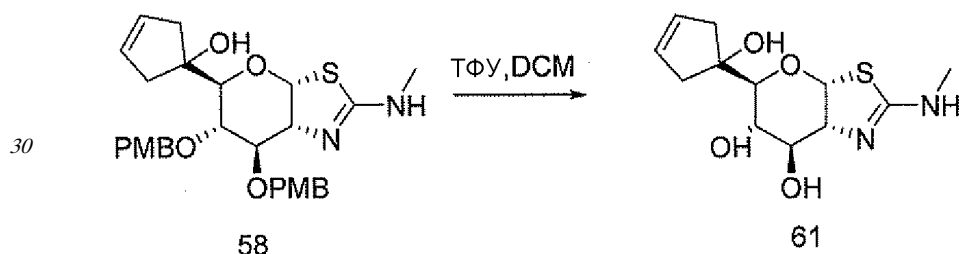
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксициклопентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол: Раствор вышеуказанного соединения 59 (100 мг) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали ТФУ (0,5 мл) в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, H₂O с помощью 0,03%-ного NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением соединения 60 (пример 137) в виде твердого вещества белого цвета (5,0 мг).

15

20

(ES, m/z): [M+H]⁺ 289,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,22-6,24 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,29-4,32 (м, 1H), 4,12-4,14 (м, 1H), 3,80-3,83 (м, 1H), 3,30-3,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,51-1,66 (м, 8H).

Стадия 4



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксициклопент-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол: Раствор соединения 58 (100 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали ТФУ (0,5 мл) в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, H₂O с 0,03%-ным NH₄OH и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением соединения 61 (пример 138) в виде твердого вещества белого цвета (15,0 мг, 27%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 287,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,25-6,28 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,62-5,64 (м, 2H), 4,31-4,37 (м, 1H), 4,13-4,15 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 1H), 3,44-3,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 2H), 2,16-2,31 (м, 2H).

35

40

45

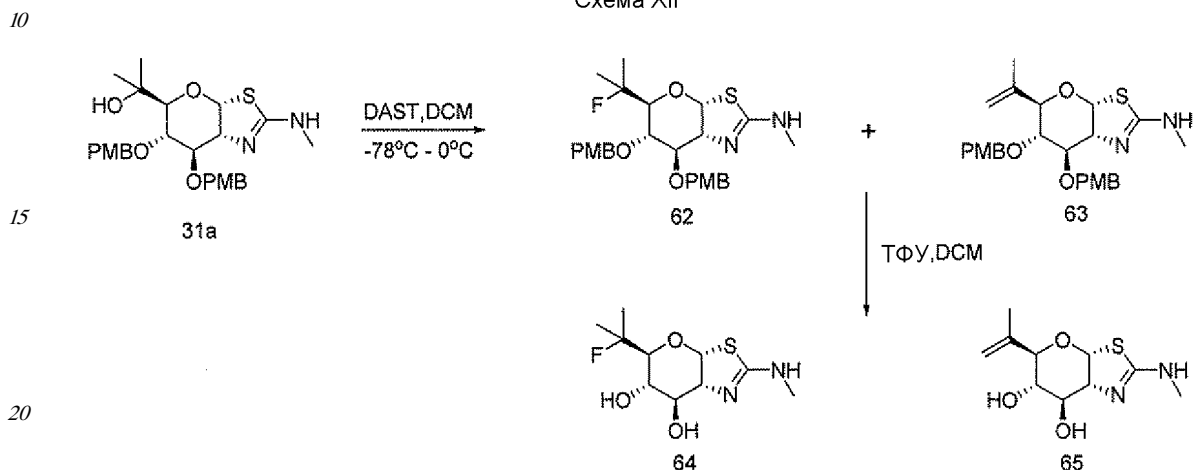
Примеры 139 и 140

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-фторпропан-2-ил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(проп-1-ен-2-ил)-

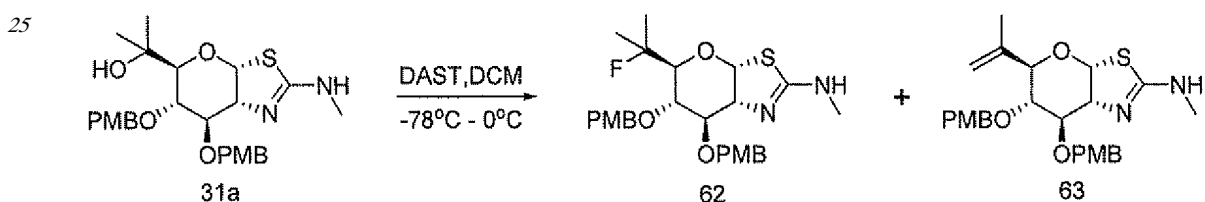
5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол.



Схема XII

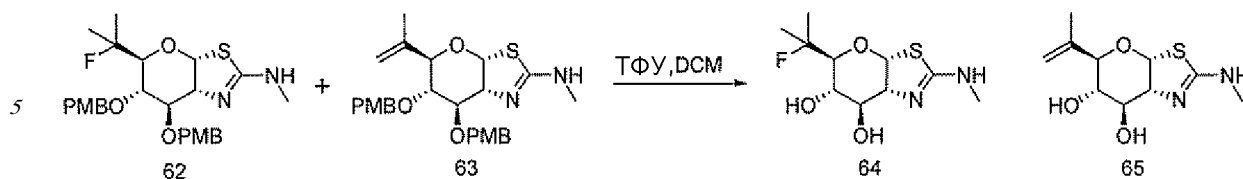


Стадия 1



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-Фторпропан-2-ил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N-метил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин и (3R,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин. В раствор 2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)пропан-2-ола (450,0 мг, 0,90 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при температуре -78°C добавляли DAST (720,0 мг, 4,47 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при температуре 0°C реакцию гасили с помощью водного карбоната калия, экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением смеси 62 и 63 в виде масла желтого цвета (400,0 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: (ES, m/z) [M+H]⁺ 505,0 и (ES, m/z) [M+H]⁺ 485,0.

Стадия 2



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-Фторпропан-2-ил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(проп-1-ен-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол. Раствор вышеуказанных сырых продуктов (400,0 мг) в дихлорметане (20 мл) в течение 2 часов обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, H₂O с 0,03% ТФУ и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением соединения 64 (пример 139) в форме соли с ТФУ в виде твердого вещества белого цвета (50,0 мг). (ES, m/z): [M+H]⁺ 265,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 6,56-6,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,48-4,49 (м, 1H), 4,12-4,14 (м, 1H), 3,92-3,94 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 1,45-1,47 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,37-1,39 (д, J=6,6 Гц, 3H); и соединение 65 (пример 140) в форме соли с ТФУ в виде твердого вещества белого цвета (17,8 мг). (ES, m/z): [M+H]⁺ 245,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,57-6,61 (м, 1H), 5,10-5,11 (м, 2H), 4,09-4,19 (м, 2H), 3,84-3,94 (м, 1H), 3,58-3,66 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 1,71 (с, 3H).

Пример 141

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-Фторэтиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

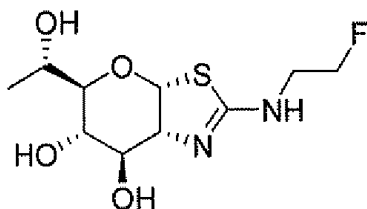
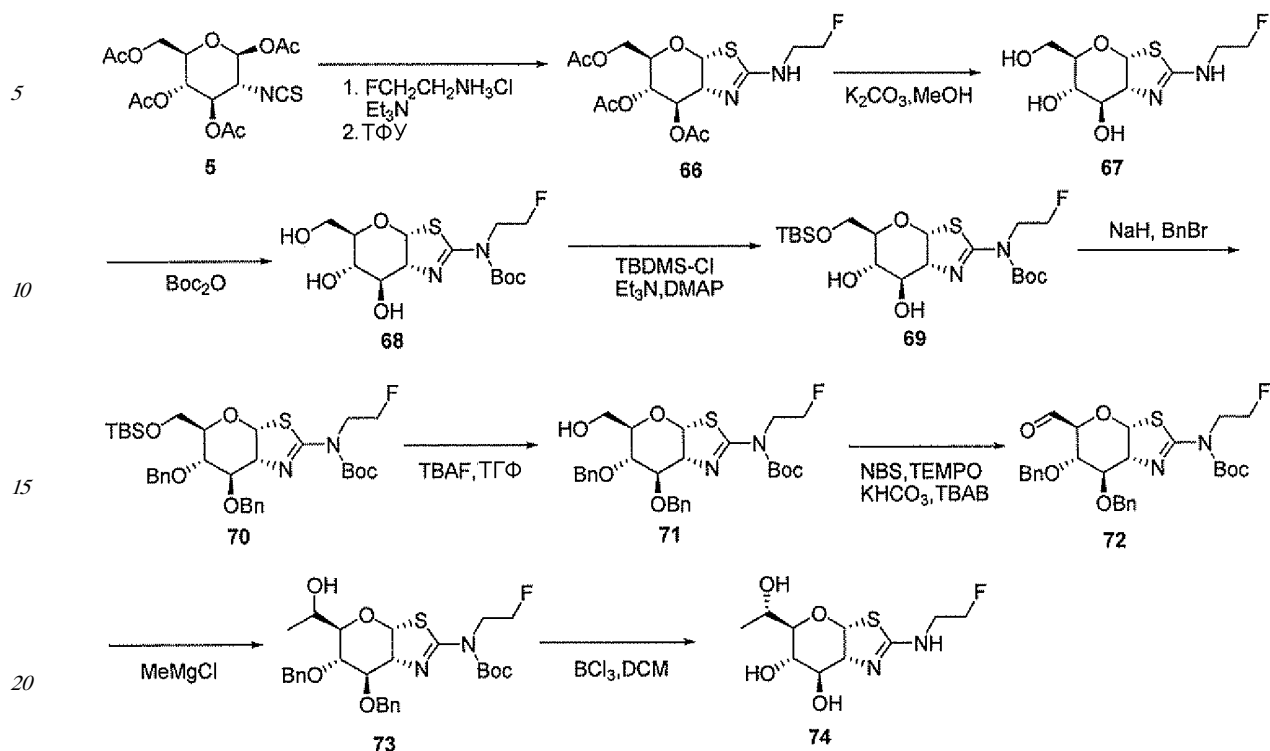
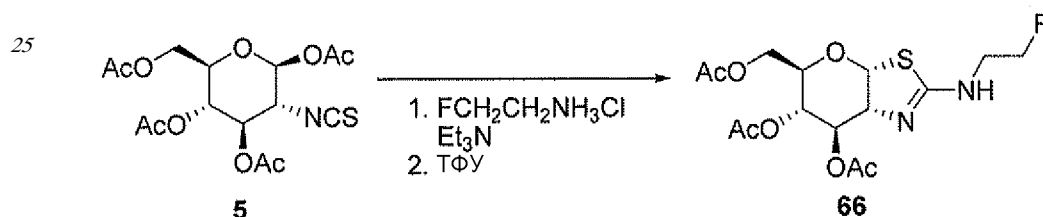


Схема XIV

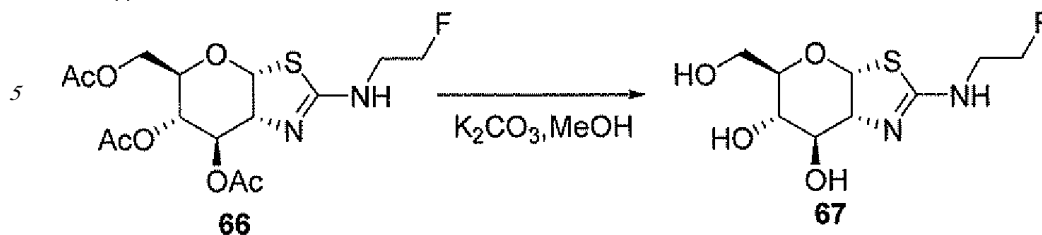


Стадия 1



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Ацетоксиметил)-2-(2-фторэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диил диацетат (66): В раствор (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-изотиоцианато-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триил триацетата (30 г, 77 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли гидрохлорид 2-фторэтиламина (8,4 г, 84 ммоль) и триэтиламина (11,7 мл, 115 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и затем упаривали с получением пены светло-желтого цвета, которую растворяли в дихлорметане (100 мл) и в течение ночи обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (75,6 г, 663 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (500 мл), промывали хлоридом натрия (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением соединения 66 в виде масла светло-желтого цвета (24 г, 70%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 393,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,27-6,29 (д, J=6,60 Гц, 1H), 5,42-5,44 (т, J=2,7 Гц, 1H), 4,95-4,99 (дд, J=1,8 Гц, 9,5 Гц, 1H), 4,70-4,73 (м, 1H), 4,54-4,65 (м, 1H), 4,37-4,39 (т, J=0,9 Гц, 1H), 4,16-4,17 (м, 2H), 3,81-3,87 (м, 1H), 3,56-3,71 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

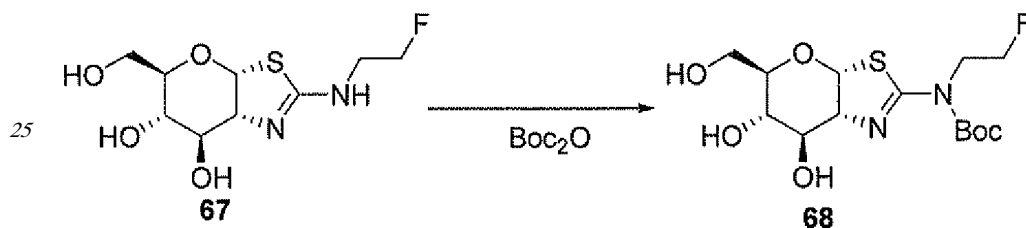
Стадия 2



10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-Фторэтиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-6,7-диол (67): Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-(2-фторэтиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-6,7-диол диацетата (29 г, 74 ммоль) в метаноле (200 мл) обрабатывали карбонатом калия (1 г, 7 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Твердые продукты собирали путем
15 фильтрации и промывали дихлорметаном (3×50 мл) с получением соединения 67 в виде твердого вещества белого цвета (18 г, 92%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 266,9; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,21-6,23 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,55-4,59 (м, 1H), 4,40-4,44 (м, 1H), 4,10-4,14 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,95-3,98 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,70-3,75 (м, 1H), 3,40-3,62 (м, 5H).

20

Стадия 3

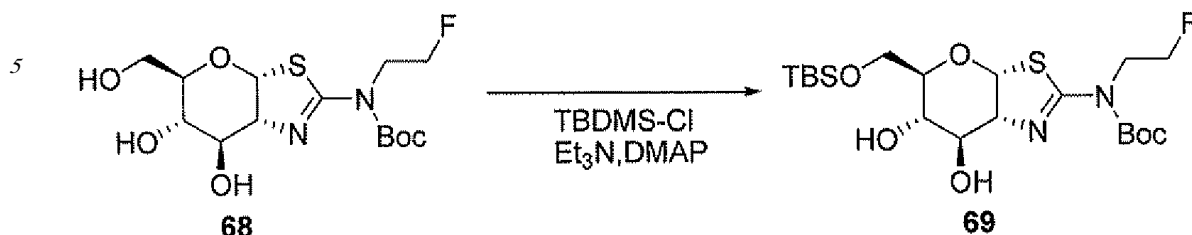


30 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамат (68): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-фторэтиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-6,7-диола (13,7 г, 51 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (22 г, 102 ммоль) и триэтиламин (8,6 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре полученную смесь упаривали в вакууме с получением остатка,
35 который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 20%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения 68 в виде сиропа белого цвета (16 г, 85%).

40 (ES, m/z) [M+H]⁺ 367,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,18-6,20 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,70-4,76 (м, 1H), 4,55-4,60 (м, 1H), 4,43-4,48 (м, 1H), 4,27-4,30 (м, 1H), 3,86-3,98 (м, 3H), 3,71-3,79 (м, 2H), 3,49-3,62 (м, 2H), 1,57 (с, 9H).

45

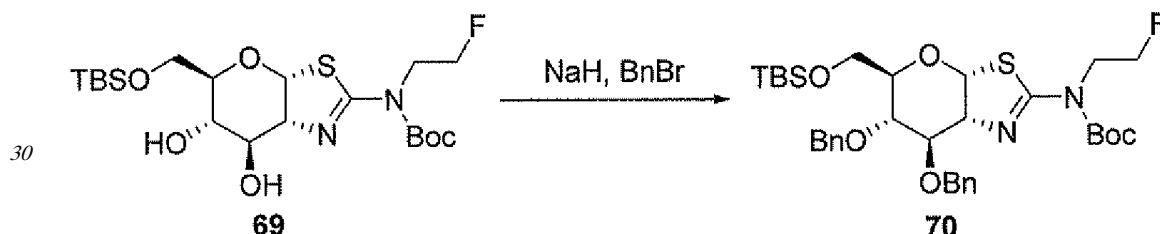
Стадия 4



15 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамат (69): В раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамата (16 г, 43,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (7,6 г, 50,7 ммоль), 4-диметиламинопиридин (530 мг, 4,34 ммоль) и триэтиламин (6,6 г, 65 ммоль). После перемешивания в течение 6 час при комнатной температуре полученную смесь упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 20%-ного эфира в этилацетате с получением соединения 69 в виде масла желтого цвета (10 г, 48%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 481,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,17-6,19 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,42-4,74 (м, 3H), 3,52-4,26 (м, 7H), 1,56 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

20

25 Стадия 5



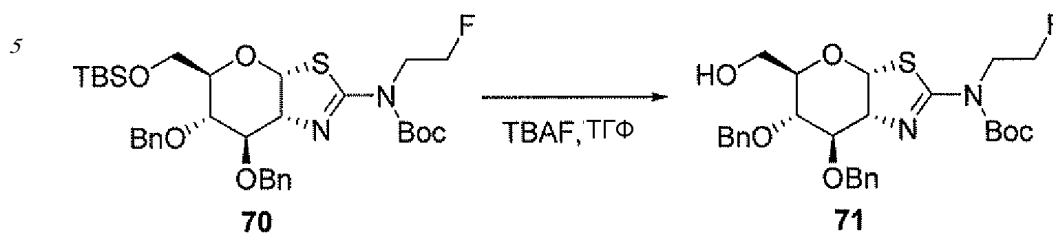
35 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамат (70): Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамата (2,0 г, 4,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) обрабатывали гидридом натрия (510 мг, 21 ммоль) в течение 10 мин при температуре 10°C в атмосфере азота, и затем добавляли 1-(бромметил)бензол (2,2 г, 13 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 1,5-3%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением соединения 70 в виде масла желтого цвета (0,7 г, 25%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 660,8; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,43 (м, 10H), 6,11-6,13 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,60-4,74 (м, 4H), 4,30-4,41 (м, 6H), 3,73-3,75 (м, 3H), 3,37-3,44 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,06

40

45

(с, 6H).

Стадия 6

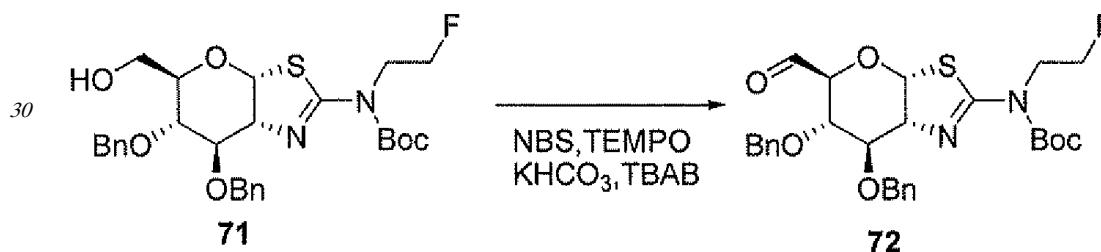


15 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамат (71): Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамата (1,36 г, 2,06 ммоль) в

20 ТГФ (30 мл) обрабатывали тетрабутиламмоний фторидом (1,1 г, 4,2 ммоль) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 10%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением

25 соединения 71 в виде масла бледно-желтого цвета (600 мг, 53%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 546,8; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,24-7,43 (м, 10H), 6,09-6,11 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,60-4,66 (м, 2H), 4,50-4,54 (м, 1H), 4,46-4,47 (м, 1H), 4,40-4,45 (м, 2H), 4,27-4,39 (м, 2H), 4,12-4,22 (м, 2H), 3,72-3,79 (м, 1H), 3,67-3,71 (м, 1H), 3,55-3,63 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 1H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 7

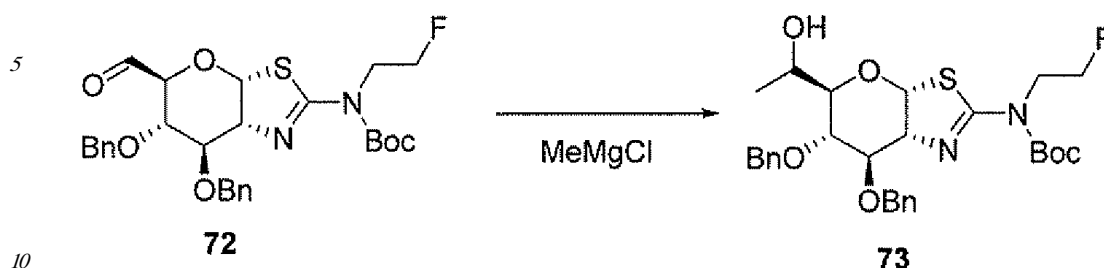


35 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамат (72): Смесь трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамата (600 мг, 1,10 ммоль), KHCO₃ (495 мг, 4,95 ммоль), ТВАВ (18 мг, 0,06 ммоль) и TEMPO (9 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (17

40 мл) и воде (2 мл) в течение 15 мин обрабатывали NBS (215 мг, 1,21 ммоль) при температуре 10-15°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 20%-ного этилацетата в петролейном эфире с

45 получением соединения 72 в виде сиропа желтого цвета (0,4 г, 67%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 545,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,64 (с, 1H), 7,23-7,39 (м, 10H), 6,09-6,11 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,55-4,75 (м, 5H), 4,34-4,45 (м, 2H), 4,13-4,28 (м, 3H), 3,90-4,12 (м, 2H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 8



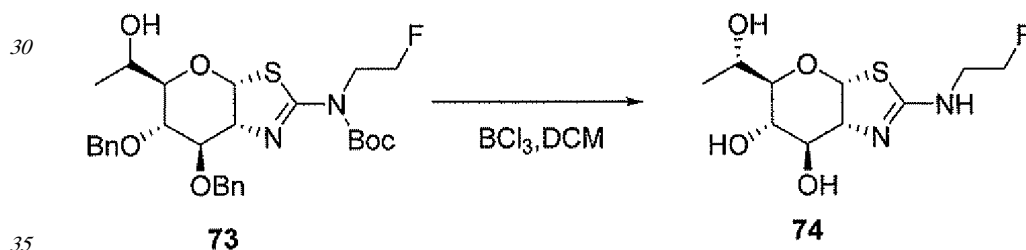
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамат (73): В раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамата (400 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли метилмагнийхлорид (1 мл, 3М в ТГФ). После перемешивания в течение 3 часов при температуре 0-5°C полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 20%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 73 в виде масла желтого цвета (0,37 г, 90%, соотношение диастеремеров составляет 1:4). (ES, m/z) [M+H]⁺ 561,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,44 (м, 10H), 6,13-6,15 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,73-4,78 (м, 2H), 4,54-4,68 (м, 2H), 4,28-4,49 (м, 4H), 4,07-4,25 (м, 2H), 3,75-3,97 (м, 2H), 3,12-3,17 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,22-1,24 (д, 7=6,3 Гц, 3H).

15

20

25

Стадия 9



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-Фторэтиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол-2,2,2-трифторацетат (74): Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(2-фторэтил)карбамата (250 мг, 0,45 ммоль) в дихлорметане (7 мл) обрабатывали BCl₃ (7 мл, 1М в дихлорметане) при температуре -20 - -10°C в течение 2 часов. Реакцию гасили метанолом и упаривали в вакууме с получением сырого продукта (0,25 г), который очищали путем преп-ВЭЖХ (Agilent 1200 преп. ВЭЖХ; колонка, X-Bridge 19*150 мм 5мкм; подвижная фаза, вода с 0,05%-ной трифторуксусной кислотой и CH₃CN (от 10% до 20% за время 10); детектор, 220 нм) с получением соединения 74 (пример 141) в виде твердого вещества белого цвета (55,7 мг, 45%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 281,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,53-6,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,61-4,78 (м, 1H), 4,47-4,52 (м, 1H), 4,22-4,30 (м, 1H), 3,93-4,04 (м, 2H), 3,58-3,73 (м, 3H), 3,38-3,42 (м, 1H),

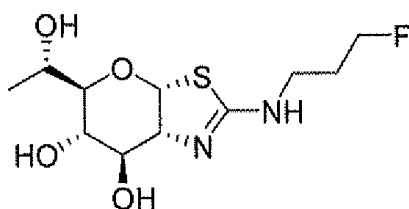
40

45

1,15-1,17 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 142

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(3-Фторпропиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол



Указанное в заголовке соединение было синтезировано, следуя способу, аналогичному описанному в примере 141, (ES, m/z) [M+H]⁺ 295,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,51-6,57 (м, 1H), 4,60-4,67 (м, 1H), 4,41-4,45 (м, 1H), 4,22-4,30 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 2H), 3,58-3,65 (м, 4H), 1,89-2,07 (м, 2H), 1, 15-1,19 (м, 3H).

Пример 143

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(3-Гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

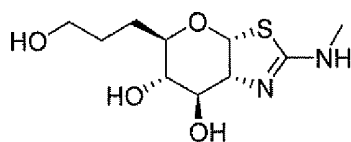
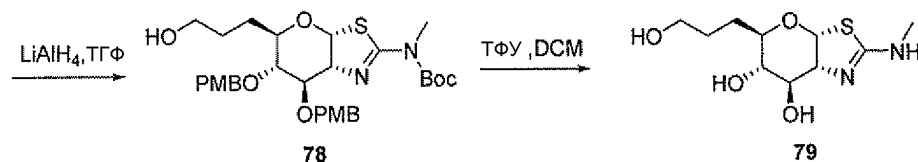
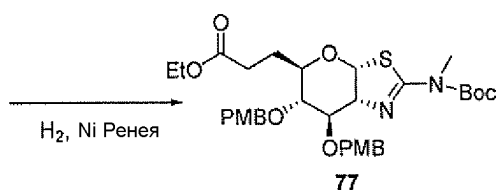
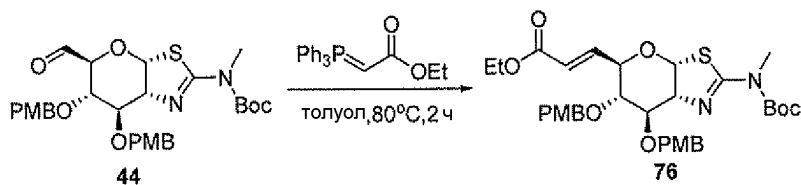
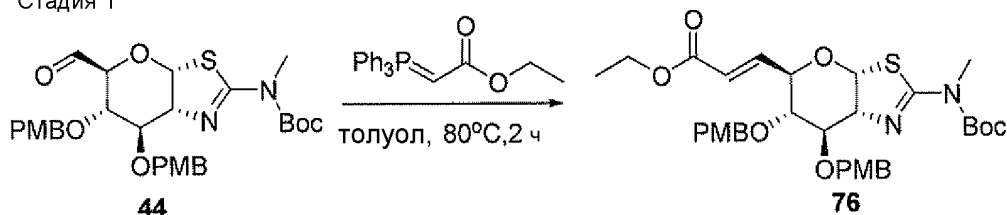


Схема XV



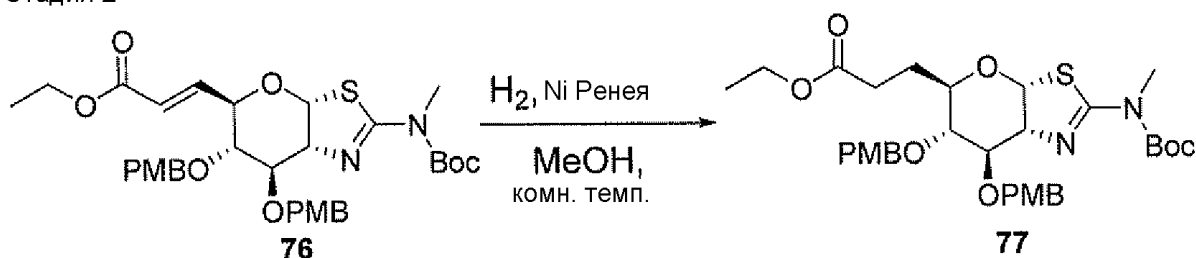
Стадия 1



(Е)-Этил 3-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)акрилат (76):

Раствор 44 (420 мг, 0,51 ммоль) в толуоле (20 мл) обрабатывали (карбэтоксиметилен) трифенилфосфораном (280 мг, 0,81 ммоль) в течение ночи при температуре 80°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 10%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением соединения 76 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (231 мг, 70%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 643,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20-7,22 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,85-6,96 (м, 5H), 6,02-6,08 (м, 2H), 4,63-4,71 (м, 2H), 4,53-4,59 (м, 1H), 4,35-4,41 (м, 1H), 4,16-4,35 (м, 4H), 3,98-3,99 (м, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,48-3,52 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 1,54 (с, 9H), 1,26-1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H).

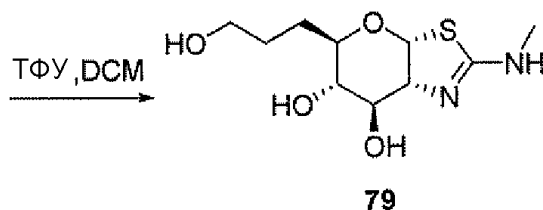
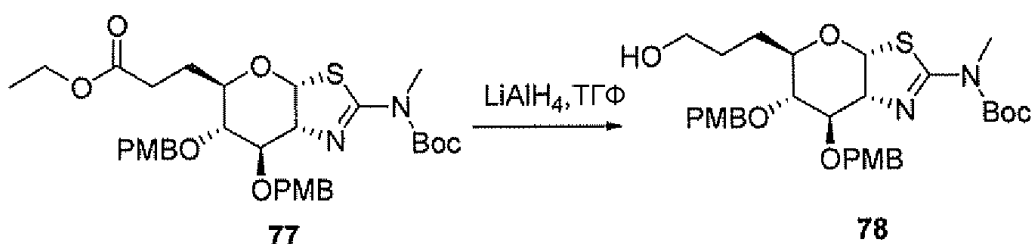
Стадия 2



Этил 3-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)пропаноат (77):

Смесь соединения 76 (100 мг, 0,16 ммоль) и Ni Ренея (20 мг) в метаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. После удаления твердых продуктов раствор упаривали в вакууме с получением 77 в виде масла желтого цвета (80 мг, 76%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 645,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,35 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,19-7,20 (д, J=6,6 Гц, 2H), 6,84-6,93 (м, 4H), 6,02-6,04 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,60-4,71 (м, 2H), 4,49-4,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,37-4,40 (м, 1H), 4,27-4,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,22-4,24 (м, 1H), 4,07-4,14 (м, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,80-3,81 (м, 1H), 3,40-3,43 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,25-2,45 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,22-1,29 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Стадия 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(3-Гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (**79**): Раствор соединения **77** (150 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 3 час обрабатывали LiAlH_4 (26,6 мг, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат упаривали в вакууме с получением неочищенного соединения **78** в виде масла желтого цвета (90 мг), которое растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали ТФУ (1 мл) в течение ночи при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях; [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ: колонка, Sun fire прер. C18; подвижная фаза, вода с 0,03%-ной трифторуксусной кислотой и CH_3CN (от 10% до 20% за время 10); детектор, 220 нм)] с получением указанного в заголовке соединения **79** (пример 143) в виде твердого вещества белого цвета (10,8 мг, 23%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,1; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,18-6,20 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 3,89-3,93 (м, 1H), 3,36-3,51 (м, 4H), 2,74-2,76 (м, 3H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,33-1,62 (м, 3H).

Пример 144

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Этиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

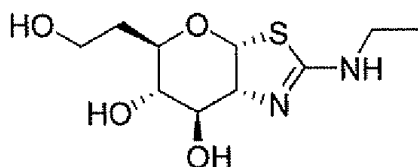
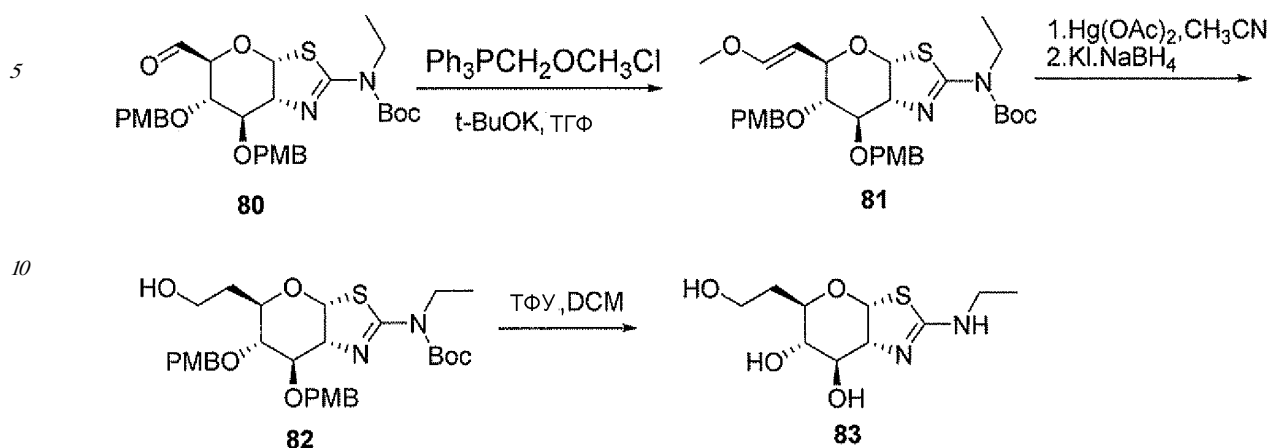
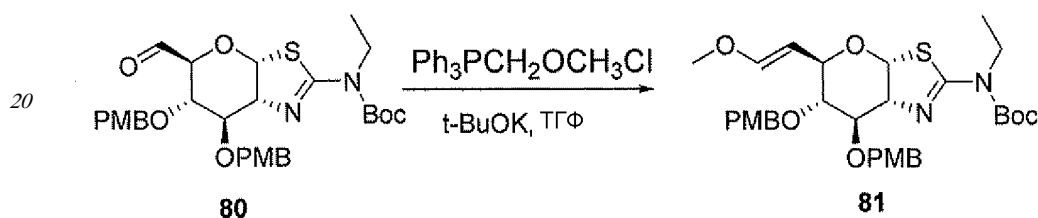


Схема XVI



Стадия 1

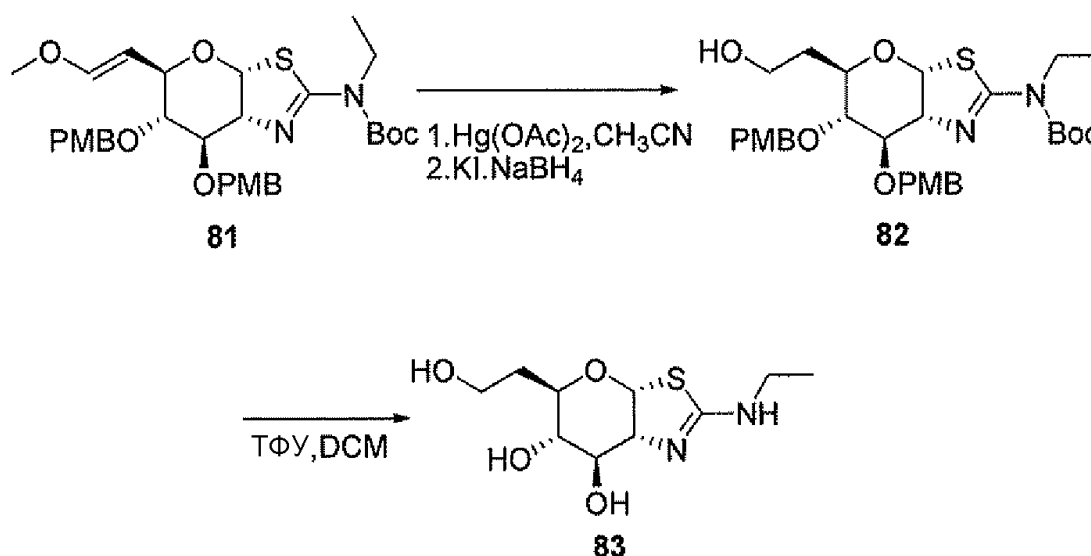


трет-Бутил (3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-((E)-2-метоксивинил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамат (81): Раствор $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}$ (613 мг, 1,79 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали при температуре 0°C трет-бутоксидом калия (191 мг, 1,71 ммоль) в атмосфере азота в течение 30 мин и затем добавляли 80 (500 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при температуре 25°C и затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 81 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (200 мг, 38%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,3.

30

35

Стадия 2



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Этиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-6,7-диол. Раствор соединения 81 (200 мг, 0,33 ммоль) в CH₃CN (10 мл) и воде (10 мл) обрабатывали Hg(OAc)₂ (128 мг, 0,40 ммоль) в течение 4 часов при температуре -5°C, и затем последовательно добавляли KI (277 мг, 1,67 ммоль) и NaBH₄ (50,67 мг, 1,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 0°C, и затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали с получением неочищенного соединения 82 в виде пены желтого цвета, которое растворяли в дихлорметане (10 мл) и в течение ночи обрабатывали ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов приводит к остатку, который очищали путем преп. ВЭЖХ в следующих условиях [(Prep-ВЭЖХ): колонка, 19*150 мм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₃·H₂O и CH₃CN (от 10% CH₃CN до 45% за 10 мин); детектор, 220 нм] с получением указанного в заголовке соединения 83 (пример 144) в виде твердого вещества желтого цвета (8,1 мг, 28%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 263,1; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,18-6,20 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,06-4,10 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,87-3,91 (т, J=3,9 Гц, 1H), 3,50-3,64 (м, 3H), 3,38-3,42 (м, 1H), 3,10-3,22 (м, 2H), 1,88-1,99 (с, 1H), 1,65-1,69 (м, 1H), 0,96-1,05 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Следующий пример 145 осуществляли тем же способом, что пример 144.

Пример	Структура	Название	MH+
145		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	249,1

Пример 146

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-фторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол

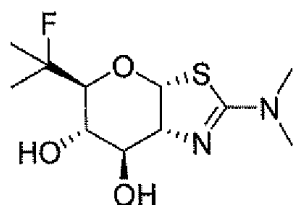
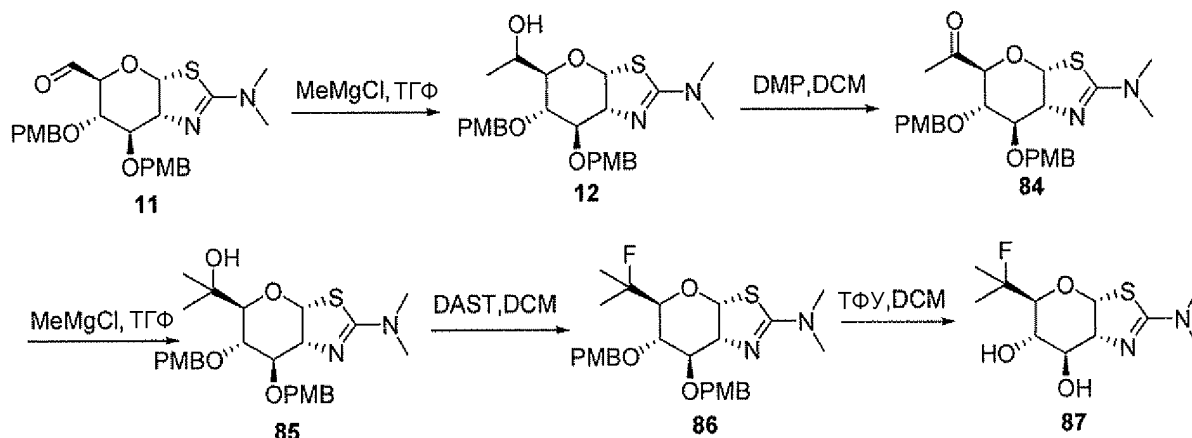
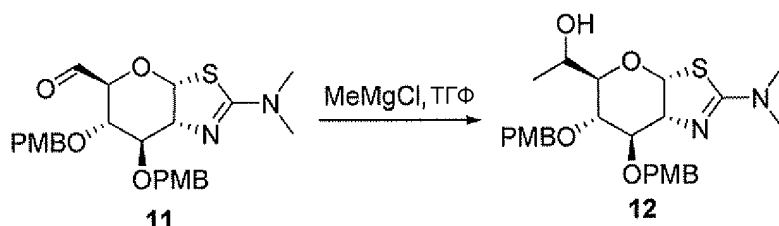


Схема XVII

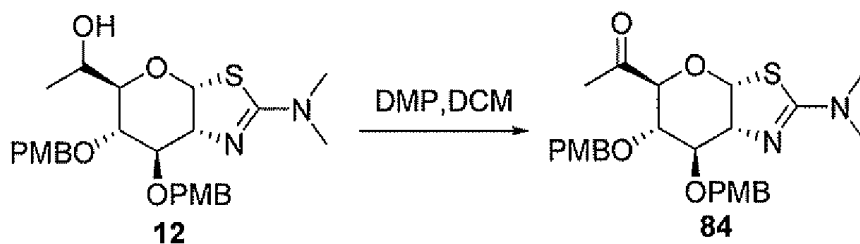


Стадия 1



(S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол (12): Раствор 11 (600 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали метилмагнийхлоридом (0,82 мл, 3М в ТГФ) в течение 2 часов при комнатной температуре и затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 1-2%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения (12) в виде сиропа желтого цвета (500 мг, 81%, соотношение диастереомеров составляет ~1:4). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,23-7,35 (м, 4H), 6,85-6,92 (м, 4H), 6,30-6,32 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,52-4,67 (м, 4H), 4,33-4,37 (м, 2H), 3,81-3,84 (м, 8H), 3,35-3,50 (м, 1H), 2,99-3,02 (м, 6H), 1,11-1,21 (м, 3H).

Стадия 2

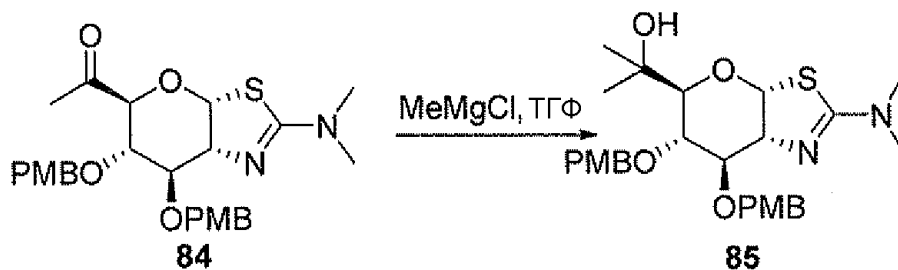


1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанон (84): Раствор 12 (450 мг, 0,90 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 2 часов обрабатывали реактивом Десса-Мартина (760 мг, 1,80 ммоль) при комнатной температуре и затем гасили насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 2-3%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения (84) в виде сиропа желтого цвета (400 мг, 88%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,25-7,30 (м, 4H), 6,83-6,90 (м, 4H), 6,29-6,31 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,26-4,64 (м, 6H), 3,81-3,98 (м, 8H), 2,96-3,02 (м, 6H), 2,17 (с, 3H).

15

20

Стадия 3



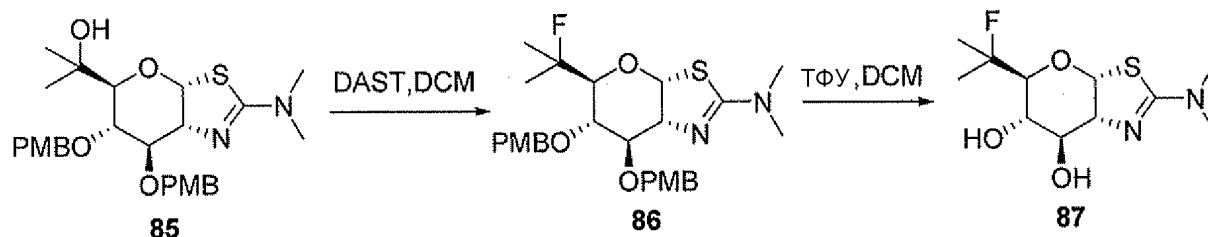
2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)пропан-2-ол (85): Раствор соединения 84 (100 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали метилмагнийхлоридом (0,5 мл, 3М в ТГФ) в течение 2 часов при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 1-2%-ного метанола в дихлорметане с получением соединения (85) в виде сиропа желтого цвета (100 мг, 97%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,36 (м, 4H), 6,83-6,92 (м, 4H), 6,32-6,34 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,25-4,70 (м, 7H), 3,81 (с, 6H), 3,33-3,36 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,98 (с, 6H), 1,18 (с, 6H).

35

40

45

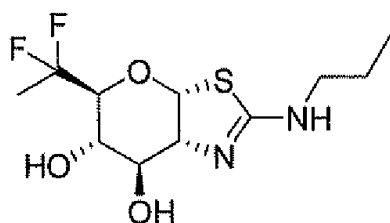
Стадия 4



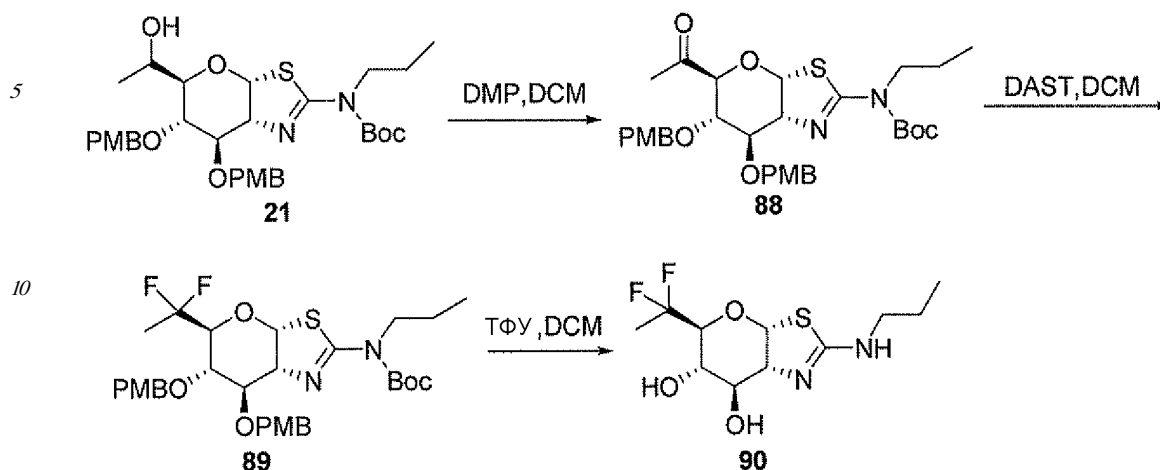
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-фторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (87): Раствор 85 (100 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали DAST (156 мг, 0,97 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 мин. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение еще 30 мин реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 86 в виде масла желтого цвета (100 мг), которое растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали ТФУ (1 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 Detec1 Prep-ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18; подвижная фаза, вода с 0,03%-ным аммиаком и CH_3CN ; детектор, УФ 220 нм] с получением указанного в заголовке соединения 87 (пример 146) в виде твердого вещества белого цвета (34,8 мг, 65%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,21-6,23 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,33-4,36 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,14-4,16 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,78-3,81 (м, 1H), 3,30-3,39 (м, 1H), 2,91 (с, 6H), 1,34 (с, 3H) 1,27 (с, 3H).

Пример 147

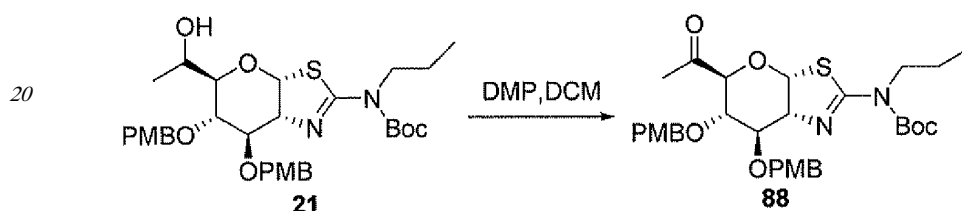
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Дифторэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол



CXEMA XVIII



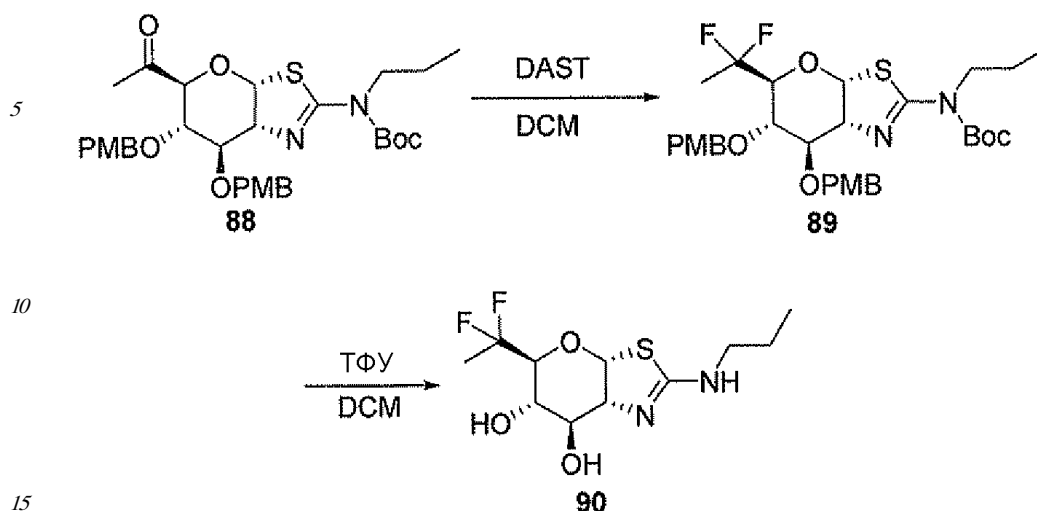
Стадия 1



30 трет-Бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-ацетил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(пропил)карбамат (88): Раствор 21 (450 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в течение 1 часа обрабатывали реактивом Десса-Мартина (780 мг, 1,83 ммоль) при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл),

35 экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью 30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 88 в виде масла светло-желтого цвета (210 мг, 47%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,31 (м, 4H), 6,84-6,92 (м, 4H), 6,05-6,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,26-4,64 (м, 6H), 3,87-3,92 (м, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,70-3,79 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,60-1,70 (м, 2H), 1,25-1,30 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия 2



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Дифторэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол (90): Раствор 88 (200 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в течение ночи обрабатывали DAST (262 мг, 1,63 ммоль) при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои упаривали в вакууме с получением неочищенного соединения 89 в виде пены желтого цвета (100 мг), которое растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали ТФУ (0,5 мл) в течение 3 часов при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который очищали путем преп-ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, SunFire Prep C18, 19×50 мм 5 мкм; подвижная фаза, H_2O с 0,03%-ным NH_4OH и CH_3CN (от 10% CH_3CN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением указанного в заголовке соединения 90 (пример 147) в виде твердого вещества желтого цвета (21,8 мг, 21,8%). (ES, *m/z*) [*M*+*H* 297,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,20-6,22 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 4,33-4,36 (т, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,15-4,18 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,56-3,66 (м, 1H), 3,10-3,14 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,43-1,68 (м, 5H), 0,81-0,86 (т, *J*=7,5 Гц, 3H).

Следующее соединение получали способом, аналогичным примеру 147.

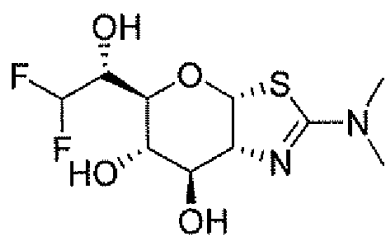
Пример 148

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол

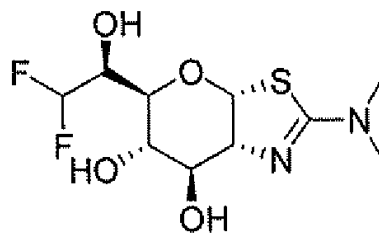
Пример	Структура	Название	<i>MH</i> ⁺
148		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол	269,0

Примеры 149 и 150

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((*S*)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол (пример 149) и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((*R*)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол (пример 150):

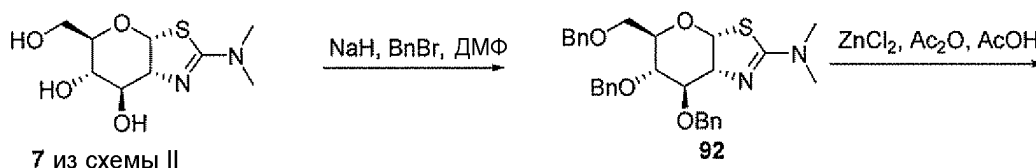


Пример 149



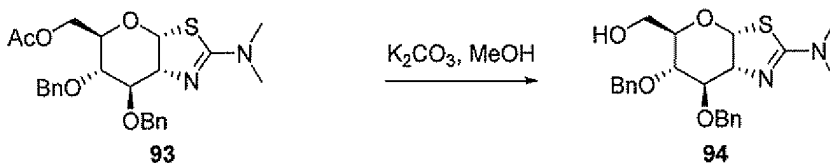
Пример 150

СХЕМА XIX



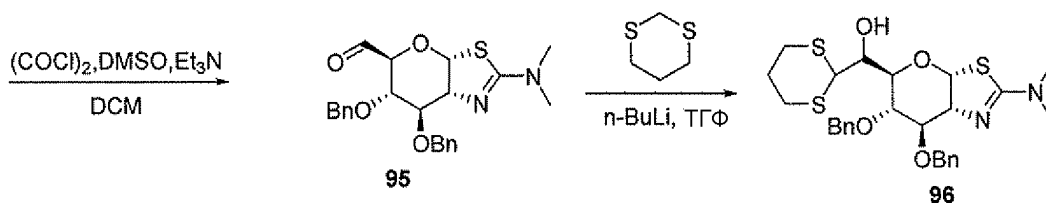
7 из схемы II

92



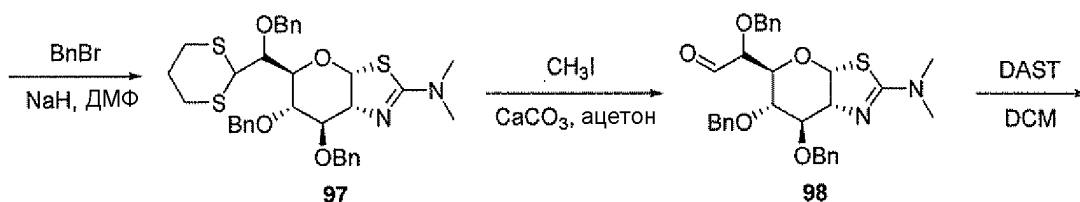
93

94



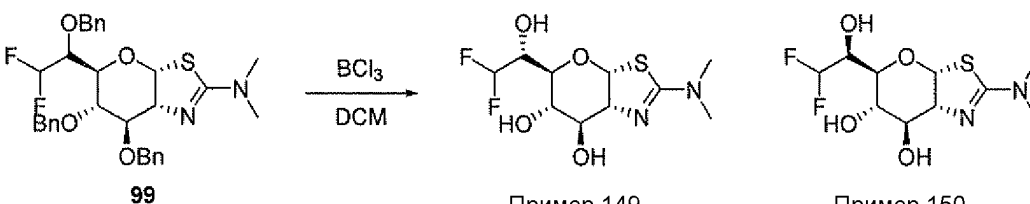
95

96



97

98



99

Пример 149

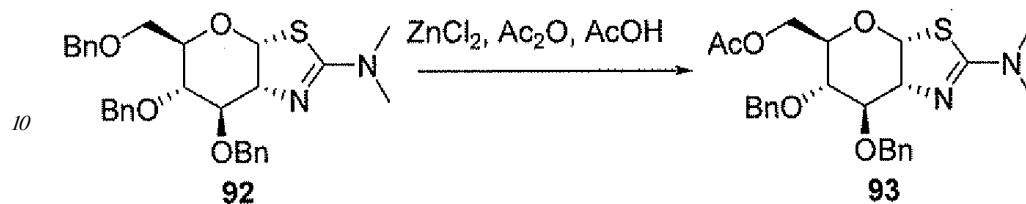
Пример 150

Стадия 1.

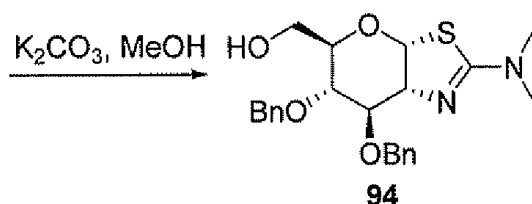
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (92): Раствор 7 (100 г, 0,4 моль) в ДМФ (600 мл) обрабатывали NaH (110 г, 3,2 моль, 70%-ный диспергированный в минеральном масле) при температуре 0°C в течение 30 мин, затем добавляли по каплям BnBr (410 г, 2,4 моль). После выдерживания в течение еще 2 часов при комнатной температуре смесь медленно выливали в ледяную воду (1,5 кг) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (3×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с

помощью 10%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 92 (166 г, 80%) в виде масла желтого цвета; (ES, m/z) $[M+H]^+$ 519,0; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,48 (м, 15H), 6,40 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,54-4,86 (м, 6H), 4,41 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,17-4,18 (м, 1H), 3,60-3,79 (м, 4H), 3,12 (с, 6H).

5



15

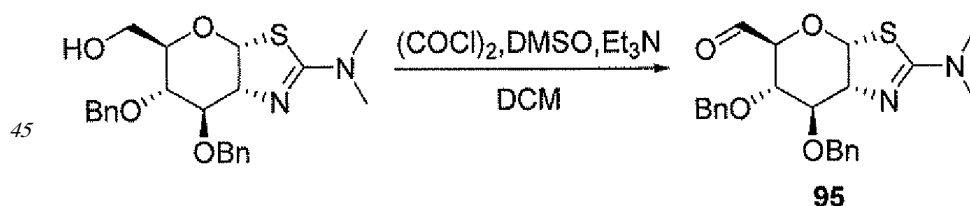


20

Стадия 2.

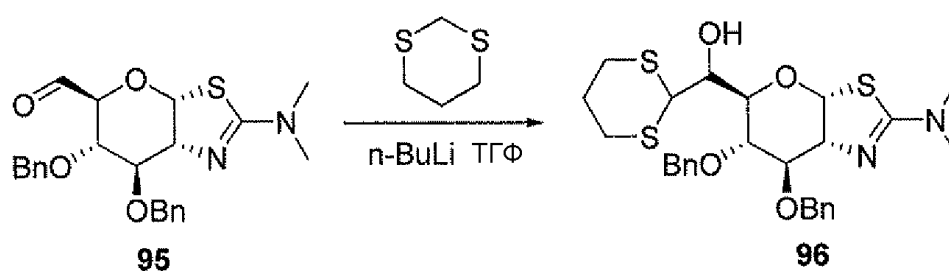
((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанол (94): В раствор 92 (166 г, 0,3 моль) в Ac_2O (1 л) и $AcOH$ (100 мл) добавляли безводный $ZnCl_2$ (353 г, 2,6 моль) при температуре $0^\circ C$. После выдерживания в течение еще 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь медленно выливали в ледяную H_2O (1,5 кг) и экстрагировали дихлорметаном (3×500 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (3×200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации легколетучие продукты перегоняли в высоком вакууме с получением сырого 93 (160 г, (ES, m/z) $[M+H]^+$ 471,0) в виде масла коричневого цвета. Раствор вышеуказанного сырого 93 в метаноле (1 л) обрабатывали K_2CO_3 (18 г, 0,13 моль) при температуре $30^\circ C$ в течение 8 часов. После фильтрации растворитель отгоняли в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с помощью 20%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (94) (108 г, 79% 2 стадии) в виде сиропа желтого цвета; (ES, m/z) $[M+H]^+$ 429,0; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,43 (м, 10H), 6,29 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,54-4,81 (м, 4H), 4,41 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,17-4,18 (м, 1H), 3,57-3,79 (м, 4H), 3,02 (с, 6H).

40



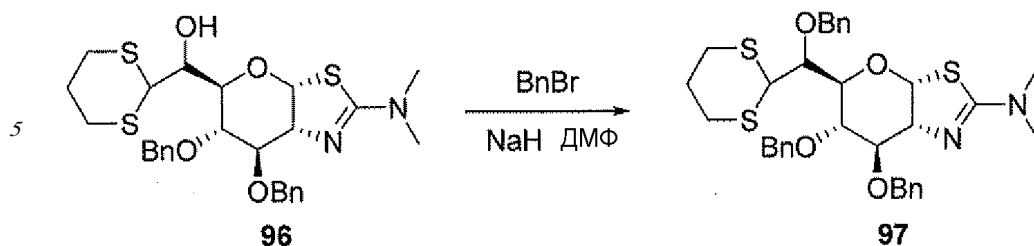
Стадия 3.

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегид (95). Раствор ДМСО (14,6 г, 187 ммоль) в дихлорметане (300 мл) при температуре -78°C обрабатывали оксалилдихлоридом (17,7 г, 140 ммоль) в течение 1 часа, затем медленно добавляли раствор ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанола (10 г, 23 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Полученный раствор выдерживали в течение 4 часов при температуре -20°C, затем при температуре -78°C добавляли триэтиламин (28,3 г, 280 ммоль). Через еще 1 час при температуре -50°C реакцию гасили водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтраты упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-ного этилацетата в дихлорметане с получением соединения 95 в виде сиропа желтого цвета (8,1 г, 80%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 426,7; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,62 (с, 1H), 7,28-7,39 (м, 10H), 6,27-6,34 (м, 1H), 4,41-4,84 (м, 6H), 4,10-4,17 (м, 1H), 3,86-3,94 (м, 1H), 3,02 (с, 6H).



Стадия 4.

(R)-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)(1,3-дитиан-2-ил)метанол (96). Раствор 1,3-дитиана (14,1 г, 117 ммоль) в ТГФ (100 мл) в течение 1 часа обрабатывали n-BuLi (44,9 мл, 112 ммоль, 2,5М в гексане) при температуре 0°C, затем добавляли раствор вышеуказанного альдегида 95 в ТГФ (20 мл) при температуре -50°C. После выдерживания в течение еще 1 часа при температуре 0°C, реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде сиропа желтого цвета (6,4 г, 62%, соотношение двух эпимеров равно 1:1 согласно ¹H ЯМР); (ES, m/z) [M+H]⁺ 547,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,44 (м, 10H), 6,33 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,63-4,84 (м, 4H), 4,52-4,58 (м, 1H), 4,12-4,15 (м, 1H), 3,98-4,05 (м, 3H), 3,82-3,85 (м, 1H), 2,99 (с, 6H), 2,80-2,87 (м, 1H), 2,61-2,68 (м, 3H), 1,65-1,69 (м, 2H).

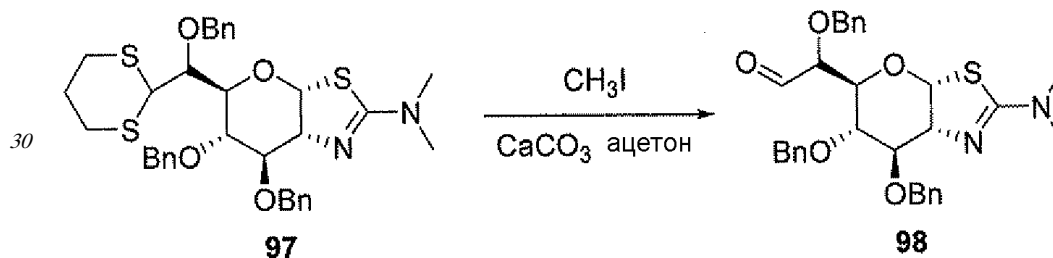


10 Стадия 5.

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-5-((R)-бензилокси(1,3-дитиан-2-ил)метил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (97). Раствор 96 (3,3 г, 6 ммоль) в ДМФ (40 мл) в течение 30 мин обрабатывали гидридом натрия (830 мг, 24 ммоль, 70%-ный, диспегированный в минеральном масле) при комнатной

15 температуре, затем добавляли (бромметил)бензол (2,1 г, 12 ммоль). После выдерживания еще 1 час при комнатной температуре реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (5×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на

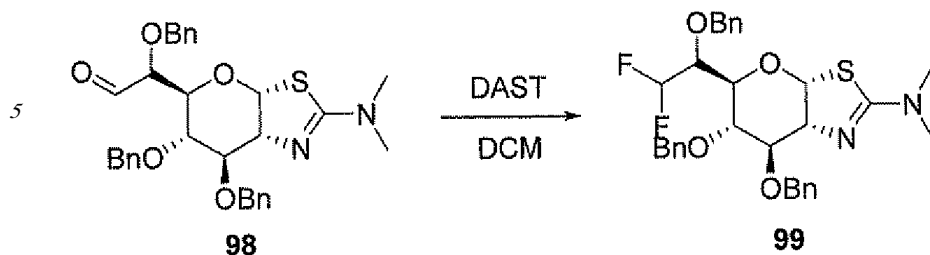
20 колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали 97 в виде сиропа коричневого цвета (2,8 г, 73%); (ES, m/z) [M+H]⁺ 637,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,24-7,41 (м, 15H), 6,32-6,34 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,65-4,82 (м, 5H), 4,37-4,39 (м, 3H), 4,05-4,25 (м, 3H), 3,76-3,89 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,77-2,92 (м, 4H), 1,64-1,68 (м, 2H).



35 Стадия 6.

(R)-2-(Бензилокси)-2-(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)ацетальдегид (98). В раствор 97 (3 г, 4,7 ммоль) в ацетоне (16 мл) и воде (4 мл) добавляли CaCO₃ (4,7 г, 47 ммоль) и CH₃I (13,2 г, 94 ммоль). После выдерживания в течение 20 часов при температуре 50°C полученный

40 раствор разбавляли дихлорметаном (30 мл) фильтровали и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением сырого 98, который использовали напрямую на следующей стадии; (ES, m/z) [M+H]⁺ 547,0.

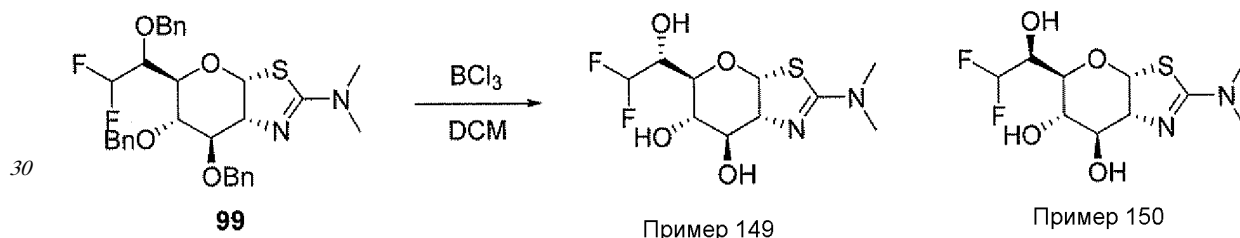


10

Стадия 7.

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-5-((R)-1-(бензилокси)-2,2-дифторэтил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (99). В раствор вышеуказанного сырого 98 в дихлорметане (20 мл) при температуре -78°C добавляли DAST (2,9 г, 18 ммоль) в атмосфере азота. Спустя еще 2 час при температуре 0°C реакцию гасили водой (10 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), и объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтраты упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 99 в виде сиропа желтого цвета (1,1 г, 41%); (ES, m/z) [M+H]⁺ 568,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,46 (м, 15H), 6,34 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,61-5,95 (м, 1H), 4,64-4,79 (м, 5H), 4,64-4,79 (м, 1H), 4,09-4,23 (м, 4H), 3,74-3,82 (м, 1H), 3,02 (с, 6H).

25



Стадия 8.

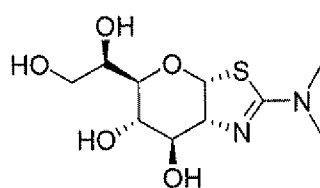
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-Дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 149) и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 150). Раствор 99 (600 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 1 часа обрабатывали BCl₃ (10 мл, 10 ммоль, 1 М в дихлорметане) при температуре -78°C, затем гасили метанолом (20 мл). Легколетучие продукты отгоняли с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали с помощью концентрированного NH₄OH (2 мл, 26%-ный водный раствор). После упаривания сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением смеси двух эпимеров; два эпимеры разделяли с помощью преп. ВЭЖХ в следующих условиях: (Agilent Prep 1200 DetecI): колонка, SunFire Prep C18; подвижная фаза, вода с 0,05% аммиака и CH₃CN, от 5% CH₃CN до 40% за 8 мин; детектор, 220 нм) с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-

45

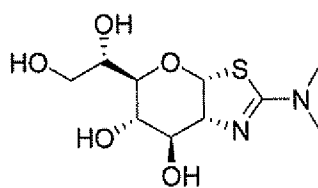
6,7-диола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (14,4 мг, 5%), быстрее элюируемый изомер; (ES, m/z) $[M+H]^+$ 299,0, ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,19 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,71-6,09 (м, 1H), 4,15 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,89-3,99 (м, 2H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,37 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,89 (с, 6H); и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (53,9 мг, 17,4%), медленнее элюируемый изомер; (ES, m/z) $[M+H]^+$ 299,0, ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,20 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,62-6,00 (м, 1H), 4,07 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,87-3,96 (м, 2H), 3,72-3,77 (м, 1H), 3,62-3,65 (м, 1H), 2,88 (с, 6H).

Примеры 151 и 152

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-Дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 151) и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 152):

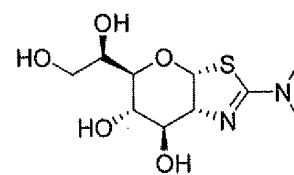
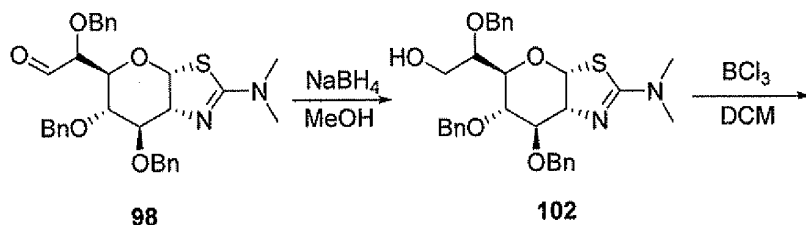


Пример 151

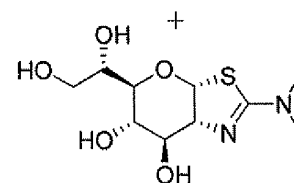


Пример 152

Схема XX

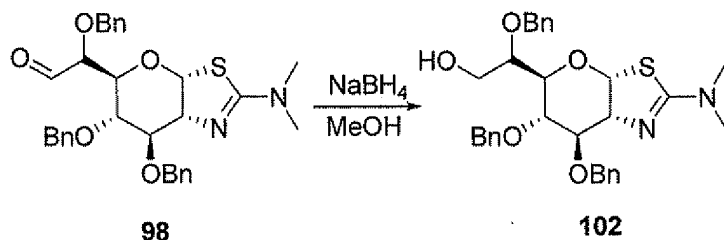


Пример 151



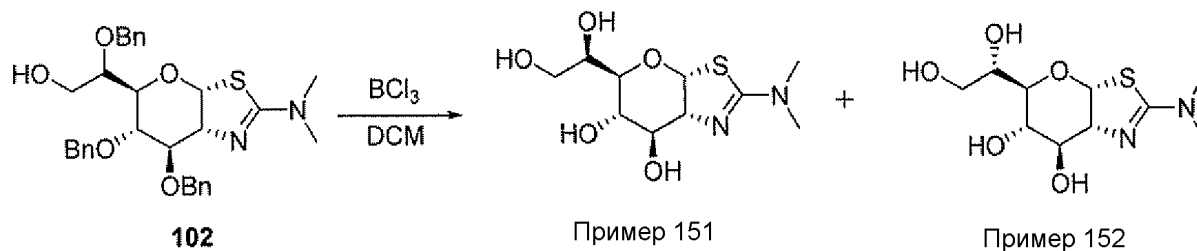
Пример 152

Стадия 1



(S)-2-(Бензилокси)-2-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол (102): Раствор 98 (1,5 г, 2,7 ммоль) (получен в соответствии с синтезом по примерам 149 и 150, стадия 6) обрабатывали $NaBH_4$ (504 мг, 13 ммоль) в течение 1 часа при температуре $0^\circ C$.

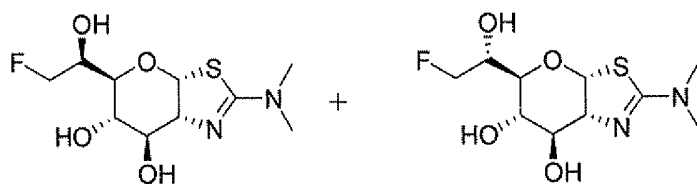
Полученный раствор разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 102 в виде сиропа коричневого цвета (1,2 г, 80%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 549,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,45 (м, 15H), 6,35 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,61-4,80 (м, 4H), 4,47-4,53 (м, 2H), 4,25-4,36 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,46-3,78 (м, 4H), 3,01 (с, 6H).



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-Дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 152) и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 151): Раствор 102 (500 мг, 0,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали BCl₃ (9 мл, 9 ммоль, 1М в дихлорметане) при температуре -60°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Затем реакцию гасили метанолом (20 мл). Легколетучие продукты отгоняли с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали с помощью концентрированного NH₄OH (2 мл, 26%-ный водный раствор). После упаривания сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением смеси двух эпимеров; два эписмера разделяли с помощью Prep-ВЭЖХ в следующих условиях: Agilent Prep 1200 Detec1): колонка, SunFire Prep C18; подвижная фаза, вода с 0,05% аммиака и CH₃CN; от 5% CH₃CN до 60% за 8 мин; детектор, 220 нм) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества белого цвета (23,1 мг, 9%), быстрее элюируемый изомер; (ES, m/z) [M+H]⁺ 279,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,17 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,13 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,95 (т, J=4,5 Гц, 1H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,61-3,71 (м, 2H), 3,50-3,54 (м, 2H), 2,88 (с, 6H); и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества белого цвета (37,5 мг, 13%), медленнее элюируемый изомер; (ES, m/z): [M+H]⁺ 279,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,18 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,05 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,90 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,75-3,81 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,44-3,53 (м, 3H), 2,87 (с, 6H).

Примеры 153 и 154

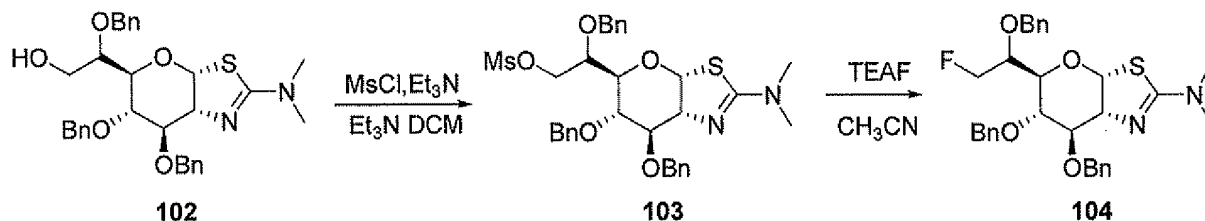
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 153) и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 154):



Пример 153

Пример 154

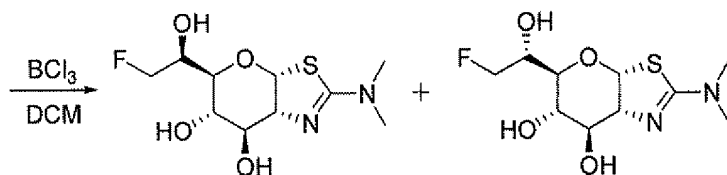
Схема XXI



102

103

104



Пример 153

Пример 154

Стадия 1



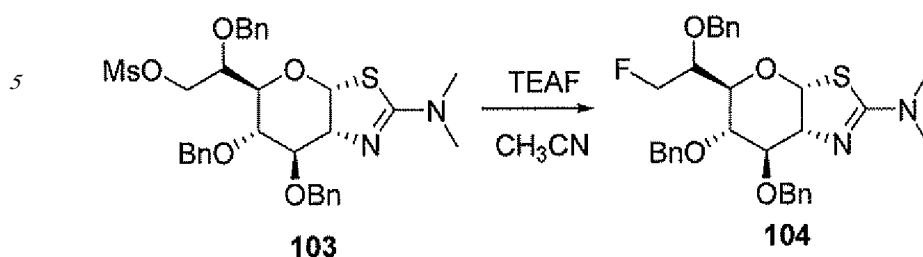
102

103

(S)-2-(Бензилокси)-2-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этил метансульфонат (103): В раствор 102 (1,2 г, 2,2 ммоль) (получен в соответствии с синтезом по примерам 151 и 152, стадия 1) в дихлорметане (30 мл) добавляли ТЕА (664 мг, 6,6 ммоль) и MsCl (499 мг, 4,4 ммоль) при температуре 0°C. После выдерживания в течение 2 часов при комнатной температуре реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл).

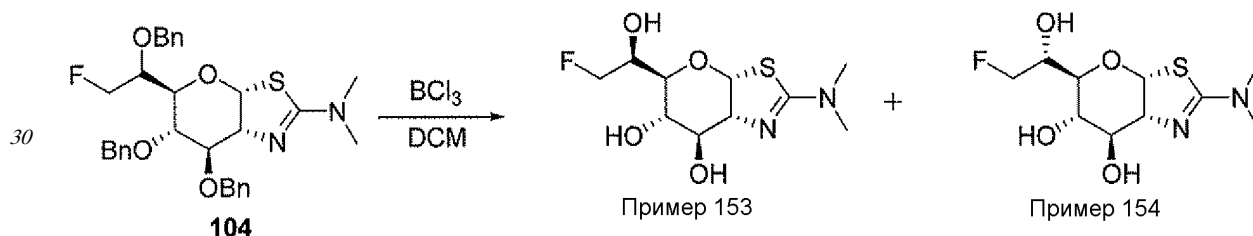
Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтраты концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с помощью 10%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 80%) в виде сиропа коричневого цвета; (ES, m/z): [M+H]⁺ 627,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,45 (м, 15H), 6,35 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,03-5,15 (м, 2H), 4,61-4,80 (м, 4H), 4,47-4,53 (м, 2H), 4,25-4,36 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,46-3,78 (м, 2H), 3,06 (с, 6H), 3,01 (с, 3H).

Стадия 2



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-5-((R)-1-(бензилокси)-2-фторэтил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (104): Раствор 103 (1 г, 1,6 ммоль) в CH₃CN (20 мл) обрабатывали TEAF (2,38 г, 16 ммоль) в течение 20 часов при температуре кипения с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с помощью 20%-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 46%) в виде сиропа светло-желтого цвета; (ES, m/z) [M+H]⁺ 551,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,44 (м, 15H), 6,38 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,61-4,80 (м, 4H), 4,47-4,53 (м, 2H), 4,27-4,37 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 3,91-3,95 (м, 1H), 3,52-3,78 (м, 4H), 3,12 (с, 6H).

Стадия 3

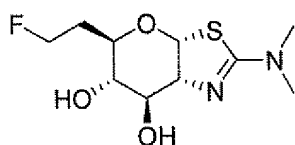


(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 153) и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (пример 154): Раствор 104 (400 мг, 0,7 ммоль) в дихлорметане (15 мл) обрабатывали BCl₃ (7 мл, 7 ммоль, 1M в дихлорметане) в течение 30 мин при температуре -60°C, затем гасили метанолом (20 мл). Легколетучие продукты отгоняли с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным раствором NH₄OH (2 мл, 26%-ный водный раствор). После упаривания сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением смеси двух эпимеров; два эпимеры разделяли с помощью преп. ВЭЖХ в следующих условиях: (Agilent Prep 1200 DetecI): колонка, SunFire Prep C18; подвижная фаза, вода с 0,05% аммиака и CH₃CN; от 5% CH₃CN до 100% за 8 мин Detector, 220 нм с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде твердого

вещества белого цвета (46,3 мг, 23%), быстрее элюируемый изомер; (ES, m/z): $[M+H]^+$ 281,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,17 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,29-4,69 (м, 2H), 3,95-4,15 (м, 3H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,54-3,58 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,87 (с, 3H); и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества белого цвета (64 мг, 31%), медленнее элюируемый изомер; (ES, m/z) $[M+H]^+$ 281,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,17 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,44-4,57 (м, 1H), 4,28-4,39 (м, 1H), 3,92-4,12 (м, 3H), 3,67-3,72 (м, 1H), 3,27-3,49 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,87 (с, 3H).

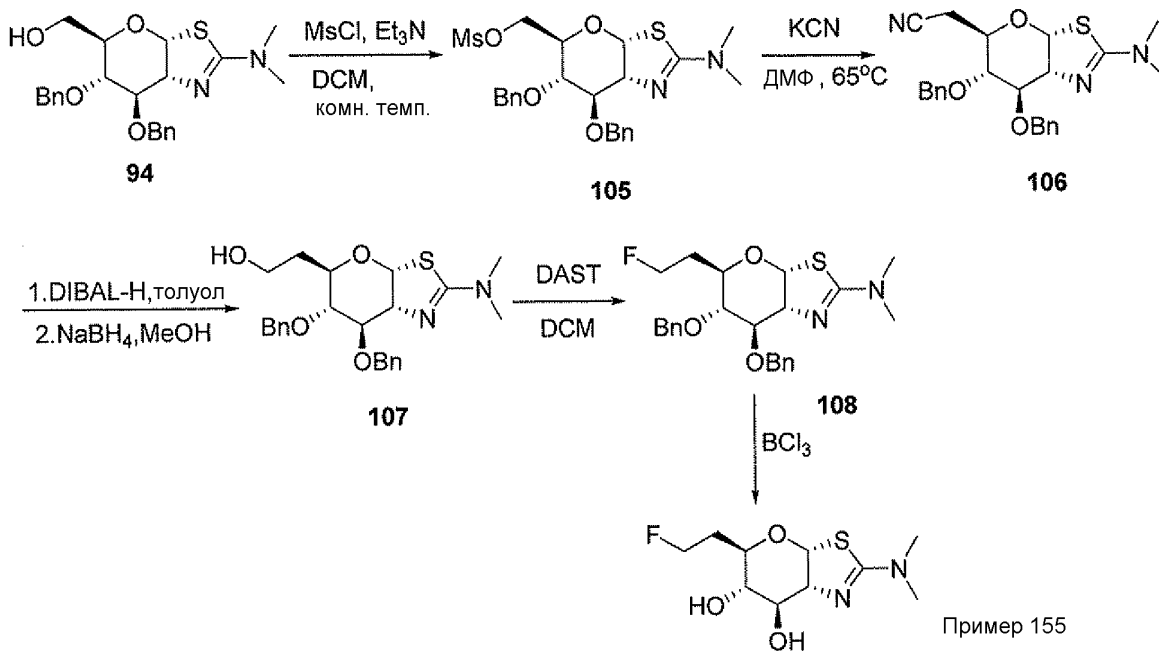
Пример 155

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидропирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

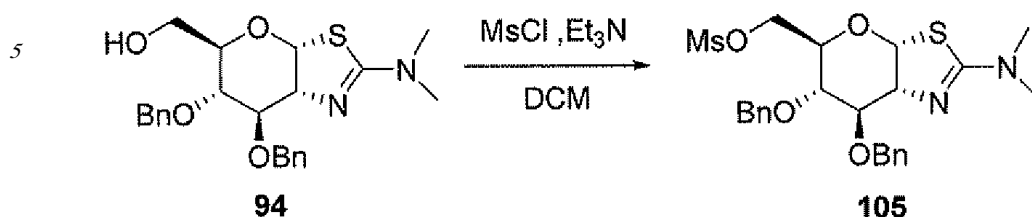


Пример 155

Схема XXII



Стадия 1



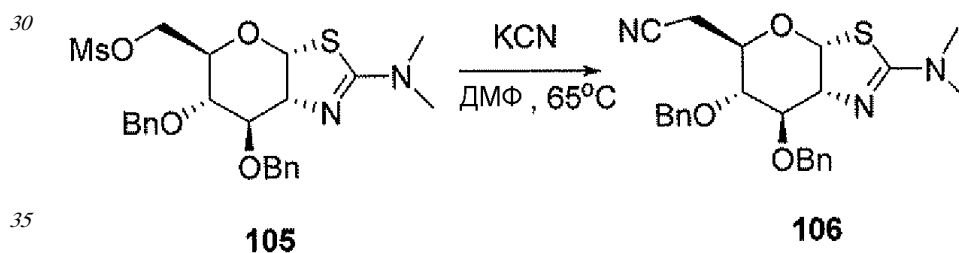
15

((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метил метансульфонат (105). В раствор ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанола (94) (8 г, 18 ммоль) (получен в соответствии с синтезом по примеру 149, стадия 2) в дихлорметане (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (4,3 г, 37 ммоль) и триэтиламин (3,8 г, 37 ммоль) при температуре 0°C. После выдерживания в течение 2 часов при температуре 25°C реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали указанное в заголовке соединение в виде сиропа коричневого цвета (8,5 г, 90%); (ES, m/z) [M+H]⁺ 507,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,48 (м, 10H), 6,38 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,04-5,08 (м, 1H), 4,72-4,86 (м, 4H), 4,19-4,24 (м, 3H), 3,70-3,83 (м, 1H), 3,56-3,58 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,94 (с, 6H).

20

25

Стадия 2

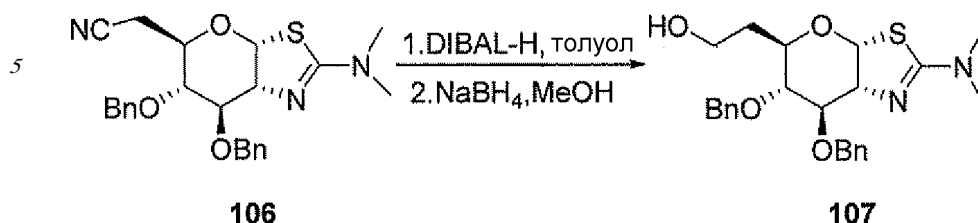


40

2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)ацетонитрил (106). Смесь 105 (8,5 г, 17 ммоль), KCN (2,7 г, 42 ммоль) и KI (282 мг, 1,7 ммоль) в ДМФ (80 мл) нагревали до температуры 65°C в течение 2 часов, затем гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (4×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде сиропа желтого цвета (4,3 г, 55%); (ES, m/z) [M+H]⁺ 438,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,44 (м, 10H), 6,26 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,57-4,84 (м, 3H), 4,54-4,56 (м, 1H), 4,35-4,39 (м, 1H), 4,23-4,26 (м, 1H), 3,70-3,82 (м, 1H), 3,54-3,55 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 2,49-2,66 (м, 2H).

45

Стадия 3



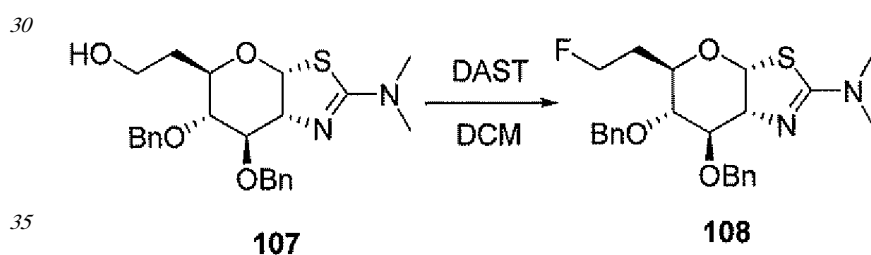
10 2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(Бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)этанол (107). Раствор 106 (400 мг, 0,9 ммоль) в толуоле (20 мл) в течение 1 часа обрабатывали DIBAL-H (2,3 мл, 2,3 ммоль, 1М в толуоле) при температуре -25°C. Затем реакцию гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным

15 солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением сырого альдегида, который растворяли в метаноле (20 мл) и в течение 1 часа обрабатывали NaBH₄ (105 мг, 2,7 ммоль) при температуре 25°C. Затем реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 20%-40%-ного этилацетата в

20 петролейном эфире с получением 107 в виде сиропа желтого цвета (270 мг, 67%); (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 443,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,45 (м, 10H), 6,27 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,65-4,81 (м, 4H), 4,29-4,37 (м, 2H), 3,66-3,75 (м, 3H), 3,51-3,55 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 1,93-1,99 (м, 2H).

25

Стадия 4



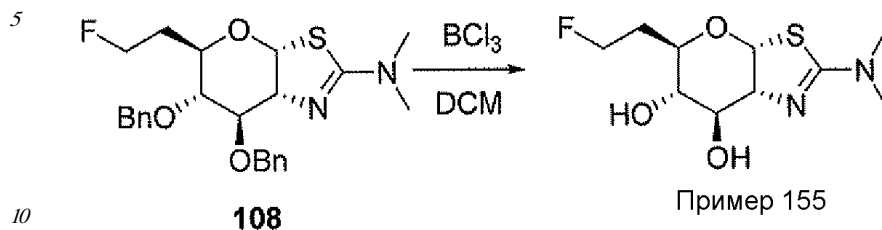
35 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(Бензилокси)-5-(2-фторэтил)-N,N-диметил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-амин (108). Раствор 107 (250 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 2 часов обрабатывали DAST (550 мг, 3,4 ммоль) при температуре 0°C. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 3%-5%

40 метанола в дихлорметане с получением 108 в виде твердого вещества белого цвета (135 мг, 45%); (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 445,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,45 (м, 10H), 6,26 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,57-4,82 (м, 5H), 4,40-4,56 (м, 3H), 3,64-3,71 (м, 1H), 3,47-3,49 (м, 1H), 3,01

45

(с, 6H), 2,06-2,25 (м, 1H), 1,70-1,82 (м, 1H).

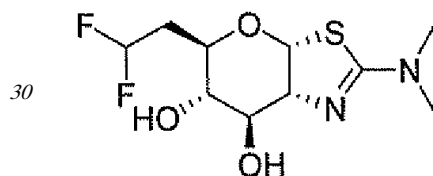
Стадия 5



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано (3,2-d]тиазол-6,7-диол. Раствор 108 (300 мг, 0,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 2 часов обрабатывали BCl_3 (7 мл, 7 ммоль, 1М в дихлорметане) при температуре -60°C ,
 15 затем гасили путем добавления метанола (10 мл). Легколетучие продукты отгоняли в вакууме с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали с помощью концентрированного NH_4OH (2 мл, 26%-ный водный раствор). После упаривания сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения
 20 в виде твердого вещества белого цвета (35 мг, 20%); (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,16 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,45 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,92 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,42-3,60 (м, 1H), 2,90 (с, 6H), 2,06-2,20 (м, 1H), 1,67-1,88 (м, 1H).

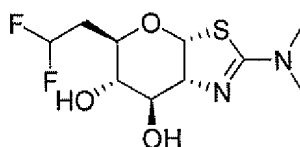
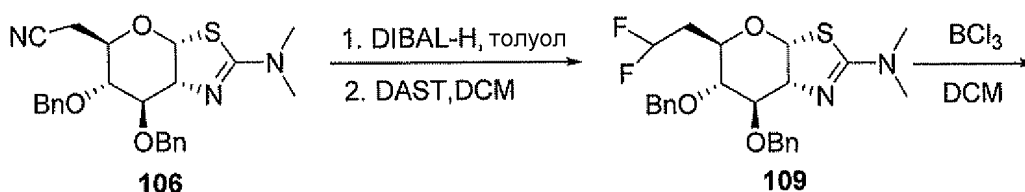
Пример 156

25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-Дифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:



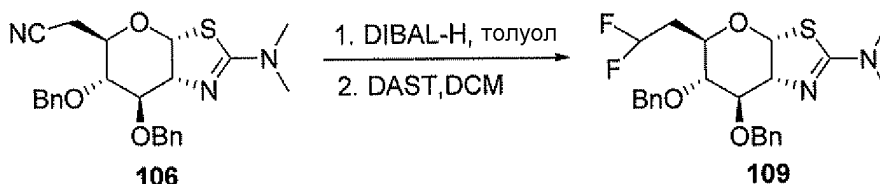
Пример 156

Схема XXIII



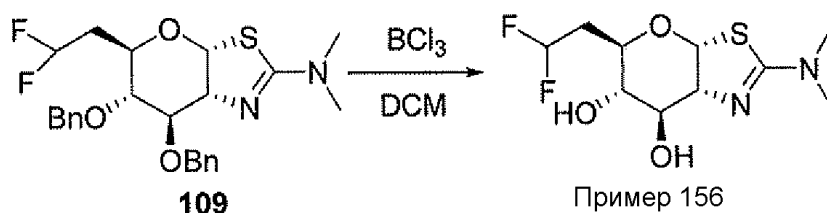
Пример 156

Стадия 1



(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(Бензилокси)-5-(2,2-дифторэтил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (109). Раствор 106 (400 мг, 0,9 ммоль) (получен в соответствии с синтезом по примеру 155, стадия 2) в толуоле (20 мл) в течение 1 часа обрабатывали DIBAL-H (2,3 мл, 2,3 ммоль, 1М в толуоле) при температуре -25°C. Затем реакцию гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением сырого альдегида, который растворяли в дихлорметане (20 мл) и обрабатывали DAST (370 мг, 2,3 ммоль) при температуре -78°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Спустя еще 2 часа при температуре 0°C, реакцию гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтраты упаривали при пониженном давлении с образованием остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-40%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде сиропа желтого цвета (110 мг, 48%); (ES, m/z) [M+H]⁺ 463,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,43 (м, 10H), 6,25 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,71-6,09 (м, 1H), 4,59-4,81 (м, 4H), 4,25-4,37 (м, 2H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,44-3,47 (м, 1H), 3,03 (с, 6H), 2,16-2,24 (м, 1H), 1,88-2,08 (м, 1H).

Стадия 2

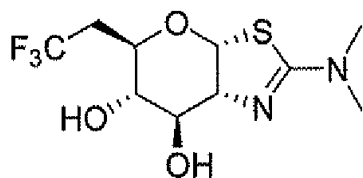


10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-Дифторэтил)-2-(диметиламино)-S,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол. Раствор 109 (270 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 2 часов обрабатывали BCl_3 (6 мл, 6 ммоль, 1М в дихлорметане) при температуре -60°C , затем реакцию гасили метанолом (20 мл). Легколетучие продукты отгоняли в вакууме с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и

15 нейтрализовали с помощью концентрированного NH_4OH (2 мл, 26%-ный водный раствор). После упаривания сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (41 мг, 25%); (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,17 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,77-6,14 (м, 1H), 4,12 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,68-3,73 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 2,91 (с, 6H), 1,99-2,35 (м, 2H).

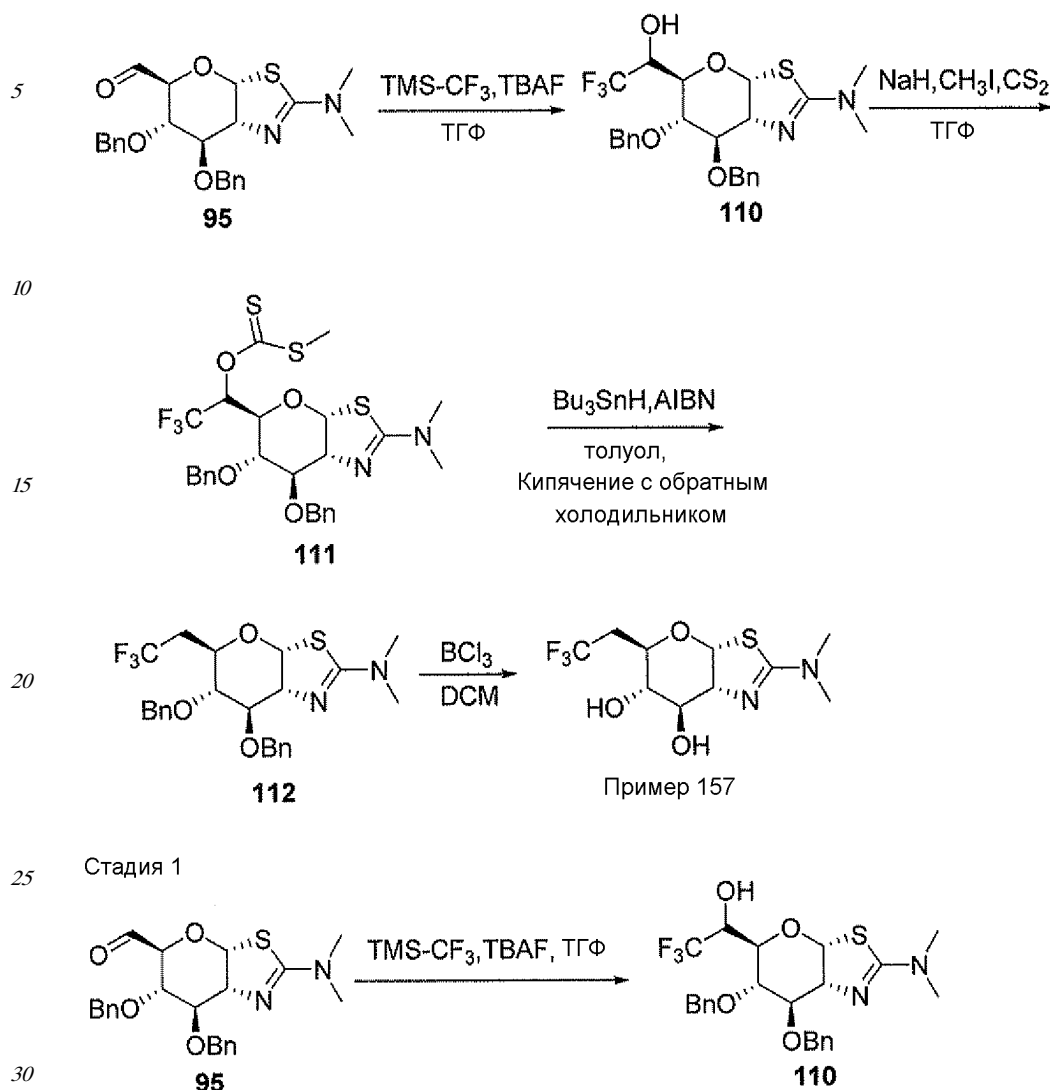
Пример 157

25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол



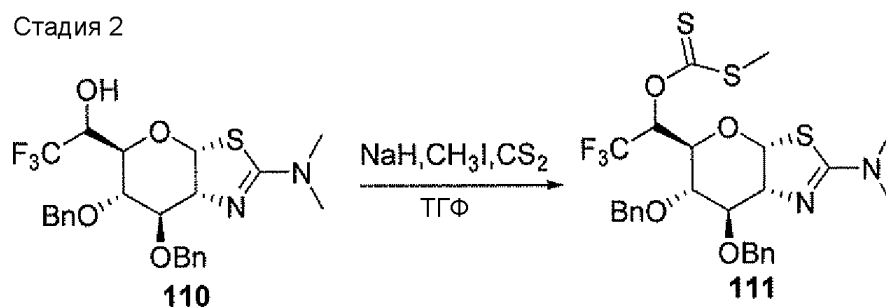
Пример 157

Схема XXIV



(R)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанол (110): Смесь альдегида (95) (3,0 г, 7 ммоль) (получен в соответствии с синтезом по примеру 149, стадия 3), TBAF (1,06 г, 3 ммоль) и молекулярных сит 4Å (2,0 г) в ТГФ (60 мл) перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли CF₃SiMe₃ (5,8 г, 40 ммоль) при температуре -30°C. Смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре, добавляли дополнительное количество TBAF (20 г, 63 ммоль). После перемешивания еще в течение 1 часа реакцию гасили насыщенным соевым раствором (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-25%-ного этилацетата в петroleйном эфире с получением 110 в виде сиропа светло-желтого цвета (1,7 г, 49%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 497,7; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,40 (м, 10H), 6,29 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,57-4,78 (м, 4H), 4,30-4,43 (м, 2H), 3,80-4,17 (м, 4H), 3,01 (с, 6H).

Стадия 2



O-(R)-1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтил S-метилкарбонидитионат (111): Раствор соединения 110 (1,5 г, 3 ммоль), CS₂ (8 мл) и CH₃I (8 мл) в тетрагидрофуране (50 мл) обрабатывали гидридом натрия (242 мг, 6 ммоль, 60%-ный, диспергированный в минеральном масле) при температуре 0-5°C в течение 1,5 часов, затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл) и сушили над сульфатом магния. После фильтрации фильтраты упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 15%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 111 в виде сиропа желтого цвета (1,4 г, 79%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 586,7; ¹H ЯМР (CD₃Cl, 300 МГц) δ 7,29-7,39 (м, 10H), 6,62-6,65 (м, 0,5H), 6,29-6,48 (м, 0,5H), 4,51-4,78 (м, 4H), 4,25-4,32 (м, 2H), 4,03-4,15 (м, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,56 (с, 3H).

15

20

Стадия 3

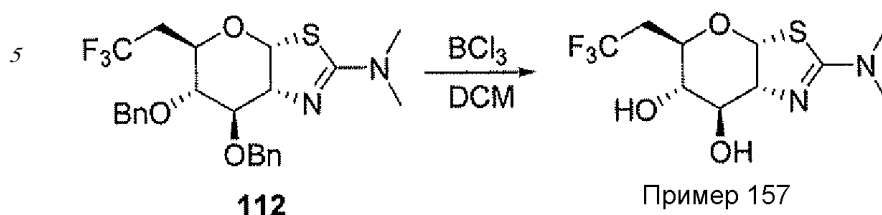


(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-бис(Бензилокси)-N,N-диметил-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (112): В раствор соединения 111 (1,4 г, 2 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли трибутилостаннан (3,5 г, 12 ммоль) и AIBN (20 мг, 0,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор выдерживали при температуре 100°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. После фильтрации фильтраты упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире и получали соединение 112 в виде сиропа светло-желтого цвета (1,0 г, 87%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 480,7; ¹H ЯМР (CD₃Cl, 300 МГц) δ 7,29-7,43 (м, 10H), 6,23 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,55-4,83 (м, 4H), 4,25-4,36 (м, 2H), 3,80-3,84 (м, 1H), 3,39-3,42 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,35-2,40 (м, 1H), 2,13-2,21 (м, 1H).

40

45

Стадия 4

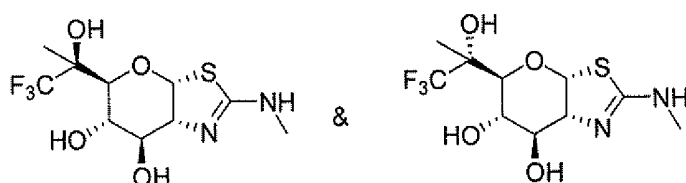


Пример 157

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол: В раствор соединения 112 (300 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре -78°C добавляли BCl₃ (3 мл, 3 ммоль, 1M в дихлорметане). Полученный раствор выдерживали при температуре -20°C в течение 1 часа, затем гасили путем добавления метанола (10 мл). Легколетучие продукты отгоняли в вакууме с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали с помощью концентрированного NH₄OH (2 мл, 26%-ный водный раствор). После упаривания сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (94,2 мг, 49%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 300,9; ¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц) δ 6,16 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,11-4,15 (м, 1H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 1H), 3,44-3,48 (м, 1H), 2,91 (с, 6H), 2,52-2,68 (м, 1H), 2,37-2,49 (м, 1H).

Пример 158 и 159

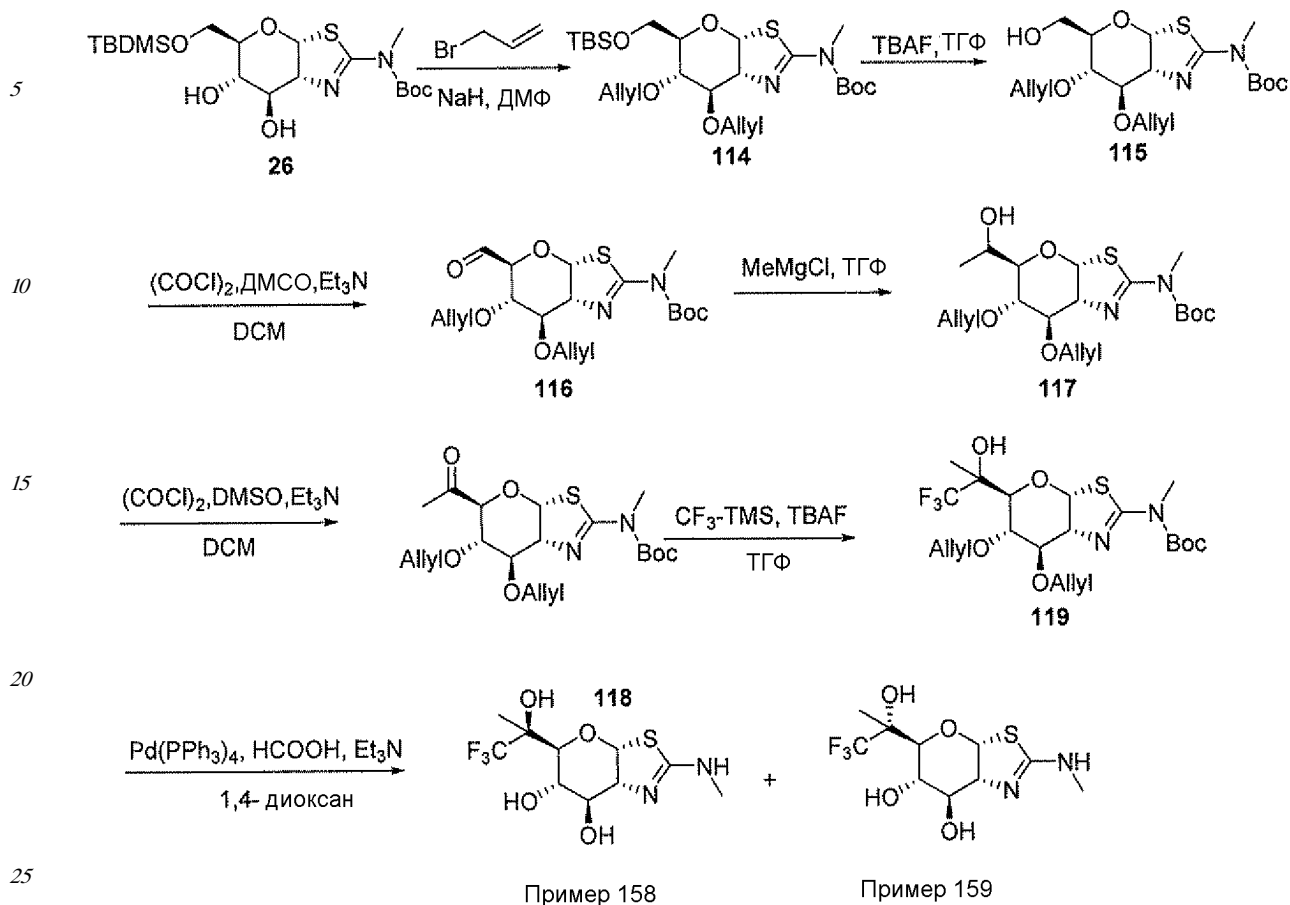
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:



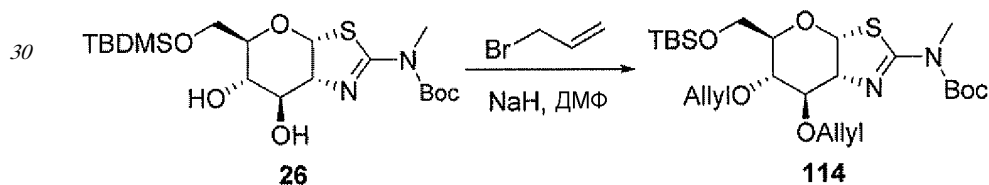
Пример 158

Пример 159

Схема XXV

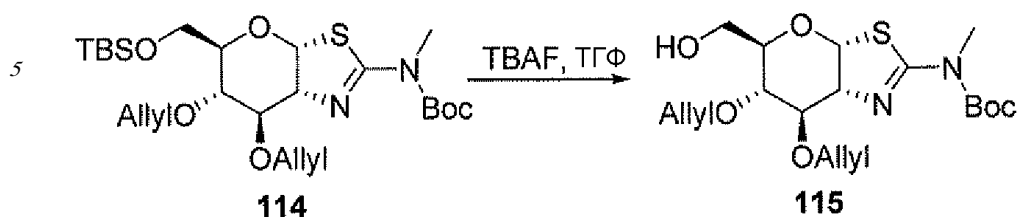


Стадия 1



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (114): Раствор 26 (35 г, 78 ммоль) (получен в соответствии с синтезом по примеру 3, стадия 4) в ДМФ (250 мл) при температуре 5°C обрабатывали NaH (70%-ный, 8 г, 233 ммоль) в течение 30 мин, затем медленно добавляли аллил-Br (28 г, 233 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 часа при температуре 15°C реакцию гасили с помощью H₂O (300 мл), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои собирали, промывали насыщенным соевым раствором (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-10%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (32 г, 78%) в виде масла желтого цвета; (ES, m/z) [M+H]⁺ 529,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,07 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,85-6,05 (м, 2H), 5,15-5,38 (м, 4H), 4,22-4,30 (м, 4H), 4,02-4,07 (м, 2H), 3,76-3,78 (м, 2H), 3,60-3,62 (м, 1H), 3,48-3,52 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 1,55 (с, 9H), 0,93 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

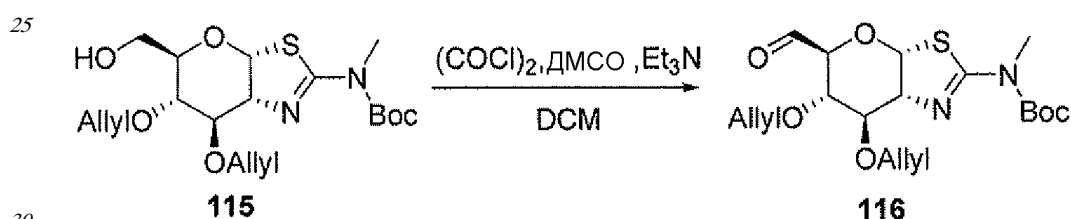
Стадия 2



10 трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(метил)карбамат (115): Раствор 114 (104 г, 197 ммоль) в ТГФ (700 мл) в течение 6 часов обрабатывали ТВАФ (77 г, 296 ммоль) при температуре 20°C, затем реакцию гасили водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (5×300 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%~30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (72 г, 88%) в виде масла желтого цвета; (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 415,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,94-6,01 (м, 2H), 5,17-5,38 (м, 4H), 4,02-4,45 (м, 6H), 3,74-3,85 (м, 1H), 3,51-3,71 (м, 2H), 3,55-3,68 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

20

Стадия 3

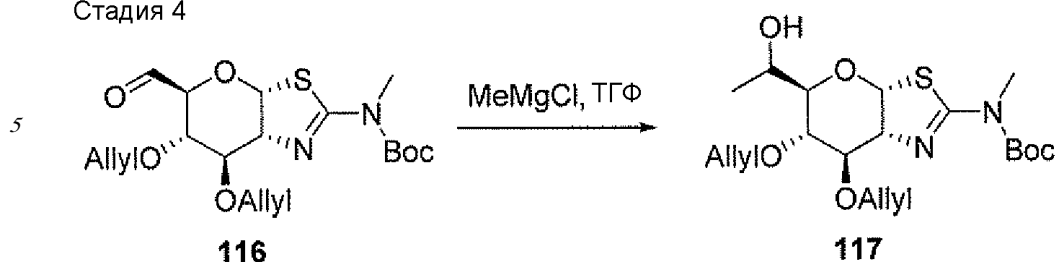


35 трет-Бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(метил)карбамат (116): Раствор ДМСО (45 г, 580 ммоль) в дихлорметане (450 мл) в течение 1 часа обрабатывали оксалилдихлоридом (55 г, 435 ммоль) при температуре -78°C, затем медленно добавляли раствор 115 (30 г, 72 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при температуре -20°C, затем при температуре -78°C добавляли триэтиламин (73 г, 725 ммоль). После перемешивания в течение еще 1 часа при температуре -20°C реакцию гасили водой (600 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×300 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением сырого 116 в виде сиропа желтого цвета, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки; (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 413,0.

40

45

Стадия 4

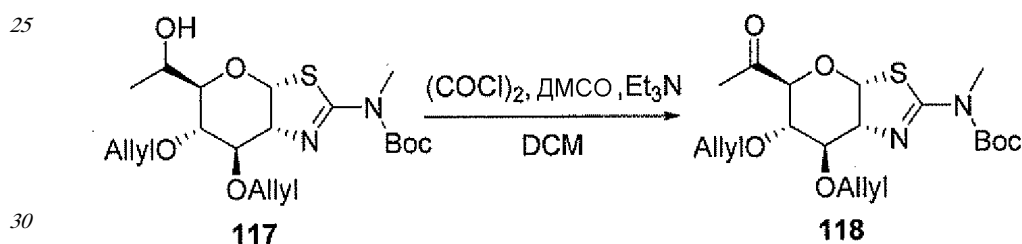


10 трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (117): Раствор сырого 116 в безводном ТГФ (300 мл) обрабатывали метилмагнийхлоридом (48 мл, 3М в ТГФ, 145 ммоль) при температуре 10°C в течение ночи, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (300 мл), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические

15 слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 3%~25%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 117 (18 г, 58% 2 стадии) в виде

20 сиропа желтого цвета; [M+H]⁺ 429,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,97-6,11 (м, 1H), 5,87-5,95 (м, 2H), 5,21-5,36 (м, 4H), 4,21-4,45 (м, 4H), 3,68-4,05 (м, 3H), 3,65-3,68 (м, 1H), 3,32 (д, J=4,2 Гц, 3H), 3,21-3,22 (м, 1H), 1,54-1,56 (с, 9H), 1,27 (с, 3H).

Стадия 5



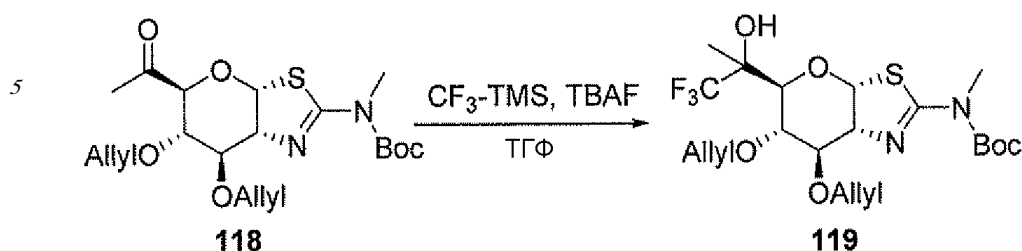
30 трет-Бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-ацетил-6,7-бис(аллилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат (118): Раствор ДМСО (52 г, 672 ммоль) в дихлорметане (500 мл) обрабатывали оксалилдихлоридом (64 г, 505 ммоль) при

35 температуре -78°C в течение 1 часа, затем добавляли раствор 117 (36 г, 84 ммоль) в дихлорметане (150 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при температуре -20°C, затем добавляли триэтиламин (85 г, 841 ммоль) при температуре -78°C. После перемешивания при температуре -20°C в течение еще 1 часа реакцию гасили

40 водой (600 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×300 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 3%~20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 118 (26 г, 73%) в виде сиропа

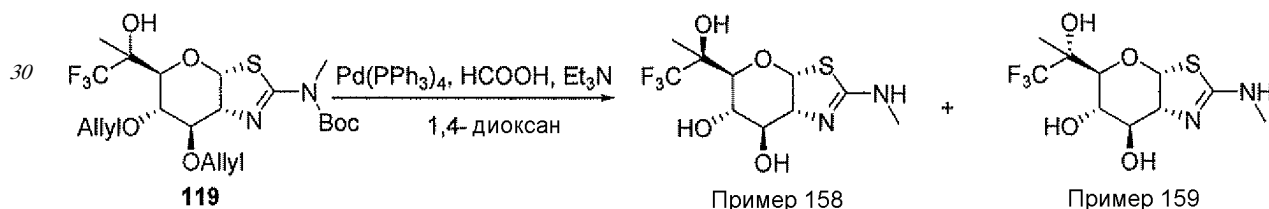
45 желтого цвета; [M+H]⁺ 427,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,02 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,82-5,99 (м, 2H), 5,17-5,35 (м, 4H), 4,20-4,29 (м, 1H), 4,03-4,29 (м, 5H), 3,71-3,77 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 6



10 трет-Бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-
гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат
(119): Смесь TBAF (3,7 г, 14 ммоль) и молекулярных сит 4Å в ТГФ (200 мл) перемешивали
в течение 30 мин при температуре 0°C, затем добавляли раствор 118 (15 г, 35 ммоль) и
15 TMS-CF₃ (20 г, 141 ммоль) в ТГФ (80 мл). После перемешивания в течение еще 12 часов
при температуре 25°C добавляли еще TBAF (14 г, 54 ммоль), и смесь перемешивали в
течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (200 мл),
экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), органические слои объединяли, промывали
насыщенным соевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия
20 и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на
колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%~25%-ного этилацетата в петролейном
эфире с получением 119 (12 г, 69%) в виде масла желтого цвета; (ES, m/z) [M+H]⁺ 497,1.
1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,12-6,18 (м, 1H), 5,86-6,00 (м, 2H), 5,19-5,37 (м, 4H), 4,02-
4,45 (м, 6H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,62-3,64 (м, 1H), 3,25 (д, J=3,6 Гц, 3H), 1,54-1,56 (м, 9H),
25 1,27-1,38 (м, 3H).

Стадия 7



35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-
5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-
(метиламино)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано
[3,2-d]тиазол-6,7-диол: В раствор 119 (4,5 г, 9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при
температуре 25°C в атмосфере N₂ добавляли Pd(PPh₃)₄ (2,1 г, 1,8 ммоль), Et₃N (2,3 г,
40 22,7 ммоль) и HCOOH (0,8 г, 18 ммоль). Через 20 мин при температуре 60°C добавляли
дополнительное количество HCOOH (6,3 г, 136 ммоль), и смесь перемешивали в течение
еще 12 часов при температуре 60°C, затем гасили с помощью H₂O (60 мл), экстрагировали
дихлорметаном (2×40 мл) для удаления органических примесей. Значение pH водной
45 фазы устанавливали равным 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃,
затем упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали
на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 2%~10% метанола в дихлорметане
с получением смеси двух эпимеров. Последующее разделение с помощью преп. ВЭЖХ

[(Agilent 1200 преп. ВЭЖХ): колонка, Sun Fire Prep C18*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с CH₃CN (от 5% CH₃CN до 40% за 10 мин); детектор, УФ, 220 нм] давало

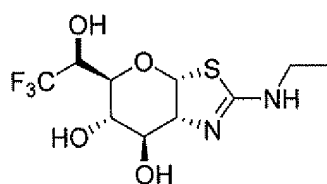
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде твердого вещества белого цвета

(730 мг, 25,4%), быстрее элюируемый изомер. (ES, m/z); 317,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O)

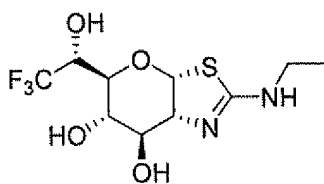
δ 6,27 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,38-4,41 (м, 1H), 4,22-4,23 (м, 1H), 3,94-3,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,56-3,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,34 (с, 3H); и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде твердого вещества белого цвета (810 мг, 28,2%), медленнее элюируемый изомер. (ES, m/z): 317,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,26 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,37-4,39 (м, 1H), 4,18-4,20 (м, 1H), 3,96-3,99 (м, 1H), 3,60-3,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 160 и 161

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Этиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

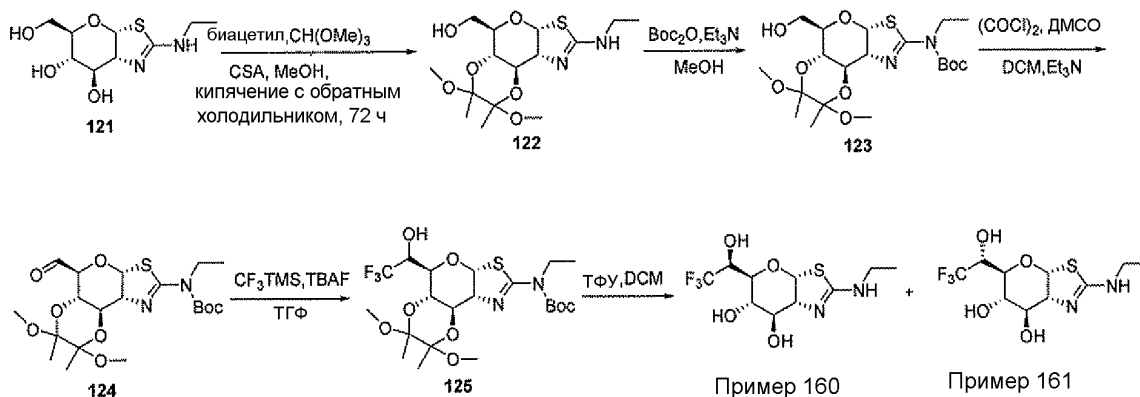


Пример 160

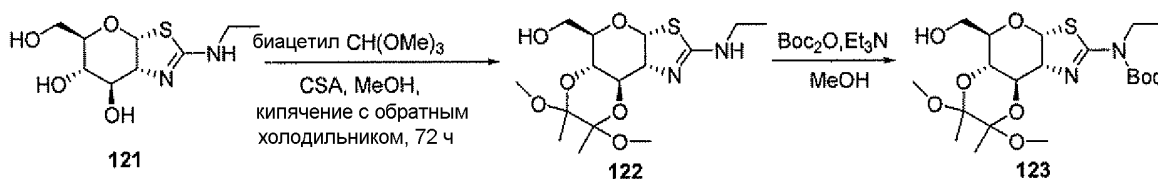


Пример 161

Схема XXVI



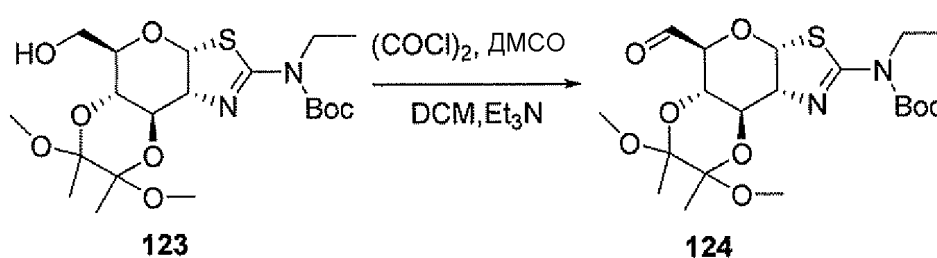
Стадия 1-2



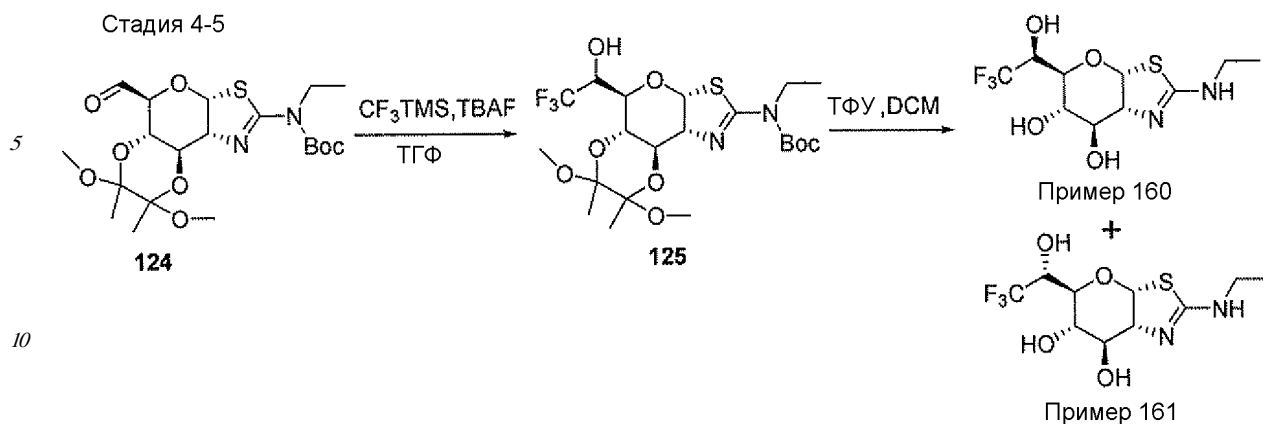
трет-Бутил N-этил-N-[(1R,2R,6R,8R,9S)-8-(гидроксиметил)-11,12-диметокси-11,12-диметил-7,10,13-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.4.0.0[2,6]]тридец-3-ен-4-ил]карбамат

(123): D-(+)-10-Камфорсульфоновую кислоту (112 г, 0,48 моль) добавляли в раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-6,7-диола (121) (см., Yuzwa, et al, Nature Chemical Biology, 2008, 4, 483 и WO 2008/025170, опубликован 6 марта, 2008 г.) (100 г, 0,4 моль), биацетил (173 г, 2 моль) и триметил ортоформиат (427 г, 4 моль) в безводном метаноле (2 л). Смесь нагревали при температуре кипения в течение 72 часов, и затем добавляли триэтиламин (53 г, 0,53 моль) при комнатной температуре. Смесь, содержащую сырой 122, обрабатывали Вос ангидридом (170 г, 0,78 моль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в дихлорметане (1 л), промывали насыщенным соевым раствором (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 123 в виде сиропа коричневого цвета (92 г, 49%) как смесь 1:1 двух изомеров согласно данным ^1H ЯМР. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,11 (м, 2H), 4,26-4,29 (м, 1H), 3,74-4,09 (м, 15H), 3,39 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,13-1,19 (м, 6H).

Стадия 3



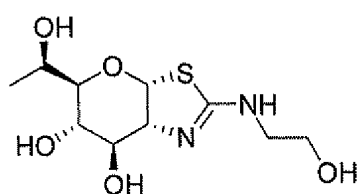
трет-Бутил N-этил-N-[(1R,2R,6R,8S,9S)-8-формил-11,12-диметокси-11,12-диметил-7,10,13-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.4.0.0[2,6]]тридец-3-ен-4-ил]карбамат (124): Раствор ДМСО (40 г, 0,52 моль) в безводном дихлорметане (1,5 л) обрабатывали оксаллил дихлоридом (49 г, 0,39 моль) при температуре -78°C в течение 1 часа с последующим добавлением 123 (30 г, 65 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при температуре -30°C и затем вновь охлаждали до -78°C , при этом добавляли триэтиламин (86 г, 0,85 моль). Спустя 1 час выдерживания при температуре -50°C реакционную смесь гасили с помощью H_2O (500 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на короткой колонке с силикагелем, элюировали с помощью 30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 124 в виде сиропа коричневого цвета (18 г, 60%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,93 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 6,15-6,18 (м, 2H), 4,41-4,45 (м, 1H), 4,28-4,30 (м, 1H), 3,76-4,09 (м, 13H), 3,38 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 1,58 (с, 9H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,14-1,21 (м, 6H).



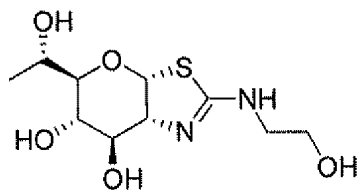
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Этиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол: Раствор 124 (21 г, 45 ммоль) и $\text{CF}_3\cdot\text{TMS}$ (41 г, 290 ммоль) в ТГФ (100 мл) при температуре 0°C добавляли в смесь TBAF (6,6 г, 25 ммоль) и молекулярных сит 4Å в ТГФ (400 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли дополнительное количество TBAF (26,4 г, 100 ммоль). Спустя еще 1 час осуществляли фильтрацию, и фильтраты концентрировали с получением остатка, который растворяли в дихлорметане (500 мл), промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением сырого 125 в виде сиропа коричневого цвета (четыре изомера согласно данным ТСХ и LCMS), который обрабатывали ТФУ (100 мл, 90% в дихлорметане, об./об.) в течение ночи при комнатной температуре. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в метаноле (50 мл) и нейтрализовали с помощью концентрированного NH_4OH (10 мл). После упаривания при пониженном давлении сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-10%-ного метанола в дихлорметане с получением примера 160 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества белого цвета (2,41 г, 16%, быстрее элюируемый изомер с помощью ВЭЖХ). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) 6,18 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,21-4,30 (м, 2H), 4,08 (т, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,88-3,93 (м, 1H), 3,69-3,74 (м, 1H), 3,13-3,21 (м, 2H), 1,07 (д, $J=7,2$ Гц, 3H); и примера 161 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (2,48 г, 17%, медленнее элюируемый изомер с помощью ВЭЖХ). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) 6,21 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,23-4,31 (м, 1H), 4,09 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,97-4,00 (м, 1H), 3,72-3,77 (м, 2H), 3,16 (кв. $J=7,2$ Гц, 2H), 1,05 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Примеры 162 и 163

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-Гидроксиэтил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

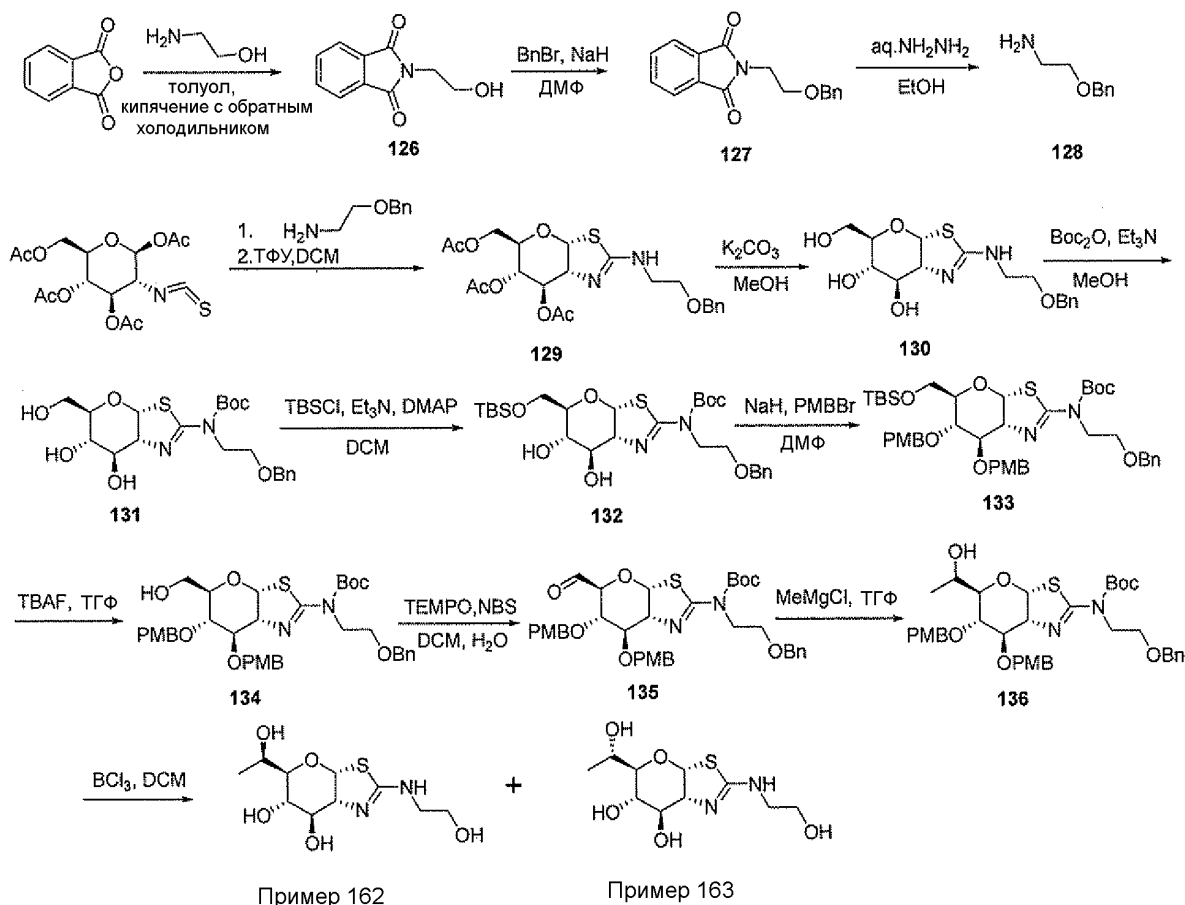


Пример 162

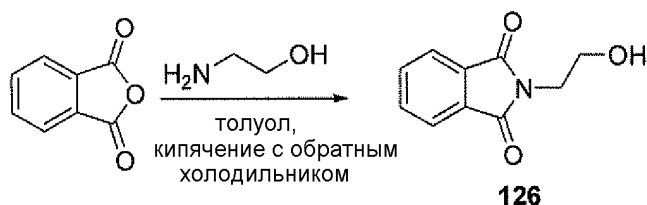


Пример 163

Схема XXVII



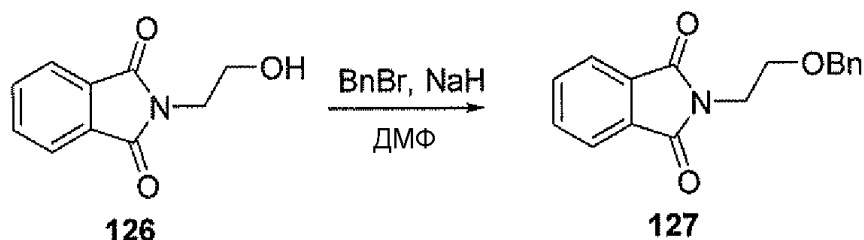
Стадия 1



2-(2-Гидроксиэтил)изоиндолин-1,3-дион (126): Раствор 2-аминоэтанола (41 г, 0,67 моль) и изобензофуран-1,3-диона (100 г, 0,52 моль) в толуоле (300 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Легколетучие продукты отгоняли с получением остатка, который очищали путем перекристаллизации из смеси хлороформ/гексан (об./об., 1:6) с получением 126 в виде твердого вещества белого цвета (110 г, 85%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 192,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,84-7,90 (м, 2H), 7,71-7,77 (м,

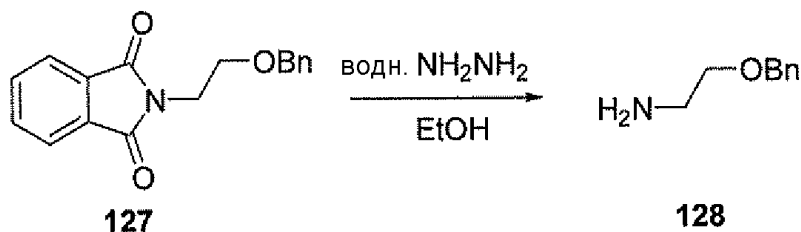
2H), 3,87-3,93 (м, 4H), 2,10 (шир., 1H).

Стадия 2



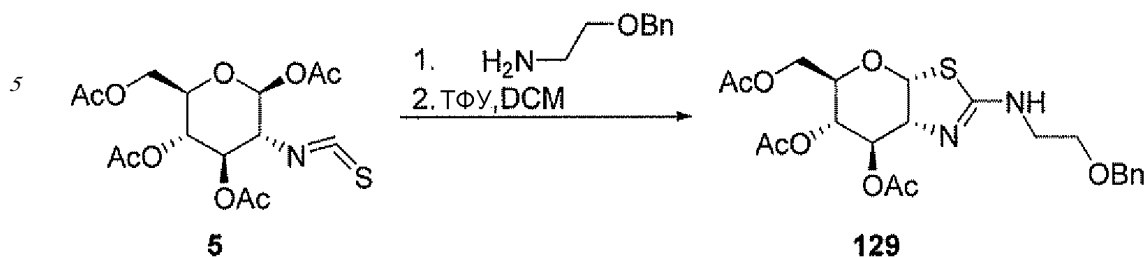
2-(2-(Бензилокси)этил)изоиндолин-1,3-дион (127): Раствор 126 (5 г, 26 ммоль) в ДМФ (50 мл) обрабатывали гидридом натрия (1,1 г, 32 ммоль, 70%-ный, диспергированный в минеральном масле) в течение 30 минут при комнатной температуре с последующим добавлением BnBr (6,7 г, 39 ммоль). Спустя еще 1 час реакцию гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 127 в виде твердого вещества белого цвета (4,8 г, 65%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 282,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,85-7,88 (м, 2H), 7,71-7,74 (м, 2H), 7,25-7,31 (м, 5H), 4,55 (с, 2H), 3,95 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J=6,0 Гц, 2H).

Стадия 3



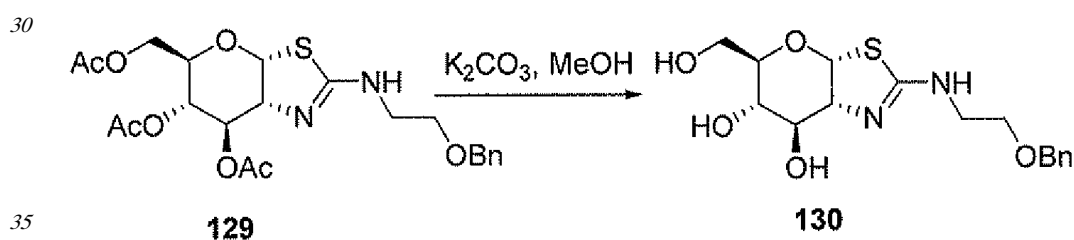
2-(Бензилокси)этанамин (128): Раствор 127 (10 г, 35 ммоль) в этаноле (200 мл) обрабатывали гидразином (84 г, 71 ммоль, 80%-ный в воде) при температуре кипения с обратным холодильником в течение 12 часов. После фильтрации фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-ного метанола в дихлорметане с получением 128 в виде масла светло-желтого цвета (4 г, 74%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 152,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,40 (м, 5H), 4,56 (с, 2H), 3,54 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,94 (т, J=5,1 Гц, 2H).

Стадия 4



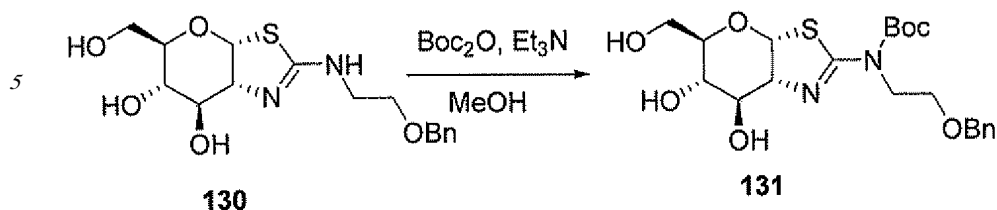
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Ацетоксиметил)-2-(2-(бензилокси)этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диил диацетат (129): В раствор (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-изотиоцианато-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триил триацетата (9,8 г, 25 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 128 (4 г, 26 ммоль) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 2 часов добавляли трифторуксусную кислоту (15,4 г, 159 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем гасили ледяной водой (200 мл) и нейтрализовали путем добавления NaHCO₃ (26 г, 318 ммоль). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 129 в виде сиропа белого цвета (9,8 г, 77%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 481,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,38 (м, 5H), 6,24 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,41-5,43 (м, 1H), 4,94-4,98 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,34-4,37 (м, 1H), 4,14-4,16 (м, 3H), 3,83-3,87 (м, 1H), 3,64 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,53 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Стадия 5



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-(Бензилокси)этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (130): Раствор 129 (4,5 г, 9,4 ммоль) в метаноле (40 мл) обрабатывали карбонатом калия (260 мг, 2 ммоль) в течение 3 часов при комнатной температуре, затем нейтрализовали путем добавления уксусной кислоты (0,5 мл). Легколетучие продукты отгоняли с получением остатка, который отверждали из этилацетат. Твердые продукты промывали этилацетатом (3×20 мл) с получением 130 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (2,58 г, 80%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 355,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7,27-7,37 (м, 5H), 6,17 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,34-4,37 (м, 1H), 4,03-4,07 (м, 1H), 3,88-3,91 (м, 1H), 3,58-3,67 (м, 2H), 3,31-3,55 (м, 5H).

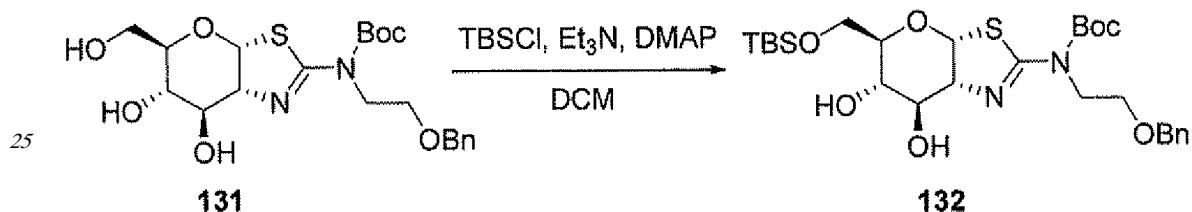
Стадия 6



10 трет-Бутил 2-(бензилокси)этил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (131): В раствор 130 в метаноле (30 мл) добавляли Boc_2O (3,1 г, 14 ммоль) и триэтиламин (1,9 г, 19 ммоль).

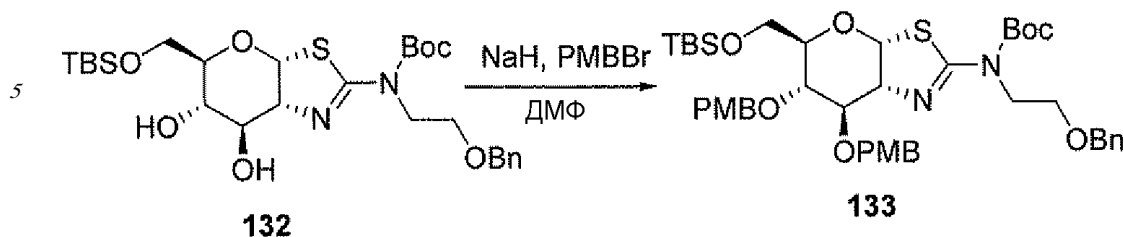
После перемешивания в течение 5 часов при комнатной температуре полученную смесь упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-5%-ного метанола в дихлорметане с получением 131 в виде
15 твердого вещества белого цвета (3,1 г, 73%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,28-7,39 (м, 5H), 6,18 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,34-4,37 (м, 1H), 4,03-4,07 (м, 1H), 3,89-3,93 (м, 1H), 3,59-3,67 (м, 2H), 3,32-3,57 (м, 5H), 1,58 (с, 9H).

Стадия 7



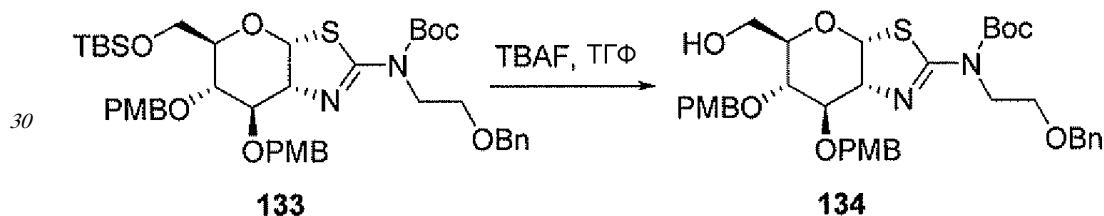
25 трет-Бутил 2-(бензилокси)этил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (132): Смесь 131 (2,8 г, 6,2 ммоль), DMAP (150 мг, 1,2 ммоль), триэтиламина (930 г, 9,2 моль) и трет-бутилхлордиметилсилана (1,1 г, 7,5 ммоль) в дихлорметане (40 мл) перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×40
30 мл), и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 1%-3%-ного метанола в дихлорметане с получением 132 в виде твердого
35 вещества белого цвета (2,6 г, 75%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,28-7,38 (м, 5H), 6,13 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,34-4,36 (м, 1H), 4,06-4,08 (м, 1H), 3,83-3,90 (м, 1H), 3,59-3,67 (м, 2H), 3,30-3,55 (м, 5H), 1,58 (с, 9H), 0,98 (с, 9H), 0,15 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).
40

Стадия 8



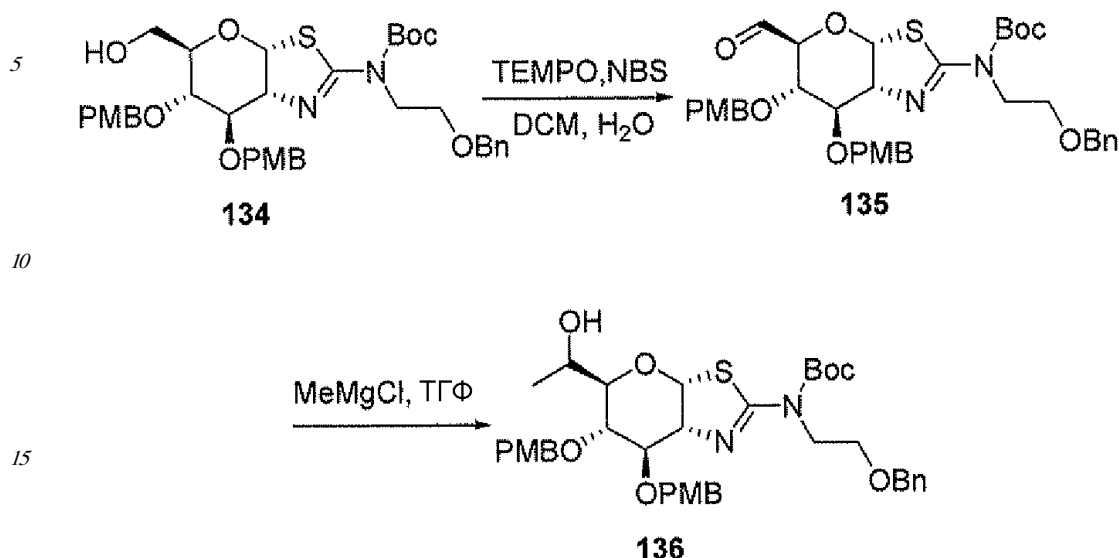
трет-Бутил 2-(бензилокси)этил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (133): Раствор 132 (12 г, 21 ммоль) в ДМФ (60 мл) обрабатывали гидридом натрия (2,9 г, 84 ммоль, 70%-ный, диспергированный в минеральном масле) в течение 30 минут при температуре 0°C с последующим добавлением PMBBBr (25 г, 126 ммоль). Спустя еще 1,5 часа при температуре 15°C реакцию гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 133 в виде масла светло-желтого цвета (8,5 г, 50%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 809,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,34 (м, 9H), 6,82-6,89 (м, 4H), 6,08 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,52-4,57 (м, 4H), 4,50 (с, 2H), 4,33-4,35 (м, 1H), 4,05-4,06 (м, 1H), 3,84-3,91 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,58-3,66 (м, 2H), 3,31-3,54 (м, 5H), 1,56 (с, 9H), 0,96 (с, 9H), 0,14 (с, 3H), 0,07 (с, 3H).

Стадия 9



трет-Бутил-2-(бензилокси)этил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (134): Раствор 133 (7,5 г, 9,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали TBAF (4,9 г, 18,6 ммоль) в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 3%-10%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 134 в виде сиропа светло-желтого цвета (5,8 г, 90%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 695,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,36 (м, 9H), 6,80-6,85 (м, 4H), 6,09 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,50-4,55 (м, 4H), 4,49 (с, 2H), 4,31-4,33 (м, 1H), 4,05-4,06 (м, 1H), 3,84-3,91 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,30-3,53 (м, 5H), 1,56 (с, 9H).

Стадия 10

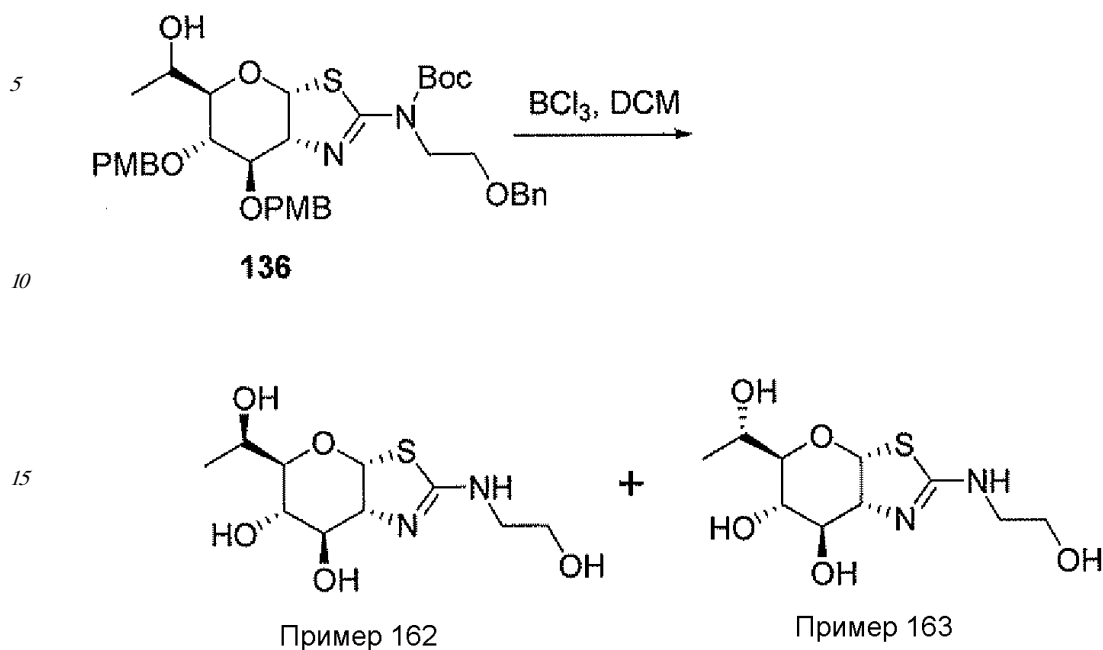


трет-Бутил 2-(бензилокси)этил{(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-6,7-бис(4-
 20 метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (136):
 В раствор 134 (1,5 г, 2,2 ммоль), KHCO_3 (970 мг, 9,7 ммоль), ТВАВ (70 мг, 0,2 ммоль),
 TEMPO (31 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и H_2O (10 мл) добавляли NBS (423
 мг, 2,4 ммоль) при температуре 0°C . После перемешивания в течение 30 минут при
 комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и водный слой
 25 экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили
 над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением сырого 135,
 который растворяли в ТГФ (20 мл). В раствор 135 в ТГФ при комнатной температуре
 добавляли MeMgBr (3 мл, 6 ммоль, 2М в ТГФ). Спустя 1 час реакционную смесь гасили
 насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×20
 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором
 (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Сырой
 остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 10%-20%-ного
 этилацетата в петролейном эфире с получением 136 (0,95 г, 63%, два эписмера,
 35 соотношение было равным 1:4, как определено с помощью ^1H ЯМР) в виде сиропа
 светло-желтого цвета. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 709,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15-7,38 (м,
 9H), 6,79-6,92 (м, 4H), 6,11 (м, 1H), 4,50-4,55 (м, 4H), 4,49 (с, 2H), 4,31-4,33 (м, 1H), 4,05-
 4,06 (м, 1H), 3,83-3,90 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,54-3,66 (м, 2H), 3,31-3,52 (м, 3H),
 3,11-3,15 (м, 1H) 1,54 (с, 9H), 1,12 (д, $J=1,8$ Гц, 3H).

40

45

Стадия 11



20

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-Гидроксиэтил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол: Раствор 136 (1 г, 1,5 ммоль) в дихлорметане (15 мл) обрабатывали BCl₃ (15 мл, 15 ммоль, 1М в дихлорметане) при температуре -78°C в течение 3 часов, и затем гасили путем добавления метанола (10 мл). Легколетучие продукты отгоняли с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH₄OH (2 мл). После упаривания при пониженном давлении сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-20%-ного метанола в дихлорметане с получением смеси вышеуказанных двух соединений. Разделение с помощью преп. ВЭЖХ в следующих условиях (Column, Sun fire prep. C18; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (т 10% до 45% за время 10); детектор, УФ 220 нм) давало пример 162 в виде твердого вещества белого цвета (35 мг, 8,3%, быстрее элюируемый изомер). (ES, m/z): [M+H]⁺ 279,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,25 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,16-4,17 (м, 1H), 3,97-3,99 (м, 2H), 3,55-3,59 (м, 3H), 3,51-3,52 (м, 1H), 3,28-3,29 (м, 2H), 1,08 (д, J=6,6 Гц, 1H); и пример 163 (200 мг, 47,7%, медленнее элюируемый изомер). (ES, m/z): [M+H]⁺ 279,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,24 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,15 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,97 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 3H), 3,21-3,30 (м, 3H), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 1H).

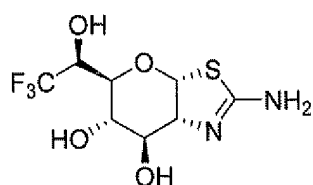
35

40

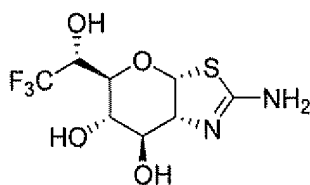
Примеры 164 и 165

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-Амино-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол:

45

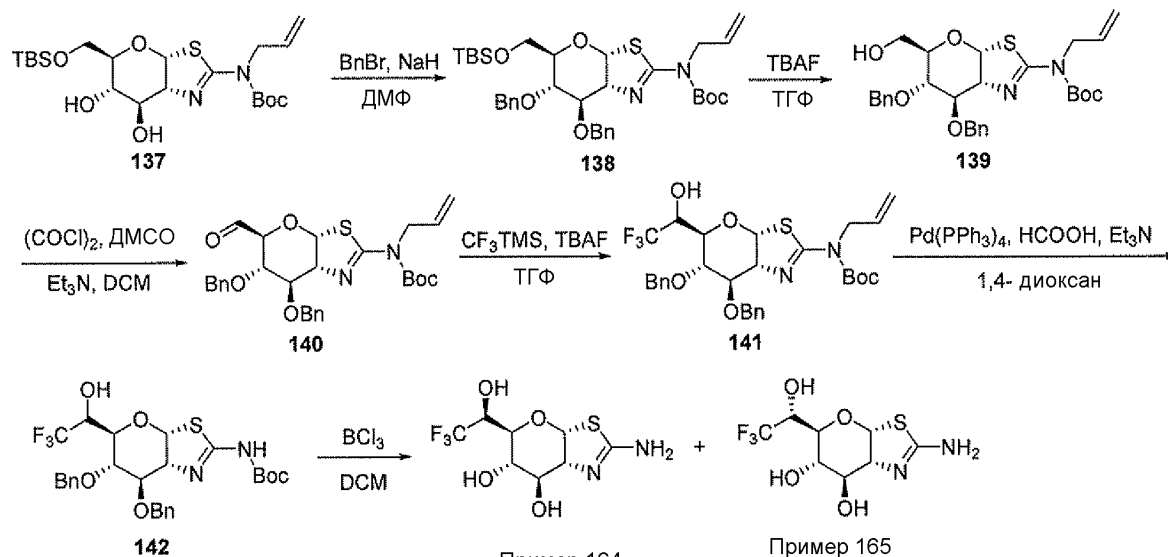


Пример 164

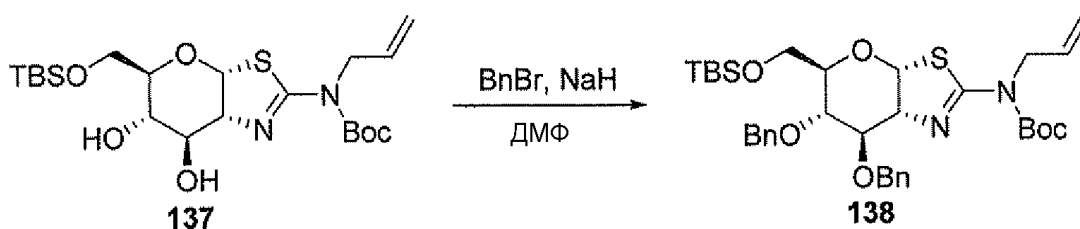


Пример 165

Схема XXVIII



Стадия 1



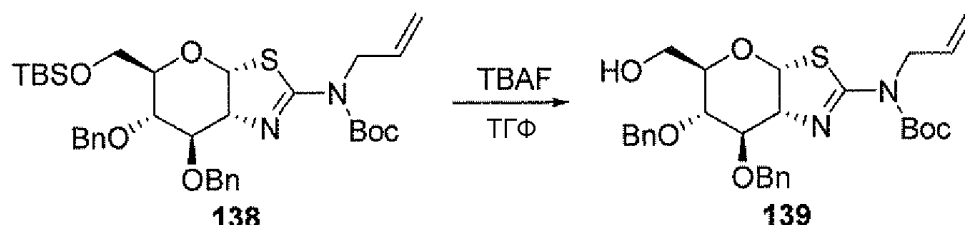
трет-Бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил) карбамат (138): В раствор трет-бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-6,7-дигидрокси-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата 137 (полученный способом, аналогичным соединению 17, пример 2, стадии 1-4, за исключением замены на аллиламин пропиламина на стадии 1) (9 г, 19 ммоль)) в ДМФ (80 мл) добавляли гидрид натрия (3,1 г, 92 ммоль, 70%-ный, диспергированный в минеральном масле) при температуре 0°C. Спустя еще 30 мин добавляли бензилбромид (5,2 мл, 48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при температуре 15°C, затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл).

Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50

мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 1%-5%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 138 в виде масла светло-желтого цвета (9,5 г, 77%).

(ES, m/z): $[M+H]^+$ 655,0; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,26 (м, 10H), 6,09 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,89-5,75 (м, 1H), 5,14-5,00 (м, 2H), 4,80-4,56 (м, 3H), 4,45-4,32 (м, 3H), 4,16 (т, J=4,1 Гц, 1H), 4,05-3,45 (м, 5H), 1,50 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2



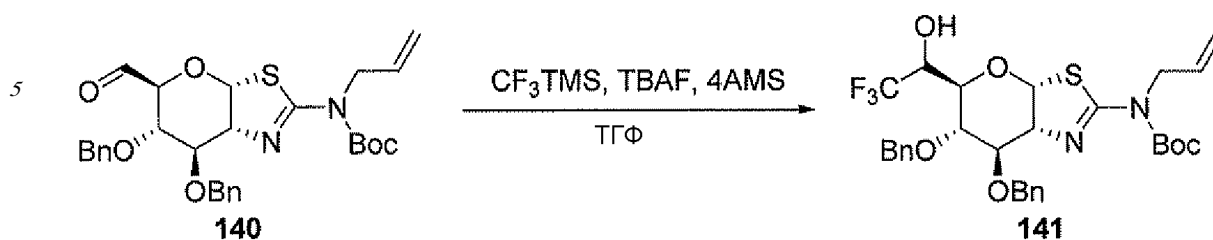
трет-Бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат (139): Раствор 138 (10 г, 15 ммоль) в ТГФ (50 мл) в течение 1,5 часов обрабатывали ТВАФ (8,5 г, 32 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 5%-10%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 139 в виде сиропа светло-желтого цвета (6 г, 73%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 541,0; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,24 (м, 10 H), 6,08 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,92-5,75 (м, 1H), 5,13-4,99 (м, 2H), 4,76-4,64 (м, 2H), 4,55 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,43-4,34 (м, 3H), 4,28-4,26 (м, 1H), 3,71-3,46 (м, 5H), 1,82 (т, J=6,5 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 3



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(бензилокси)-2-[метил(проп-2-ен-1-ил)амино]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбальдегид (140): Раствор ДМСО (4,1 г, 52 ммоль) в сухом дихлорметане (70 мл) обрабатывали $(\text{COCl})_2$ (4,9 г, 40 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут, с последующим медленным добавлением 139 (3 г, 6,6 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при температуре -30°C , затем вновь охлаждали до -78°C и добавляли триэтиламин (10 г, 90 ммоль). Спустя еще 30 минут при температуре -50°C полученную смесь гасили водой (50 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде сиропа светло-желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4



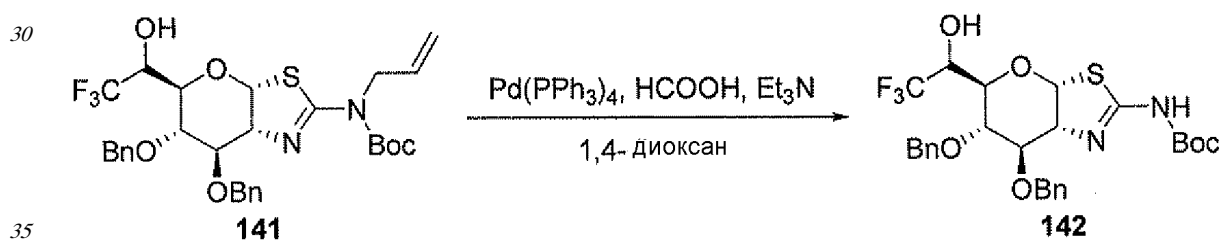
10 трет-Бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил) карбамат (141): Смесь TBAF (500 мг, 2 ммоль) и молекулярных сит 4Å (3 г) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре 0°C с последующим добавлением смеси сырого 140 и CF₃·TMS (3,7 г, 26 ммоль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивали в

15 течение 2,5 часов при комнатной температуре с последующим добавлением дополнительного количества TBAF (3 г, 11 ммоль). Спустя 1 час реакцию затем гасили добавлением воды (20 мл). Осуществляли фильтрацию, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток

20 очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 10%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде масла светло-желтого цвета (1,8 г, 53%, два изомера, соотношение составляет 1:1, определенное с помощью ¹H ЯМР). (ES, m/z): [M+H]⁺ 609,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,22 (м,

25 10H), 6,11-6,08 (м, 1H), 5,80-5,75 (м, 1H), 5,13-5,00 (м, 2H), 4,76-4,56 (м, 4H), 4,56-4,28 (м, 5H), 3,82-3,64 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 5



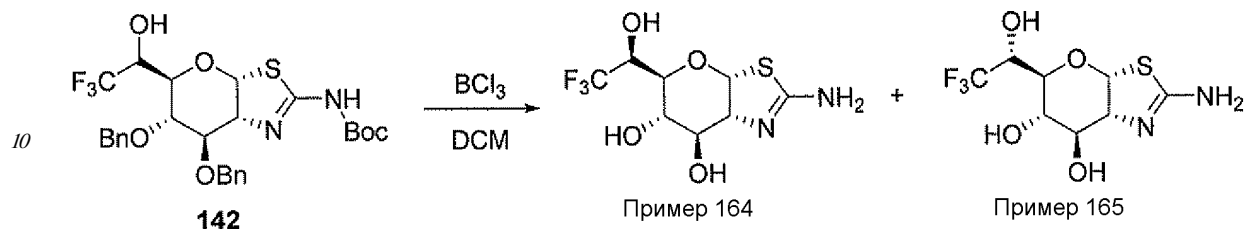
35 трет-Бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]карбамат (142): В раствор 141 (1,6 г, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при комнатной температуре добавляли Pd (PPh₃)₄ (760 мг, 0,6 ммоль), триэтиламин (664 мг, 6,5 ммоль) и муравьиную кислоту (242

40 мг, 5,2 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до температуры 60°C в течение 20 минут, и затем добавляли дополнительное количество муравьиной кислоты (605 мг, 26 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре 60°C удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в дихлорметане (50 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл). Водный слой

45 экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 20%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире

с получением 142 в виде бесцветного масла (1,1 г, 77%). (ES, m/z); [M+H 569,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34-7,23 (м, 10H), 6,17-6,13 (м, 1H), 4,62-4,46 (м, 2H), 4,43-4,00 (м, 4H), 3,91-3,73 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

5 Стадия 6



15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-Амино-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол: Раствор 142 (1 г, 1,7 ммоль) в дихлорметане (30 мл) обрабатывали BCl_3 (17 мл, 17 ммоль, 1М дихлорметан) при температуре -78°C в течение 4 часов. Реакцию гасили путем добавления метанола (10 мл). Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (2 мл). После упаривания

20 при пониженном давлении сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-20%-ного метанола в дихлорметане с получением смеси вышеуказанных двух соединений. Разделение с помощью преп. ВЭЖХ в следующих условиях (Column, Sun fire prep. C18; подвижная фаза, вода с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (от 10% до 45% за 10 мин); детектор, УФ 220 нм) давало (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол, пример 164, в виде твердого вещества светло-желтого цвета (49 мг, 20%, быстрее

25 элюируемый изомер); (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,0; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,25 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,29-4,26 (м, 2H), 4,07 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=8,4, 4,8 Гц, 1H); и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол в виде твердого вещества светло-желтого цвета (74 мг, 30%, медленнее элюируемый изомер); (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,0; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,32 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,31 (кв. J=7,6 Гц, 1H), 4,15 (т, J=6,0 Гц, 1H),

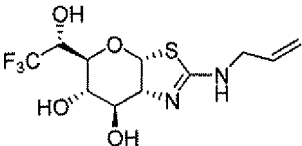
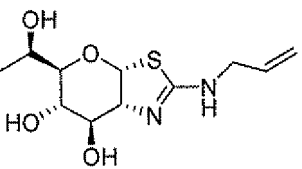
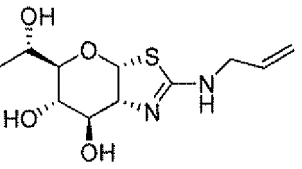
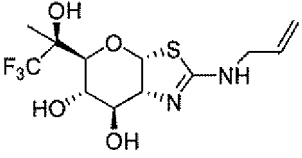
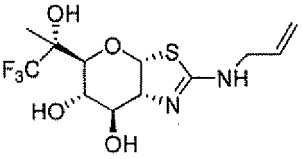
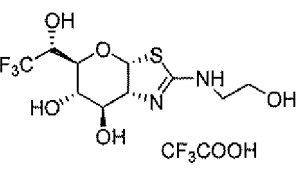
30 4,00 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,83-3,76 (м, 2H).

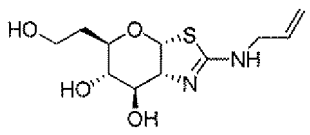
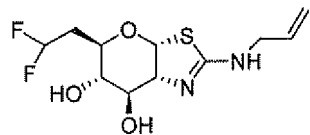
35 Следующие соединения, приведенные в таблице, были получены способами, по существу такими же, как описаны выше для предшествующих примеров.

40

Таблица			
Пример	Структура	Название	MH+
166		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	328,9

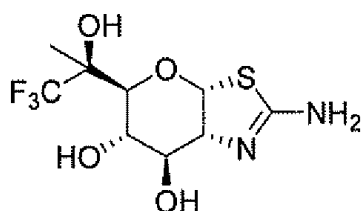
45

5	167		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	328,9
10	168		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	275,0
15				
20	169		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	275,0
25				
30	170		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	343,0
35	171		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	343,0
40				
45	172		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер согласно данным ВЭЖХ)	333,0

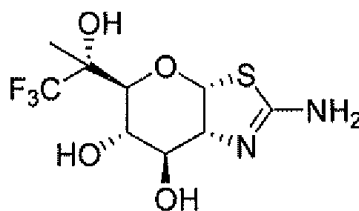
173		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол	275,0
174		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-(2,2-дифторэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2- <i>d</i>]тиазол-6,7-диол	295,0

Пример 175 и 176

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-Амино-5-[(2S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-*d*][1,3]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(2R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-*d*][1,3]тиазол-6,7-диол:

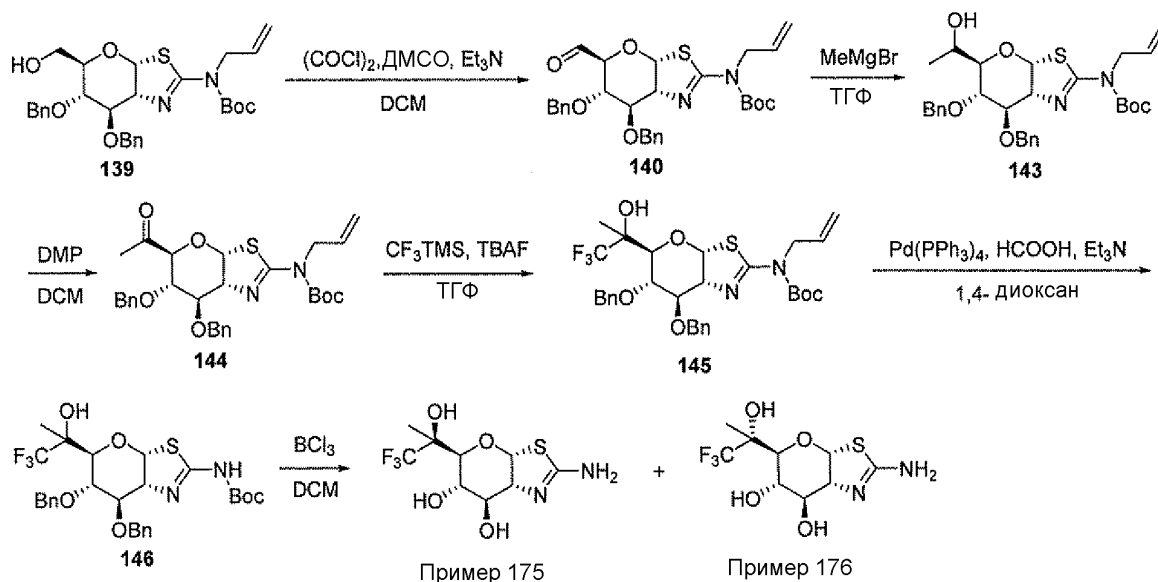


Пример 175

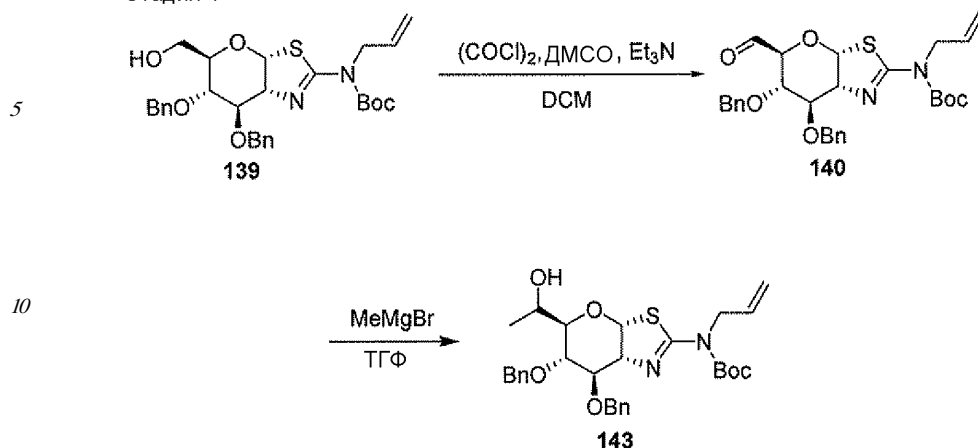


Пример 176

Схема XXIX



Стадия 1

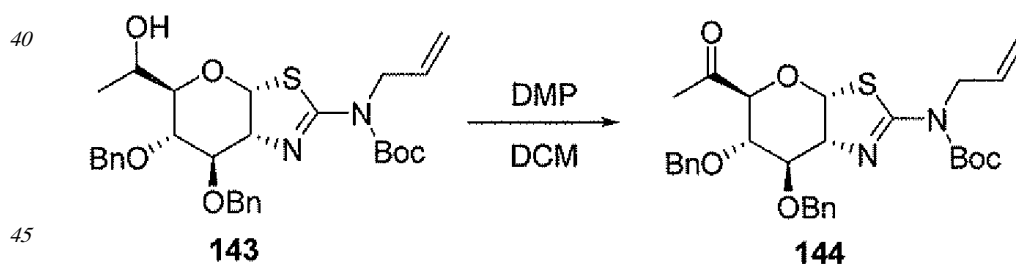


15 трет-Бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(1-гидроксиэтил)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат (143): Раствор ДМСО (9,2 г, 118 ммоль) в сухом дихлорметане (70 мл) при температуре -78°C обрабатывали (COCl)₂ (11,6 г, 92 ммоль) в течение 30 минут, с последующим медленным добавлением трет-бутил N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамата (8 г, 15 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при температуре -30°C, затем вновь охлаждали до -78°C и далее добавляли триэтиламин (20 г, 180 ммоль). Спустя еще 30 минут при температуре -50°C полученную смесь гасили водой (50 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением сырого 140 в виде сиропа светло-желтого цвета, который растворяли в безводном ТГФ (100 мл). Раствор обрабатывали бром(метил)магнием (20 мл, 40 ммоль, 2М в ТГФ) при температуре 0°C в течение ночи. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический 25 слой промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 10%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 143 в виде сиропа желтого цвета (7 г, 87%, два изомера, соотношение составляет 1:3,8, определенное с помощью ¹H ЯМР). (ES, m/z): [M+H]⁺ 555,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,38-7,25 (м, 10H), 6,13-6,11 (м, 1H), 5,82-5,70 (м, 1H), 5,99-4,96 (м, 2H), 4,76-4,56 (м, 2H), 4,54-4,27 (м, 6H), 4,13-3,73 (м, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,28-1,20 (м, 3H).

30

35

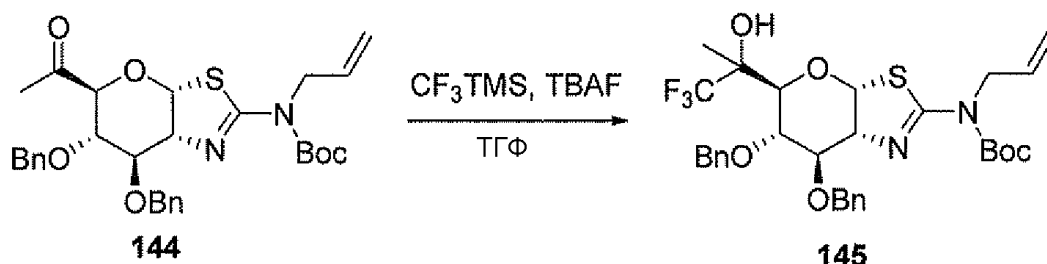
Стадия 2



трет-бутил N-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-ацетил-6,7-бис(бензилокси)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат (144): В раствор 143 (6 г, 11

ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли DMP (6,9 г, 16 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 5%-10%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 144 в виде сиропа желтого цвета (4 г, 67%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 553,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,34-7,19 (м, 10H), 6,10 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,85-5,76 (м, 1H), 5,10-4,94 (м, 2H), 4,69-4,25 (м, 7H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

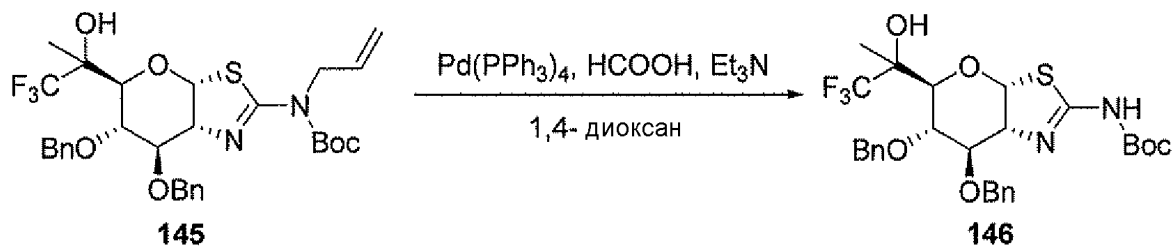
Стадия 3



трет-Бутил N-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]-N-(проп-2-ен-1-ил)карбамат (145): Смесь TBAF (1,1, 4,2 ммоль) и молекулярных сит 4 Å (4 г) в ТГФ (40 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре 0°C с последующим добавлением смеси 144 (4,6 г, 8,3 ммоль) и CF₃·TMS (5,9 г, 42 ммоль) в ТГФ (40 мл).

Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре с последующим добавлением дополнительного количества TBAF (6 г, 22 ммоль). Через 1 час реакцию затем гасили добавлением воды (80 мл). Осуществляли фильтрацию, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 6%-12%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде сиропа коричневого цвета (3,5 г, 68%, два изомера, соотношение составляет 1:1, как определено с помощью ¹H ЯМР). (ES, m/z) [M+H]⁺ 623,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,37-7,23 (м, 10H), 6,13-6,07 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,05-4,92 (м, 2H), 4,74-4,67 (м, 2H), 4,47-4,25 (м, 7H), 3,93-3,88 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,28-1,23 (м, 3H).

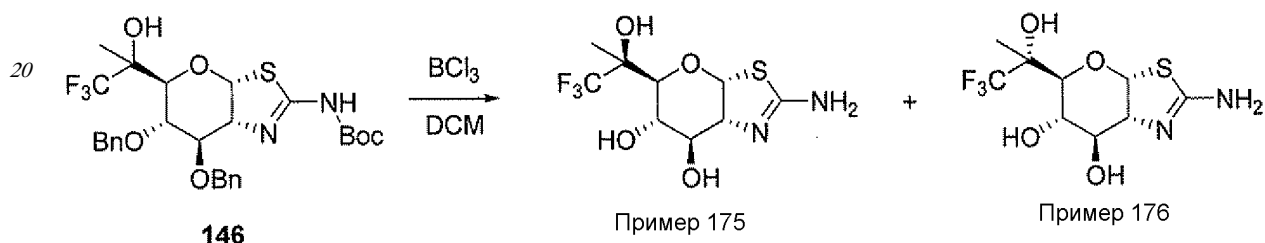
Стадия 4



трет-Бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-

гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-илкарбамат (146): В раствор 145 (1,7 г, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при комнатной температуре добавляли Pd(PPh₃)₄ (643 мг, 0,5 ммоль), муравьиную кислоту (260 мг, 5,6 ммоль) и триэтиламин (702 мг, 7,0 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до температуры 60°C в течение 20 минут, и затем добавляли дополнительное количество муравьиной кислоты (1,3 г, 28 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре 60°C удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в дихлорметане (50 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 15%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде сиропа оранжевого цвета (1,4 г, 86%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 583,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,71-7,23 (м, 10H), 6,20-6,14 (м, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 4,63-4,38 (м, 3H), 4,21-4,10 (м, 1H), 3,93-3,92 (м, 1H), 3,79-3,66 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,38-1,08 (м, 3H).

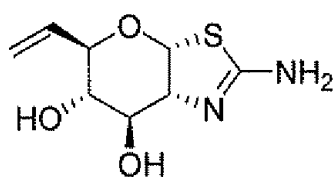
Стадия 5



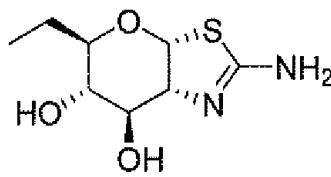
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-Амино-5-[(2S)-1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3аН,5Н,6Н,7Н,7аН-пирано[3,2-*d*][1,3]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(2R)трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3аН,5Н,6Н,7Н,7аН-пирано[3,2-*d*][1,3]тиазол-6,7-диол: Раствор 146 (0,9 г, 1,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при температуре -78°C обрабатывали BCl₃ (15 мл, 15 ммоль, 1М дихлорметан) в течение 4 часов. Реакцию гасили путем добавления метанола (10 мл). Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH₄OH (2 мл). После упаривания при пониженном давлении сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали с помощью 5%-20%-ного метанола в дихлорметане с получением смеси вышеуказанных двух соединений. Разделение с помощью преп. ВЭЖХ в следующих условиях (Column, Sun fire prep. C18; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (от 15% до 30% за 20 мин); детектор, УФ 220 нм) давало (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(2S)-1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-[3,2-*d*][1,3]тиазол-6,7-диол в виде твердого вещества белого цвета (35,2 мг, 8%, быстрее элюируемый изомер). (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 303,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 6,27 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H); и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(2R)-1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3аН,5Н,6Н,7Н,7аН-пирано[3,2-*d*][1,3]тиазол-6,7-диол в виде твердого вещества белого цвета (35,1 мг, 8%, медленнее элюируемый изомер). (ES, *m/z*) [M+H]⁺: 303,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 6,27 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,38-4,35 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H).

Примеры 177 и 178

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Амино-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-амино-5-этил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

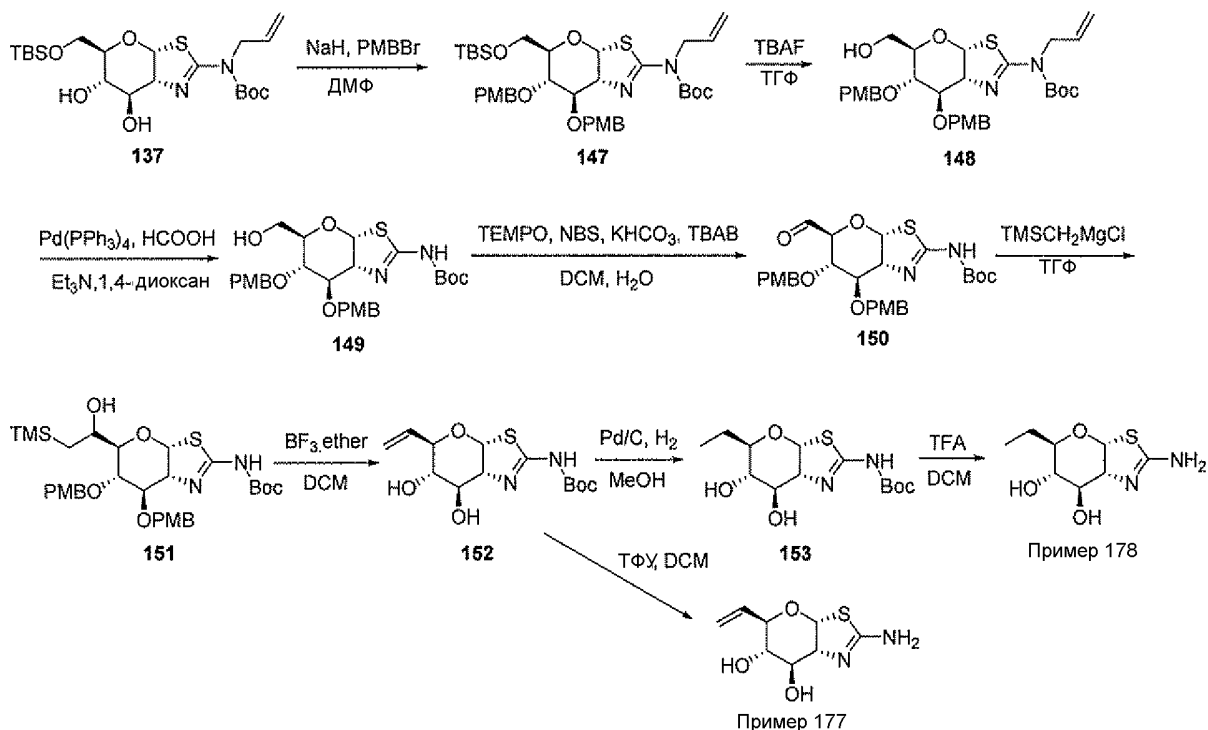


Пример 177

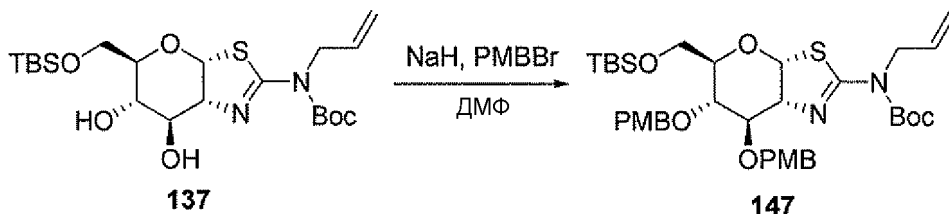


Пример 178

Схема XXX



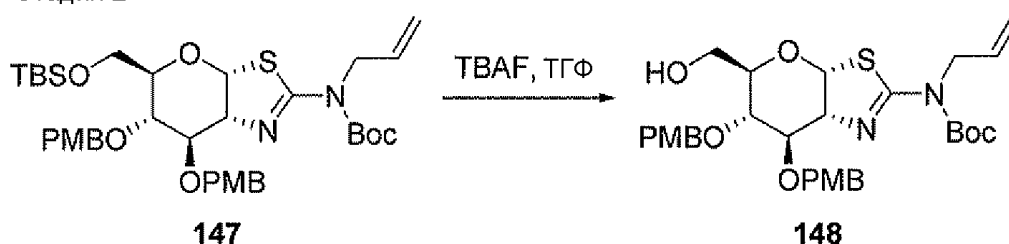
Стадия 1



трет-Бутил аллил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (147): Раствор трет-бутил аллил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамата 137 (получен способом, аналогичным для соединения 17, пример 2, стадии 1-4, за

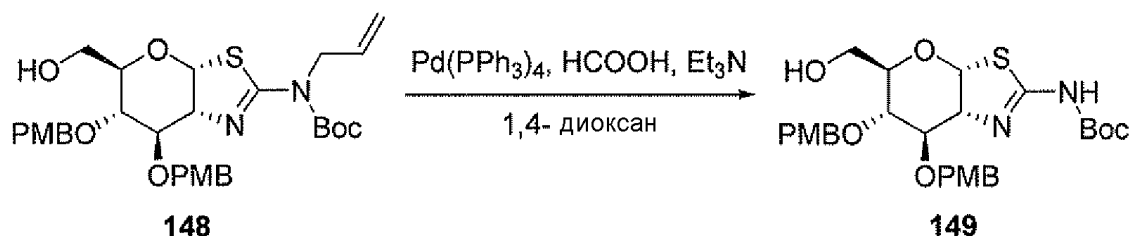
исключением замещения аллиламина на пропиламин на стадии 1) (20 г, 42 ммоль) в ДМФ (300 мл) в течение 30 минут обрабатывали гидридом натрия (5,8 г, 168 ммоль, 70%-ный диспергированный в минеральном масле) при температуре 0°C с последующим добавлением PMBBBr (34 г, 168 ммоль). Спустя еще 1,5 часа при температуре 15°C реакцию гасили водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 5%-20%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде масла светло-желтого цвета (16 г, 53%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 715,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 4H), 6,10 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,80-5,95 (м, 1H), 5,21-5,03 (м, 2H), 4,71-4,66 (м, 3H), 4,53-4,44 (м, 2H), 4,43-4,34 (м, 3H), 4,15 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,78-3,74 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 0,09 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадия 2



трет-Бутил аллил((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)карбамат (148): Раствор 147 (15 г, 21 ммоль) в ТГФ (100 мл) обрабатывали TBAF (8,4 г, 32 ммоль) в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 10%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 148 в виде сиропа светло-желтого цвета (11,3 г, 90%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 601,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,21-7,19 (м, 2H), 6,91-6,82 (м, 4H), 6,09 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,92-5,80 (м, 1H), 5,19-5,00 (м, 2H), 4,70-4,58 (м, 2H), 4,55-4,36 (м, 4H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,64-3,52 (м, 2H), 1,56 (с, 9H).

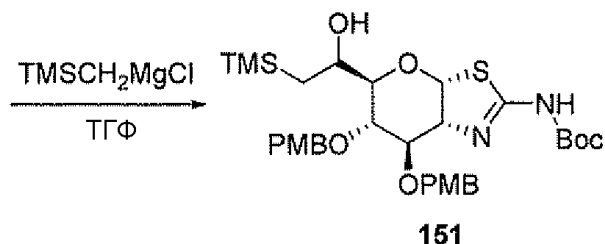
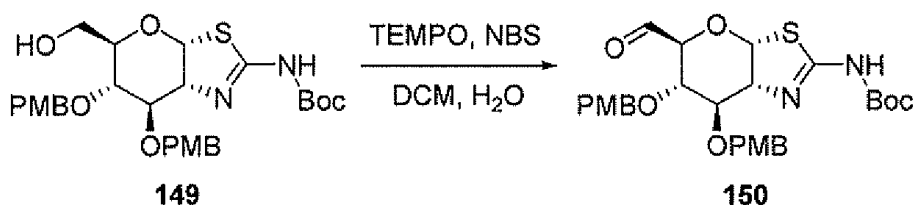
Стадия 3



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-илкарбамат (149): В раствор 148 (10,5 г, 18 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(PPh₃)₄ (4,2 г, 3,6 ммоль), Et₃N (4,6 г, 45 ммоль) и муравьиную кислоту (4,9 г, 107 ммоль) при комнатной

температуре. Через 20 минут при температуре 60°C добавляли дополнительное количество муравьиной кислоты (24,5 г, 535 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение еще 3 часов. Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в дихлорметане (100 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 10%-50%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде сиропа белого цвета (6,4 г, 65%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,23 (м, 4H), 6,92-6,87 (м, 4H), 6,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,56-4,52 (м, 3H), 4,36-4,32 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,76-3,51 (м, 3H), 1,54 (с, 9H).

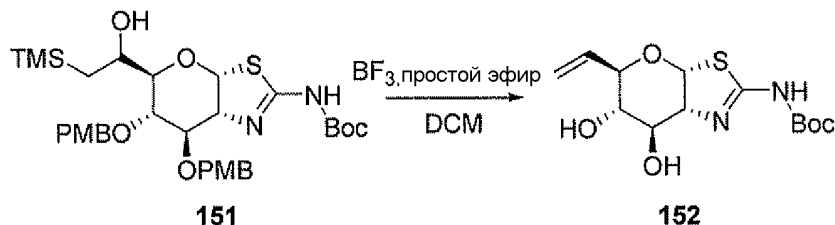
Стадия 4



трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидрокси-2-(триметилсилил)этил)-6,7-бис(4-метоксibenзилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-илкарбамат (51): В смесь 3 (2 г, 3,6 ммоль), KHCO_3 (1,6 г, 16 ммоль), ТВАВ (105 мг, 0,4 ммоль), TEMPO (62 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и H_2O (10 мл) добавляли NBS (695 мг, 3,9 ммоль) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением сырого альдегида 150, который растворяли в ТГФ (20 мл). Раствор обрабатывали ((триметилсилил)метил)магнийхлоридом (7,2 мл, 7,2 ммоль, 1М в эфире). Спустя 2 часа при температуре 10°C реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 5%-30%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 151 в виде сиропа светло-желтого цвета (1,1 г, 48%, два эписмера, соотношение равно 1:3, как определено с

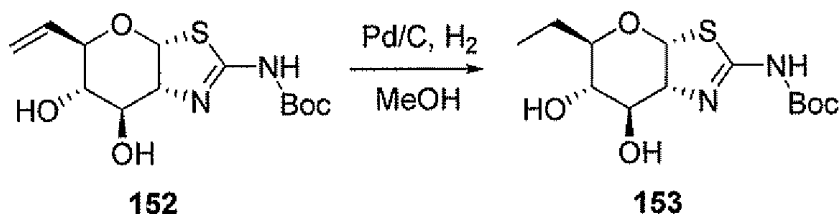
помощью ^1H ЯМР). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 647,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,19 (м, 4H), 6,93-6,85 (м, 4H), 6,23-6,19 (м, 1H), 4,62-4,50 (м, 4H), 4,47-4,43 (м, 3H), 3,85-3,83 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,25-3,21 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 0,89-0,87 (м, 1H), 0,74-0,72 (м, 1H), 0,05 (с, 3H), 0,04 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

Стадия 5



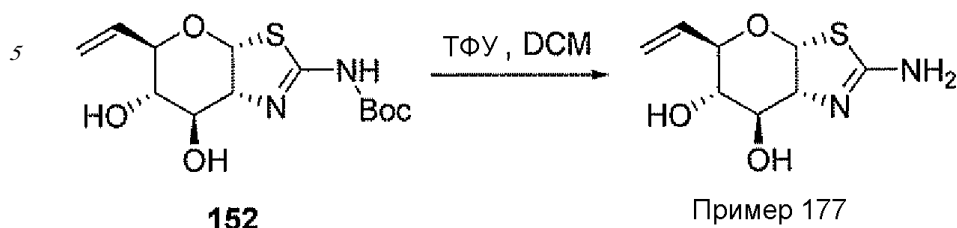
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-2-илкарбамат (6): Раствор 151 (900 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали BF_3 (0,1 мл, 0,1 ммоль, 1М в эфире) в течение 20 минут при температуре 10°C . Удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в дихлорметане (20 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (5×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 1%-10%-ного метанола в дихлорметане с получением 152 в виде сиропа светло-желтого цвета (240 мг, 55%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,11 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,77-5,63 (м, 1H), 5,24-5,16 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 1H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 6



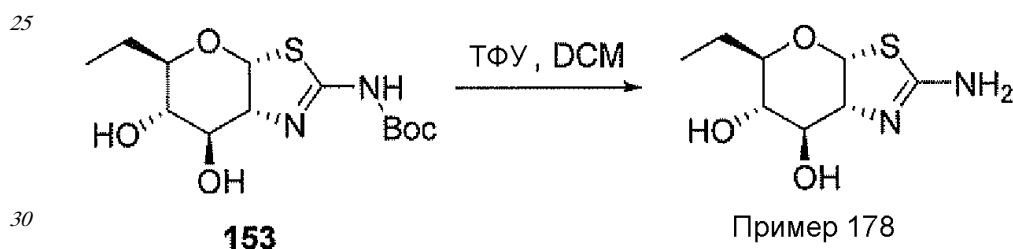
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-2-илкарбамат (7): Смесь 152 (160 мг, 0,5 ммоль) и Pd/C (16 мг, 10% масс./масс.) в метаноле (20 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм). После фильтрации удаление растворителей приводило к остатку, который очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 2%-10%-ного метанола в дихлорметане с получением 153 в виде сиропа белого цвета (130 мг, 81%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,07 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,40 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,65-3,59 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,62-1,45 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 0,84 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Стадия 7



(3aR,5R,6S,7aR)-2-Амино-5-винил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол: В раствор 152 (65 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Через 2 часа выдерживания при комнатной температуре удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в метаноле (3 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (1 мл). После упаривания при пониженном давлении сырой продукт очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 5%-30%-ного метанола в дихлорметане с получением (3aR,5R,6S,7aR)-2-амино-5-винил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, 68%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,24 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,87-5,75 (м, 1H), 5,35-5,26 (м, 2H), 4,07 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,50-3,24 (м, 1H).

Стадия 8



(3aR,5R,6S,7aR)-2-Амино-5-этил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол: В раствор 153 (70 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Через 2 часа выдерживания при комнатной температуре удаление легколетучих продуктов давало остаток, который растворяли в метаноле (3 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (1 мл). После упаривания при пониженном давлении сырой продукт очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 5%-30%-ного метанола в дихлорметане с получением (3aR,5R,6S,7aR)-2-амино-5-этил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола в виде твердого вещества белого цвета (33 мг, 69%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,18 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,08 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,89 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,42-3,34 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 1H), 1,45-1,35 (м, 1H), 0,81 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Примеры 179 и 180

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((R)-1-фторэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол:

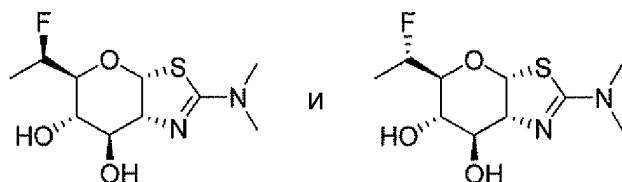
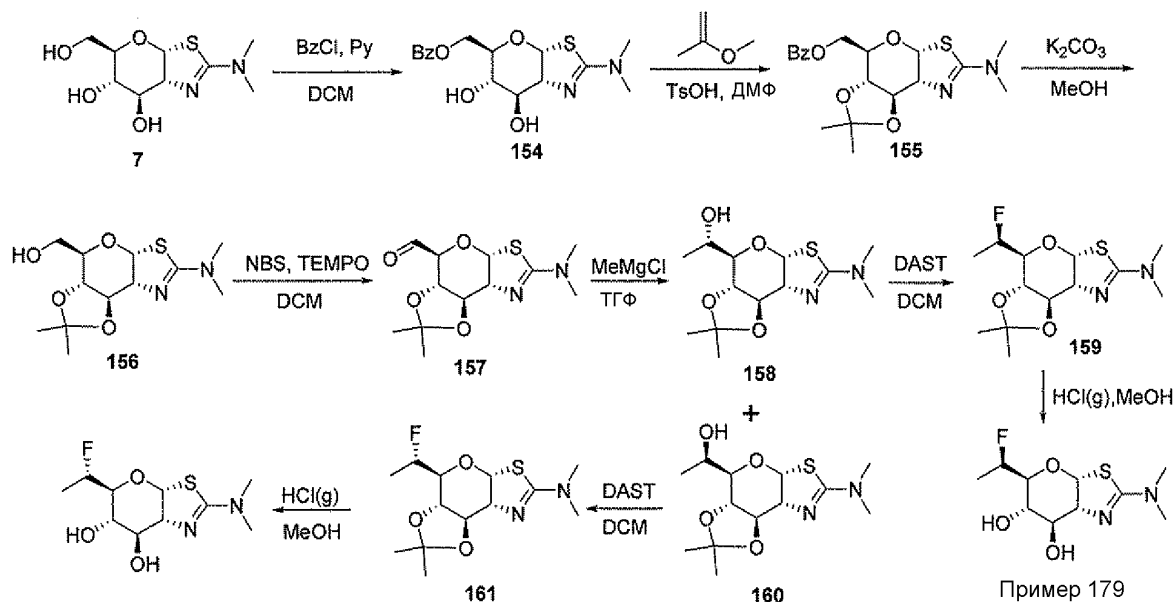
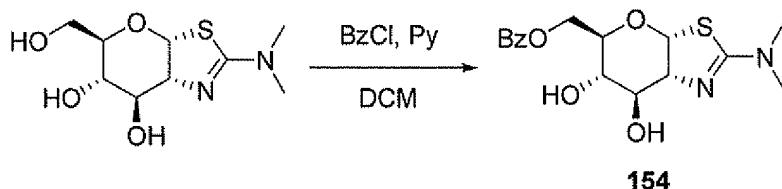


Схема XXXI

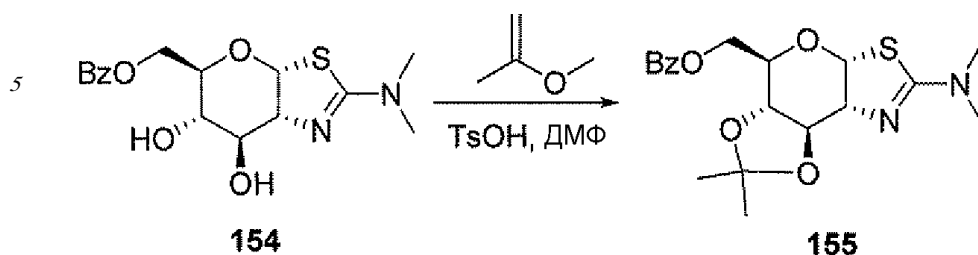


Стадия 1



((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-5-ил)метил бензоат (154): В раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (5 г, 20 ммоль) в пиридине (150 мл) в течение 10 минут добавляли раствор бензоилхлорида (3,4 г, 24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре 0°C и затем перемешивали в течение 5 часов при температуре 0°C на бане лед/соль. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 2%-5%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества не совсем белого цвета (4,5 г, 63%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 353,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,07-8,01 (м, 2H), 7,99-7,40 (м, 3H), 6,43 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,88-4,85 (м, 1H), 4,63-4,45 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,99-3,93 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,06 (с, 6H).

Стадия 2

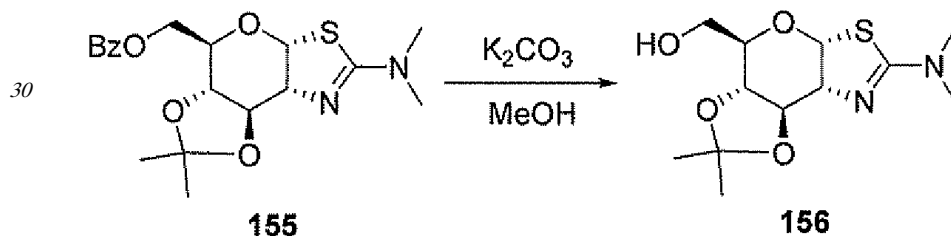


10 [(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(Диметиламино)-11,11-диметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-8-ил]метил бензоат (155): В раствор 154 (3,0 г, 8,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) последовательно добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (3,2 г, 17 ммоль) и 2-метоксипроп-1-ен (6,1 г, 85 ммоль). Полученный раствор

15 перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл), который затем экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали путем флэш-

20 хроматографии на колонке с помощью 1%-10%-ного этилацетата в петролейном эфире с получением 155 в виде твердого вещества не совсем белого цвета (1,6 г, 48%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 393,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08-8,05 (м, 2H), 7,63-7,45 (м, 3H), 6,32-6,30 (м, 1H), 4,60-4,52 (м, 2H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,10 (с, 6H), 1,50 (с, 6H).

Стадия 3

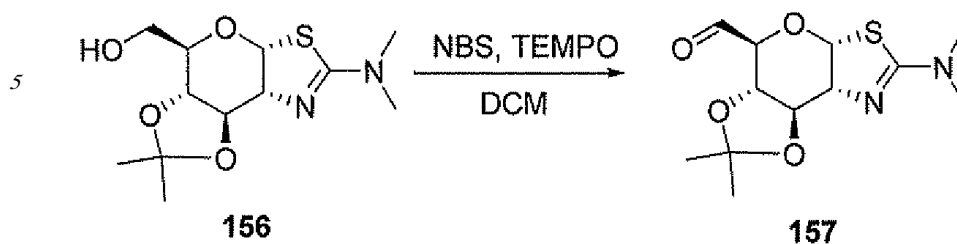


35 [(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(Диметиламино)-11,11-диметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-8-ил]метанол (156): В раствор 155 (4,0 г, 10 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли карбонат калия (704 мг, 5,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, реакцию гасили добавлением воды (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл).

40 Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 1%-5%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества

45 белого цвета (2,6 г, 88%). (ES, m/z) [[M+H]⁺ 289,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 1,46 (с, 6H).

Стадия 4

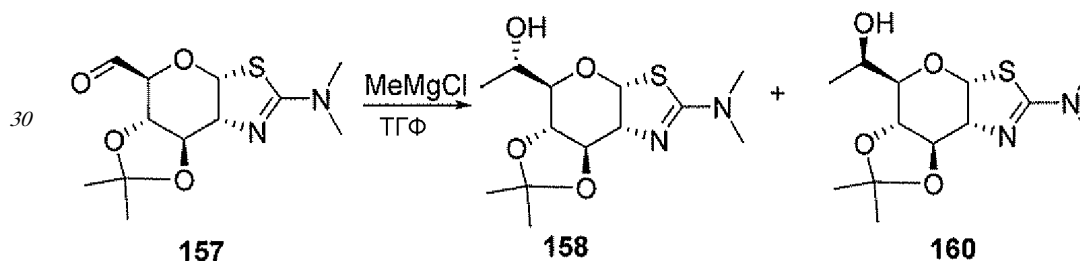


10

(1R,2R,6R,8S,9S)-4-(Диметиламино)-11,11-диметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло [7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-8-карбальдегид (157): В раствор 156 (500 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидиноокси (13 мг, 0,08 ммоль), тетрабутиламмоний бромид (27 мг, 0,08 ммоль), бикарбонат калия (788 мг, 7,9 ммоль) и N-бромсукцинимид (342 мг, 1,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора сульфита натрия (10 мл), который затем экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 10%-ного этилацетата в дихлорметане с получением 157 в виде твердого вещества не совсем белого цвета (300 мг, 54%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 287,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,82 (с, 1H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 1,46 (с, 6H).

25

Стадия 5

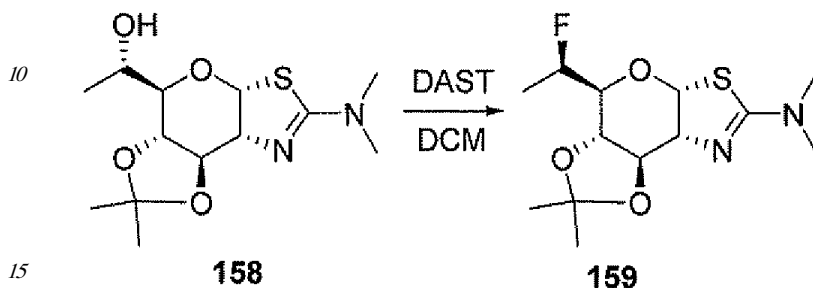


35 (1S)-1-[(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(Диметиламино)-11,11-диметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-8-ил]этан-1-ол (5) и (1R)-1-[(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(диметиламино)-11,11-диметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-8-ил]этан-1-ол (159): В перемешиваемый раствор 157 (1,0 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли MeMgCl (4,6 мл, 4,6 ммоль, 1М раствор в ТГФ) при температуре 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, реакцию гасили добавлением 10%-ного водного раствора NH₄Cl (10 мл), который затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (Chiralpak IC(SFC)2*25 см, 5 мкм Chiral-P(IC)002S09IC00J-MI001, 220 нм, подвижная фаза: этанол/гексан=1/1, пробег 14 минут) с получением 158 в виде твердого вещества не совсем белого цвета (230 мг, 23%, медленнее элюируемый изомер). (ES, m/z): [M+H]⁺ 303,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,16 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,33-

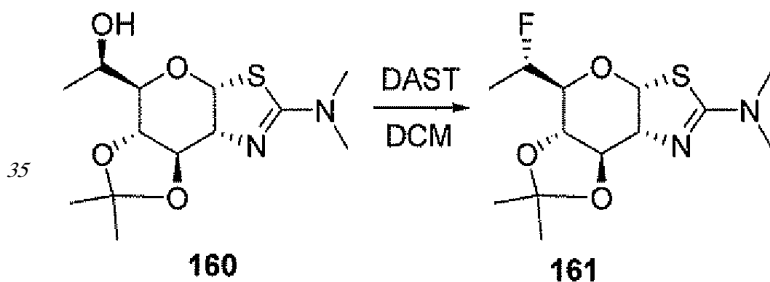
45

4,28 (м, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,38 (с, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,28 (д, J=3,6 Гц, 3H); и 160 в виде твердого вещества не совсем белого цвета (270 мг, 30%, быстрее элюируемый изомер). (ES, m/z) [M+H]⁺ 303,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,32 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,88-3,73 (м, 2H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,31 (с, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,30-1,22 (м, 3H).

Стадия 6

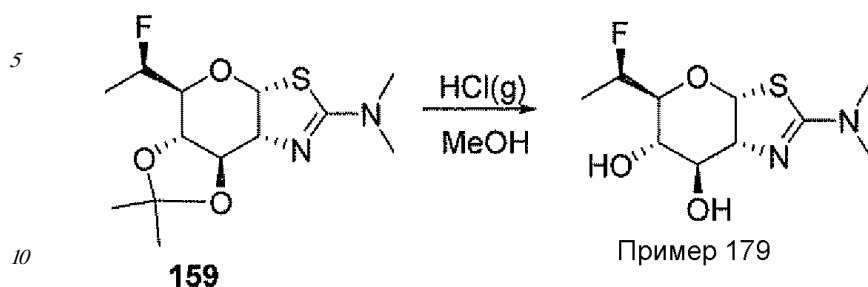


(1R,2R,6R,8S,9S)-8-[(1R)-1-Фторэтил]-N,N,11,11-тетраметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-4-амин (159): Раствор 158 (230 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали DAST (0,6 мл, 5,0 ммоль) в течение 1 часа при температуре -20°C и еще 1 час при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), который затем экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 1%-5%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (160 мг, 34%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 305,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,16 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,04-4,85 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 3H), 3,03 (с, 6H), 1,49 (с, 6H), 1,41 (дд, J=6,6 Гц, 24,3 Гц, 3H).



(1R,2R,6R,8S,9S)-8-[(1S)-1-Фторэтил]-N,N,11,11-тетраметил-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0{2,6}]додец-3-ен-4-амин (161): Используя тот же способ, что и на стадии 6, 160 преобразовывали в указанное в заголовке соединение. Соединение 161 (10 мг, 30%) получали в виде твердого вещества белого цвета. (ES, m/z): [M+H]⁺ 305,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,42 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,95-4,76 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,15 (с, 6H), 1,49 (с, 6H), 1,43-1,41 (м, 3H).

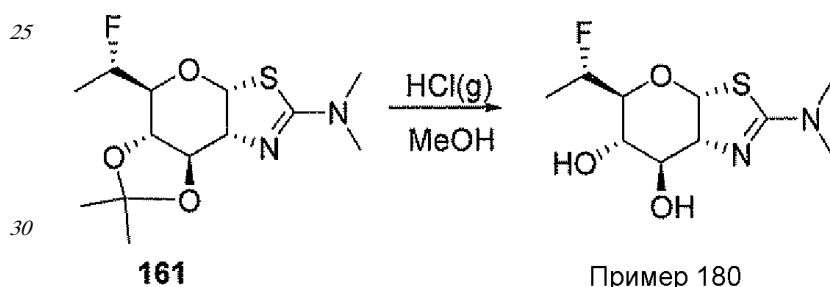
Стадия 7



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((R)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол: Раствор 159 (150 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (10 мл) в течение 1 часа обрабатывали концентрированной водной HCl (1 мл) при комнатной температуре, затем полученный раствор упаривали в вакууме с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH₄OH (1 мл). После удаления всего растворителя остаток очищали путем флэш-хроматографии на колонке с помощью 10%-ного метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (50,1 мг, 38%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 265,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,23 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,97-4,70 (м, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 4,02-3,99 (м, 1H), 3,67-3,62 (м, 2H), 2,91 (с, 6H), 1,26 (дд, J=6,6 Гц, 26,1 Гц, 3H).

15

20

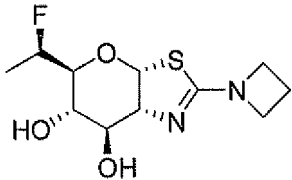
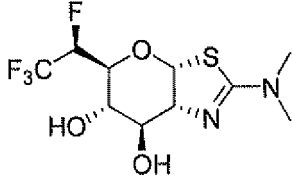
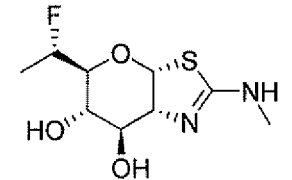
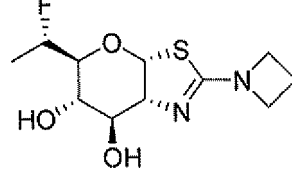
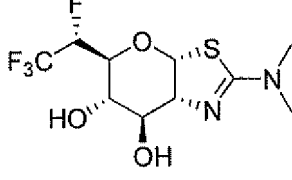
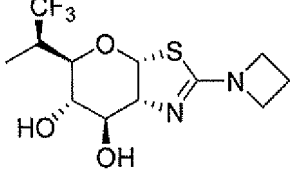


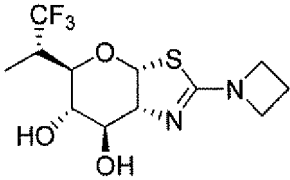
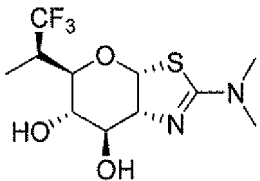
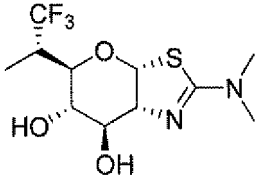
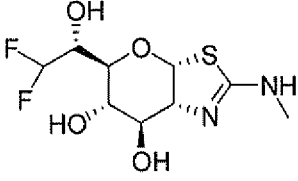
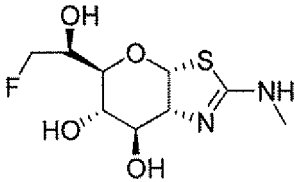
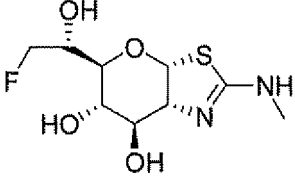
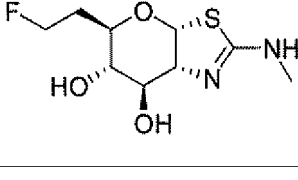
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол пример 180. Соединение 161 преобразовывали в указанное в заголовке соединение, используя тот же способ, что описан выше на стадии 7. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, 23%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 265,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,22 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,96-4,73 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,69-3,65 (м, 1H), 3,46-3,33 (м, 1H), 2,90 (с, 6H), 1,26 (дд, J=6,6 Гц, 26,1 Гц, 3H).

35

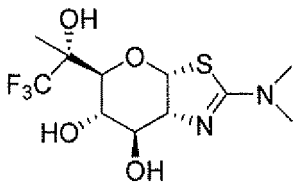
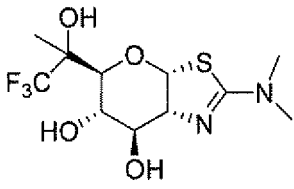
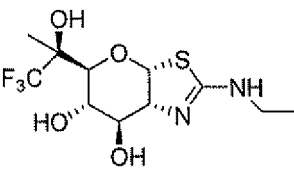
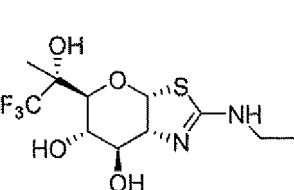
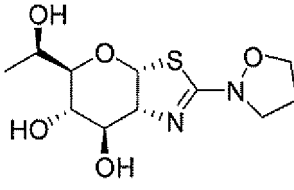
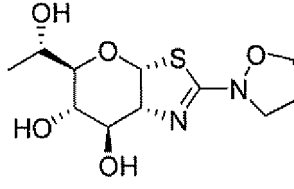
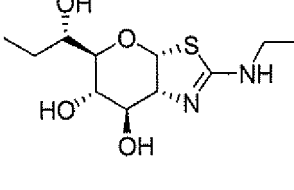
40

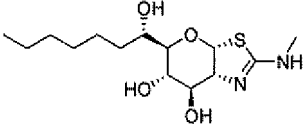
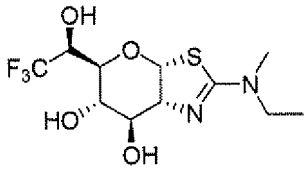
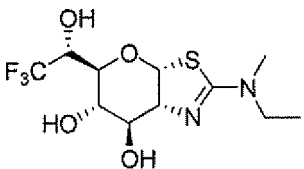
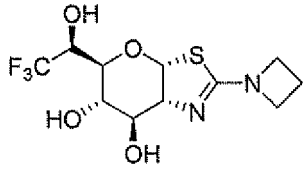
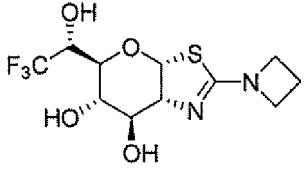
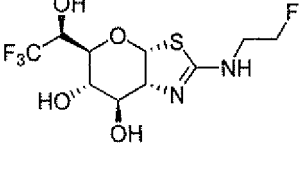
Пример	Структура	Название	MH+
45	181	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-фторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	251,0

5	182		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	276,9
10	183		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,2,2,2-тетрафторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	318,9
15	184		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-фторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	251,0
20	185		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	276,9
30	186		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,2,2,2-тетрафторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	318,9
35	187		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	327,1
40				

5	188		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	327,1
10	189		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	314,9
15	190		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	314,9
20	191		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	285,0
25	192		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	267,0
30	193		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	267,0
35	194		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-фторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	251,0
40				
45				

5	195		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-дифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	269,0
10	196		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	287,0
15	197		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	301,0
20	198		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(пропиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	315,0
25	199		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	343,0
30	200		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	343,0
35	201		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	330,9
40				
45				

5	202		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	331,0
10	203		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (соотношение двух эпимеров 1:1)	330,9
15	204		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	331,0
20	205		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	331,0
25	206		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(изоксазолидин-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	291,0
30	207		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(изоксазолидин-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	291,0
35	208		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	277,1
40				
45				

5	209		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипептил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	319,0
10	210		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	331,0
15	211		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	330,9
20	212		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	329,0
25	213		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	329,0
30	214		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-фторэтиламино)-5-(R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	335,0
35				
40				
45				

215		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-фторэтиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	335,0
216		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	384,9
217		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (быстрее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	301,2
218		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (медленнее элюируемый изомер, согласно данным ВЭЖХ)	301,2

Биологическая активность

Анализ на определение значений K_i по ингибированию активности Q-GlcNAcase

Экспериментальная методика для кинетического анализа

Ферментативные реакции проводят в реакционной смеси, содержащей 50 мМ NaH_2PO_4 , 100 мМ NaCl и 0,1% BSA (pH 7,0), с использованием 2 мМ 4-метилумбелиферил N-ацетил- β -D-глюкозаминид дигидрата (Sigma M2133), растворенного в ddH_2O в качестве субстрата. Количество очищенного фермента O-GlcNAcase человека, используемого в реакции, равно 0,7 нМ. Перед началом реакции к ферменту добавляют испытуемое соединение в различных концентрациях. Реакцию осуществляют при комнатной температуре на 96-луночном планшете, и ее инициируют путем добавления субстрата. Получение флуоресцентного продукта измеряется каждые 60 секунд в течение 45 мин с помощью планшета-ридера Tecan Infinite M200 с возбуждением при 355 нм и излучением, регистрируемым при 460 нм, с помощью 4-метилумбелиферила (Sigma M1381), используемого для получения стандартной кривой. Для каждой концентрации исследуемого соединения определяют угол наклона получения продукта и строят график с использованием стандартной кривой алгоритмов сигмоидальных кривых доза-ответ. Определяют соответствие данных значениям четырех параметров логистической кривой. Значения K_i определяют с помощью уравнения Ченга-Прусса; K_m O-GlcNAcase для субстрата составляет 0,2 мМ.

Примеры 1-218 были исследованы с помощью вышеуказанного анализа и показали значение K_i по ингибированию O-GlcNAcase в области 0,1 нМ-10 мкМ.

Анализ на определение значений K_i по ингибированию активности β -гексозаминидазы

Экспериментальная методика для кинетического анализа

Ферментативные реакции проводят в реакционной смеси, содержащей 50 мМ NaH_2PO_4 , 100 мМ NaCl и 0,1% BSA (pH 7,0), с использованием 2 мМ 4-метилумбелиферил N-ацетил- β -D-глюкозаминид дигидрата (Sigma M2133), растворенного в ddH_2O в качестве субстрата. Количество очищенного фермента β -гексозаминидазы человека, используемого в реакции, равно 24 нМ. Перед началом реакции к ферменту добавляют испытываемое соединение в различных концентрациях. Реакцию осуществляют при комнатной температуре на 96-луночном планшете, и ее иницируют путем добавления субстрата. Получение флуоресцентного продукта измеряется каждые 60 секунд в течение 45 мин с помощью планшета-ридера Tecan Infinite M200 с возбуждением при 355 нм и излучением, регистрируемым при 460 нм, с помощью 4-метилумбелиферила (Sigma M1381), используемого для получения стандартной кривой. Для каждой концентрации исследуемого соединения определяют угол наклона получения продукта и строят график с использованием стандартной кривой алгоритмов сигмоидальных кривых доза-ответ. Определяют соответствие данных значениям четырех параметров логистической кривой.

Значения K_i определяют с помощью уравнения Ченга-Прусова.

При исследовании в этом анализе многие соединения, описанные здесь, демонстрируют значения K_i по ингибированию β -гексозаминидазы в пределах от 10 нМ до более чем 100 мкМ.

Селективное отношение ингибирования O-GlcNAcase относительно β -гексозаминидазы определяется здесь как:

$K_i(\beta\text{-гексозаминидаза})/K_i(\text{O-GlcNAcase})$

В общем, соединения, описанные здесь, проявляют селективное отношение в области приблизительно от 10 до 100000. Таким образом, многие соединения по изобретению обладают высокой селективностью ингибирования O-GlcNAcase относительно β -гексозаминидазы.

Анализ на определение клеточной активности для соединений, которые ингибируют активность O-GlcNAcase

Ингибирование O-GlcNAcase, которая удаляет O-GlcNAc из клеточных белков, приводит к повышению уровня O-GlcNAцилированного белка в клетках. Увеличение O-GlcNAцилированного белка может быть измерено с помощью антитела, такого RL-2, которое связывает O-GlcNAцилированный белок. Количество взаимодействия O-GlcNAцилированный белок:антитело RL2 может быть измерено с помощью способов иммуноферментного анализа по связыванию фермента (ELISA).

Могут быть использованы различные клеточные линии культуры ткани, экспрессирующие эндогенные уровни O-GlcNAcase; примеры включают клетки крыс PC-12 и человека U-87 или SK-N-SH. Клетки высевают на 96-луночные планшеты при приблизительно 10000 клеток/луночку. Соединения, подлежащие испытанию, растворяли в ДМСО, либо 2, либо 10 мМ основной раствор, и затем разбавляли ДМСО и водой в двухстадийном способе с использованием Tecan workstation. Клетки обрабатывали разбавленными соединениями в течение 24 часов (5,4 мкл на 200 мкл 1 объем лунки), чтобы достичь конечной концентрации ингибитора, желаемой для измерения зависящего от концентрации соединения ответа, обычно для определения кривой концентрация-ответ используют десять 3-кратных стадий разведения, начиная от 10 мкМ. Для приготовления клеточного лизата среду из обработанных соединений клеток удаляют, клетки промывают один раз фосфатным буферным раствором (PBS) и затем лизируют

в течение 5 минут при комнатной температуре в 50 мкл реагента Phosphosafe (Novagen Inc, Madison, WI) с ингибиторами протеазы и PMSF. Клеточный лизат собирают и переносят на новый планшет, который затем либо покрывают на аналитические планшеты непосредственно, либо замораживают до -80°C перед использованием в процедуре ELISA. При желании, определяют общую концентрации белков в образцах, используя 20 мкл образца, с использованием способа BCA.

Часть ELISA анализа проводят на черном Maxisorp 96-луночном планшете, который покрывают в течение ночи при температуре 4°C с 100 мкл/лунку клеточным лизатом (разведение лизата 1:10 PBS, содержащим ингибиторы протеаз, ингибиторы фосфатазы и PMSF. На следующий день лунки промывали 3 раза по 300 мкл/лунку промывочным буфером (Трис-буферированный солевой раствор с 0,1% Твин 20). Лунки блокируют 100 мкл/лунку блокирующим буфером (трис-буферный солевой раствор w/0,05% Твин 20 и 2,5% бычьего сывороточного альбумина). Каждую лунку затем промывают два раза по 300 мкл/лунку промывочным буфером. Анти O-GlcNAc антитело RL-2 (Abcam, Cambridge, MA) разводят 1:1000 в блокирующем буфере, добавляют 100 мкл/лунку. Планшет запечатывают и инкубируют при температуре 37°C в течение 2 часов при осторожном встряхивании. Лунки затем промывают 3 раза по 300 мкл/лунку промывочным буфером. Чтобы определить количество RL-2 связанной пероксидазы хрена (HRP), добавляют конъюгированные козы анти тела против мышино го вторичного антитела (разведение 1:3000 в блокирующем буфере) по 100 мкл/лунку. Планшеты инкубируют в течение 60 мин при температуре 37°C при осторожном встряхивании. Каждую лунку затем промывают 3 раза по 300 мкл/лунку промывочным буфером. Добавляют детектирующий реагент по 100 мкл/лунку Amplex Ultra Red (получают путем добавления 30 мкл 10 mM основного раствора Amplex Ultra Red до 10 мл PBS с 18 мкл 3%-ной перекиси водорода, H₂O₂). Определяемую реакционную смесь инкубируют в течение 15 минут при комнатной температуре и затем считывают при возбуждении при 530 нм и излучении при 590 нм.

Количество O-GlcNAцилированного белка, обнаруженное с помощью анализа ELISA, наносили для каждой концентрации исследуемого соединения с использованием стандартной кривой, соответствующей алгоритмам для сигмоидальной кривой доза-ответ. Значения для четырехпараметрической логистической кривой данных определены, с точки перегиба кривой, являющейся возможным значением для исследуемого соединения.

Репрезентативные данные по связыванию и анализам на основе клеток, описанные выше, показаны в следующей таблице. Некоторые соединения по изобретению проявляют превосходную активность в одном или нескольких из указанных анализов по сравнению с соединениями, описанными в WO 2006/092049 и WO 2008/025170.

Пример №	ELISA на основе клеток EC50 (нМ)	hOGA на основе флуоресценции Ki (нМ)
1	2.37	0.17
2	1.34	0.05
3	16.69	0.90
4	ND	3.1
8	15.1	0.68
11	0.8	0.3
13	ND	0.4
25	9.01	0.70

Пример №	ELISA на основе клеток EC50 (нМ)	hOGA на основе флуоресценции Ki (нМ)
27	3.23	0.12
40	139.00	7.95
42	8.75	1.03
47	187.20	6.40
51	22.22	5.1
53	9.26	0.7
57	5.90	0.33
61	25.31	2.46
63	2.57	0.22
65	2.7	0.45

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Пример №	ELISA на основе клеток EC50 (нМ)	hOGA на основе флуоресценции Ki (нМ)
67	17.13	1.25
69	134.10	9.36
71	48.83	9.12
76	3.63	0.18
77	195.80	16.28
80	5.31	0.5
82	97.17	5.84
91	11.85	0.53
95	1.05	0.16

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Пример №	ELISA на основе клеток EC50 (нМ)	hOGA на основе флуоресценции Ki (нМ)
96	4.55	0.19
97	2.79	0.17
98	15.28	1.43
104	17.50	3.63
105	14.74	3.4
141	62.7	0.82
159	27.6	1.25
181	11.3	0.8
191	20.7	0.14
203	38.2	3.16
211	19.5	0.44

Пример №	ELISA на основе клеток EC50 (нМ)	hOGA на основе флуоресценции Ki (нМ)
215	67.5	1.8

ССЫЛКИ

1. C. R. Torres, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1984**, 259, 3308.
2. R. S. Haltiwanger, G. D. Holt, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1990**, 265, 2563.
- 5 3. L. K. Kreppel, M. A. Blomberg, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1997**, 272, 9308.
4. W. A. Lubas, D. W. Frank, M. Krause, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **1997**,
272, 9316.
- 10 5. W. A. Lubas, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **2000**, 275, 10983.
6. D. L. Dong, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1994**, 269, 19321.
7. Y. Gao, L. Wells, F. I. Comer, G. J. Parker, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2001**,
276, 9838.
- 15 8. E. P. Roquemore, M. R. Chevrier, R. J. Cotter, G. W. Hart, *Biochemistry*
1996, 35, 3578.
9. S. P. Jackson, R. Tjian, *Cell* **1988**, 55, 125.
10. W. G. Kelly, M. E. Dahmus, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1993**, 268, 10416.
- 20 11. M. D. Roos, K. Su, J. R. Baker, J. E. Kudlow, *Mol Cell Biol* **1997**, 17, 6472.
12. N. Lamarre-Vincent, L. C. Hsieh-Wilson, *J Am Chem Soc* **2003**, 125, 6612.
13. F. Zhang, K. Su, X. Yang, D. B. Bowe, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Cell*
25 **2003**, 115, 715.
14. K. Vosseller, L. Wells, M. D. Lane, G. W. Hart, *Proc Natl Acad Sci U S A*
2002, 99, 5313.
15. W. A. Lubas, M. Smith, C. M. Starr, J. A. Hanover, *Biochemistry* **1995**, 34,
30 1686.
16. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Biochem Biophys Res Commun* **1995**, 213, 424.
17. R. N. Cole, G. W. Hart, *J Neurochem* **1999**, 73, 418.
18. I. Braidman, M. Carroll, N. Dance, D. Robinson, *Biochem J* **1974**, 143, 295.
- 35 19. R. Ueno, C. S. Yuan, *Biochim Biophys Acta* **1991**, 1074, 79.
20. C. Toleman, A. J. Paterson, T. R. Whisenhunt, J. E. Kudlow, *J Biol Chem*
2004.
- 40 21. F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, G. W. Hart, C. X. Gong, *Proc Natl Acad*
Sci U S A **2004**, 101, 10804.
22. T. Y. Chou, G. W. Hart, *Adv Exp Med Biol* **2001**, 491, 413.

23. M. Goedert, M. G. Spillantini, N. J. Cairns, R. A. Crowther, *Neuron* **1992**, 8, 159.
24. M. Goedert, M. G. Spillantini, R. Jakes, D. Rutherford, R. A. Crowther, *Neuron* **1989**, 3, 519.
25. E. Kopke, Y. C. Tung, S. Shaikh, A. C. Alonso, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, *J Biol Chem* **1993**, 268, 24374.
26. H. Ksiezak-Reding, W. K. Liu, S. H. Yen, *Brain Res* **1992**, 597, 209.
27. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1996**, 316 (Pt 2), 695.
28. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1993**, 293 (Pt 3), 781.
29. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *J Neural Transm* **2005**, 112, 813.
30. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, I. Tsujio, I. Grundke-Iqbal, *J Neural Transm Suppl* **2002**, 309.
31. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, J. J. Pei, H. Tanimukai, I. Tsujio, et al., *J Mol Neurosci* **2003**, 20, 425.
32. W. Noble, E. Planel, C. Zehr, V. Olm, J. Meyerson, F. Suleman, K. Gaynor, L. Wang, J. LaFrancois, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, 102, 6990.
33. S. Le Corre, H. W. Klafki, N. Plesnila, G. Hubinger, A. Obermeier, H. Sahagun, B. Monse, P. Seneci, J. Lewis, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, 103, 9673.
34. S. J. Liu, J. Y. Zhang, H. L. Li, Z. Y. Fang, Q. Wang, H. M. Deng, C. X. Gong, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 50078.
35. G. Li, H. Yin, J. Kuret, *J Biol Chem* **2004**, 279, 15938.
36. T. Y. Chou, G. W. Hart, C. V. Dang, *J Biol Chem* **1995**, 270, 18961.
37. X. Cheng, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2001**, 276, 10570.
38. X. Cheng, R. N. Cole, J. Zaia, G. W. Hart, *Biochemistry* **2000**, 39, 11609.
39. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Eur J Biochem* **1999**, 262, 824.
40. K. Kamemura, G. W. Hart, *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **2003**, 73, 107.
41. L. Wells, L. K. Kreppel, F. I. Comer, B. E. Wadzinski, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2004**, 279, 38466.
42. L. Bertram, D. Blacker, K. Mullin, D. Keeney, J. Jones, S. Basu, S. Yhu, M. G. McInnis, R. C. Go, et al., *Science* **2000**, 290, 2302.

43. S. Hoyer, D. Blum-Degen, H. G. Bernstein, S. Engelsberger, J. Humrich, S. Laufer, D. Muschner, A. Thalheimer, A. Turk, et al., *Journal of Neural Transmission* **1998**, 105, 423.
44. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *Journal of Alzheimers Disease* **2006**, 9, 1.
45. W. J. Jagust, J. P. Seab, R. H. Huesman, P. E. Valk, C. A. Mathis, B. R. Reed, P. G. Coxson, T. F. Budinger, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **1991**, 11, 323.
46. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* **2000**, 35, 1363.
47. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection, Vol. 541*, **2004**, pp. 135.
48. R. N. Kalaria, S. I. Harik, *Journal of Neurochemistry* **1989**, 53, 1083.
49. I. A. Simpson, K. R. Chundu, T. Davieshill, W. G. Honer, P. Davies, *Annals of Neurology* **1994**, 35, 546.
50. S. M. de la Monte, J. R. Wands, *Journal of Alzheimers Disease* **2005**, 7, 45.
51. X. W. Zhu, G. Perry, M. A. Smith, *Journal of Alzheimers Disease* **2005**, 7, 81.
52. J. C. de la Torre, *Neurological Research* **2004**, 26, 517.
53. S. Marshall, W. T. Garvey, R. R. Traxinger, *Faseb J* **1991**, 5, 3031.
54. S. P. Iyer, Y. Akimoto, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2003**, 278, 5399.
55. K. Brickley, M. J. Smith, M. Beck, F. A. Stephenson, *J Biol Chem* **2005**, 280, 14723.
56. S. Knapp, C. H. Yang, T. Haimowitz, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7101.
57. S. P. Iyer, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2003**, 278, 24608.
58. M. Jinek, J. Rehwinkel, B. D. Lazarus, E. Izaurralde, J. A. Hanover, E. Conti, *Nat Struct Mol Biol* **2004**, 11, 1001.
59. K. Kamemura, B. K. Hayes, F. I. Comer, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2002**, 277, 19229.
60. Y. Deng, B. Li, F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, R. Brandt, C.-X. Gong, *FASEB J* **2007**, fj.07.
61. L. F. Lau, J. B. Schachter, P. A. Seymour, M. A. Sanner, *Curr Top Med Chem* **2002**, 2, 395.

62. M. P. Mazanetz, P. M. Fischer, *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, 6, 464.
- 5 63. S. A. Yuzwa, M. S. Macauley, J. E. Heinonen, X. Shan, R. J. Dennis, Y. He, G. E. Whitworth, K. A. Stubbs, E. J. McEachern, et al., *Nat Chem Biol* **2008**, 4, 483.
64. P. Bounelis, J. Liu, Y. Pang, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2004**, 21 170 Suppl. 2, 58.
- 10 65. N. Fulop, V. Champattanachal, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Circulation Research* **2005**, 97, E28.
66. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, 20, A317.
67. R. Marchase, P. Bounelis, J. Chatham, I. Chaudry, Y. Pang, *PCT Int. Appl.* 15 *WO 2006016904* **2006**.
68. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2004**, 37, 286.
- 20 69. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2005**, 19, A689.
70. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2007**, 42, 177.
- 25 71. L. G. Not, C. A. Brocks, N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, 20, A1471.
72. S. L. Yang, L. Y. Zou, P. Bounelis, I. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2006**, 25, 600.
- 30 73. L. Y. Zou, S. L. Yang, P. Bounelis, I. H. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, 19, A1224.
74. R. B. Marchase, J. Liu, L. Y. Zou, V. Champattanachai, Y. Pang, N. Fulop, 35 P. P. Wang, S. L. Yang, P. Bounelis, et al., *Circulation* **2004**, 110, 1099.
75. J. Liu, Y. Pang, T. Chang, P. Bounelis, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2006**, 40, 303.
76. J. Liu, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, 19, A691.
- 40 77. T. Nagy, V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2006**, 290, C57.
78. N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Cardiovascular Research* **2007**, 45 73, 288.

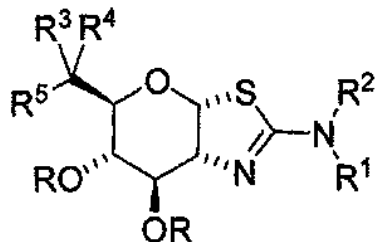
79. T. Lefebvre, C. Guinez, V. Dehennaut, O. Beseme-Dekeyser, W. Morelle, J. C. Michalski, *Expert Review of Proteomics* **2005**, 2, 265.
- 5 80. L. Wells, K. Vosseller, G. W. Hart, *Science* **2001**, 291, 2376.
81. J. A. Hanover, *FASEB J* **2001**, 15, 1865.
82. D. A. McClain, W. A. Lubas, R. C. Cooksey, M. Hazel, G. J. Parker, D. C. Love, J. A. Hanover, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, 99, 10695.
- 10 83. P. J. Yao, P. D. Coleman, *J Neurosci* **1998**, 18, 2399.
84. W. H. Yang, J. E. Kim, H. W. Nam, J. W. Ju, H. S. Kim, Y. S. Kim, J. W. Cho, *Nature Cell Biology* **2006**, 8, 1074.
85. B. Triggs-Raine, D. J. Mahuran, R. A. Gravel, *Adv Genet* **2001**, 44, 199.
- 15 86. D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu Iii, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. Wu, et al., *Science* **2004**.
87. G. Legler, E. Lullau, E. Kappes, F. Kastenholz, *Biochim Biophys Acta* **1991**, 1080, 89.
- 20 88. M. Horsch, L. Hoesch, A. Vasella, D. M. Rast, *Eur J Biochem* **1991**, 197, 815.
89. J. Liu, A. R. Shikhman, M. K. Lotz, C. H. Wong, *Chem Biol* **2001**, 8, 701.
- 25 90. S. Knapp, D. J. Vocadlo, Z. N. Gao, B. Kirk, J. P. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6804.
91. V. H. Lillielund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem Rev* **2002**, 102, 515.
92. R. J. Konrad, I. Mikolaenko, J. F. Tolar, K. Liu, J. E. Kudlow, *Biochem J* **2001**, 356, 31.
- 30 93. K. Liu, A. J. Paterson, F. Zhang, J. McAndrew, K. Fukuchi, J. M. Wyss, L. Peng, Y. Hu, J. E. Kudlow, *J Neurochem* **2004**, 89, 1044.
- 35 94. G. Parker, R. Taylor, D. Jones, D. McClain, *J Biol Chem* **2004**, 279, 20636.
95. E. B. Arias, J. Kim, G. D. Cartee, *Diabetes* **2004**, 53, 921.
96. A. Junod, A. E. Lambert, L. Orci, R. Pictet, A. E. Gonet, A. E. Renold, *Proc Soc Exp Biol Med* **1967**, 126, 201.
- 40 97. R. A. Bennett, A. E. Pegg, *Cancer Res* **1981**, 41, 2786.
98. K. D. Kroncke, K. Fehsel, A. Sommer, M. L. Rodriguez, V. Kolb-Bachofen, *Biol Chem Hoppe Seyler* **1995**, 376, 179.
- 45 99. H. Yamamoto, Y. Uchigata, H. Okamoto, *Nature* **1981**, 294, 284.

100. K. Yamada, K. Nonaka, T. Hanafusa, A. Miyazaki, H. Toyoshima, S. Tarui, *Diabetes* **1982**, *31*, 749.
101. V. Burkart, Z. Q. Wang, J. Radons, B. Heller, Z. Herceg, L. Stingl, E. F. Wagner, H. Kolb, *Nat Med* **1999**, *5*, 314.
102. M. D. Roos, W. Xie, K. Su, J. A. Clark, X. Yang, E. Chin, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Proc Assoc Am Physicians* **1998**, *110*, 422.
103. Y. Gao, G. J. Parker, G. W. Hart, *Arch Biochem Biophys* **2000**, *383*, 296.
104. R. Okuyama, M. Yachi, *Biochem Biophys Res Commun* **2001**, *287*, 366.
105. N. E. Zachara, N. O'Donnell, W. D. Cheung, J. J. Mercer, J. D. Marth, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 30133.
106. J. A. Hanover, Z. Lai, G. Lee, W. A. Lubas, S. M. Sato, *Arch Biochem Biophys* **1999**, *362*, 38.
107. K. Liu, A. J. Paterson, R. J. Konrad, A. F. Parlow, S. Jimi, M. Roh, E. Chin, Jr., J. E. Kudlow, *Mol Cell Endocrinol* **2002**, *194*, 135.
108. M. S. Macauley, G. E. Whitworth, A. W. Debowski, D. Chin, D. J. Vocadlo, *J Biol Chem* **2005**, *280*, 25313.
109. B. L. Mark, D. J. Vocadlo, S. Knapp, B. L. Triggs-Raine, S. G. Withers, M. N. James, *J Biol Chem* **2001**, *276*, 10330.
110. R. S. Haltiwanger, K. Grove, G. A. Philipsberg, *J Biol Chem* **1998**, *273*, 3611.
111. D. J. Miller, X. Gong, B. D. Shur, *Development* **1993**, *118*, 1279.
112. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Shock* **2007**, *27*, 402.
113. J. B. Huang, A. J. Clark, H. R. Petty, *Cellular Immunology* **2007**, *245*, 1.
114. U. J. G. Conference, in *US/Japan Glyco 2004 Conference*, Honolulu, Hawaii, **2004**.
115. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, *20*, A1471.
116. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2007**, *292*, C178.
117. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2008**, *294*, C1509.

118. I. Khlistunova, M. Pickhardt, J. Biernat, Y. P. Wang, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Current Alzheimer Research* **2007**, 4, 544.
119. P. Friedhoff, A. Schneider, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Biochemistry* **1998**, 37, 10223.
120. M. Pickhardt, Z. Gazova, M. von Bergen, I. Khlistunova, Y. P. Wang, A. Hascher, E. M. Mandelkow, J. Biernat, E. Mandelkow, *Journal of Biological Chemistry* **2005**, 280, 3628.
121. P. H. Liang, W. C. Cheng, Y. L. Lee, H. P. Yu, Y. T. Wu, Y. L. Lin, C. H. Wong, *Chembiochem* **2006**, 7, 165.
122. J. J. Liu, M. M. D. Numa, H. T. Liu, S. J. Huang, P. Sears, A. R. Shikhman, C. H. Wong, *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 6273.
123. Y. Takaoka, T. Kajimoto, C. H. Wong, *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, 4809.
124. T. M. Wrodnigg, A. E. Stutz, S. G. Withers, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 5463.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

каждый R представляет собой H;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси и -(CH₂)_n-циклопропила, где n равен 1 или 2; или R¹ и R² могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина, пирролидина или изоксазолидина, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен фтором или гидроксидом;

R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₃₋₆циклоалкила, фенила и пиридина, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из фтора и OH;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, F или C₁₋₈алкил; или R³ и R⁴ и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с образованием винила

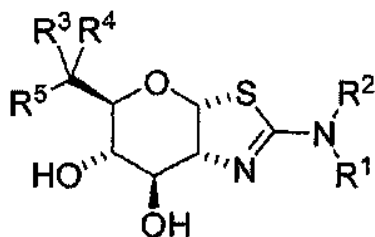
или 3-7-членного карбоциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь; и

R^5 выбран из H, F и OH;

при условии, что когда R^4 представляет собой F, тогда R^5 является иным, чем OH.

2. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(CH_2)_n$ -циклопропила, где n равен 1 или 2; или R^1 и R^2 могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина или пирролидина, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен фтором.

3. Соединение по п. 2 формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ia).

4. Соединение по п. 3, где

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 выбран из группы, содержащей H и C_{1-6} алкил; и

R^5 представляет собой OH.

5. Соединение по п. 4, где

R^1 и R^2 независимо представляют собой метил или этил;

R^3 представляет собой метил или этил; и

R^4 выбран из группы, содержащей H, метил и этил.

6. Соединение по п.3, где R^3 и R^4 и атом углерода, к которому они присоединены, соединены вместе с образованием 3-7-членного карбоциклического кольца, где указанное 3-7-членное карбоциклическое кольцо необязательно содержит двойную связь.

7. Соединение по п. 3, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и циклопропилметила; или R^1 и R^2 могут быть соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидина или пирролидина, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен фтором;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из фтора и OH; и

R^4 выбран из группы, состоящей из H, F или C_{1-8} алкила; или R^3 и R^4 и атом углерода, к которому они присоединены, могут быть соединены вместе с образованием 5-членного карбоциклического кольца, необязательно содержащего двойную связь.

8. Соединение по п. 3, где R^3 представляет собой CF_3 и R^5 представляет собой OH .

9. Соединение, выбранное из следующей группы:

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-этил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(циклопропил(гидрокси)метил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидрокси-2-метилаллил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5((S)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-циклопропил(гидрокси)метил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(1-гидрокси-2-метилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидрокси(фенил)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-
20 3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксибутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-30 пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксипут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксипут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-2-(пропиламино)-5,6,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-
40 3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипентил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-
3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксипропил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(метокси(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(метокси(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-1-гидроксипут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксипут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-
20 3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-(1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

30 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксипут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

⁴⁰ (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксибутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксигексил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксигептил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксигептил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-гидроксибут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 20 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-гидроксибут-3-енил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксипропил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиаллил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 30 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксибут-3-енил)-2-(метил(пропил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 40 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- 45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(пропиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метокси(метил)амино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(пропиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метокси(метил)амино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

20 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-фторэтил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксипентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

30 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксигексил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидропирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксигексил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидрокси-2-метилаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

40 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((R)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-(1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(циклопропилметиламино)-5-((S)-1-гидроксиаллил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-циклопропилэтиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-циклопропилэтиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-циклопропилэтиламино)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-1-гидроксибутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-1-гидроксипентил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-гидроксигексил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксибутил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(метокси(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

20 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-2-(этил(метил)амино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-этил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-этил-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

30 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксициклопентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-гидроксициклопент-3-енил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-фторпропан-2-ил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(проп-1-ен-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

40 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-фторэтиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(3-фторпропиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(3-гидроксипропил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(2-фторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(пропиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-дифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

20 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(2-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-дифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол;

40 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-гидроксиэтиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(аллиламино)-5-(2,2-дифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(2S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-амино-5-[(2R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]-3aH,5H,6H,7H,7aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-амино-5-винил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-амино-5-этил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

20 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-фторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,2,2,2-тетрафторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-фторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1-фторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,2,2,2-тетрафторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

40 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2-фтор-1-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-фторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-дифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(пропиламино)-5-(2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

20 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-гидроксиэтил)-2-(изоксазолидин-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксиэтил)-2-(изоксазолидин-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

30 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)-1-гидроксилропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксигептил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

40 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(азетидин-1-ил)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-фторэтиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-фторэтиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

45 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол; и

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

10. Соединение по п. 1, где каждый R представляет собой H, R⁵ представляет собой OH, R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из фтора и гидроксигруппы, и R⁴ представляет собой H.

11. Соединение по п. 1, где каждый R представляет собой H, R⁵ представляет собой H, R³ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из фтора и гидроксигруппы, и R⁴ представляет собой H или C₁₋₆алкил.

12. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, и R² представляет собой H.

13. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой C₂₋₆алкенил и R² представляет собой H.

14. Соединение по п. 1, где каждый R представляет собой H и R⁵ представляет собой F.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении O-GlcNAcase, содержащая в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.