



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124184** (13) **C2**
(51) МПК**C07H 19/24** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

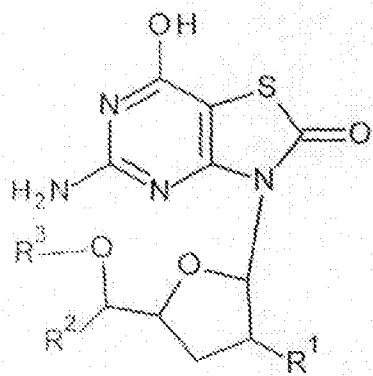
(21) Номер заявки:	а 2017 06823	(72) Винахідник(и):	Чень Дундун (CN), Фен Сун (CN), Гао Лу (CN), Лі Чао (CN), Ван Баося (CN), Ван Ліша (CN), Юнь Хунін (CN), Чжен Сюфан (CN)
(22) Дата подання заявки:	03.12.2015	(73) Володілець (володільці):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	05.08.2021	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/CN2014/093224, PCT/CN2015/086987	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	PAUL A. ROETHLE ET AL, "Identification and Optimization of Pteridinone Toll-like Receptor 7 (TLR7) Agonists for the Oral Treatment of Viral Hepatitis", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, (2013-09-26), vol. 56, no. 18, pages 7324 – 7333 WO 2006/066080 A1, 22.06.2006 WO 2009/026292 A1, 26.02.2009 US 5 041 426 A, 20.08.1991 WO 2007/150002 A2, 27.12.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.12.2014, 14.08.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN, CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.09.2017, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	04.08.2021, Бюл.№ 31		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/078439, 03.12.2015		

(54) 3-ЗАМІЩЕНІ 5-АМІНО-6Н-ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-2,7-ДІОНОВІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до сполук формули (I):

UA 124184 C2

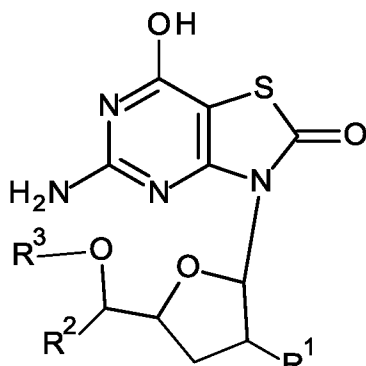


де R¹, R² і R³ є такими, як описано в цьому документі, і до їх проліків або до їх фармацевтично прийнятних солей, енантіомерів або діастереомерів, а також до композицій, що включають зазначені сполуки, і до способів застосування зазначених сполук.

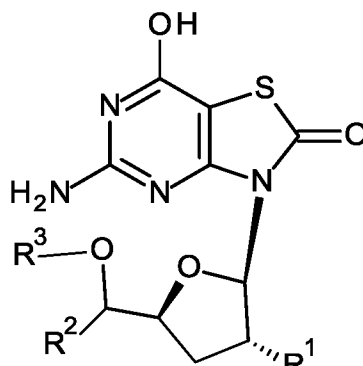
Цей винахід належить до нових 3-заміщених 5-аміно-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діонових сполук, які мають агоністичну активність відносно Toll-подібних рецепторів, і до їх проліків, а також до їх виробництва, фармацевтичних композицій, що містять їх, і до їх потенційного застосування як медикаментів.

5 Область винаходу

Цей винахід належить до сполук формули (I) і (Ia),

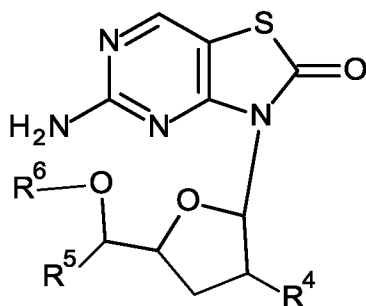


(I) і

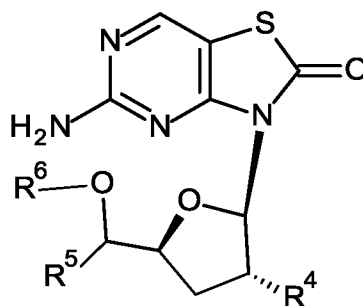


(Ia),

і їх проліків, формули (II) і (IIa),



(II) і



(IIa),

10 де замісники від R¹ до R⁶ є такими, як описано нижче, або до їх фармацевтично прийнятних солей, енантіомерів або діастереомерів.

Toll-подібні рецептори (Toll-like receptor, TLR) виявляють широкий спектр консервативних патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular pattern, PAMP). Вони відіграють важливу роль у сприйнятті патогенів, що вторгаються, і в подальшій ініціації вроджених імунних реакцій. У людини відомі 10 членів сімейства TLR, які є трансмембранними білками I типу, що містять позаклітинний лейцин-багатий домен і цитоплазматичний хвіст, який містить консервативний домен Toll/інтерлейкін (IL)-1-рецептор (TIR). У цьому сімействі TLR3, TLR7, TLR8 і TLR9 розташовані усередині ендосом. TLR7 може активуватися при зв'язуванні із специфічним низькомолекулярним лігандом (тобто агоністом TLR7) або його нативним лігандом (тобто одноланцюговою РНК, single-stranded RNA, ssRNA). Вважається, що після зв'язування ssRNA з TLR7 рецептор в його димеризованій формі піддається структурній зміні, що приводить до подальшого залучення адапторних білків до його цитоплазматичного домена, включаючи білок первинної відповіді мієлоїдного диференціювання 88 (MyD88). Після ініціювання рецепторного сигнального каскаду по шляху MyD88 активуються цитоплазматичні фактори транскрипції, такі як регуляторний фактор інтерферону 7 (IRF-7) і ядерний фактор каппа В (NF-κB). Ці транскрипційні фактори потім транслюються у ядро і ініціюють транскрипцію різних генів, наприклад, генів ІФН-α (інтерферон-α) і інших противірусних цитокінів. TLR7 переважно експресується на плазмацитоїдних клітинах, а також на В-клітинах. Змінена чутливість імунних клітин може сприяти зменшенню вроджених імунних реакцій при хронічних вірусних інфекціях. Таким чином, індукована агоністами активація TLR7 може бути новим підходом до лікування хронічних вірусних інфекцій (D. J. Connolly and L. A. O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518, P. A. Roethlisberger et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333).

Нині терапія хронічної інфекції вірусом гепатиту В (HBV, від англ. hepatitis B virus) базується на двох різних типах лікарських препаратів: традиційних противірусних аналогах нуклеозидів (нуклеотидів) і пізнішого пегільованого інтерферону-α (PEG-ІФН-α). Пероральні аналоги нуклеозидів (нуклеотидів) діють шляхом пригнічення реплікації HBV. Вони є курсом лікування упродовж усього життя, в ході якого часто виникає лікарська резистентність. Як альтернативний варіант пегільований інтерферон-α (PEG-ІФН-α) застосовували для лікування деяких пацієнтів з

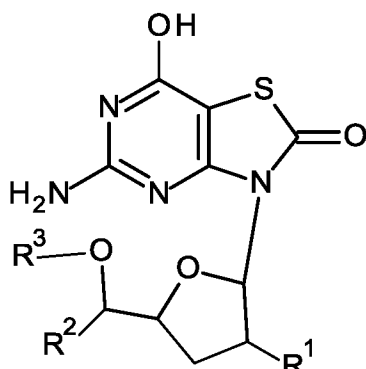
хронічною інфекцією HBV в ході терапії кінцевої тривалості. Хоча він дозволив досягти сероконверсії в HBeAg щонайменше у невеликого відсотка пацієнтів з HBV, побічні ефекти роблять його погано переносимим. Примітно, що функціональне вилікування, визначуване як сероконверсія HBsAg, дуже рідко зустрічається при обох підходах до лікування, наявних нині. Тому існує термінова необхідність у створенні нового терапевтичного підходу до лікування пацієнтів з HBV для функціонального вилікування. Лікування пероральним агоністом TLR7 є багатообіцяючим рішенням для забезпечення більшої ефективності з кращою переносимістю. Пегільований інтерферон-α (PEG-ІФН-α) нині використовується для лікування хронічного HBV і є альтернативою потенційно довічній терапії протівірусними аналогами нуклеозидів (нуклеотидів). У підгрупі пацієнтів з хронічним HBV терапія PEG-ІФН-α може індукувати тривалий імунологічний контроль вірусу з подальшою терапією з кінцевою тривалістю. Проте, відсоток пацієнтів з HBV, які досягають сероконверсії шляхом терапії інтерферонами, є низьким (до 27% для HBeAg-позитивних пацієнтів), і лікування зазвичай погано переноситься. Крім того, функціональне лікування (визначуване як втрата HBsAg і сероконверсія) також є дуже рідкісним як при лікуванні PEG-ІФН-α, так і при лікуванні нуклеозидами (нуклеотидами). Враховуючи ці обмеження, існує термінова потреба в поліпшених терапевтичних варіантах лікування і індукування функціонального вилікування хронічного HBV. Лікування пероральним низькомолекулярним агоністом TLR7 є багатообіцяючим підходом, який може підвищити ефективність і переносимість (T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

Фактично, декілька ідентифікованих агоністів TLR7 розглядалися в терапевтичних цілях. Нині іміквімод (ALDARA™) є схваленим управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA, Food and Drug Administration) США лікарським препаратом-агоністом TLR7 для місцевого застосування для лікування уражень шкіри папіломавірусом людини. Подвійний агоніст TLR7/8 резіквімод (R-848) і TLR7-агоніст 852A оцінювали для лікування генітального герпесу людини і стійкої до хіміотерапії метастатичної меланоми, відповідно. ANA773 є пероральними проліками агоніста TLR7, розробленими для лікування пацієнтів з хронічною інфекцією вірусом гепатиту С (HCV) і хронічною інфекцією вірусом гепатиту В. GS-9620 є перорально доступним агоністом TLR7. Дослідження у фазі Ib показало, що лікування GS-9620 є безпечним, добре переноситься і приводить до дозозалежної індукції мРНК ISG15 у пацієнтів з хронічним гепатитом В (E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Таким чином, існує висока незадоволена клінічна потреба в розробці потужних і безпечних агоністів TLR7, таких, як нове лікування HBV, для пропозиції більшого числа терапевтичних рішень або заміни існуючого частково ефективного лікування.

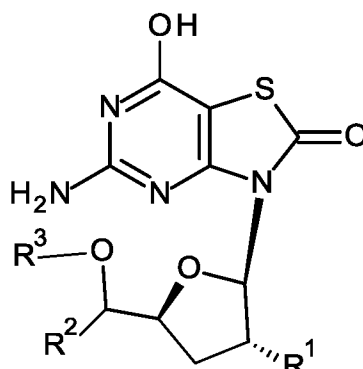
Суть винаходу

Цей винахід пропонує серію нових 3-заміщених 5-аміно-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діонових сполук, які мають агоністичну активність відносно Toll-подібних рецепторів, а також їх проліків. Цей винахід також пропонує використати біологічну активність таких сполук для індукції підвищення рівня SEAP шляхом активації Toll-подібних рецепторів, таких як TLR7-рецептор, для метаболічного перетворення проліків на початкові сполуки у присутності гепатоцитів людини, а також пропонує терапевтичне або профілактичне застосування таких сполук і їх фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки і їх проліки, для лікування або профілактики інфекційних захворювань, таких як HBV або вірус гепатиту С (HCV). Цей винахід також належить до сполук з підвищеною активністю. Крім того, сполуки формули (I) і (Ia) також показали хорошу розчинність і фармакокінетичні профілі.

Цей винахід належить до нових сполук формули (I) і (Ia),



(I) i



(Ia),

де

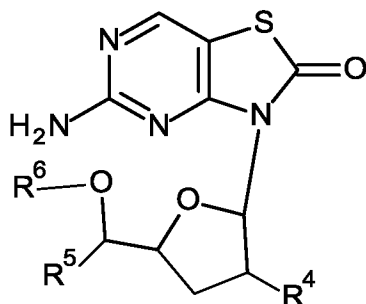
R¹ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-, ази́до, ціано, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкілсульфоніл-NH-, (C₁₋₆-алкіл)₂N-, C₁₋₆-алкілкарбоніл-NH- або гетероциклічний аміно;

R² являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-алкеніл, бензил і тіофеніл;

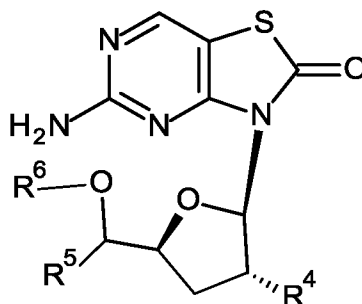
R³ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або до їх фармацевтично прийнятної солі, енантіомера або діастереомера; за умови, що 5-аміно-7-гідрокси-3-[3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он; [2-(5-аміно-7-гідрокси-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат; [4-ацетокси-5-(5-аміно-7-гідрокси-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилацетат і їх діастереомери виключені.

Цей винахід також належить до проліків формули (II) і (IIa),



(II) i



(IIa),

де R⁴ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-, ази́до, ціано, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкілсульфоніл-NH-, (C₁₋₆-алкіл)₂N-, C₁₋₆-алкілкарбоніл-NH- або гетероциклічний аміно;

R⁵ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-алкеніл, бензил і тіофеніл;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або до їх фармацевтично прийнятної солі, енантіомера або діастереомера; за умови, що 5-аміно-3-[3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он; [2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат; [4-ацетокси-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилацетат і їх діастереомери виключені.

Цей винахід також належить до їх виробництва, лікарських засобів на основі сполуки згідно з винаходом і до їх отримання, а також до застосування сполук формули (I) або (Ia) або їх проліків формул (II) або (IIa), як агоніста TLR7. Відповідно, сполуки формули (I) і (Ia) або їх проліки формул (II) і (IIa) застосовні для лікування або профілактики інфекції HBV і/або HCV з агонізмом Toll-подібних рецепторів.

Детальний опис винаходу

Якщо не вказано інше, то усі технічні і наукові терміни, використовувані в цьому документі, мають те ж значення, яке зазвичай розуміється фахівцем в даній області, до якої належить цей винахід. Крім того, далі викладені визначення для ілюстрації і визначення значення і об'єму різних термінів, використовуваних для опису винаходу.

Визначення

Використовуваний в цьому документі термін "C₁₋₆-алкіл" позначає алкіл-групу з насиченим лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6, зокрема від 1 до 4, атомів вуглецю, наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил і т.п. Конкретними "C₁₋₆-алкіл"-групами є метил, етил і н-пропіл.

Терміни "галоген" і "гало" використовуються взаємозамінно в цьому документі і позначають фтор, хлор, бром або йод.

Термін "галоген-C₁₋₆-алкіл" належить до алкіл-групи, де щонайменше один з атомів водню алкіл-групи був замінений таким самим або таким, що відрізняється, атомом галогену, зокрема, атомами фтору. Приклади галоген-C₁₋₆-алкілу включають монофтор-, дифтор- або трифтор-метил, -етил або -пропіл, наприклад 3,3,3-трифторпропіл, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил, фторметил, диформетил і трифторметил.

Термін "гетероциклічне" кільце позначає моновалентну насичену або частково ненасичену моно- або біциклічну кільцеву систему з 3-10 кільцевих атомів, що містить від 1 до 5 кільцевих гетероатомів, вибраних серед N, O і S, при цьому кільцеві атоми, що залишилися, є вуглецями.

У конкретних утіленнях гетероциклічне кільце є моновалентною насиченою моноциклічною кільцевою системою з 4-7 кільцевих атомів, що містить 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів, вибрані серед N, O і S, при цьому кільцеві атоми, що залишилися, є вуглецьми. Прикладами моноциклічного насиченого гетероциклічного кільця є азиридиніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тiazолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксотіоморфолін-4-іл, азебаніл, діазебаніл, гомопіперазиніл і оксазебаніл. Прикладами біциклічного насиченого гетероциклічного кільця є 8-аза-біцикло[3,2,1]октил, хінуклідиніл, 8-окса-3-аза-біцикло[3,2,1]октил, 9-аза-біцикло[3,3,1]ноніл, 3-окса-9-аза-біцикло[3,3,1]ноніл і 3-тіа-9-аза-біцикло[3,3,1]ноніл. Прикладами частково ненасиченого гетероциклічного кільця є дигідрофурил, імідазолініл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіридиніл і дигідропіраніл.

Термін "гетероциклічний аміно" позначає аміно-групу з атомом азоту на гетероциклічному кільці.

Термін "C₂₋₆-алкеніл" позначає алкеніл-групу з ненасиченим лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6, зокрема від 2 до 4, атомів вуглецю, наприклад, вініл, пропеніл, аліл, бутеніл і т.п. Конкретними "C₂₋₆-алкеніл"-групами є аліл і вініл.

Термін "C₂₋₆-алкініл" позначає алкініл-групу з ненасиченим лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6, зокрема від 2 до 4, атомів вуглецю, наприклад, етиніл, 1-пропініл, пропаргил, бутиніл і т.п. Конкретними "C₂₋₆-алкініл"-групами є етиніл і 1-пропініл.

Термін "C₃₋₇-циклоалкіл", один або в комбінації, належить до насиченого вуглецевого кільця, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, зокрема від 3 до 6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.п. Конкретною "C₃₋₇-циклоалкіл"-групою є циклопропіл.

Термін "карбоніл", один або в комбінації, відноситься до групи -C(O)-.

Термін "C₁₋₆-алкілкарбоніл" належить до групи C₁₋₆-алкіл-C(O)-, де "C₁₋₆-алкіл" є таким, як визначено вище. Конкретною "C₁₋₆-алкілкарбоніл"-групою є ацетил.

Термін "енантиомер" належить до двох стереоізомерів сполуки, які є дзеркальними відбиттями один одного і не накладаються один на одного.

Термін "діастереомер" належить до стереоізомера з двома або більше ніж одним центром хіральності, молекули якого не є дзеркальними відбиттями одна одної. Діастереоізомери мають різні фізичні властивості, наприклад, точки плавлення, точки кипіння, спектральні властивості і реактивності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до солей, які не є небажаними з біологічної або іншої точки зору. Фармацевтично прийнятні солі включають як соли приєднання кислоти, так і соли приєднання основи.

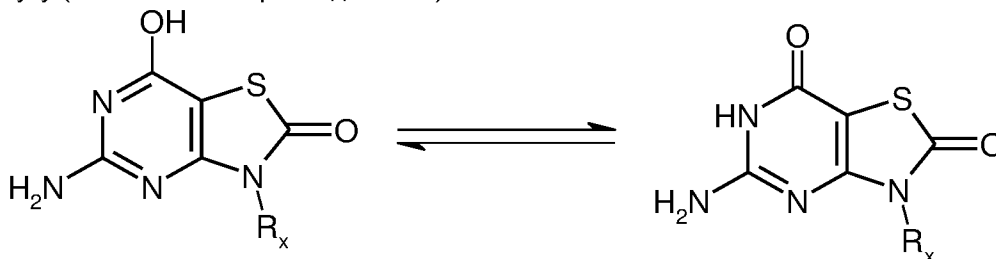
Термін "фармацевтично прийнятна соль приєднання кислоти" позначає фармацевтично прийнятні солі, які утворені неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота, і органічними кислотами, вибраними серед аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових класів органічних кислот, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, глікольова кислота, глюконова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аспарагінова кислота, аскорбінова кислота, глютамінова кислота, антранілова кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, ембонова кислота, фенілоцтова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, паратолуолсульфонова кислота і саліцилова кислота.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль приєднання основи" позначає фармацевтично прийнятні солі, які утворені органічною або неорганічною основою. Приклади прийятних неорганічних основ включають солі натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію і т.п. Солі, отримані з фармацевтично прийятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-діетиламіноетанол, триметамін, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин і поліамінні смоли.

Сполуки загальної формули (I) або (Ia) і їх проліки, які містять один або декілька хіральних центрів, можуть бути присутні у вигляді рацематів, діастереомерних сумішей або оптично

активних окремих ізомерів. Рацемати можуть бути розділені відповідно до відомих способів на енантіомери. Зокрема, діастереомерні солі, які можуть бути відокремлені за допомогою кристалізації, отримують з рацемічних сумішей реакцією з оптично активною кислотою, такою як, наприклад, D- або L-винна кислота, мигдалева кислота, яблучна кислота, молочна кислота або камфорсульфонова кислота.

Сполуки згідно з цим винаходом можуть проявляти феномен таутомерії. Хоча графічні зображення формул не можуть точно зобразити усі можливі таутомерні форми, слід розуміти, що вони призначені для представлення будь-якої таутомерної форми зображеної сполуки і не повинні обмежуватися тільки конкретною формою сполуки, приведеною на графічних зображеннях формули. Наприклад, для формули (III) слід розуміти, що незалежно від того, показані або не показані замісники в енольній або кето-формі, вони являють собою ту саму сполуку (як показано в прикладі нижче).



(III)

R_x відноситься до будь-якого здійсненого замісника.

Деякі зі сполук згідно з цим винаходом можуть існувати у вигляді окремих стереоізомерів (тобто по суті таких, що не містять інших стереоізомерів), рацематів і/або сумішей енантіомерів і/або діастереомерів. Припускається, що усі такі окремі стереоізомери, рацемати і їх суміші входять до об'єму цього винаходу. Переважно, сполуки згідно з цим винаходом, які є оптично активними, застосовуються в оптично чистій формі. Як зрозуміло фахівцям в цій області, оптично чистою сполукою, що має один хіральний центр (тобто один асиметричний атом вуглецю), є та сполука, яка містить по суті один з двох можливих енантіомерів (тобто є енантіомерно чистою), а оптично чистою сполукою, що має більше ніж один хіральний центр, є та сполука, яка є як діастереомерно чистою, так і енантіомерно чистою. Переважно, сполуки згідно з цим винаходом застосовуються у формі, яка щонайменше на 90% є оптично чистою, тобто у формі, яка містить щонайменше 90% одного ізомеру (80% енантіомерного надлишку (enantiomeric excess, "e.e.") або діастереомерного надлишку (diastereomeric excess, "d.e.")), краще щонайменше 95% (90% e.e. або d.e.), ще краще щонайменше 97,5% (95% e.e. або d.e.), і найкраще щонайменше 99% (98 e.e. або d.e.). Крім того, передбачається, що сполуки формули (I) і (Ia) і їх проліки формул (II) і (IIa), а також інші сполуки згідно з цим винаходом охоплюють сольватовані, а також несольватовані форми ідентифікованих структур. Наприклад, формула (I) або (Ia) включає сполуки зазначеної структури як у гідратованих, так і в негідратованих формах. Інші приклади сольватів включають структури у комбінації з ізопропанолом, етанолом, метанолом, диметилсульфоксид (ДМСО), етилацетатом, оцтовою кислотою або етаноламіном.

Термін "проліки" позначає форму або похідне сполуки, яке після введення метаболізується *in vivo*, наприклад, біологічними рідинами або ферментами суб'єкта, у фармакологічно активну форму сполуки для того, щоб виявити бажаний фармакологічний ефект. Проліки описані, наприклад, у "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, pp. 497-558.

"Фармацевтично активний метаболіт" позначає фармакологічно активний продукт, отриманий в результаті метаболізму в організмі конкретної сполуки або її солі. Після надходження до організму більшість лікарських препаратів є субстратами для хімічних реакцій, які можуть змінювати їх фізичні властивості і біологічні ефекти. Ці метаболічні перетворення, які зазвичай впливають на полярність сполук згідно з даним винаходом, змінюють характер розподілу і виведення лікарських препаратів з організму. Проте, в деяких випадках метаболізм лікарського препарату потрібний для терапевтичного ефекту.

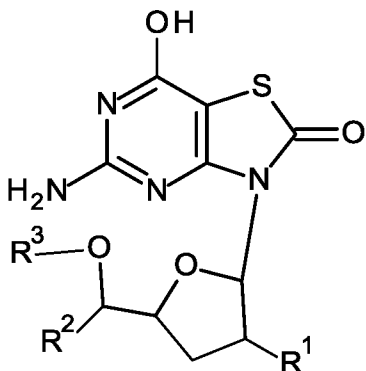
Термін "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість сполуки або молекули згідно з цим винаходом, яка при введенні суб'єктові (i) лікує або запобігає конкретному захворюванню, стану або порушенню, (ii) послаблює, полегшує або усуває один або більше ніж один з симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, або (iii) запобігає або затримує початок одного або більше ніж одного з симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, описаного в цьому документі. Терапевтично ефективна кількість варіюватиме залежно від сполуки, стану захворювання, яке піддається лікуванню, тяжкості захворювання,

віку і відносного стану здоров'я пацієнта, способу і форми введення, оцінки лікаря або ветеринара та інших факторів.

Термін "фармацевтична композиція" позначає суміш або розчин, що містить терапевтично ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта разом з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, що підлягають введенню ссавцеві, наприклад людині, що потребує цього.

Агоніст TLR7 і його проліки

Цей винахід належить до сполуки формули (I),



(I),

де

R¹ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-, азидо, ціано, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкілсульфоніл-NH-, (C₁₋₆-алкіл)₂N-, C₁₋₆-алкілкарбоніл-NH- або гетероциклічний аміно;

R² являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-алкеніл, бензил і тіофеніл;

R³ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або до її фармацевтично прийнятної солі, енантіомера або діастереомера;

за умови, що 5-аміно-7-гідрокси-3-[3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он; [2-(5-аміно-7-гідрокси-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат; [4-ацетокси-5-(5-аміно-7-гідрокси-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл) тетрагідрофуран-2-іл]метилацетат і їх діастереомери виключені.

Інше утілення цього винаходу являє собою (ii) сполуку формули (I), де

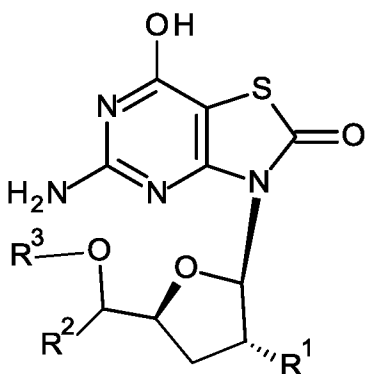
R¹ являє собою гідрокси, метил, пропіл, фторізопропіл, ацетилокси, метилсульфаніл, азидо, ціано, аліл, 2-метилаліл, метилсульфоніламіно, диметиламіно, ацетиламіно, піролідиніл, морфолініл або піперидиніл;

R² являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутил, циклопропіл, циклопентил, вініл, аліл, бензил, етиніл, 1-пропініл, метоксиметил або тіофеніл;

R³ являє собою водень, ацетил або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (iii) сполуку формули (Ia),



(Ia),

де

R¹ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-, азидо, ціано, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкілсульфоніл-NH-, (C₁₋₆-алкіл)₂N-, C₁₋₆-алкілкарбоніл-NH- або гетероциклічний аміно;

R² являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-

алкеніл, бензил або тіофеніл;

R^3 являє собою водень або C_{1-6} -алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер;

за умови, що 5-аміно-7-гідрокси-3-[3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он; [2-(5-аміно-7-гідрокси-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат; [4-ацетокси-5-(5-аміно-7-гідрокси-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилацетат і їх діастереомери виключені.

Інше утілення цього винаходу являє собою (iv) сполуку формули (Ia), де

R^1 являє собою гідрокси, метил, пропіл, фторізопропіл, ацетилокси, метилсульфаніл, ази́до, ціано, аліл, 2-метилаліл, метилсульфоніламіно, диметиламіно, ацетиламіно, піролідиніл, морфолініл або піперидиніл;

R^2 являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутіл, циклопропіл, циклопентил, вініл, аліл, бензил, етиніл, 1-пропініл, метоксиметил або тіофеніл;

R^3 являє собою водень, ацетил або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (v) сполуку формули (I) або (Ia), де

R^1 являє собою гідрокси, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніл-О-, C_{1-6} -алкіл-S-, ази́до або C_{2-6} -алкеніл;

R^2 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкініл, C_{2-6} -алкеніл, бензил і тіофеніл;

R^3 являє собою водень або C_{1-6} -алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (vi) сполуку формули (I) або (Ia), де

R^1 являє собою гідрокси, метил, пропіл, ацетилокси, метилсульфаніл, ази́до або аліл;

R^2 являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, циклопропіл, циклопентил, вініл, аліл, бензил, етиніл, 1-пропініл, метоксиметил або тіофеніл;

R^3 являє собою водень, ацетил або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (vii) сполуку формули (I) або (Ia), де R^1 являє собою гідрокси, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл-S-, ази́до або C_{2-6} -алкеніл.

Інше утілення цього винаходу являє собою (viii) сполуку формули (I) або (Ia), де R^1 являє собою гідрокси, метил, н-пропіл, метилсульфаніл, ази́до або аліл.

Інше утілення цього винаходу являє собою (ix) сполуку формули (I) або (Ia), де R^2 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкініл або C_{2-6} -алкеніл.

Інше утілення цього винаходу являє собою (x) сполуку формули (I) або (Ia), де R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, циклопропіл, вініл, етиніл або 1-пропініл.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xi) сполуку формули (I) або (Ia), де R^3 являє собою водень або C_{1-6} -алкілкарбоніл.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xii) сполуку формули (I) або (Ia), де R^3 являє собою водень або ізобутирил.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xiii) сполуку формули (I) або (Ia), де

R^1 являє собою гідрокси, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл-S-, ази́до або C_{2-6} -алкеніл;

R^2 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкініл или C_{2-6} -алкеніл;

R^3 являє собою водень або C_{1-6} -алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xiv) сполуку формули (I) або (Ia), де

R^1 являє собою гідрокси, метил, пропіл, метилсульфаніл, ази́до або аліл;

R^2 являє собою метил, етил, пропіл, циклопропіл, вініл, етиніл або 1-пропініл;

R^3 являє собою водень або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xv) сполуку формули (I) або (Ia), де

R^1 являє собою галоген- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл-S-, ціано, C_{2-6} -алкеніл, C_{1-6} -алкілсульфоніл-NH-, $(C_{1-6}$ -алкіл)₂N-, C_{1-6} -алкілкарбоніл-NH- або гетероциклічний аміно;

R^2 являє собою водень;

R^3 являє собою водень;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xvi) сполуку формули (I) або (Ia), де

R^1 являє собою фторізопропіл, метилсульфаніл, ціано, 2-метилаліл, метилсульфоніламіно, диметиламіно, ацетиламіно, піролідиніл, морфолініл або піперидиніл;

R^2 являє собою водень;

R³ являє собою водень;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xvii) сполуку формули (I) або (Ia), де R¹ являє собою C₁₋₆-алкіл-S- або гетероциклічний аміно.

5 Інше утілення цього винаходу являє собою (xviii) сполуку формули (I) або (Ia), де R¹ являє собою метилсульфаніл або піролідиніл.

Інше утілення цього винаходу полягає в тому, що (xix) конкретна сполука формули (I) або (Ia) є наступною:

10 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат;

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]ацетат;

15 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксиетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-3-еніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

20 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипентил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

25 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-феніл-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-3-метил-бутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

30 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-циклопропіл-метил]ацетат;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипроп-2-ініл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

35 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-2-иніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-[гідрокси(2-тієніл)метил]тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

40 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-метокси-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гідроксипропіл)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

45 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксиаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-((S)-1-гідроксиетил)тетрагідрофуран-2-іл)тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(3H,6H)-діон;

50 3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-пропіл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гідроксипропіл]-3-пропіл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

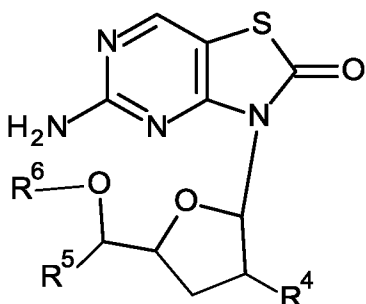
55 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксибут-2-иніл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

60 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропіл(гідрокси)метил]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

- 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксиетил]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5 N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]метансульфонамід;
 N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетамід;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-морфоліно-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 10 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-(1-піперирил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламіно)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 15 (2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-карбонітрил;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метил-етил)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 20 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-(2-метилаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон
 і [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноат;
 25 або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
 Інше утілення цього винаходу полягає в тому, що (xx) конкретна сполука формули (I) або (Ia) є наступною:
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 30 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипроп-2-ініл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 35 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-2-иніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гідроксипропіл)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 40 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксиаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 45 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-пропіл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гідроксипропіл]-3-пропіл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 50 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксибут-2-иніл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропіл(гідрокси)метил]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 55 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксиетил]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
 60 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-

тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
і [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-
тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноат;
або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
5 Інше утілення цього винаходу являє собою (xxi) сполуку формули (II),



(II),

де

R⁴ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-,
азидо, ціано, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкілсульфоніл-NH-, (C₁₋₆-алкіл)₂N-, C₁₋₆-алкілкарбоніл-NH- або
10 гетероциклічний аміно;

R⁵ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-
алкеніл, бензил и тіофеніл;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер;

15 за умови, що 5-аміно-3-[3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-
d]піримідин-2-он; [2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-
(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат; [4-ацетокси-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-
d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилацетат і їх діастереомери виключені.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xxii) сполуку формули (II), де

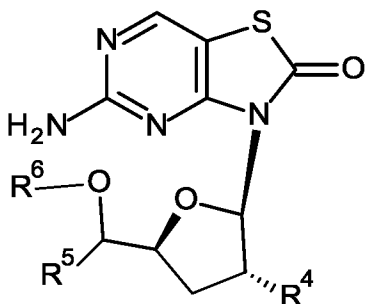
20 R⁴ являє собою гідрокси, метил, н-пропіл, фторізопропіл, ацетилокси, метилсульфаніл,
азидо, ціано, аліл, 2-метилаліл, метилсульфоніламіно, диметиламіно, ацетиламіно, піролідиніл,
морфолініл або піперидиніл;

R⁵ являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутіл, циклопропіл, циклопентил, вініл, аліл,
бензил, етиніл, 1-пропініл, метоксиметил або тіофеніл;

25 R⁶ являє собою водень, ацетил або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xxiii) сполуку формули (IIa),



(IIa),

де

30 R⁴ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-,
азидо, ціано, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкілсульфоніл-NH-, (C₁₋₆-алкіл)₂N-, C₁₋₆-алкілкарбоніл-NH- або
гетероциклічний аміно;

R⁵ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-
алкеніл, бензил і тіофеніл;

35 R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер;

40 за умови, що 5-аміно-3-[3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-
d]піримідин-2-он; [2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-
(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат; [4-ацетокси-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-
d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилацетат і їх діастереомери виключені.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xiv) сполуку формули (IIa), де

R⁴ являє собою гідрокси, метил, н-пропіл, фторізопропіл, ацетилокси, метилсульфаніл, азидо, ціано, аліл, 2-метилаліл, метилсульфоніламіно, диметиламіно, ацетиламіно, піролідиніл, морфолініл або піперидиніл;

R⁵ являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутил, циклопропіл, циклопентил, вініл, аліл, бензил, етиніл, 1-пропініл, метоксиметил або тіофеніл;

R⁶ являє собою водень, ацетил або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xxv) сполуку формули (II) або (IIa), де

R⁴ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл-S-, азидо або C₂₋₆-алкеніл;

R⁵ являє собою C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл або C₂₋₆-алкеніл;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xxvi) сполуку формули (II) або (IIa), де

R⁴ являє собою гідрокси, метил, пропіл, метилсульфаніл, азидо або аліл;

R⁵ являє собою метил, етил, пропіл, циклопропіл, вініл, етиніл або 1-пропініл;

R⁶ являє собою водень або ізобутирил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xxvii) сполуку формули (II) або (IIa), де

R⁴ являє собою гідрокси або C₁₋₆-алкілкарбоніл-O-;

R⁵ являє собою C₁₋₆-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу являє собою (xxviii) сполуку формули (II) або (IIa), де

R⁴ являє собою гідрокси або ацетилокси;

R⁵ являє собою етил або циклопропіл;

R⁶ являє собою водень або ацетил;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше утілення цього винаходу полягає в тому, що (xxix) конкретна сполука формули (II) або (IIa) є наступною:

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он;

[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат;

1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетат;

[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-циклопропіл-метил]ацетат;

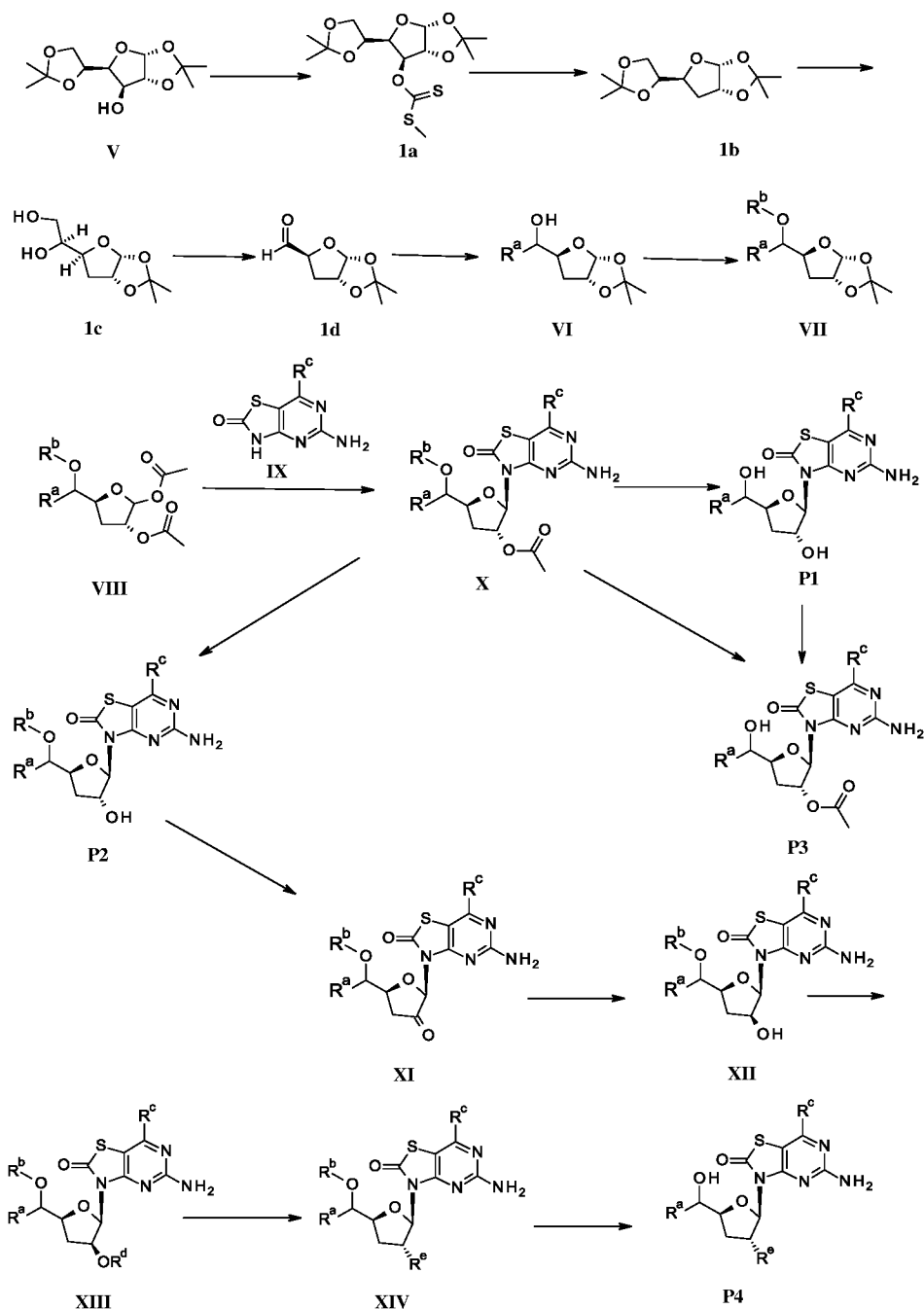
і 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он;

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

Синтез

Сполуки згідно з цим винаходом можуть бути отримані будь-якими загальноприйнятими способами. Відповідні способи синтезу цих сполук, а також початкові матеріали представлено в схемах нижче і в прикладах. Усі замісники, зокрема з R¹ по R¹¹, мають значення, визначені вище, якщо не вказано інше. Крім того, і якщо явно не вказано інше, то усі реакції, умови реакцій, скорочення і символи мають значення, добре відомі фахівцям в області органічної хімії.

Схема 1

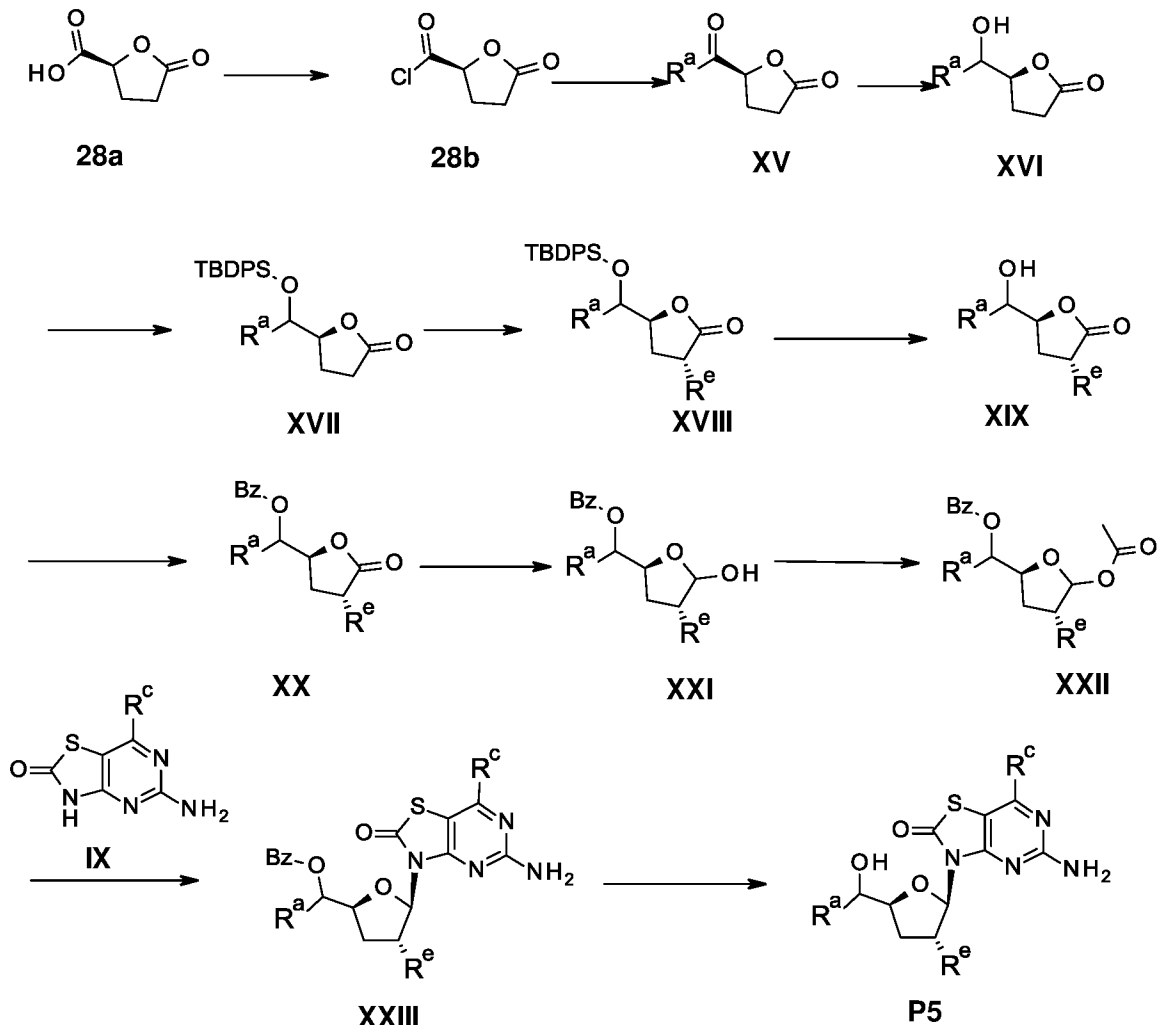


R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^b являє собою ацил, бензоїл, трет-бутил(диметил)силіл або трет-бутил(дифеніл)силіл; R^c являє собою водень або гідрокси; R^d являє собою трифторметилсульфоніл або пара-толілсульфоніл; R^e являє собою R^1 або R^4 .

Обробка сполуки **V** дисульфідом вуглецю і йодметаном у присутності відповідної основи, такої як NaH, дає метилсульфанілметантіоат **1a**. Деокиснення метилсульфанілметантіоату **1a** відповідним реагентом, таким як три-н-бутилтін гідрид, дає **1b**. Зняття захисту з **1b** відповідною кислотою, такою як оцтова кислота, дає діол **1c**. Окислення **1c** окисником, таким як натрію метаперіодат, дає альдегід **1d**. Обробка альдегіду **1d** відповідним нуклеофільним реагентом, таким як реагент Грін'єра, дає спирт **VI**. Захист спирту **VI** відповідним кислотним ангідридом або кислим хлоридом, таким як хлорид оцтової кислоти або бензойний ангідрид, дає складний ефір **VII**. Обробка складного ефіру **VII** оцтовою кислотою і ангідридом оцтової кислоти у присутності відповідної кислоти, такої як конденсована сірчана кислота, дає складний ефір **VIII**. Поєднання складного ефіру **VIII** і **IX** у присутності відповідного кремнійового етерифікаційного агента, такого як N, O-біс(триметилсиліл)ацетамід, і кислоти Льюїса, такої як TMSOTf, дає проміжний продукт **X**. Зняття захисту з проміжного продукту **X** за допомогою відповідного реагенту, такого як K_2CO_3 або фторид тетрабутиламонію (TBAF), і очищення шляхом

препаративної ВЕРХ дає потрібні сполуки P1, P2 або P3. Захист сполуки P1 відповідним кислотним ангідридом або кислим хлоридом, таким як хлорид оцтової кислоти або ангідрид оцтової кислоти, дає сполуку P3. Окислення P2 відповідним окисником, таким як періодіан Десс-Мартіна, дає кетон XI. Відновлення кетону XI відповідним відновником, таким як трет-бутоксикалюмінію гідрид, дає спирт XII. Обробка спирту XII сульфоновим ангідридом або сульфонілхлоридом дає проміжний продукт XIII. Обробка проміжного продукту XIII відповідним нуклеофільним реагентом, таким як натрію азид, дає сполуку XIV. Зняття захисту з XIV відповідною основою, такою як K_2CO_3 , або відповідним фторидним реагентом, таким як TBAF, і очищення шляхом препаративної ВЕРХ дає сполуку P4.

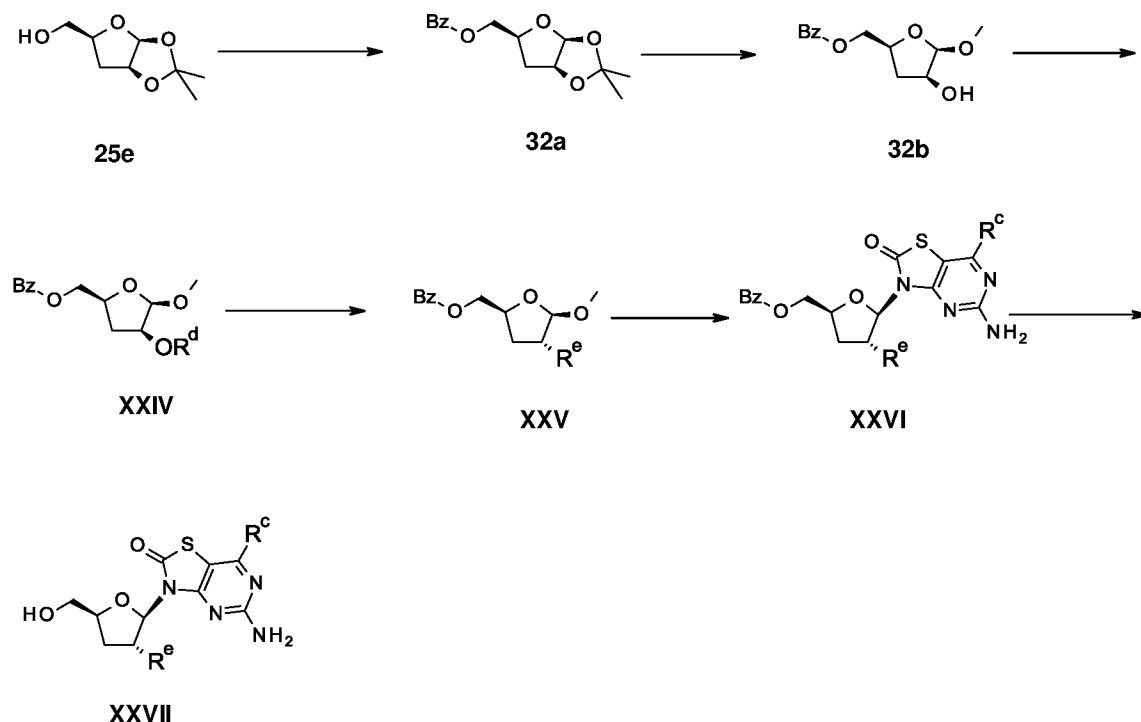
Схема 2



R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 .

Кислоту 28a перетворюють на ацилхлорид 28b за допомогою відповідного реагенту, такого як оксалілдіхлорид. Ацилхлорид 28b обробляють відповідним нуклеофільним реагентом, таким як реагент Грін'єра, отримуючи кетон XV. Відновлення кетону XV відповідним відновником, таким як L-селектрид, дає спирт XVI. Захист XVI трет-бутилхлордифенілсиланом дає проміжний продукт XVII. Алкілування XVII алкілувальним реагентом, таким як йодметан, у присутності відповідної основи, такої як літію діізопропіламід, дає проміжний продукт XVIII. Зняття захисту XVIII відповідним реагентом, таким як TBAF, дає спирт XIX. Захист спирту XIX бензоїлхлоридом дає складний ефір XX. Відновлення складного ефіру XX відповідним відновником, таким як діізобутилалюмінію гідрид, дає спирт XXI. Естерифікація спирту XXI хлоридом оцтової кислоти або ангідридом оцтової кислоти дає XXII. Поєднання XXII і IX у присутності відповідного кремнійового етерифікаційного агента, такого як N, O-біс(триметилсиліл)ацетамід, і кислоти Льюїса дає XXIII. Зняття захисту з XXIII відповідною основою, такою як K_2CO_3 , і очищення шляхом препаративної ВЕРХ дає сполуку P5.

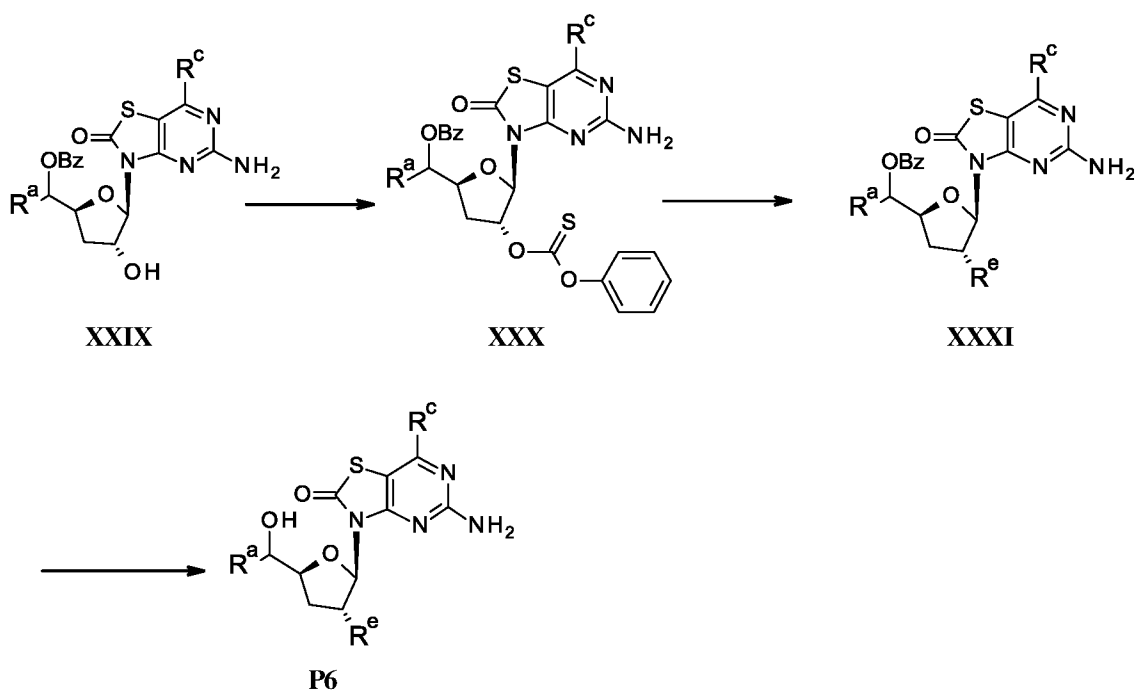
Схема 3



R^c являє собою водень або гідрокси; R^d являє собою трифторметилсульфоніл або паратолілсульфоніл; R^e являє собою R^1 або R^4 .

- 5 Захист спирту 25e бензоїлхлоридом дає проміжний продукт 32a. Зняття захисту з 32a відповідною кислотою, такою як гідрохлорид, у присутності відповідного розчинника, такого як метанол, дає проміжний продукт 32b. Обробка 32b сульфоновим ангідридом або сульфонілхлоридом дає проміжний продукт XXIV. Обробка XXIV нуклеофільним реагентом, таким як натрію азид і аміни, дає проміжний продукт XXV. Поєднання XXV і IX у присутності відповідного кремнійового етерифікаційного агента, такого як N, O-біс(триметилсиліл)ацетамід, і кислоти Льюїса дає XXVI. Зняття захисту з XXVI відповідною основою, такою як K_2CO_3 , і очищення шляхом препаративної ВЕРХ дає сполуку XXVII.
- 10

Схема 4

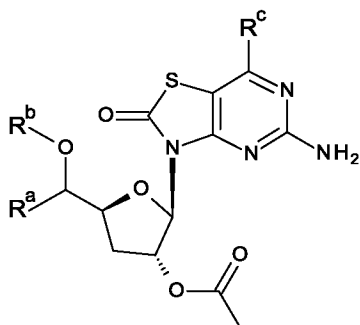


R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 .

Обробка XXIX відповідним реагентом, таким як О-фенілхлорметантіоат, у присутності відповідної основи, такої як DMAP, дає проміжний продукт XXX. Обробка проміжного продукту XXX органостанановим реагентом, таким як аліл(три-н-бутил)станан, дає проміжний продукт XXXI. Зняття захисту з XXXI відповідною основою, такою як K_2CO_3 , і очищення шляхом препаративної ВЕРХ дає сполуку Р6.

Цей винахід також належить до способу отримання сполуки формули (I), (Ia), (II) або (IIa), що включає наступні реакції:

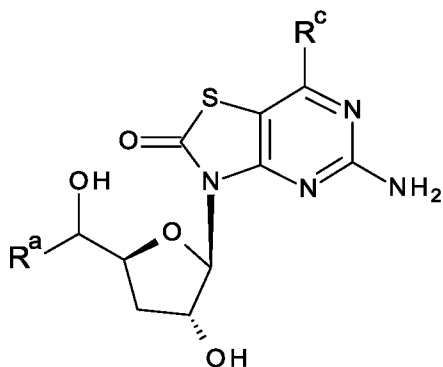
(a) реакція сполуки формули (X),



(X),

з основою або фторидним реагентом, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^b являє собою ацил, бензоїл, трет-бутил(диметил)силіл або трет-бутил(дифеніл)силіл; R^c являє собою водень або гідрокси;

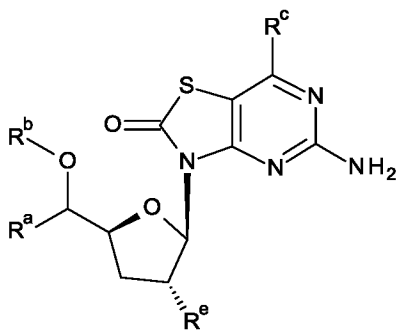
(b) реакція сполуки формули (P1),



(P1),

з кислотним ангідридом або кислотним хлоридом, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси;

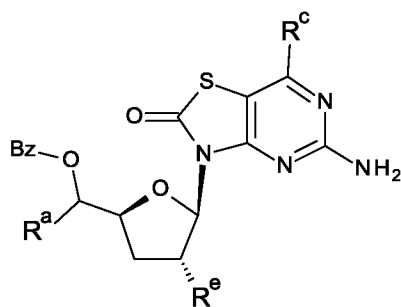
(c) реакція сполуки формули (XIV),



(XIV),

з основою або фторидним реагентом, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^b являє собою ацил, бензоїл, трет-бутил(дифеніл)силіл; R^c являє собою водень або гідрокси; R^d являє собою трифторметилсульфоніл або пара-толілсульфоніл; R^e являє собою R^1 або R^4 ;

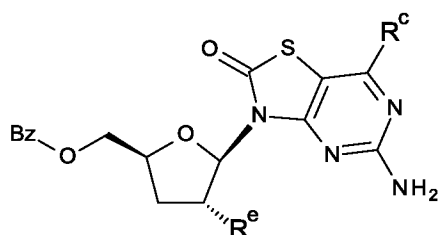
(d) реакція сполуки формули (XXIII),



(XXIII),

з основою, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 ;

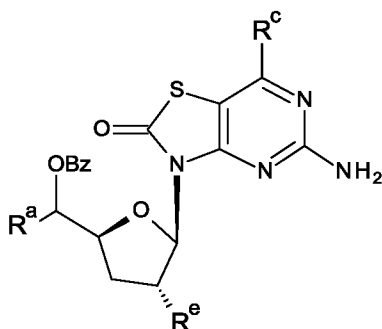
(e) реакція сполуки формули (XXVI),



(XXVI),

з основою, де R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 ;

(f) реакція сполуки формули (XXXI),



(XXXI),

з основою, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 ; або

де R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено вище.

На етапі (a) основа може бути, наприклад, K_2CO_3 , а фторидний реагент може бути, наприклад, TBAF.

На етапі (b) кислотний ангідрид або кислотний хлорид може бути, наприклад, хлоридом оцтової кислоти або ангідридом оцтової кислоти.

На етапі (c), (d), (e) і (f) основа може бути, наприклад, K_2CO_3 , а фторидний реагент може бути, наприклад, TBAF.

Сполука формули (I), (Ia), (II) і (IIa) при виробництві згідно з описаним вище способом також є об'єктом цього винаходу.

Фармацевтичні композиції і введення

Інше утілення пропонує фармацевтичні композиції або медикаменти, що містять сполуки згідно з цим винаходом і терапевтично інертний носій, розріджувач або ексципієнт, а також способи застосування сполук згідно з цим винаходом для виготовлення таких композицій і медикаментів. В одному прикладі сполуки формули (I) або (Ia) або їх проліки можна зібрати до складу за допомогою змішування при температурі навколишнього середовища, при відповідному рН і з бажаною мірою чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які є нетоксичними для реципієнтів у використовуваних дозах і концентраціях в галеновій формі, яка вводиться. рН складу залежить здебільшого від конкретного застосування і концентрації сполуки, але краще знаходиться в межах від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполуки формули (I) або (Ia) або їх проліки зібрані у склад в ацетатному буфері при рН 5. В іншому утіленні сполуки формули (I) або (Ia) або їх проліки є стерильними. Сполуку можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованого складу або у вигляді водного розчину.

Композиції збирають, дозують і вводять відповідно до належної медичної практики. Фактори, що підлягають розгляду в цьому контексті, включають конкретне порушення, яке лікують, конкретного ссавця, який підлягає лікуванню, клінічний стан окремого пацієнта, причину порушення, місце доставки агента, спосіб введення, схему введення і інші фактори, відомі практикуючим лікарям. "Ефективна кількість" сполуки, яку вводять, визначатиметься такими міркуваннями і є мінімальною кількістю, яка необхідна для активації рецептора TLR7 і приводить до продукції INF- α і інших цитокінів, яка може використовуватися, але не обмежуватиметься цим, для лікування або профілактики пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В і/або С.

В одному прикладі фармацевтично ефективна кількість сполуки згідно з цим винаходом, яку вводять парентерально в одній дозі, знаходитиметься в діапазоні приблизно від 0,1 до 50 мг/кг, альтернативно приблизно від 0,1 до 30 мг/кг маси тіла пацієнта на день, при цьому типовий початковий діапазон використовуваної сполуки складає від 0,3 до 15 мг/кг/день. В іншому утіленні пероральні стандартні лікарські форми, такі як таблетки і капсули, переважно містять від приблизно 20 до приблизно 1000 мг сполуки згідно з цим винаходом.

Сполуки згідно з цим винаходом можна вводити будь-якими відповідними способами, включаючи пероральне, місцеве (у тому числі трансбуккальне і під'язикове), ректальне, вагінальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньолегеневе, внутрішньошкірне, інтратекальне епідуральне і інтраназальне, а також внутрішньоопосередкове введення, якщо бажане місцеве лікування. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне або підшкірне введення.

Сполуки згідно з цим винаходом можна вводити у будь-якій зручній для введення формі, такий як таблетки, порошки, капсули, розчини, дисперсії, суспензії, сиропи, спреї, супозиторії, гелі, емульсії, пластири і т.п. Такі композиції можуть містити компоненти, зазвичай використовувані у фармацевтичних препаратах, наприклад, розріджувачі, носії, модифікатори рН, підсолоджувачі, агенти, що збільшують об'єм, і додаткові активні агенти.

Типовий склад отримують за допомогою змішування сполуки згідно з даним винаходом з носієм або ексципієнтом. Відповідні носії і ексципієнти добре відомі фахівцям в даній області і детально описані, наприклад, в Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Ці склади також можуть включати один або більше ніж один з буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, змочувальних агентів, змащувальних агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, опалесцюючих агентів, агентів, що забезпечують ковзання, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, ароматів, ароматизаторів, розріджувачів і інших відомих добавок для забезпечення витонченого подання лікарського засобу (тобто сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або сприяння виробництву фармацевтичного продукту (тобто медикаменту).

Прикладом відповідної пероральної дозованої форми є таблетка, що містить приблизно від 20 до 1000 мг сполуки згідно з цим винаходом, складається приблизно з 30-90 мг безводної лактози, приблизно 5-40 мг натрію кроскармелози, приблизно 5-30 мг полівінілпіролідону (PVP) K30 і приблизно 1-10 мг стеарату магнію. Порошкоподібні інгредієнти спочатку змішують разом, а потім змішують з розчином PVP. Отриману композицію можна висушити, гранулювати, змішати зі стеаратом магнію і спресувати у таблетовану форму з використанням звичайного устаткування. Приклад аерозольного складу може бути отриманий шляхом розчинення сполуки згідно з цим винаходом, наприклад, від 20 до 1000 мг, у відповідному буферному розчині, наприклад, фосфатному буфері, додавання агента, що модифікує тонічність, наприклад, солі, такої як хлорид натрію, якщо це необхідно. Розчин може бути профільтрований, наприклад, з використанням фільтру з розміром пор 0,2 мкм, для видалення домішок і забруднювачів.

Отже, одне утілення включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або (Ia) або її проліки, формул (II) або (IIa), або їх фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або діастереоізомери.

Інше утілення включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або (Ia) або її проліки, формул (II) або (IIa), або їх фармацевтично прийнятні солі або енантіомери, або діастереоізомери разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Інше утілення включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або (Ia) або її проліки, формул (II) або (IIa), або їх фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або діастереоізомери для використання в лікуванні інфекції вірусом гепатиту В.

Показання і способи лікування

Цей винахід належить до способів лікування або профілактики інфекції вірусом гепатиту В і/або інфекції вірусом гепатиту С у пацієнта, що потребує цього.

Цей винахід також належить до способів введення терапевтично ефективної кількості сполук формули (I) або (Ia) або їх проліків, або інших сполук згідно з цим винаходом у кровоток пацієнта при лікуванні і/або профілактиці інфекції вірусом гепатиту В і/або С.

Способи цього винаходу особливо добре підходять для людей. Зокрема, способи і дози згідно з цим винаходом можуть бути застосовані для пацієнтів, інфікованих HBV і/або HCV, але не обмежуючись ними. Способи і дози згідно з цим винаходом також можуть бути застосовані для пацієнтів, що піддаються іншому протівірусному лікуванню. Способи профілактики згідно з цим винаходом, зокрема, можуть бути застосовані для пацієнтів з ризиком вірусної інфекції. До таких пацієнтів належать, але не обмежуючись ними, медичні працівники, наприклад, лікарі, медсестри, працівники хосписів; військовослужбовці; учителі; працівники з догляду за дітьми; пацієнти, що подорожують або мешкають за кордоном, зокрема, в країнах третього світу, включаючи працівників соціальної допомоги, місіонерів та іноземних дипломатів. Нарешті, ці способи і композиції включають лікування резистентних пацієнтів або пацієнтів із стійкістю до лікування, такою як стійкість до інгібіторів зворотної транскриптази, інгібіторів протеаз і т.п.

Інше утілення включає спосіб лікування або профілактики інфекції вірусом гепатиту В і/або інфекції вірусом гепатиту С у ссавця, що потребує такого лікування, при цьому цей спосіб включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (Ia) або їх енантіомерів, діастереомерів, проліків або фармацевтично прийнятних солей.

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг. 1: Приклад 1-A активує мишачий TLR7 в аналізі HEK-Blue-mTLR. Клітини інкубували зі сполукою прикладу 1-A і позитивним контролем GS-9620 у зазначених концентраціях протягом 20 годин. Активацію мишачого TLR7 вимірювали, застосовуючи аналіз Quanti-Blue.

Фіг. 2: Індукція цитокінів *in vitro* сполукою прикладу 1-A в мишачих PBMC. Мишачі PBMC стимулювали сполукою прикладу 1-A у зазначених концентраціях. Супернатанти збирали через 24 години після обробки і оцінювали рівні цитокінів у супернатантах за допомогою мультиплексного аналізу.

Фіг. 3: ДНК HBV і HBsAg у інфікованих AAV-HBV мишей, що отримали носій, сполуку прикладу 6-A в низькій дозі 30 мг/кг і сполуку прикладу 6-A у високій дозі 100 мг/кг. Лікування почали після інфікування мишей AAV-HBV протягом 29 днів. Їм проводили лікування протягом 42 днів і вимірювали ДНК HBV і HBsAg у мишачій сироватці у зазначені моменти часу за допомогою кількісної ПЛР з детекцією в реальному часі (RT-qPCR) і HBsAg CLIA, відповідно. Результати надані у вигляді середнього значення плюс/мінус стандартна помилка середнього значення (SEM, англ. standard error of the mean). LLQ (англ. lower limit of quantification): нижня межа кількісної оцінки.

Приклади

Цей винахід можна зрозуміти повніше завдяки посиланню на наступні приклади. Проте, вони не повинні тлумачитися як такі, що обмежують об'єм цього винаходу.

Скорочення

ACN: ацетонітрил

DMAF: 4-диметиламінопіридин

CDCl₃: дейтерований хлороформ

ДХМ: дихлорметан

ДМФА: диметилформамід

EtOAc: етилацетат

FBS: фетальна бичача сироватка

ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія

MS(ESI): мас-спектроскопія (електронна іонізація розпиленням)

BSA: N, O-біс(триметилсиліл)ацетамід

ЯМР: ядерно-магнітний резонанс

спостереж.: спостережуваний

NaBH₄: натрію борогідрид

TBAF: тетрабутиламонію фторид

EC₅₀: молярна концентрація агоніста, яка дає 50% максимально можливої відповіді для цього агоніста

TEA: триетиламін

TMSOTf: триметилсилілтрифторметансульфонат.

Загальні експериментальні умови

Проміжні продукти і кінцеві сполуки очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням одного з наступних інструментів: i) система Biotage SP1 і модуль Quad 12/25 Cartridge. ii) інструмент для комбінованої флеш-хроматографії ISCO. Марка силікагелю і розмір пор: i) KP-SIL 60 Å, розмір частинок: 40-60 мкм; ii) CAS рег. №: силікагель: 63231-67-4, розмір частинок: силікагель 47-60 мікронів; iii) ZCX від Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, розмір пор: 200-300 або 300-400.

Проміжні продукти і кінцеві сполуки очищали шляхом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою з використанням колонки X Bridge™ Perp C₁₈ (5 мкм, OBD™ 30 × 100 мм) або колонки SunFire™ Perp C₁₈ (5 мкм, OBD™ 30 × 100 мм).

Спектри рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC/MS) отримували з використанням Waters UPLC-SQD Mass. Стандартні умови LC/MS були наступні (час роботи 3 хвилини):

Кислі умови: А: 0,1% мурашина кислота і 1% ацетонітрил в Н₂О; В: 0,1% мурашина кислота в ацетонітрилі;

Основні умови: 0,05% NH₃ в Н₂О; В: ацетонітрил.

Мас-спектри (MS): зазвичай показані тільки іони, які вказують на початкову масу, і якщо не вказано інше, то іон вказаної маси є іоном позитивної маси (M+H)⁺.

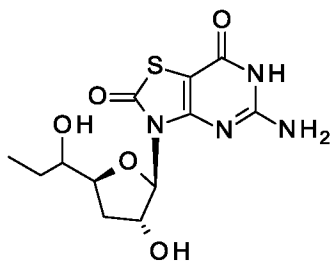
Спектри ЯМР отримували з використанням Bruker Avance 400МГц.

Усі реакції, пов'язані з чутливими до повітря реагентами, проводили в атмосфері аргону. Реактиви використовували в тому вигляді, в якому вони були отримані від комерційних постачальників без подальшого очищення, якщо не вказано інше.

Приклади отримання

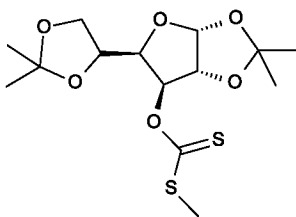
Приклад 1

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



1

Отримання О-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-6-іл] метилсульфанілметантіоату

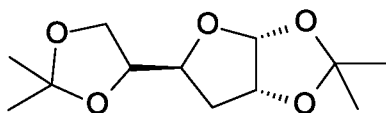


1a

До суспензії NaH (60% у мінеральному маслі, 4 г, 100 ммоль) в тетрагідрофурані (ТГФ) (80 мл) краплинами додавали розчин діацетон-α-D-глюкози (10,5 г, 40 ммоль) і імідазол (136 мг, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 15 °С. Сформовану суміш струшували при 10 °С протягом 15 хвилин. До попередньої суміші додавали вуглецю дисульфід (14,8 г, 200 ммоль) і реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали йодметан (24,6 г, 200 ммоль) і струшували при кімнатній температурі протягом ще 2 годин, потім гасили насиченим розчином NH₄Cl (70 мл) і двічі екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 14,6 г О-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-6-іл] метилсульфанілметантіоату (сполука 1a) у вигляді безбарвного масла.

Сполука 1a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 5,89-5,97 (m, 2H), 4,65-4,73 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 2H), 4,04-4,17 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (d, J = 4,02 Hz, 6H).

Отримання (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксолу

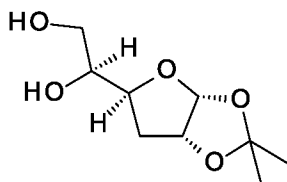


1b

До розчину O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-6-іл] метилсульфанілметантіоату (сполука 1a, 14 г, 40 ммоль) в толуолі додавали три-н-бутилтінгідрид (23,2 г, 80 ммоль) і азодіізобутиронітрил (82 мг, 0,5 ммоль), сформовану суміш нагрівали при 130 °C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 8,2 г (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксолу (сполука 1b) у вигляді масла.

Сполука 1b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,82 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 262.

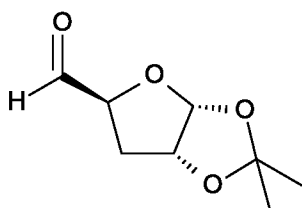
Отримання (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етан-1,2-діолу



1c

Розчин (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксолу (сполука 1b, 10,0 г, 40,9 ммоль) у 60% HOAc у воді (20 мл) струшували при 40 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш доводили до pH приблизно 8-8,5 насиченим розчином NaHCO_3 і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар об'єднували і концентрували, осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 5,2 г (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етан-1,2-діолу (сполука 1c). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 222.

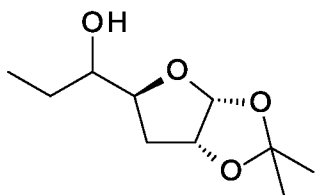
Отримання (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду



1d

До розчину (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етан-1,2-діолу (сполука 1c, 18 г, 90 ммоль) у MeOH (250 мл), охолоджену на крижаній бані, додавали натрію метаперіодат (23,1 г, 108 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, отриману суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 14 г (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (сполука 1d). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 190.

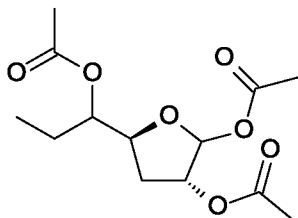
Отримання 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу

**1e**

До розчину (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (сполука 1d, 296 мг, 2 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали етилмагнію бромід (2М у ТГФ, 2 мл, 2 ммоль) при -20 °С в атмосфері аргону. Після струшування при -20 °С протягом 20 годин, реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl і три рази екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл).

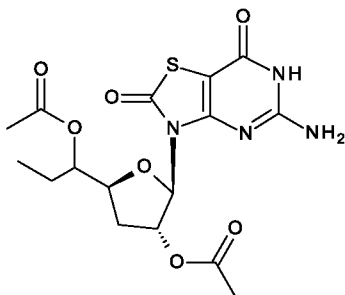
Об'єднані органічні шари концентрували in vacuo, отримуючи неочищений продукт 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-ол (сполука 1e), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 316.

Отримання [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату

**1f**

До розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 1e, неочищена, отримана вище) в суміші оцтової кислоти (2 мл) і ангідриду оцтової кислоти (2 мл) додавали H₂SO₄ (0,2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 24 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc (40 мл) і доводили до pH 5,0 насиченим розчином NaHCO₃. Відокремлений органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 510 мг [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1f). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 316.

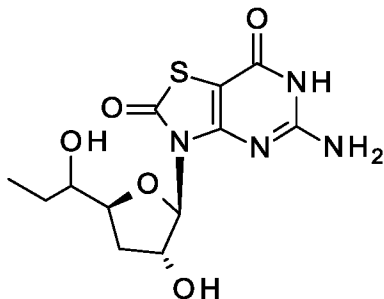
Отримання [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату

**1g**

До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (CAS № 30161-97-8, кат. № J92-094790, комерційно доступний від J&K Scientific, 276 мг, 1,5 ммоль) у ACN (20 мл) додавали BSA (913,5 мг, 4,5 ммоль). Реакційну суміш струшували при 70 °С протягом 0,5 години в атмосфері аргону, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 1f, 450 мг, 1,6 ммоль) і TMSOTf (510 мг, 2,3 ммоль). Після нагрівання при 70 °С протягом 14 годин, розчинник випарювали in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар збирали і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим

розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*, отримуючи 412 мг неочищеного продукту [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1g), який використовували на наступному етапі без очищення. MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 411.

- 5 Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



1

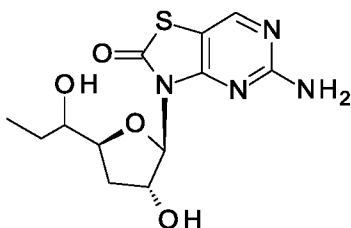
- До розчину [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1g, неочищений, 412 мг) в метанолі (25
10 мл) додавали K_2CO_3 (272 мг, 2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш доводили до pH 8,2 шляхом додавання HOAc (120 мг, 2 ммоль) і концентрували *in vacuo*. Осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 133,1 мг сполуки прикладу 1-A і 118,2 мг сполуки прикладу 1-B у вигляді білої твердої речовини.

- Приклад 1-A: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-6,00 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 4,15-4,25
15 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,40 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 327.

Приклад 1-B: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,40 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 327.

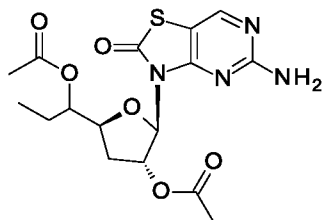
- 20 Приклад 2

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он



2

- Отримання [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату
25

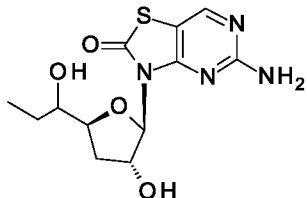


2a

- До суспензії 5-аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (CAS № 848691-22-5, кат. № SY028954, комерційно доступний від Shanghai Shaoyuan Co. Ltd., 326 мг, 2 ммоль) в ACN (40
30 мл) додавали BSA (1,2 г, 6 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C протягом 1 години в атмосфері аргону, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 1f, 432 мг, 1,5 ммоль) і TMSOTf (666 мг, 3 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник

випарювали in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo, отримуючи неочищений [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:1 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 310 мг [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 2a).

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону



2

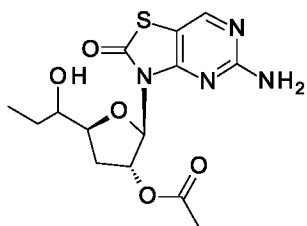
До розчину [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 2a, 180 мг, 0,5 ммоль) в метанолі (25 мл) додавали K_2CO_3 (136 мг, 1 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш доводили до pH 7,0 шляхом додавання HOAc (120 мг, 2 ммоль) і концентрували in vacuo. Осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 9,5 мг сполуки прикладу 2-А і 2,8 мг сполуки прикладу 2-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 2-А: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,81-5,87 (m, 1H), 5,43-5,52 (m, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,18-1,33 (m, 1H), 0,88 (t, $J=7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

Приклад 2-В: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,79-5,88 (m, 1H), 5,37-5,54 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 3,87-4,01 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 1,86 (ddd, $J=2,76, 6,21, 12,61$ Hz, 1H), 1,49 (ddd, $J=3,26, 7,47, 13,61$ Hz, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,86 (t, $J=7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

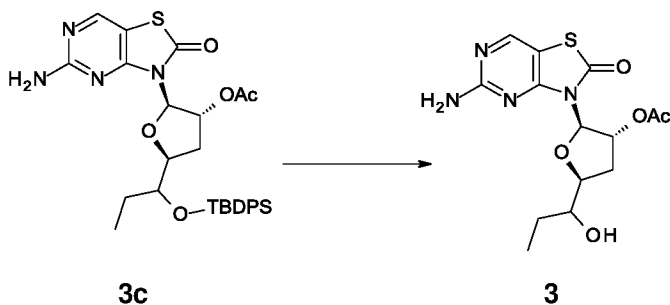
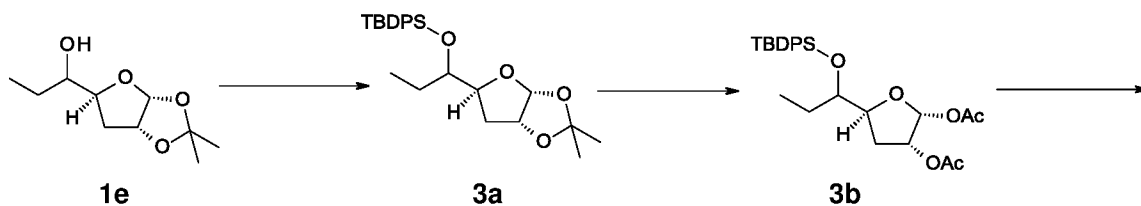
Приклад 3

[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат

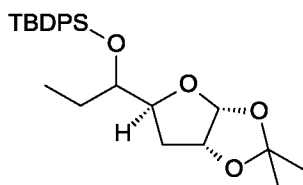


3

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



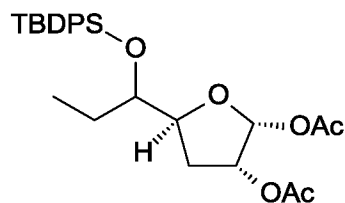
Отримання 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропокси-трет-бутилдифенілсилану

**3a**

До розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 1e, 2,02 г, 10 ммоль) у ДМФА (30 мл) в умовах перемішування додавали імідазол (6,5 г, 100 ммоль) і трет-бутилхлордифенілсилан (8,22 г, 30 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин розводили за допомогою EtOAc (200 мл), промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Органічний шар концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 3,6 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропокси-трет-бутилдифенілсилану (сполука 3a).

Сполука 3a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,65-7,79 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 6H), 5,52-5,81 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,67-4,01 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,74-1,94 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,07 (d, J = 1,25 Hz, 9H), 0,72-0,83 (m, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 458.

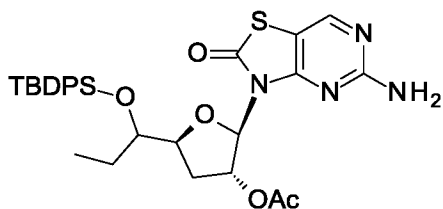
Отримання [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату

**3b**

До розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропокси-трет-бутилдифенілсилану (сполука 3a, 3,6 г, 8,2 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали оцтову кислоту (15 мл), ангідрид оцтової кислоти (15 мл) і H₂SO₄ (0,8 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 24 годин, до реакційної суміші додавали TEA (5 мл). Отриманий розчин розводили ДХМ (30 мл). Відокремлений органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃, насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Органічний шар концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на

силікагелі (елююючи за допомогою 1:30 EtOAc у петролейному ефірі), отримуючи 3,7 г [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 3b). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 502.

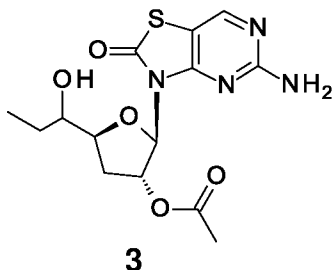
Отримання [(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату



3c

До суспензії 5-аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (1,08 г, 6 ммоль) в ACN (100 мл) додавали BSA (3,6 г, 18 ммоль). Реакційну суміш струшували при 70 °C протягом 1 години в атмосфері аргону, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, поспідовно додавали [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 3b, 1,45 г, 3 ммоль) і TMSOTf (2,0 г, 9 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між EtOAc (50 мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи за допомогою 1:1 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 1,04 г [(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 3c). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 593.

Отримання [(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату



3

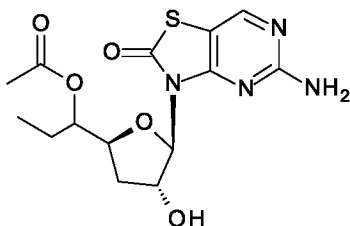
До розчину [(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-3-ілу] (сполука 3c, 1,04 г, 1,8 ммоль) у ТГФ (20 мл) в умовах перемішування додавали розчин TBAF (1M у ТГФ, 6 мл, 6 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційну суміш промивали насиченим розчином NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 620 мг [(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (Приклад 3), який далі очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 112,8 мг сполуки прикладу 3-A і 99,8 мг сполуки прикладу 3-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,22 (s, 1H), 6,04-6,07 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 2,76 (ddd, J = 7,40, 10,23, 13,49 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,40 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Приклад 3-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,22 (s, 1H), 5,99-6,07 (m, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,40 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Приклад 4

1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропілацетат



4

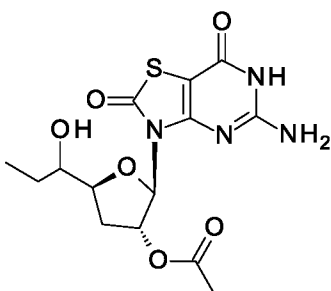
До розчину [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 2a, 150 мг, 0,4 ммоль) в метанолі (25 мл) додавали K_2CO_3 (14 мг, 0,1 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 0,5 години, реакційну суміш доводили до pH 7,0 шляхом додавання HOAc (12,6 мг, 0,2 ммоль) і концентрували in vacuo. Осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 17,5 мг сполуки прикладу 4-A і 8,5 мг сполуки прикладу 4-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 4-A: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 5,98-6,08 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 4,31-4,42 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,54-1,78 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Приклад 4-B: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 8,28-8,39 (m, 1H), 6,81-6,92 (br. s., 2H), 5,76-5,86 (m, 1H), 5,46-5,58 (br. s, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 4,79-4,89 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 0,82 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Приклад 5

[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат



5

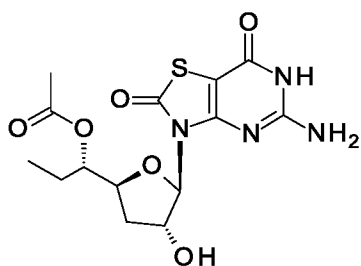
До розчину 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 1, 328 мг, 1 ммоль) у ДХМ (15 мл) в умовах перемішування додавали TEA (404 мг, 4 ммоль) і ангідрид оцтової кислоти (48 мг, 1 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин гасили оцтовою кислотою (240 мг, 4 ммоль), промивали насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували in vacuo. Осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 31,5 мг сполуки прикладу 5-A і 20,0 мг сполуки прикладу 5-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 5-A: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,96 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 5,63-5,77 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,62-2,79 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,02 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

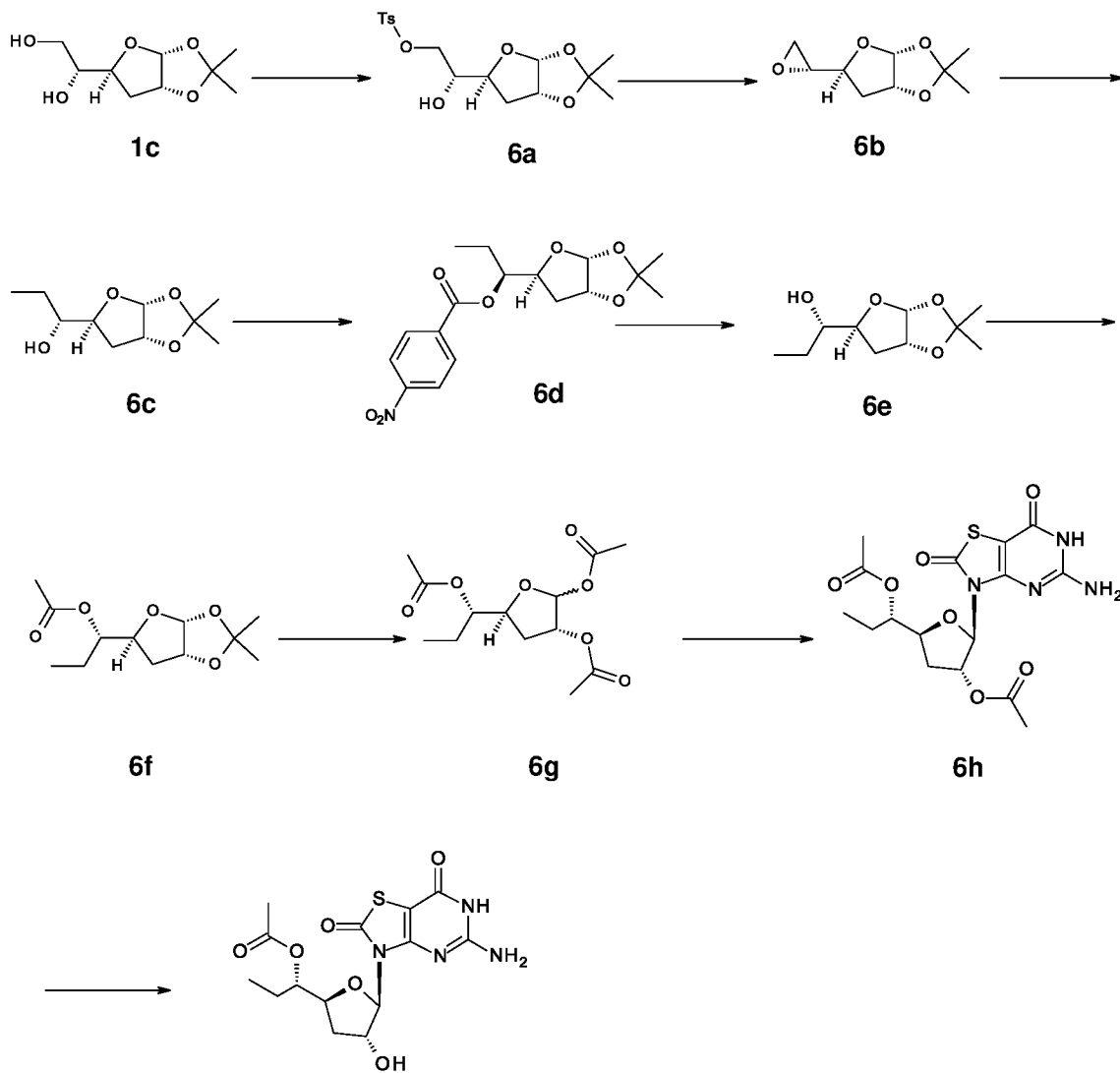
Приклад 5-B: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,95 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 5,68-5,77 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,09 (s, 4H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,01 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Приклад 6

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]ацетат

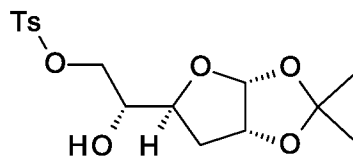
**6**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:

**6**

Отримання [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-гідрокси-етил]-4-метилбензолсульфонату

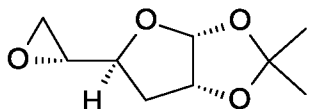
5

**6a**

До розчину (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етан-1,2-діолу (100 г, 490 ммоль) в сухому піридині (1000 мл) додавали паратолуолсульфонілхлорид (139 г, 735 ммоль) при 0 °С. Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, отриманий розчин гасили водою (100 мл) і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:10 до 1:3), отримуючи 130 г [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-гідрокси-етил]-4-метилбензолсульфонату (сполука 6a) у вигляді ясно-жовтого масла.

Сполука 6a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,82 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 4,00 Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

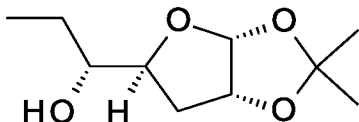
Отримання (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксолу

**6b**

До розчину [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-гідрокси-етил]-4-метилбензолсульфонату (сполука 6a, 100 г, 280 ммоль) у безводному ТГФ (1500 мл), охолодженому до -70 °С, додавали калію біс(триметилсиліл)амід (340 мл, 340 ммоль, 1 М в ТГФ) в атмосфері N₂. Після струшування при -70 °С протягом 1 години, реакційну суміш переливали у насичений розчин NH₄Cl. Органічний шар розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 40,5 г (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксолу (сполука 6b) у вигляді ясно-жовтого масла.

Сполука 6b: ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 5,87 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 4,00, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 5,00, 2,80 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 12,00, 4,00 Hz, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Отримання (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу

**6c**

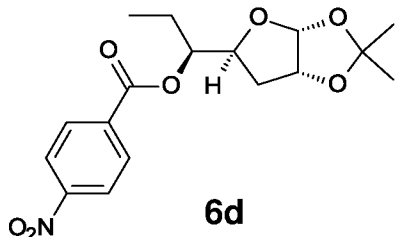
До суспензії CuI (19,3 г, 107 ммоль) в сухому ТГФ (2000 мл) в атмосфері N₂ додавали митилмагнію бромід (3 М в діетиловому ефірі, 537 мл, 1,61 моль) при температурі -70 °С. Після струшування при цій температурі протягом 1 години, до реакційної суміші краплями додавали розчин (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиран-2-іл]-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксолу (сполука 6b, 100 г, 537 ммоль, розчинена у 200 мл безводного ТГФ).

Після струшування при -70 °С протягом ще 2 годин, реакційну суміш переливали у насичений розчин NH₄Cl. Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 82 г (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-

тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 6с) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Сполука 6с: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,83 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,02 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H).

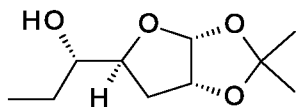
Отримання [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]-4-нітробензоату



До струшуваного розчину (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 6с, 50 г, 245 ммоль), трифенілфосфіну (195 г, 743 ммоль), 4-нітробензойної кислоти (124 г, 743 ммоль) у ТГФ (1200 мл) краплинами додавали діетилазодикарбоксилат (130 г, 743 ммоль) при 0 °C в атмосфері N_2 . Після струшування при 18 °C протягом 10 годин, суміш гасили шляхом додавання насиченого розчину NaHCO_3 і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 61 г [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]-4-нітробензоату (сполука 6d) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Сполука 6d: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,34-8,22 (m, 4H), 5,85 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,76 (t, $J = 4,27$ Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 2,12 (dd, $J = 13,30, 4,52$ Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,01 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

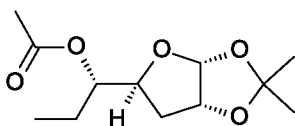
Отримання (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу



До розчину [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]-4-нітробензоату (сполука 6d, 100 г, 285 ммоль) в метанолі (1200 мл) додавали K_2CO_3 (78,7 г, 570 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, отриману суміш фільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:8 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 54,7 г (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 6е) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Сполука 6е: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,81 (d, $J = 3,64$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 4,20$ Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,01 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Отримання [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]ацетату

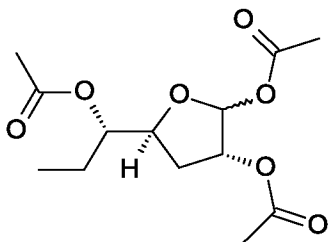


До струшуваного розчину (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 6е, 13,5 г, 67 ммоль), ТЕА (81 г, 804 ммоль), DMAP (1,6 г, 13 ммоль) у безводному ДХМ (150 мл) додавали ангідрид оцтової кислоти (62 г, 603 ммоль). Після струшування при 22 °C протягом 10 годин, реакцію гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні

шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:8 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 13 г [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]ацетату (сполука 6f) у вигляді безбарвного масла.

- 5 Сполука 6f: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,83 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 4,92 (dt, $J = 7,97, 5,18$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 4,00$ Hz, 1H), 4,35- 4,27 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,74- 1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,95 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Отримання [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[(1S)-1-ацетоксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату

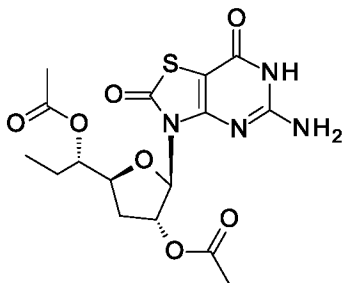


6g

- 10 До розчину [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]ацетату (сполука 6f, 4,8 г, 20 ммоль), оцтової кислоти (12,2 г, 200 ммоль) і ангідриду оцтової кислоти (10,2 г, 100 ммоль) у безводному ДХМ (100 мл) додавали концентровану H_2SO_4 (0,5 мл) при 0 °C. Після струшування при 22 °C протягом 3 годин, реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину NaHCO_3 . Органічний шар розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Осад очищали на колонці з силікагелем (елюючи за допомогою 1:8 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 2,3 г [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[(1S)-1-ацетоксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 6g) у вигляді безбарвного масла.

- 15 Сполука 6g: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 6,12 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 9H), 1,51-1,74 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

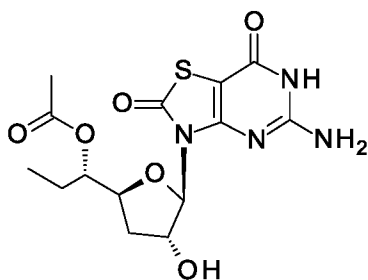
- 20 Отримання [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-ацетоксипропіл]-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату



6h

- 25 До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (1,4 г, 7,5 ммоль) в ACN (20 мл) додавали BSA (7,7 г, 38 ммоль). Реакційну суміш струшували при 70 °C протягом 0,5 години в атмосфері аргону, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[(1S)-1-ацетоксипропіл]тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 6g, 720 мг, 2,5 ммоль) і TMSOTf (8,3 г, 38 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл) двічі. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, отримуючи 470 мг [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-ацетоксипропіл]-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 6h) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 411.

- 35 Отримання [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]ацетату



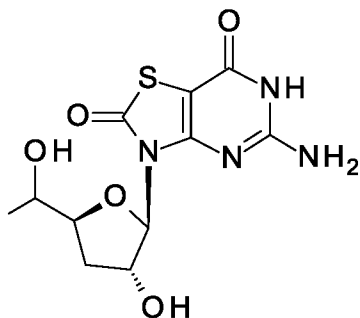
6

До розчину [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-ацетоксипропіл]-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 6h, 210 мг, 0,5 ммоль) в метанолі (25 мл) додавали K_2CO_3 (136 мг, 1 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, реакційну суміш доводили до рН 7,0 шляхом додавання НОАс (120 мг, 2 ммоль), концентрували in vacuo і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 66,7 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]ацетату (Приклад 6) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 6: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,94 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 5,00- 4,93 (m, 2H), 4,37- 4,30 (m, 1H), 2,63- 2,54 (m, 1H), 2,05 (s, 3 H), 1,91- 1,83 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 369.

Приклад 7

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксиетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



7

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи метилмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 7 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 7-А і сполуку прикладу 7-В у вигляді білої твердої речовини.

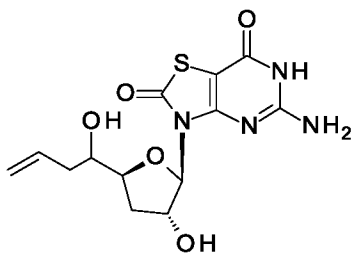
Приклад 7-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,91-5,97 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,53$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 313.

Приклад 7-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,97 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H).

MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 313.

Приклад 8

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-3-еніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**8**

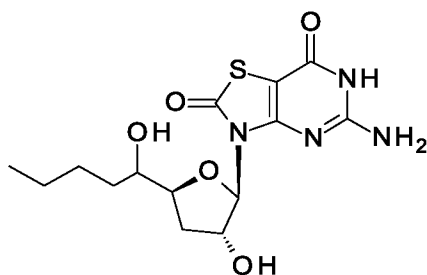
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи алілмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 8 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 8-А і сполуку прикладу 8-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 8-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,94-5,99 (m, 1H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,05-5,15 (m, 3H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 2H), 1,95 (m, 1H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 339.

Приклад 8-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,83-5,99 (m, 2H), 4,96-5,21 (m, 3H), 4,17 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,19 (td, J = 7,06, 14,24 Hz, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 339.

Приклад 9

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипентил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**9**

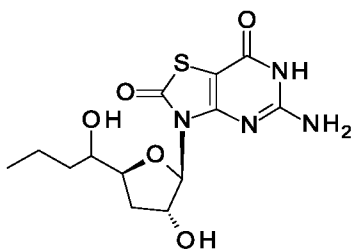
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи бутилмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 9 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 9-А і сполуку прикладу 9-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 9-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,95 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 0,87-0,98 (m, 3H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 355.

Приклад 9-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,90-5,95 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,29-1,44 (m, 4H), 0,91-0,97 (m, 3H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 355.

Приклад 10

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**10**

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи пропілмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 10 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 10-А і сполуку прикладу 10-В у вигляді білої

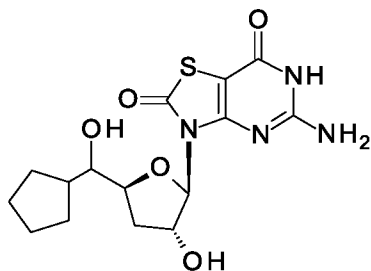
твердої речовини.

Приклад 10-A: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 3H), 0,91-1,01 (m, 3H). MS спостереж. (ESI $^+$) [(M-H) $^-$]: 341.

5 Приклад 10-B: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,90-5,96 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,34-1,45 (m, 2H), 0,96 (t, J = 6,90 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI $^+$) [(M-H) $^-$]: 341.

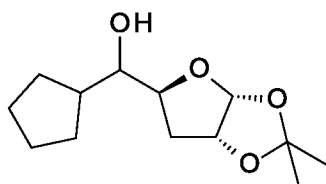
Приклад 11

10 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



11

Отримання [(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]циклопентилметанолю

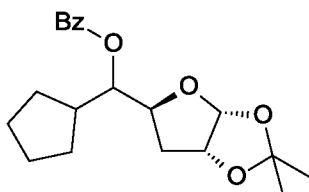


11a

15 До розчину (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (4,0 г, 23,2 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали циклопентилмагнію бромід (1М у ТГФ, 30 мл, 30 ммоль) при -20 °С в атмосфері аргону. Після струшування при -20 °С протягом 20 годин, реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl . Реакційну суміш тричі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Органічні шари об'єднували і концентрували in vacuo, отримуючи 1,2

20 г неочищеного продукту [(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-циклопентилметанолю (сполука 11a) у вигляді безбарвного масла, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 243.

Отримання [[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-циклопентилметил]бензоату



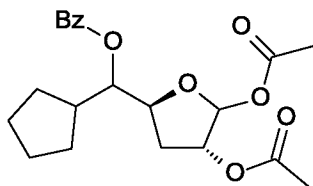
11b

25 До розчину [(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]циклопентилметанолю (сполука 11a, 1,2 г, 5,0 ммоль), ТЕА (3,2 г, 31,2 ммоль) і DMAP (100 мг) в ДХМ (50 мл) повільно додавали бензоїлхлорид (1,4 г, 10,0 ммоль) при 0 °С. Суміш струшували при 25 °С протягом 4 годин і потім гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Реакційну суміш двічі екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:20 до 1:5), отримуючи 1,4 г [[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]циклопентилметил]бензоату (сполука 11b) у вигляді безбарвного масла.

30

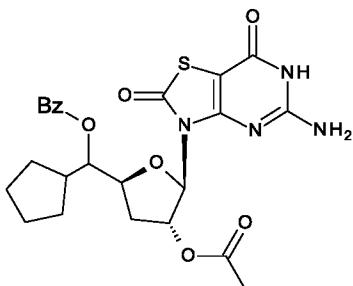
35

Отримання [циклопентил-[(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]метил]бензоату

**11c**

До розчину [[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-циклопентилметил]бензоату (сполука 11b, 800 мг, 2,3 ммоль) в суміші оцтової кислоти (2 мл) і ангідриду оцтової кислоти (2 мл) додавали H_2SO_4 (0,2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 24 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc (40 мл) і доводили до pH 5,0 шляхом додавання насиченого розчину NaHCO_3 . Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 480 мг [циклопентил-[(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]метил]бензоату (сполука 11c).

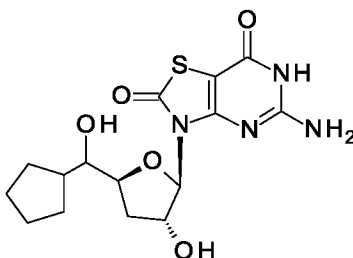
Отримання [[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]-циклопентилметил]бензоату

**11d**

До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (370 мг, 2,0 ммоль) в ACN (20 мл) додавали BSA (2,1 г, 10 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C протягом 0,5 години в атмосфері аргону, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [циклопентил-[(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]метил]бензоат (сполука 11c, 400 мг, 1,0 ммоль) і TMSOTf (2,25 г, 10 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник випарювали in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар збирали і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:1 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 160 мг [[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]-циклопентилметил]бензоату (сполука 11d).

Сполука 11d: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,96-7,99 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,82-5,93 (m, 1H), 5,23-5,26 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 2,41-2,43 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,31-1,89 (m, 8H).

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гідрокси)метил]-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

**11**

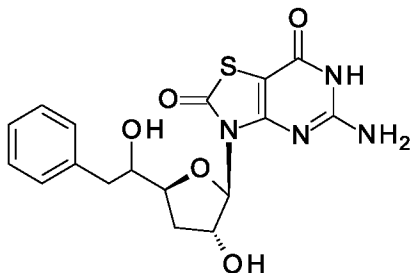
До розчину [[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-

іл)тетрагідрофуран-2-іл]-циклопентилметил]бензоату (сполука 11d, 70 мг, 0,14 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали K₂CO₃ (136 мг, 1 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш доводили до pH 7,0 шляхом додавання HOAc (120 мг, 2 ммоль), концентрували *in vacuo* і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 4,7 мг 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гідрокси)метил]-3-гідрокси-

тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 11) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 11: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,91-5,93 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,31-1,72 (m, 8H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Приклад 12
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-феніл-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



12

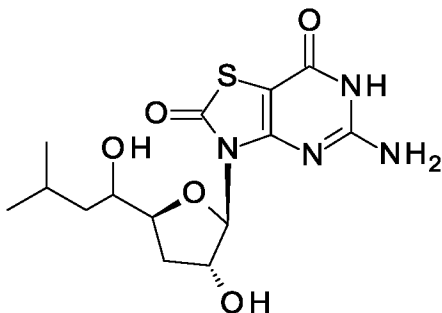
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи бензилмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 12 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 12-А і сполуку прикладу 12-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 12-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 7,24-7,33 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 1H), 5,93-5,98 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 4,22 (dt, J = 4,02, 7,53 Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 2H), 2,60 (td, J = 7,53, 13,05 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 389.

Приклад 12-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 7,51-7,57 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 5,91-5,96 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 4,93-5,00 (m, 2H), 4,39-4,48 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 389.

Приклад 13

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-3-метил-бутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



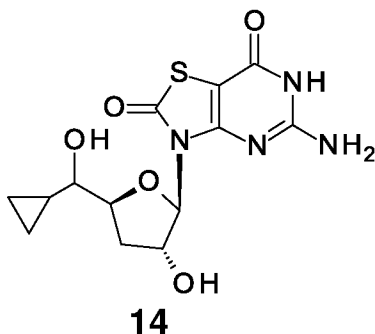
13

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи ізобутилмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 13 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 13-А і сполуку прикладу 13-В у вигляді білої твердої речовини.

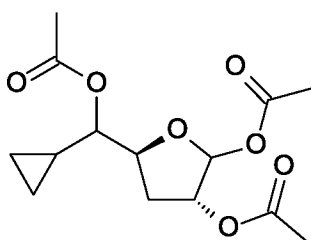
Приклад 13-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 1,81-1,98 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H), 0,95 (t, J = 6,78 Hz, 6H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 355.

Приклад 13-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,23-1,40 (m, 2H), 0,94 (dd, J = 6,65, 14,18 Hz, 6H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 355.

Приклад 14
 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

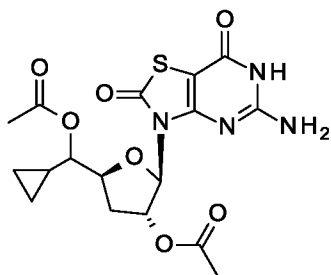


5 Отримання [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]тетрагідрофуран-3-іл]ацетату



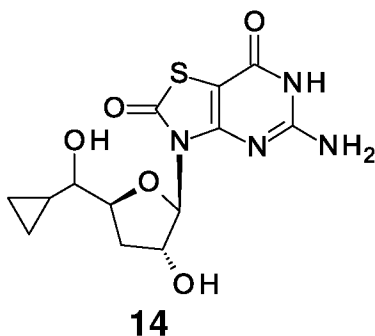
10 Сполуку 14a отримували за аналогією з [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетатом (сполука 1f), використовуючи циклопропілмагнію бромід замість етилмагнію броміду.

Отримання [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату



15 Сполуку 14b отримували за аналогією з [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетатом (сполука 1g), використовуючи [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 14a) замість [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1f). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 441.

20 Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 14b) замість [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1g).

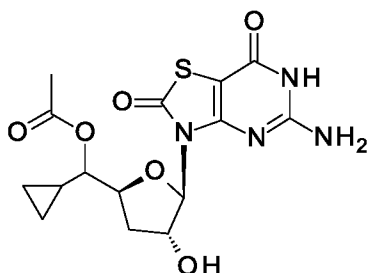
5 Сполуку прикладу 14 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 14-A і сполуку прикладу 14-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 14-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,94-6,00 (m, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 0,88-0,99 (m, 1H), 0,46-0,56 (m, 2H), 0,26-0,39 (m, 2H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 339.

10 Приклад 14-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,96 (m, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 1H), 0,81-0,92 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 1H), 0,25-0,33 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 339.

Приклад 15

15 [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]циклопропілметил]ацетат



15

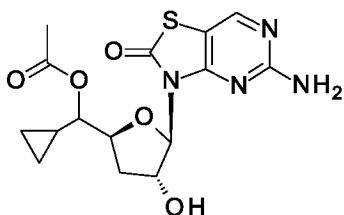
До розчину [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 14b, неочищена, 220 мг, 0,5 ммоль) в метанолі (25 мл) додавали K₂CO₃ (136 мг, 1 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш доводили до pH 7,0 шляхом додавання НОАс (120 мг, 2 ммоль), концентрували in vacuo і осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 7,5 мг сполуки прикладу 15-A і 7,5 мг сполуки прикладу 15-B у вигляді білої твердої речовини.

20 Приклад 15-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,94-5,98 (m, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 1H), 1,92-2,07 (m, 4H), 1,03-1,12 (m, 1H), 0,60-0,66 (m, 1H), 0,38-0,55 (m, 3H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 381.

25 Приклад 15-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 1H), 0,58-0,66 (m, 1H), 0,46-0,53 (m, 1H), 0,36 (m, 2H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 381.

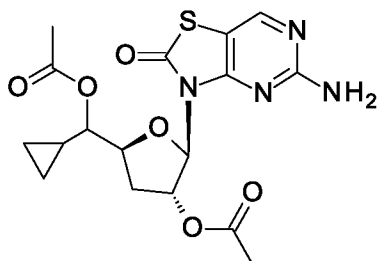
30 Приклад 16

[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]циклопропілметил]ацетат



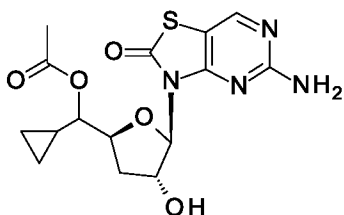
16

Отримання [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (16a)

**16a**

Сполуку 16a отримували за аналогією з [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетатом (сполука 2a), використовуючи [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 14a) замість [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1f).

Отримання [(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]циклопропілметил]ацетату

**16**

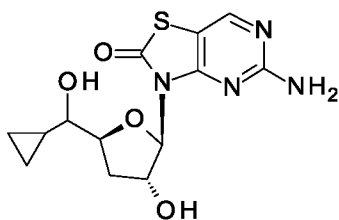
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 4, використовуючи [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 16a) замість [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 2a). Сполуку прикладу 16 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 16-A і сполуку прикладу 16-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 16-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 6,06 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,38-4,52 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,02-1,12 (m, 1H), 0,59-0,67 (m, 1H), 0,49-0,55 (m, 1H), 0,36-0,48 (m, 2H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367.

Приклад 16-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,18-8,25 (m, 1H), 5,98-6,07 (m, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94-2,00 (m, 1H), 0,96-1,09 (m, 1H), 0,58-0,68 (m, 1H), 0,44-0,55 (m, 1H), 0,27-0,41 (m, 2H). MS спостереж. [(M+H)⁺]: 367.

Приклад 17

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он

**17**

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 2, використовуючи [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропіл)метил]-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 16a) замість [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 2a). Сполуку прикладу 17 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 17-A і сполуку прикладу 17-B у вигляді білої твердої речовини.

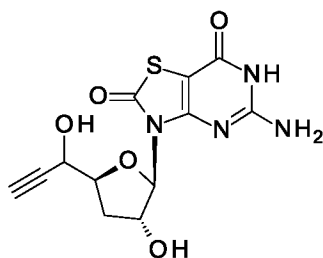
Приклад 17-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,22 (s, 1H), 6,07 (d, J = 3,01 Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 0,89-0,98 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 325.

Приклад 17-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,23 (s, 1H), 5,99-6,06 (m, 1H), 4,96-5,02 (m,

1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 0,83-0,92 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,36-0,42 (m, 1H), 0,26-0,33 (m, 1H). MS спостереж. [(M+H)⁺]: 325.

Приклад 18

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипроп-2-ініл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



18

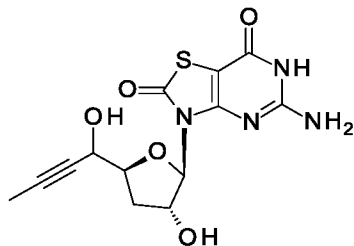
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи етинілмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 18 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 18-А і сполуку прикладу 18-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 18-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 6,00 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 323.

Приклад 18-В: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ppm: 11,26-11,41 (br. s, 1H), 6,90-7,07 (br. s, 2H), 5,71-5,77 (m, 1H), 5,56-5,64 (m, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,78-4,86 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 323.

Приклад 19

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-2-ініл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



19

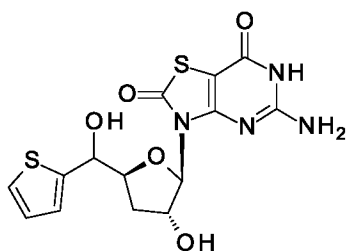
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи пропінілмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 19 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 19-А і сполуку прикладу 19-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 19-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,97-6,03 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,84 (d, J = 2,26 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 337.

Приклад 19-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,98 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,83 (d, J = 2,01 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 337.

Приклад 20

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-[гідрокси(2-тієніл)метил]тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**20**

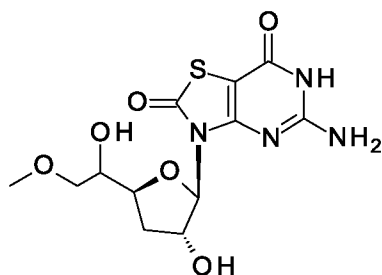
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи 2-тієніллітій замість етилмагнію броміду. Сполуку прикладу 20 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 20-А і сполуку прикладу 20-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 20-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 7,33-7,39 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 381.

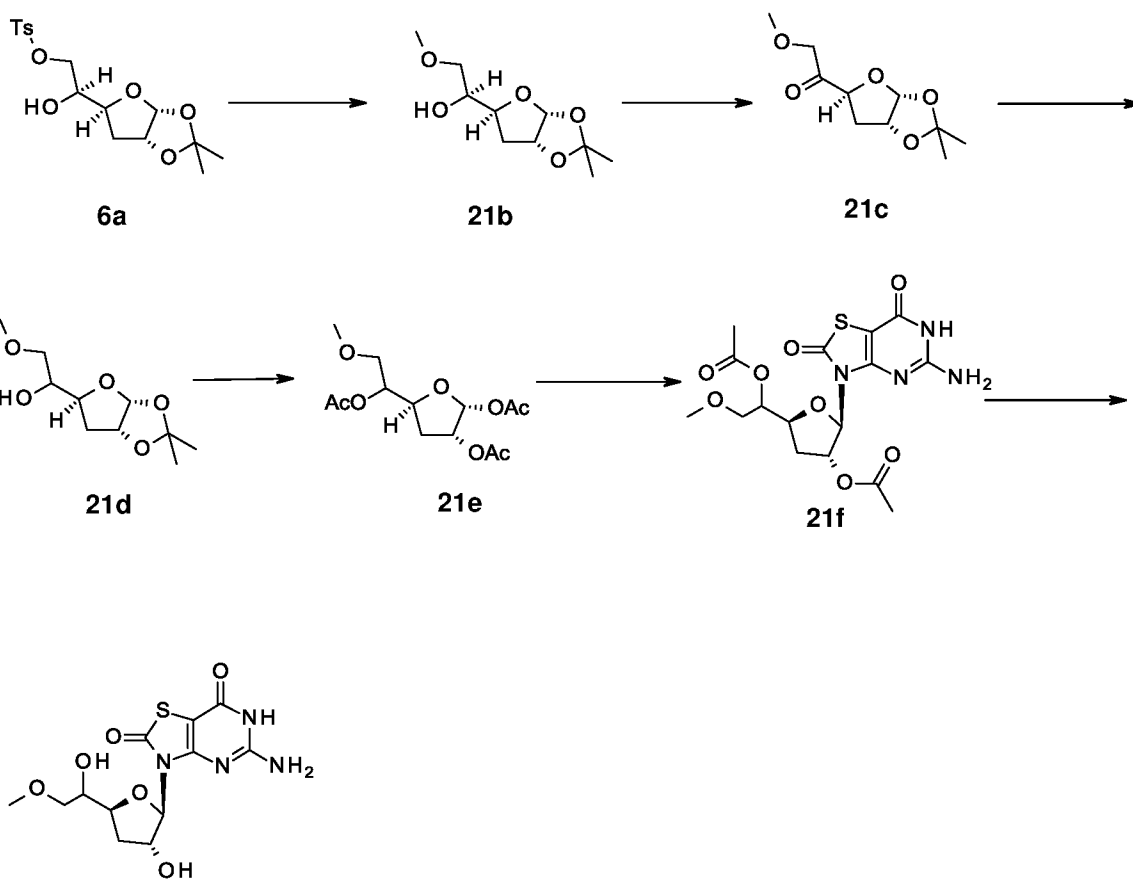
Приклад 20-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 7,30-7,34 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,09-5,14 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 1H), 4,43-4,49 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 381.

Приклад 21

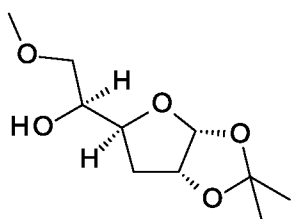
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-метокси-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**21**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



Отримання (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофууро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу

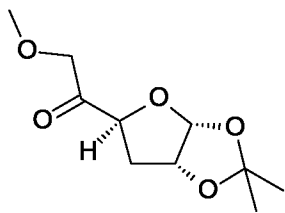


21b

- 5 До струшеного розчину [(2S)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофууро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-гідрокси-етил]-4-метилбензолсульфонату (сполука 6a, 3,2 г, 8,9 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали K_2CO_3 (5,4g, 40 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 1,62 г (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофууро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу (сполука 21b) у вигляді безбарвного масла.

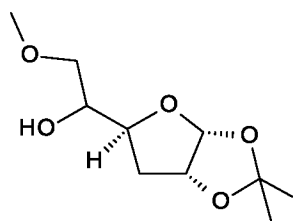
- 10 Сполука 21b: ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 5,76-5,83 (m, 1H), 4,67-4,77 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,46 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 3,31-3,42 (m, 4H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

15 Отримання 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофууро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанону

**21c**

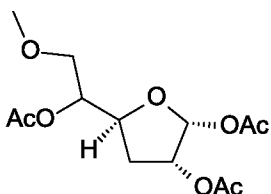
До розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу (сполука 21b, 1,62 г, 7,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали періодінан Десс-Мартіна (4,7 г, 11 ммоль) в умовах перемішування. Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин фільтрували і фільтрат концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 1,4 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу (сполука 21c) у вигляді безбарвного масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 234.

Отримання 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу

**21d**

До струшуваного розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу (сполука 21c, 1,4 г, 6,5 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали натрію борогідрид (494 мг, 13 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин гасили насиченим розчином NH₄Cl і концентрували *in vacuo*. Осад суспендували в EtOAc і потім фільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, отримуючи 1,24 г неочищеного продукту 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу (сполука 21d) у вигляді безбарвного масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 236.

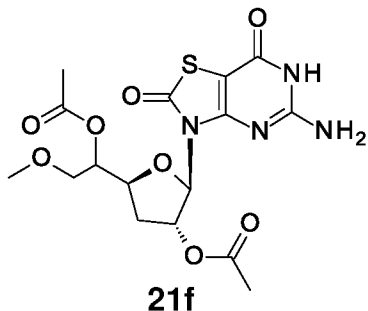
Отримання [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетокси-2-метокси-етил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату

**21e**

До розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-2-метоксиетанолу (сполука 21d, 1,24 г, 5,7 ммоль) в суміші оцтової кислоти (4 мл) і ангідриду оцтової кислоти (4 мл) додавали H₂SO₄ (0,3 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 24 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc (40 мл) і доводили до pH 8,0 шляхом додавання насиченого розчину NaHCO₃. Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 1,5 г [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетокси-2-метокси-етил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 21e) у вигляді безбарвного масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 322.

Отримання [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетокси-2-метокси-етил)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-

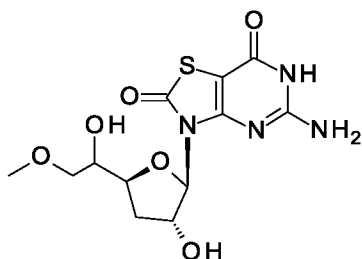
d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату



21f

До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (368 мг, 2,0 ммоль) в ACN (20 мл) додавали BSA (1,2 мг, 6,0 ммоль). Реакційну суміш струшували при 70 °C протягом 0,5 години в атмосфері аргону, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетокси-2-метокси-етил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат (сполука 21e, 304 мг, 1,0 ммоль) і TMSOTf (666 мг, 3,0 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 320 мг неочищеного продукту [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетокси-2-метокси-етил)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 21f), який використовували на наступному етапі без очищення. MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 427.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-метокси-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



21

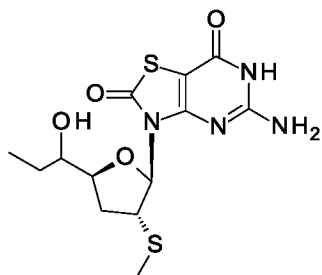
До розчину [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетокси-2-метокси-етил)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 21f, отримано раніше) в метанолі (25 мл) додавали K₂CO₃ (272 мг, 2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш доводили до pH 7-8 шляхом додавання HOAc (240 мг, 4 ммоль), концентрували in vacuo і осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 22,6 мг сполуки прикладу 21-A і 22,3 мг сполуки прикладу 21-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 21-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,92-5,98 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 343.

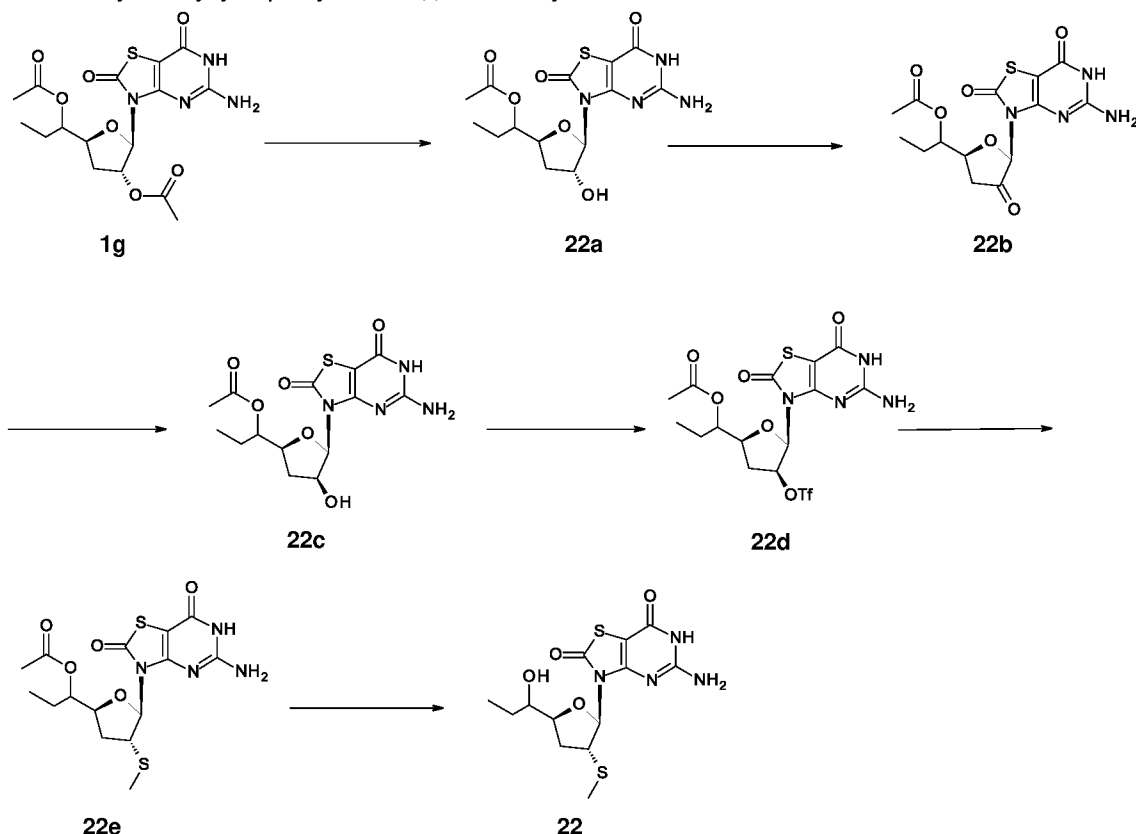
Приклад 21-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,91-5,96 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 343.

Приклад 22

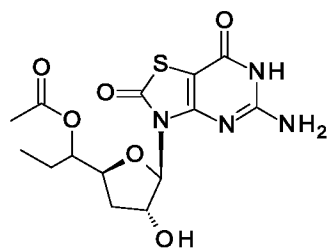
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гідроксипропіл)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**22**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



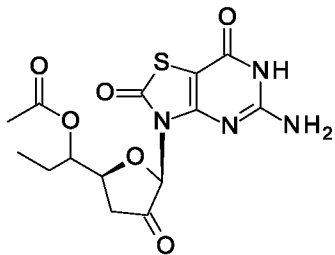
Отримання 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату

**22a**

До розчину [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропіл)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетату (сполука 1g, 7,0 г, 16,9 ммоль) в метанолі (200 мл) додавали K_2CO_3 (1,18 г, 8,5 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш доводили до pH 6,0 шляхом додавання HOAc (1,2 г, 17 ммоль), концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 2,8 г 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22a) у вигляді жовтої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 369.

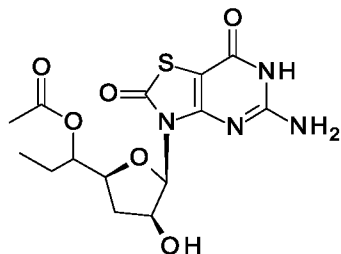
Отримання 1-[(2S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-оксо-

тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату

**22b**

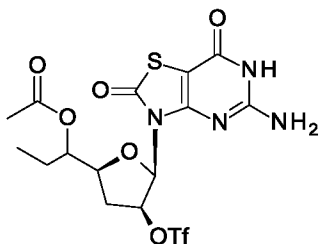
До струшуваного розчину 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22a, 2,8 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали періодіан Десс-Мартіна (4,8 г, 11,3 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин фільтрували і фільтрат концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 метанолу в ДХМ), отримуючи 2,8 г неочищеного продукту 1-[(2S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22b). MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 367.

Отримання 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату

**22c**

До струшуваного розчину 1-[(2S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22b, 2,8 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали літій три-трет-бутоксид-алюмінію гідрид (1 М в ТГФ, 15 мл, 15 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин гасили насиченим розчином NH₄Cl і фільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 метанолу в ДХМ), отримуючи 1,76 г неочищеного продукту 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22c). MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 369. (Див. Tetrahedron 1984, 40, 125-135).

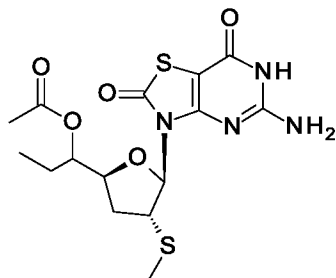
Отримання 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(трифторметилсульфоніокси)тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату

**22d**

До струшуваного розчину 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22c, 1,76 г, 0,46 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали піридин (154 мг, 1,9 ммоль) і трифторметансульфонової ангідрид (197 мг, 0,7 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄. Органічний шар концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 420 мг 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-

(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22d). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 502.

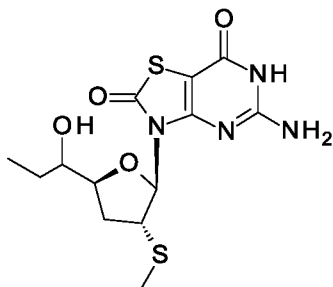
Отримання 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату



22e

До струшаного розчину 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22d, 420 мг, 0,83 ммоль) в ДМФА (7 мл) додавали натрію тіометоксид (84 мг, 1,2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи неочищений продукт 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метилсульфанілтетрагідрофуран-2-іл]пропілацетат (сполука 22e), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 399.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гідроксипропіл)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



22

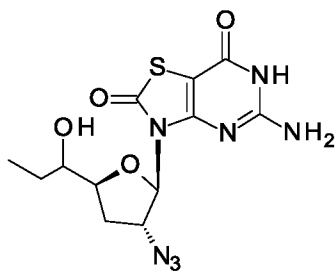
До розчину 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]пропілацетату (сполука 22e, 200 мг, 0,5 ммоль) в метанолі (25 мл) додавали K₂CO₃ (272 мг, 2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш доводили до pH 7,0 шляхом додавання HOAc (120 мг, 2 ммоль), концентрували in vacuo і осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 4,7 мг сполуки прикладу 22-A і 1,8 мг сполуки прикладу 22-B у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 22-A: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 6,09-6,16 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,2Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 357.

Приклад 22-B: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 6,05-6,12 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,65-3,74 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,52-1,65 (m, 1H), 1,31-1,47 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,2Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 357.

Приклад 23

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**23**

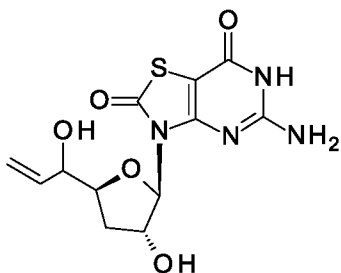
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 22, використовуючи натрію азид замість натрію тіометоксиду. Сполуку прикладу 23 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 23-А і сполуку прикладу 23-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 23-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,01 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 352.

Приклад 23-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,92-5,97 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 352.

Приклад 24

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксиаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**24**

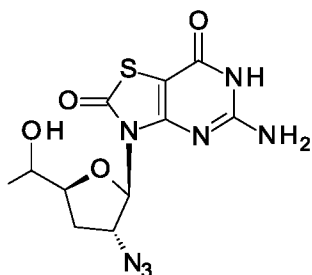
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 1, використовуючи етиленмагнію бромід замість етилмагнію. Сполуку прикладу 24 очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи сполуку прикладу 24-А і сполуку прикладу 24-В у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 24-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,96-6,01 (m, 1H), 5,86-5,96 (m, 1H), 5,33-5,43 (m, 1H), 5,16-5,22 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 357.

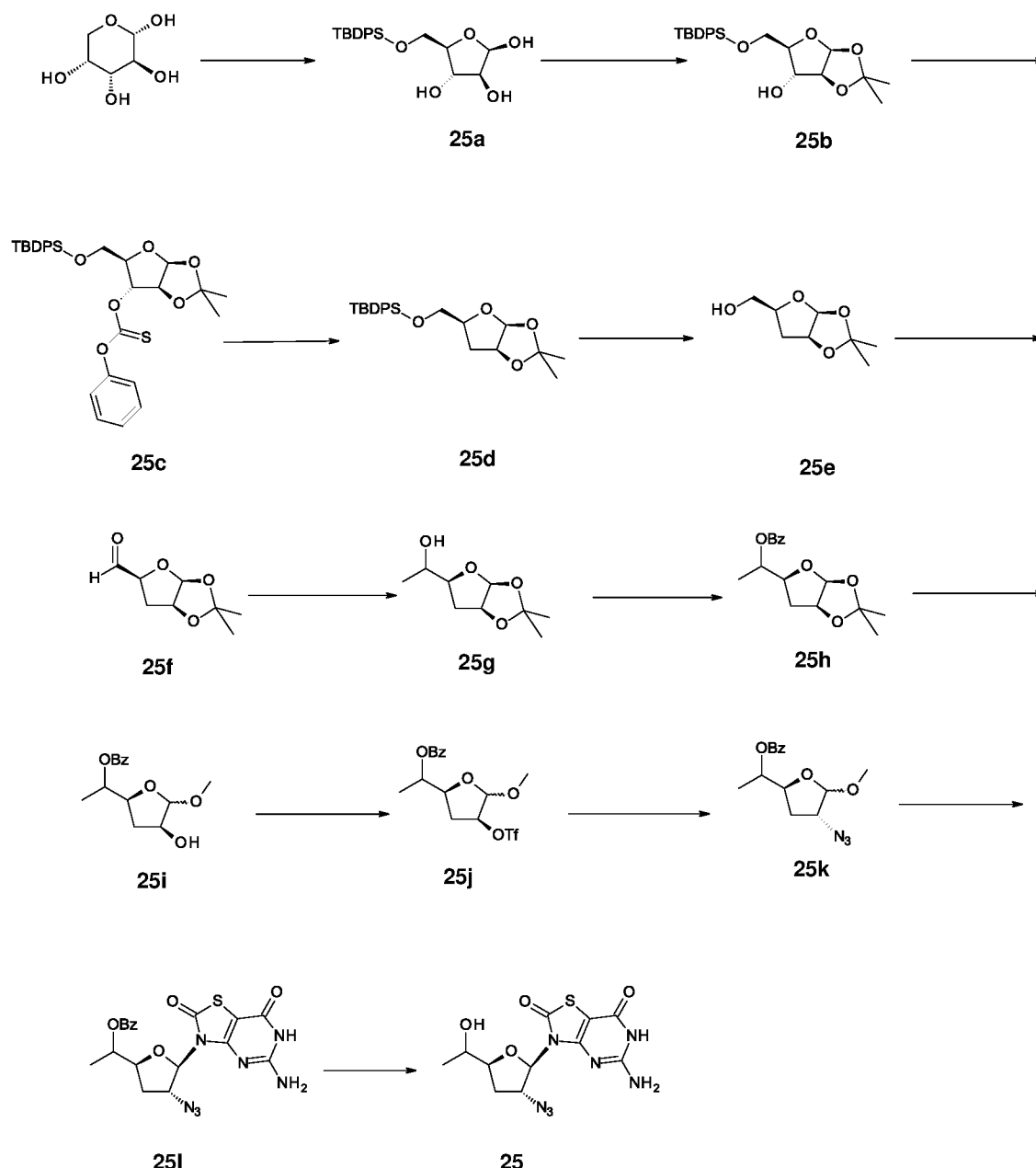
Приклад 24-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-5,95 (m, 1H), 5,84-5,92 (m, 1H), 5,37 (td, $J = 1,76, 17,32$ Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,29 (br. s., 1H), 4,22 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H). MS спостереж. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 357.

Приклад 25

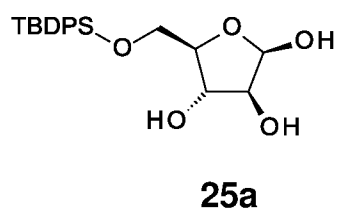
5-аміно-3-((2R,3R,5S)-3-азидо-5-((S)-1-гідроксиетил)тетрагідрофуран-2-іл)тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(3H,6H)-діон

**25**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



Отримання (2R,3S,5R)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-2,3,4-тріолу

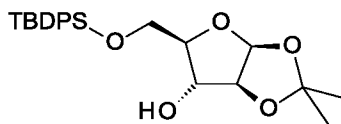


До струшуваного розчину D-арабінози (50 г, 0,33 моль) в ДМФА (500 мл) додавали імідазол (45 г, 0,66 моль) і трет-бутилхлордифенілсилан (109 г, 0,4 моль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин розводили за допомогою EtOAc (2000 мл), промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Органічний шар концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:11 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 33 г (2R,3S,5R)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-2,3,4-тріолу (сполука 25a).

Сполука 25a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,66-7,75 (m, 4H), 7,38-7,52 (m, 6H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,30 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 1,02-1,09 (m, 9H).

Отримання (3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-

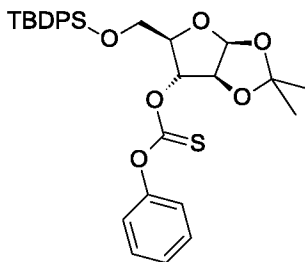
тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-олу

**25b**

До струшуваного розчину (2R,3S,5R)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-2,3,4-тріолу (сполука 25a, 33 г, 85 ммоль) в ацетоні (250 мл) додавали 2,2-диметоксипропан (13,2 г, 127 ммоль) і пара-толуолсульфонову кислоту (1 г, 5,8 ммоль). Після струшування при 60 °C протягом 2 годин, отриманий розчин доводили до pH 7,0 шляхом додавання насиченого розчину NaHCO₃ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:11 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 20 г (3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-олу (сполука 25b).

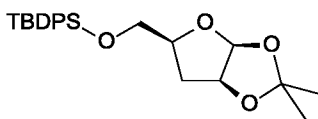
Сполука 25b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,66-7,71 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,78 Hz, 6H), 5,87-5,93 (m, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

Отримання [(3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-іл]окси-фенокси-метантіону

**25c**

До розчину (3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-олу (сполука 25b, 23 г, 50 ммоль) в ДХМ (200 мл) додавали О-фенілхлорметантіоат (10,3 г, 60 ммоль) і піридин (7,9 г, 100 ммоль) в ДХМ. Після струшування при кімнатній температурі протягом ночі, отриману суміш промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 20 г [(3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-іл]оксифеноксиметантіону (сполука 25c). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 582.

Отримання [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]метокси-трет-бутилдифенілсилану

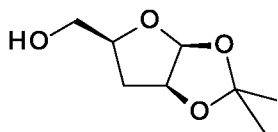
**25d**

До розчину [(3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-іл]оксифеноксиметантіону (сполука 25c, 17 г, 30 ммоль) в толуолі (150 мл) додавали три(триметилсиліл)силан (16,4 г, 66 ммоль) і азодіізобутиронітрил (98 мг, 0,6 ммоль), суміш нагрівали при 130 °C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 11 г [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]метокси-трет-бутилдифенілсилану (сполука 25d).

Сполука 25d: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,70 (qd, J = 1,89, 5,87 Hz, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 5,78-5,83 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,78 Hz, 2H), 2,25-2,33 (m,

1H), 2,13-2,19 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Отримання [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метанолю

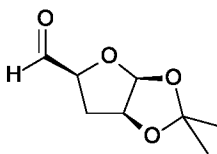


25e

5 До розчину [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метокси-трет-бутилдифенілсилану (сполука 25d, 11 г, 26,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали розчин TBAF (1М в ТГФ, 6 мл, 6 ммоль) в умовах перемішування. Після струшування при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційний розчин промивали насиченим розчином NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄, концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:2 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 5,8 г [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метанолю (сполука 25e).

10 Сполука 25e: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 5,81-5,89 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,57-1,59 (s, 6H).

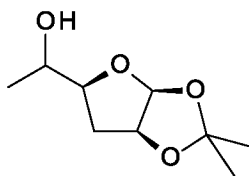
15 Отримання (3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-карбальдегіду



25f

20 До струшуваного розчину [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метанолю (сполука 25e, 2 г, 11,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали періодіан Десс-Мартіна (7,2 г, 17,2 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 1,2 г (3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (сполука 25f). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 190.

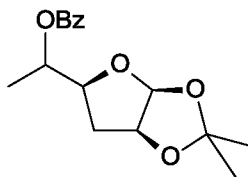
25 Отримання 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]етанолю



25g

30 До розчину (3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (сполука 25f, 800 мг, 1 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали метилмагнію бромід (2М в ТГФ, 0,7 мл, 1,4 ммоль) при -20 °С в атмосфері аргону. Після струшування при -20 °С протягом 20 годин, реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl, тричі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Органічні шари об'єднували і концентрували in vacuo, отримуючи 400 мг неочищеного продукту 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]етанолю (сполука 25g), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 206.

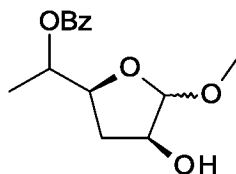
35 Отримання 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофурос[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]етилбензоату

**25h**

До охолодженого розчину 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етанолу (сполука 25g, 200 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (8 мл) додавали бензоїлхлорид (178 мг, 1,28 ммоль) і DMAP (259 мг, 2 ммоль). Після додавання суміш нагрівали природним чином до кімнатної температури і струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали насиченим водним розчином NH₄Cl. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 170 мг 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етилбензоату (сполука 25h).

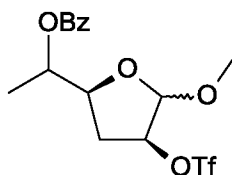
Сполука 25h: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,05 (s, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,85 (d, J = 4,02 Hz, 1H), 5,38-5,52 (m, 1H), 4,73-4,83 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 2,22 (d, J = 4,77 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,27 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).

Отримання 1-[(2S,4S)-4-гідрокси-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату

**25i**

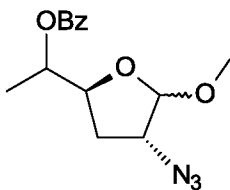
Розчин 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]етилбензоату (сполука 25h, 170 мг, 18 ммоль) в розчині HCl (0,1 н в MeOH, 3 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш нейтралізували амонію гідроксидом і концентрували in vacuo. Осад суспендували в EtOAc і потім фільтрували, фільтрат концентрували in vacuo, отримуючи 148 мг неочищеного продукту 1-[(2S,4S)-4-гідрокси-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25i), який безпосередньо використовували на наступному етапі. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 267.

Отримання 1-[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату

**25j**

До розчину 1-[(2S,4S)-4-гідрокси-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25i, 483 мг) і DMAP (885 мг, 7,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали трифторметансульфоновий ангідрид (665 мг, 2,36 ммоль) при 0 °C. Після струшування при кімнатній температурі протягом 0,5 години, реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ і тричі екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 740 мг неочищеного продукту 1-[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25j) у вигляді масла, яке використовували на наступному етапі безпосередньо без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400.

Отримання 1-[(2S,4R)-4-азидо-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату

**25k**

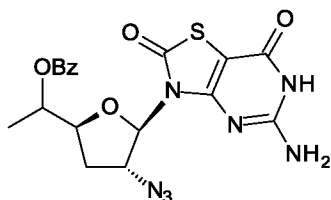
До розчину 1-[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25j, 400 мг, 1 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали натрію азид (65 мг, 1,05 ммоль) при кімнатній температурі і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 16

5

годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc і H₂O, органічний шар розділяли і водяний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 600 мг неочищеного продукту 1-[(2S,4R)-4-азидо-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25k), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

10

Отримання 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-азидо-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату

**25l**

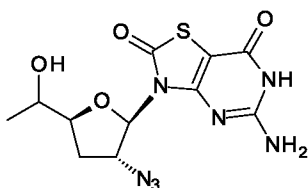
До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (186 мг, 1 ммоль) в ACN (10 мл) додавали BSA (630 мг, 3 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C в атмосфері аргону протягом 0,5 години, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали 1-[(2S,4R)-4-азидо-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоат (сполука 25k, 300 мг, 1,0 ммоль) і TMSOTf (1,15 г, 5 ммоль). Після нагрівання при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 600 мг неочищеного продукту 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-азидо-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25l), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442.

15

20

25

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксиетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

**25**

До розчину 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-азидо-тетрагідрофуран-2-іл]етилбензоату (сполука 25l, 600 мг, неочищена) в MeOH (8 мл) додавали K₂CO₃ (187 мг, 1,4 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 5 годин, реакційну суміш концентрували in vacuo і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 30 мг 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксиетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 25) у вигляді білої твердої речовини.

30

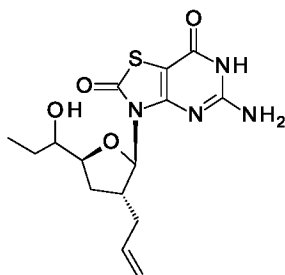
Приклад 25: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 11,26 (s, 1H), 6,96 (br. s., 2H), 5,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,80 (dt, J = 9,2, 6,1 Hz, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 1H), 2,04 (ddd, J = 13,2, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS

35

спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 338.

Приклад 26

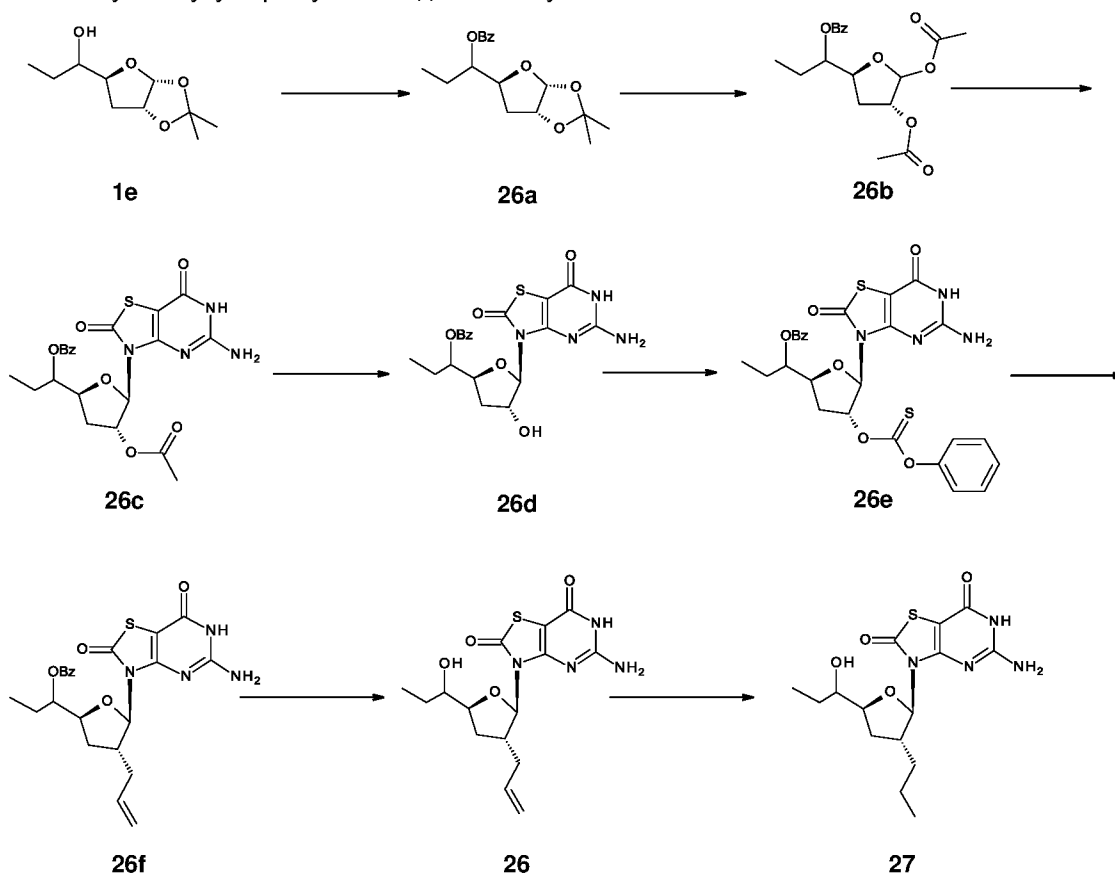
3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



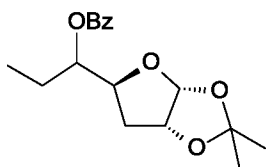
5

26

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



Отримання 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропілбензоату



26a

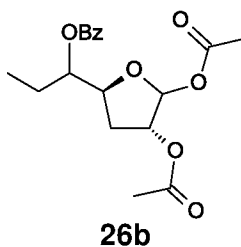
10

До струшаного розчину неочищеного 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 1e, 8,08 г, 40,0 ммоль) і піридину (16,1 мл, 200 ммоль) в ДХМ краплинами додавали бензоїлхлорид (5,0 мл, 43,0 ммоль) при 0 °С. Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури і струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш промивали 1 н соляною кислотою, насиченим

15

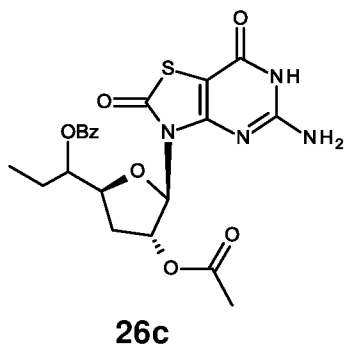
сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 6,86 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропілбензоату (сполука 26a).

5 Отримання 1-[(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату



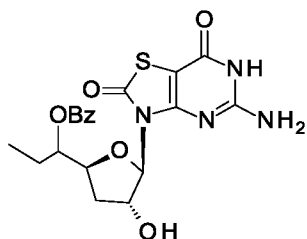
До струшуваного розчину 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропілбензоату (сполука 26a, 6,73 г, 22,0 ммоль) і ангідриду оцтової кислоти (11 мл) в оцтовій кислоті (44 мл) і хлороформі (11 мл) краплинами додавали концентровану сірчану кислоту (200 мкл). Після струшування при кімнатній температурі протягом ночі, отриману суміш розводили за допомогою EtOAc (100 мл) і тричі промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:20 до 1:10), отримуючи 5,1 г 1-[(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26b) у вигляді в'язкого масла.

15 Отримання 1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату



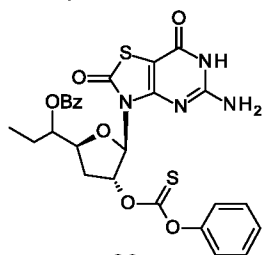
До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (2,82 г, 16,8 ммоль) в ACN (100 мл) додавали BSA (10,4 мл, 42 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C в атмосфері аргону протягом 0,5 години, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали 1-[(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоат (сполука 26b, 4,9 г, 14,0 ммоль) і TMSOTf (4,7 мл, 2,3 21ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли *in vacuo*. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:200 метанолу в ДХМ), отримуючи 5,27 г неочищеного продукту 1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26c) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

Отримання 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату

**26d**

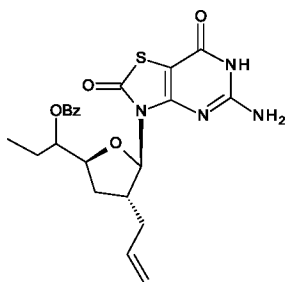
До розчину 1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26с, 4,98 г, 10,5 ммоль) в метанолі (105 мл) додавали K₂CO₃ (1,38 г, 10,0 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш доводили до pH 7,0 за допомогою HOAc (1,2 г, 20,0 ммоль), концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1: 200 метанолу в ДХМ), отримуючи 4,5 г 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26d) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 433.

Отримання 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-феноксикарботіоілокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату

**26e**

До розчину 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26d, 4,32 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (60 мл) в умовах перемішування додавали DMAP (2,44 г, 20 ммоль) і О-феніл хлорметантіоат (1,6 мл, 12,0 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:10 до 1:1), отримуючи 1,9 г 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-феноксикарботіоілокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26e). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 569.

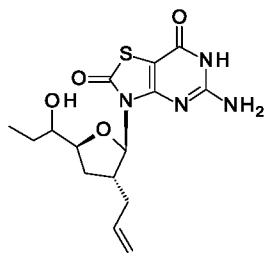
Отримання 1-[(2S,4R,5R)-4-аліл-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату

**26f**

Суміш 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-феноксикарботіоілокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26e, 1,14 г, 2,0 ммоль), 2,2'-азобісізобутиронітрилу (168 мг, 1 ммоль) і аліл(трибутил)станану (3,08 мл, 10 ммоль) у безводному толуолі (15 мл) дегазували за допомогою аргону і потім нагрівали в умовах перемішування при 80 °C протягом 4 годин. Отриману суміш струшували з насиченим водним розчином NH₄F при кімнатній температурі протягом 2 годин і двічі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:3 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 820 мг 1-[(2S,4R,5R)-4-аліл-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26f) у вигляді коричневої твердої речовини. MS

спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 457.

Отримання 3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



26

До розчину 1-[(2S,4R,5R)-4-аліл-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропілбензоату (сполука 26f, 800 мг, 1,75 ммоль) в метанолі (25 мл) додавали K₂CO₃ (483 мг, 3,5 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш розводили насиченим розчином NH₄Cl і екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднували і концентрували in vacuo. Осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 200 мг 3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука прикладу 26). Далі 100 мг сполуки прикладу 26 розділяли за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (SFC), отримуючи 32,0 мг сполуки прикладу 26-A і 30,8 мг сполуки прикладу 26-B у вигляді білої твердої речовини.

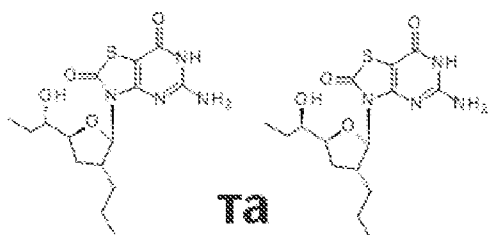
Приклад 26: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 11,32 (br. s., 1H), 6,89 (br. s., 2H), 5,64-5,81 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 2H), 4,45-4,63 (m, 1H), 3,74-3,93 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,97-3,14 (m, 1H), 2,12-2,39 (m, 3H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 1H), 1,14-1,29 (m, 1H), 0,88 (q, J = 7,36 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Приклад 26-A: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 11,24 (br. s., 1H), 6,87 (br. s., 2H), 5,66-5,80 (m, 2H), 4,95-5,11 (m, 2H), 4,45 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 3H), 1,66 (ddd, J = 4,89, 7,09, 12,11 Hz, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 1,18-1,33 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,28 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Приклад 26-B: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 11,28 (br. s., 1H), 6,87 (br. s., 2H), 5,65-5,79 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 6,78 Hz, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,35 (ddd, J = 5,77, 8,66, 12,42 Hz, 1H), 2,16 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 1,73 (td, J = 7,34, 12,42 Hz, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,87 (t, J = 7,28 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Приклад 27

Сполука прикладу 27-A і сполука прикладу 27-B: 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-пропіл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон і 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гідроксипропіл]-3-пропіл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



27a

Розчин сполуки прикладу 26-A (50 мг, 0,15 ммоль) в метанолі струшували з PtO₂ (10 мг) в атмосфері водню протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували для видалення PtO₂. Фільтрат концентрували in vacuo і осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 32,1 мг сполуки прикладу 27-A у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 27-A: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 10,86-11,27 (br. s, 1H), 6,81-7,00 (br. s, 2H), 5,64-5,72 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,34-1,50 (m, 4H), 1,22-1,34 (m, 4H), 0,79-0,94 (m, 6H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

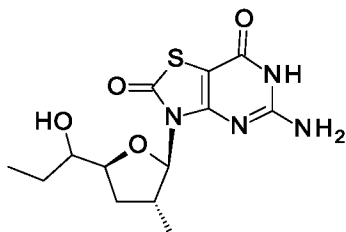
Приклад 27-B отримували за аналогією з прикладом 27-A, використовуючи сполуку

прикладу 26-В замість сполуки прикладу 26-А.

Приклад 27-В: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,18-11,47 (br. s., 1H), 6,79-7,02 (br. s., 2H), 5,61-5,75 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 4,27$ Hz, 1H), 3,69-3,85 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,12-1,31 (m, 3H), 0,69-0,95 (m, 6H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 355.

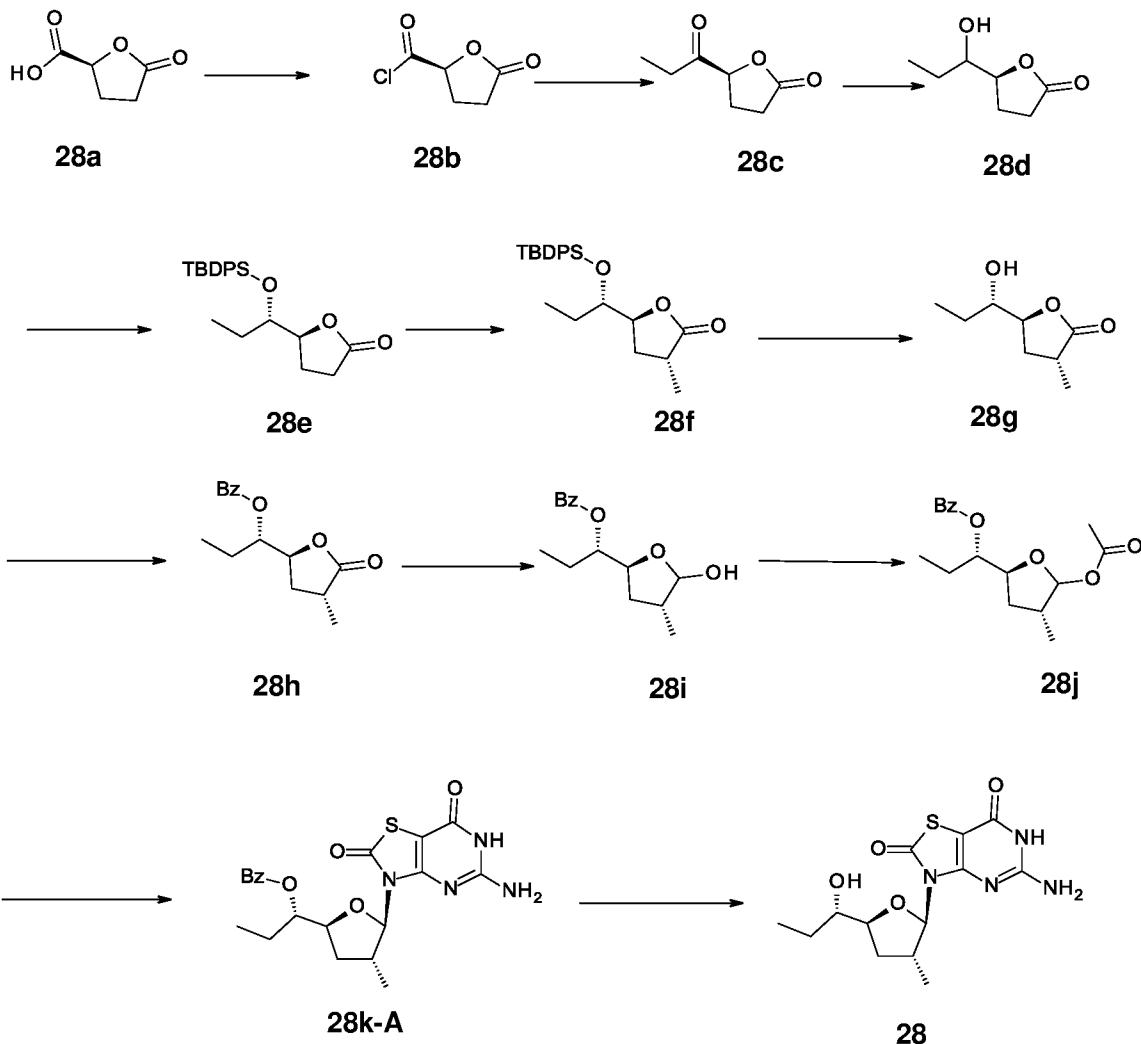
Приклад 28

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

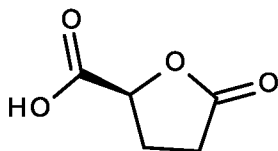


28

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



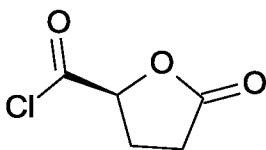
Отримання (2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонової кислоти



28a

До розчину (S)-2-амінопентандіової кислоти (100 г, 680 ммоль) в H_2O (500 мл) додавали HCl (140 мл, 1,6 моль), і потім повільно додавали $NaNO_2$ (70,4 г, 1,02 моль) в H_2O (100 мл) при $-5^\circ C$ - $0^\circ C$, і реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник концентрували *in vacuo* при температурі нижче $50^\circ C$. Осад суспендували в $EtOAc$ (500 мл) і фільтрували. Фільтрат сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*, отримуючи 56 г неочищеного продукту (2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (сполука 28a) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

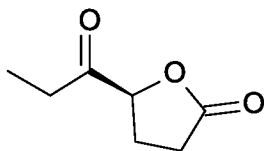
Отримання (2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонілхлориду



28b

До розчину (2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (сполука 28a, 70 г, 539 ммоль) і краплині ДМФА у безводному ДХМ (500 мл) краплинами додавали оксалілдіхлорид (137 г, 1,07 моль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували *in vacuo*, отримуючи 70 г неочищеного продукту (2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонілхлориду (сполука 28b), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

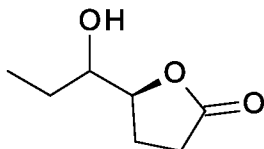
Отримання (5S)-5-пропаноїлтетрагідрофуран-2-ону



28c

До розчину (2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонілхлориду (сполука 28b, 70 г, 473 ммоль) в сухому ТГФ (400 мл) повільно додавали етилмагнію бромід (173 мл, 520 ммоль, 3М в ТГФ) при $-78^\circ C$ в атмосфері N_2 . Після додавання реакційну суміш струшували при $-78^\circ C$ ще протягом 2 годин. Потім суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl і двічі екстрагували за допомогою $EtOAc$ (500 мл). Об'єднані органічні шари концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою $EtOAc$ в петролейному ефірі від 1:7 до 1:3), отримуючи 35 г (5S)-5-пропаноїлтетрагідрофуран-2-ону (сполука 28c) у вигляді ясно-жовтого масла.

Отримання (5S)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-ону

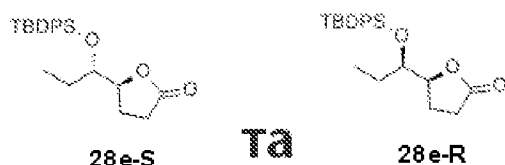


28d

До розчину (5S)-5-пропаноїлтетрагідрофуран-2-ону (сполука 28c, 35 г, 246,5 ммоль) додавали L-селектрид (320 мл, 320 ммоль, 1 М в ТГФ) при $-78^\circ C$ в атмосфері N_2 . Після додавання реакційну суміш струшували при $-78^\circ C$ протягом 2 годин. Потім реакційну суміш

гасили за допомогою 2н HCl (200 мл) і двічі екстрагували за допомогою EtOAc (400 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:7 до 1:3), отримуючи 20 г (5S)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28d) у вигляді жовтого масла. (див. Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 617-623).

Отримання (5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-2-ону і (5S)-5-[(1R)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-2-ону

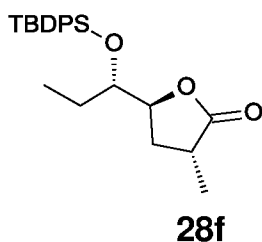


До розчину (5S)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28d, 9 г, 62,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) додавали трет-бутилхлордифенілсилан (42,8 г, 156 ммоль) і імідазол (10,6 г, 156 ммоль) в атмосфері N₂. Після струшування при 50 °C протягом 12 годин, суміш розводили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:20 до 1:3), отримуючи 18 г (5S)-5-[1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-2-ону. 10 г суміші потім очищали і розділяли шляхом SFC, отримуючи 5,6 г (5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28e-S) і 2 г (5S)-5-[(1R)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28e-R). (Див. Tetrahedron. 1997, 53, 6281-6294).

Сполука 28e-S: ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц) δ ppm: 7,73-7,69 (m, 4H), 7,46- 7,39 (m, 6H), 4,56 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 9H), 0,82-0,73 (t, 3H).

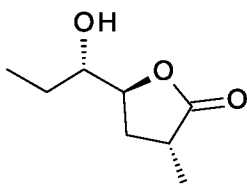
Сполука 28e-R: ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц) δ ppm: 7,72-7,69 (m, 4H), 7,48- 7,39 (m, 6H), 4,54 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,74-0,72 (t, 3H).

Отримання (3R,5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]-3-метилтетрагідрофуран-2-ону



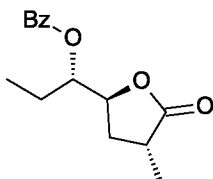
До розчину (5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28e-S, 3,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78 °C краплинами додавали літію діізопропіламід (2 М в ТГФ, 5,9 мл, 11,8 ммоль). Після додавання реакційну суміш струшували при -78 °C протягом 1 години. До суміші додавали йодметан (5,5 г, 39 ммоль) і суміш струшували при -78 °C протягом ще 1 години. Суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (40 мл), двічі екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:20 до 1:10), отримуючи 2,7 г (3R,5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]-3-метилтетрагідрофуран-2-ону (сполука 28f) у вигляді безбарвного масла. (Див. Tetrahedron. 1997, 53, 6281-6294).

Отримання (3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метилтетрагідрофуран-2-ону

**28g**

До розчину (3R,5S)-5-[(1S)-1-трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28f, 2,7 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали TBAF (1М в ТГФ, 13,6 мл, 13,6 ммоль) і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім суміш концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:30 до 1:20), отримуючи 1,02 г (3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28g) у вигляді безбарвного масла.

Отримання [(1S)-1-[(2S,4R)-4-метил-5-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату

**28h**

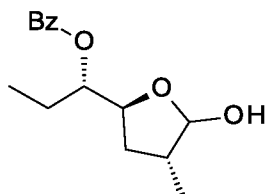
10

До розчину (3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-ону (сполука 28g, 1,0 г, 6,3 ммоль), TEA (3,2 г, 31,2 ммоль) і DMAP (100 мг) в ДХМ (50 мл) повільно додавали бензоїлхлорид (1,8 г, 12,6 ммоль) при 0 °С. Суміш струшували при 25 °С протягом 4 годин і потім гасили насиченим розчином NaHCO₃, двічі екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:20 до 1:5), отримуючи 1,4 г [(1S)-1-[(2S,4R)-4-метил-5-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28h) у вигляді безбарвного масла.

15

20

Отримання [(1S)-1-[(2S,4R)-5-гідрокси-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату

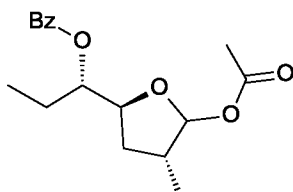
**28i**

25

До розчину [(1S)-1-[(2S,4R)-4-метил-5-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28h, 1,3 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) краплинами додавали діізобутилалюмінію гідрид (11 мл, 11 ммоль) при -78 °С і суміш струшували при -78 °С протягом 2 годин. Суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (5 мл) і двічі екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*, отримуючи 1,2 г неочищеного продукту [(1S)-1-[(2S,4R)-5-гідрокси-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28i), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

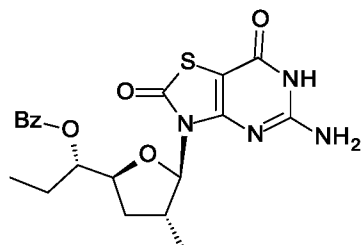
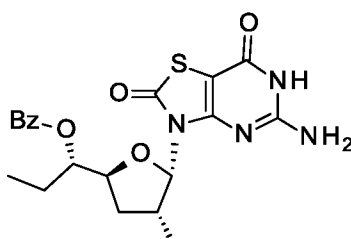
30

Отримання [(1S)-1-[(2S,4R)-5-ацетокси-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату

**28j**

До розчину [(1S)-1-[(2S,4R)-5-гідрокси-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28i, неочищений, 1,2 г, 4,5 ммоль) у піридині (60 мл) додавали ангідрид оцтової кислоти (0,918 г, 9 ммоль) і DMAP (200 мг) в умовах перемішування. Після струшування при 25 °С протягом 2 годин, суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 і екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою EtOAc в петролейному ефірі від 1:20 до 1:5), отримуючи 1,0 г [(1S)-1-[(2S,4R)-5-ацетокси-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28j) у вигляді безбарвного масла.

Отримання [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28k-A) і [(1R)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28k-B)

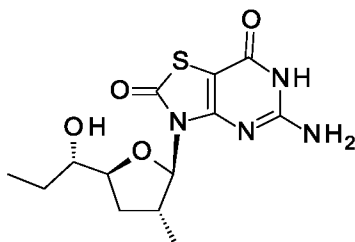
**28k-A****28k-B**

До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (872 мг, 4,7 ммоль) в ACN (20 мл) додавали BSA (913,5 мг, 4,5 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °С в атмосфері аргону протягом 2 годин, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури послідовно додавали [(1S)-1-[(2S,4R)-5-ацетокси-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоат (сполука 28j, 294 мг, 0,95 ммоль) і TMSOTf (1,44 г, 6,6 ммоль). Після струшування в умовах перемішування при 20 °С протягом 14 годин, розчинник видаляли *in vacuo*. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Осад очищали і розділяли шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 9,7 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28k-A) і 8,4 мг [(1R)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28k-B) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 28k-A: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 7,97-8,05 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 4,14$ Hz, 1H), 5,19-5,27 (m, 1H), 4,35 (dt, $J = 8,38, 6,48$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 7,40, 4,27$ Hz, 1H), 2,57 (dt, $J = 12,33, 8,77$ Hz, 1H), 1,67-1,87 (m, 3H), 1,16 (d, $J = 7,28$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,47$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 431.

Сполука 28k-B: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,03-8,08 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 5,06 (td, $J = 6,65, 4,27$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,25-2,42 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 431.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

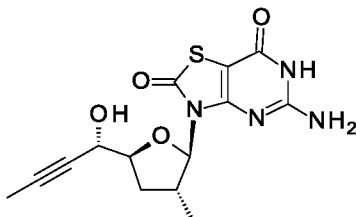
**28**

До розчину сполуки [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-метил-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]бензоату (сполука 28k-A, 120 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали K₂CO₃ (58 мг, 0,42 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 5 годин, реакційну суміш доводили до pH 7 шляхом пропускання CO₂ і потім концентрували *in vacuo*. Осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 24 мг 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 28) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 28: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,81 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 4,03-4,18 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,40-1,62 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,40 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 327.

Приклад 29

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксибут-2-иніл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

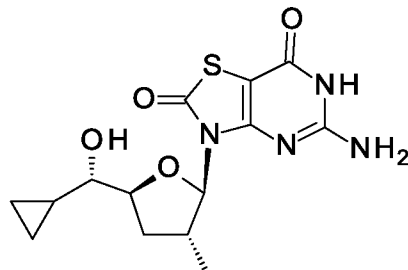
**29**

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 28, використовуючи 1-пропіллітмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксибут-2-иніл]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 29) отримували у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 29: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,83-5,85 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 3,15-3,17 (m, 1H), 1,87-1,89 (m, 1H), 1,83-1,84 (m, 3H), 1,10-1,12 (m, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 337.

Приклад 30

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропіл(гідрокси)метил]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**30**

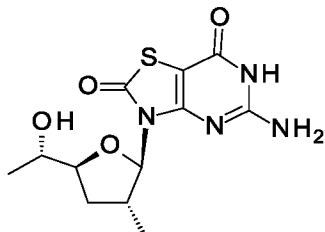
Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 28, використовуючи циклопропіллітмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропіл(гідрокси)метил]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 30) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 30: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,82 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 4,20 (dt, J = 7,87, 5,22

Hz, 1H), 3,05 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 8,34, 4,58 Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 1,83 (dt, J = 12,39, 7,73 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,90 Hz, 3H), 0,87-0,98 (m, 1H), 0,46-0,52 (m, 2 H), 0,26-0,39 (m, 2H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339.

Приклад 31

- 5 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксиетил]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон



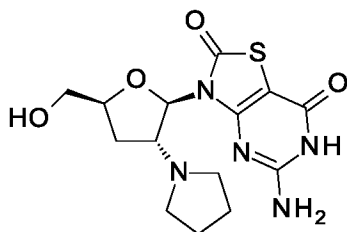
31

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 29, використовуючи метилмагнію бромід замість етилмагнію броміду. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксиетил]-3-метил-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 31) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 31: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,81 (d, J = 6,52 Hz, 1H), 3,90-4,06 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 2,97-3,16 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,40 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,90 Hz, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 313.

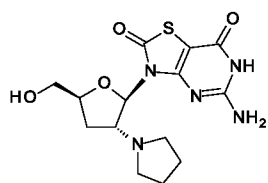
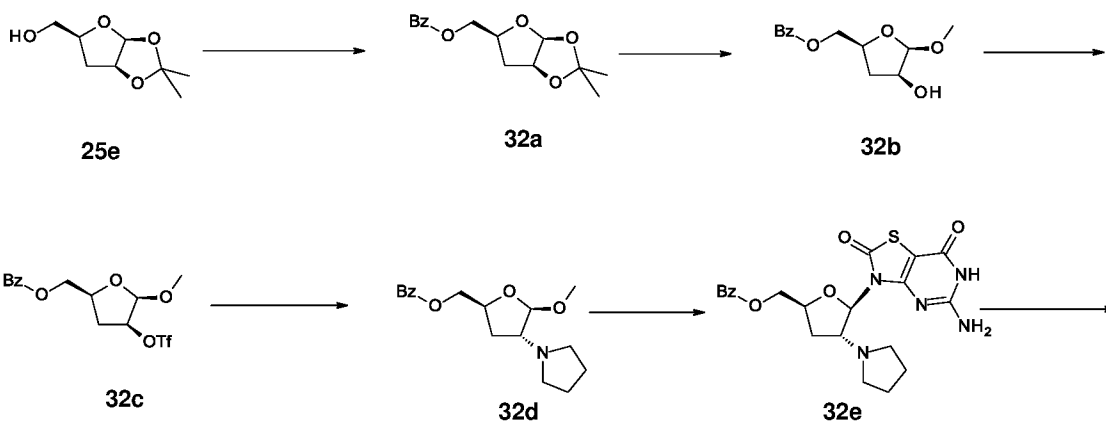
Приклад 32

- 15 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

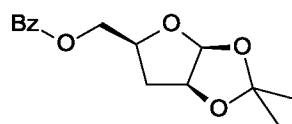


32

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



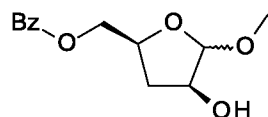
Отримання [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метилбензоату



До охолодженого розчину неочищеного [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метанолу (сполука 25e, 7,6 г, 43,6 ммоль) і ТЕА (8,6 г, 109 ммоль) в ДХМ краплинами додавали бензоїлхлорид (9,1 г, 65,5 ммоль) при 0 °С в умовах перемішування. Після додавання суміш нагрівали природним чином до кімнатної температури і струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш промивали 1н соляною кислотою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 5,8 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]пропілбензоату (сполука 32a).

Сполука 32a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,06-8,16 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 5,88 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 4,51-4,65 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 4,64, 10,16 Hz, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Отримання [(2S,4S)-4-гідрокси-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату

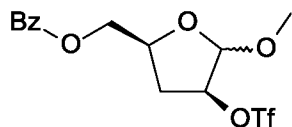


До розчину [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагідрофуоро[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]метилбензоату (сполука 32a, 5,1 г, 18 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали H₂SO₄ (0,5 мл) при кімнатній температурі. Після струшування при 80 °С протягом 0,5 години, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували твердим NaHCO₃ і концентрували in vacuo. Осад повторно розчиняли в EtOAc, двічі промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 4,1 г неочищеного продукту [(2S,4S)-4-гідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32b) у вигляді масла, яке безпосередньо використовували на наступному етапі. MS спостереж. (ESI⁺)

$[(M+NH_4)^+]$: 270.

Отримання
[метилбензоату]

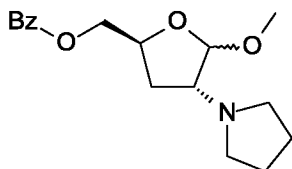
[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]



32c

- 5 До розчину [(2S,4S)-4-гідрокси-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32b, 4,1 г, 17 ммоль), піридину (4,8 г, 60 ммоль) і DMAP (300 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали трифторметансульфоновий ангідрид (8,5 г, 30 ммоль) при -30 °С. Після струшування при -30 °С - 0 °С протягом 2 годин, реакцію гасили насиченим розчином $NaHCO_3$ і екстрагували ДХМ тричі.
- 10 Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували, отримуючи 6,6 г неочищеного продукту [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32c) у вигляді масла, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 385.

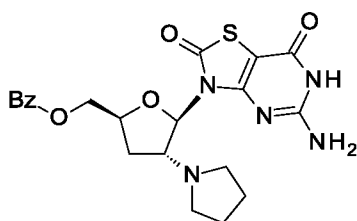
Отримання [(2S,4R)-5-метокси-4-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату



32d

- 15 До розчину [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32c, 400 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали піролідин (142 мг, 2,0 ммоль) при кімнатній температурі і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували за допомогою EtOAc, органічні шари об'єднували і концентрували in vacuo, отримуючи 230 мг неочищеного продукту [(2S,4R)-5-метокси-4-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32d) у вигляді масла, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 306.

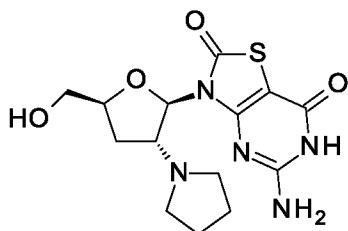
Отримання [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату



32e

- 25 До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (138 мг, 0,75 ммоль) в ACN (5 мл) додавали BSA (535 мг, 2,6 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °С в атмосфері аргону протягом 0,5 години, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(2S,4R)-5-метокси-4-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоат (сполука 32d, 230 мг, 0,75 ммоль) і TMSOTf (832 мг, 3,75 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °С протягом 14 годин, розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином $NaHCO_3$ (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл).
- 30 Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo, отримуючи 250 мг неочищеного продукту [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32e) у вигляді жовтої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) $[(M+H)^+]$: 458.
- 35

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



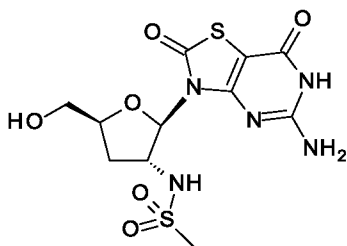
32

До розчину сполуки [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32e, 250 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (8 мл) додавали K_2CO_3 (138 мг, 1,0 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 5 годин, реакційну суміш концентрували in vacuo і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 10,0 мг 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-піролідин-1-іл-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 32) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 32: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,79 (m, 4H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

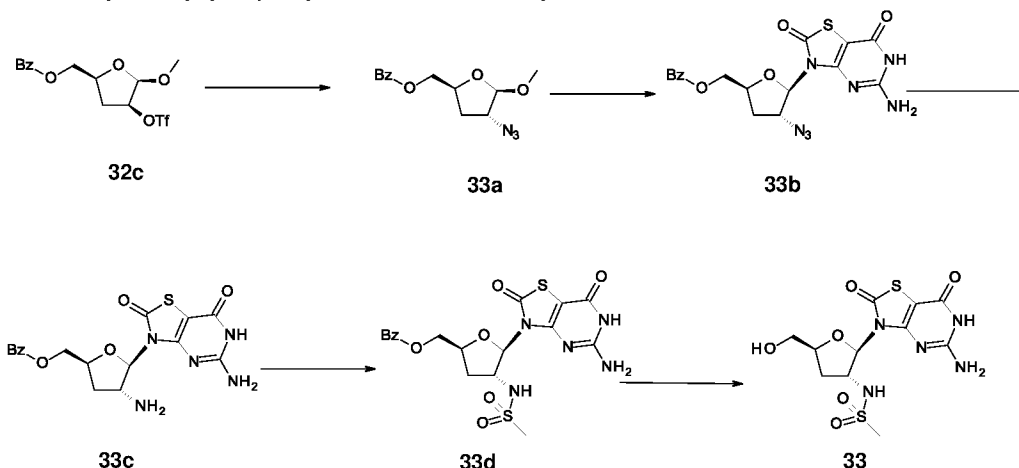
Приклад 33

N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]метансульфонамід

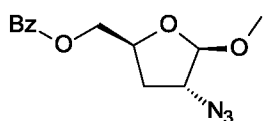


33

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



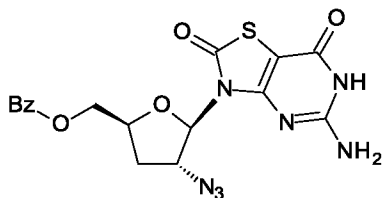
Отримання [(2S,4R,5R)-4-азидо-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату



33a

До розчину [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 32с, 1,1 г, 2,8 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали азид натрію (372 мг, 5,7 ммоль) при кімнатній температурі і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували за допомогою EtOAc, органічні шари об'єднували і концентрували in vacuo, отримуючи 1,1 г неочищеного продукту [(2S,4R,5R)-4-азидо-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33а) у вигляді масла, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

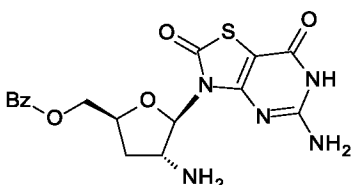
Отримання [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-азидо-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату



33b

До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (730 мг, 3,97 ммоль) в ACN (15 мл) додавали BSA (2,8 мг, 13,8 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C в атмосфері аргону протягом 0,5 години, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(2S,4R,5R)-4-азидо-5-метокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоат (сполука 33а, неочищена, 1,1 г, 3,97 ммоль) і TMSOTf (4,4 г, 19,5 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 500 мг неочищеного продукту [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-азидо-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33b) у вигляді жовтої твердої речовини. MS спостерж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 430.

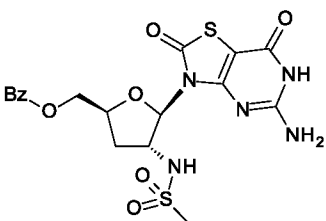
Отримання [(2S,4R,5R)-4-аміно-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату



33c

До розчину сполуки [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-азидо-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33b, 200 мг, 0,466 ммоль) і трифенілфосфіну (364 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додавали воду (0,5 мл). Після струшування при 80 °C протягом 1 години, реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo, отримуючи 80 мг неочищеного продукту [(2S,4R,5R)-4-аміно-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33с), який безпосередньо використовували на наступному етапі. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 404.

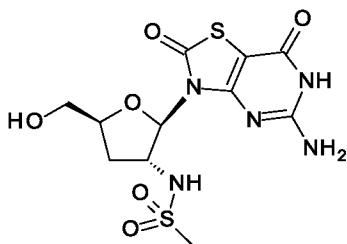
Отримання [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(метансульфонамідо)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату



33d

До розчину сполуки [(2S,4R,5R)-4-аміно-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33с, неочищена, 80 мг, 0,198 ммоль) в ДХМ (10 мл) і ТГФ (2 мл) при 0 °С додавали ТЕА (44 мг, 0,436 ммоль) і метансульфонілхлорид (27 мг, 0,237 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш розводили ДХМ, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 80 мг неочищеного продукту [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(метансульфонамідо)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33d), який безпосередньо використовували на наступному етапі. MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁻]: 480.

Отримання N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]метансульфонаміду



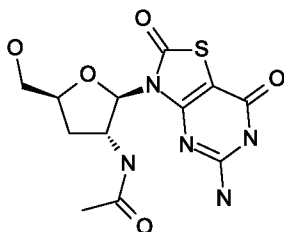
33

До розчину [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(метансульфонамідо)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 33d, неочищена, 80 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали K₂CO₃ (80 мг, 0,6 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 5 годин, реакційну суміш концентрували in vacuo і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 8,0 мг N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]метансульфонаміду (Приклад 33) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 33: 8 мг, ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 11,45-11,78 (br. s., 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (br. s., 2H), 5,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 4,15 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 378.

Приклад 34

N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетамід



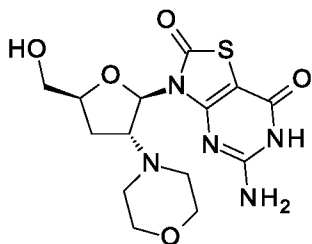
34

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 33, використовуючи ацилхлорид замість метилсульфонілхлориду. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували N-[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]ацетамід (Приклад 34) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 34: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ ppm: 6,09 (dd, J = 9,0, 5,8 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,23-1,38 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 1H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 342.

Приклад 35

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-морфоліно-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

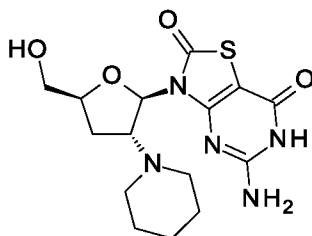
**35**

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 32, використовуючи морфолін замість піролідину. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-морфоліно-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 35) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 35: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,26 (tt, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 6H), 2,52-2,64 (m, 4H), 2,37 (ddd, $J = 13,2, 8,8, 7,4$ Hz, 1H), 2,21 (ddd, $J = 13,1, 7,8, 5,0$ Hz, 1H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 370.

Приклад 36

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-(1-піперидил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

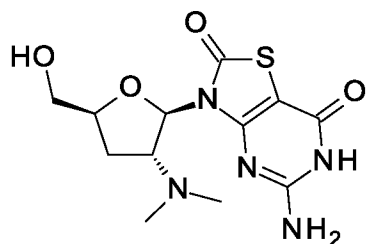
**36**

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 32, використовуючи піперидин замість піролідину. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-(1-піперидил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 36) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 36: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 3,6, 11,6$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 4,8, 12,0$ Hz, 1H), 2,54-2,21 (m, 6H), 1,63-1,48 (m, 6H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 368.

Приклад 37

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламіно)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

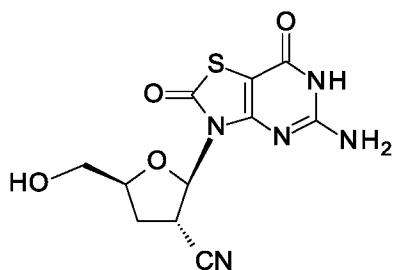
**37**

Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 32, використовуючи диметиламін замість піролідину. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламіно)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 37) у вигляді білої твердої речовини.

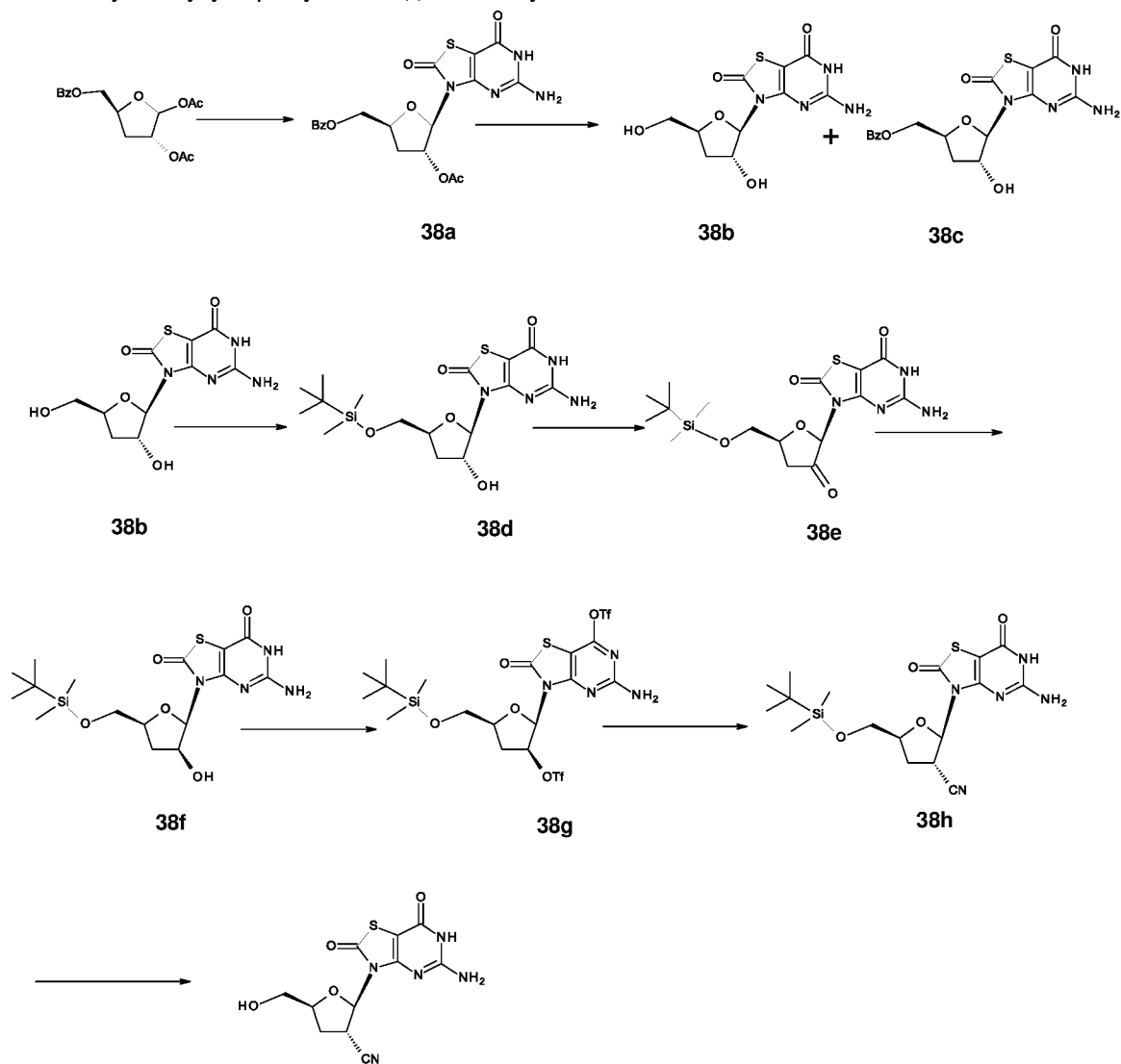
Приклад 37: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,08 (d, $J = 6,52$ Hz, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 11,92, 2,89$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 11,92, 3,64$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 13,11, 8,47, 5,02$ Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (ddd, $J = 12,89, 8,63, 7,59$ Hz, 1H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 328.

Приклад 38

(2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-карбонітрил

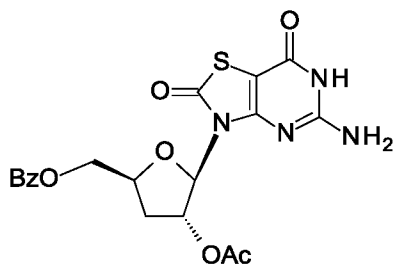
**38**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



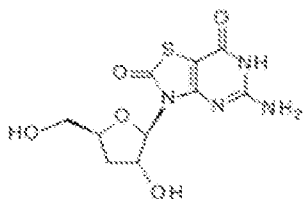
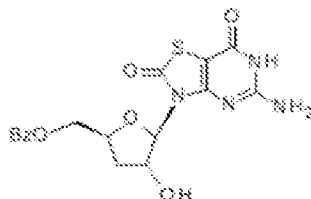
5

Отримання [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату

**38a**

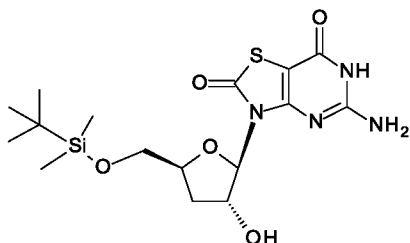
До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (4,42 г, 24,0 ммоль) в ACN (20 мл) додавали BSA (14,8 мл, 60,0 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C в атмосфері аргону протягом 0,5 години, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(2S,4R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]метилбензоат (CAS № 4613-71-2, кат. № MD04725, комерційно доступний від Carbosynth Limited, 6,45 г, 20,0 ммоль) і TMSOTf (5,5 мл, 30,0 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, розчинник видаляли *in vacuo*. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар розділяли і водну фазу двічі екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, отримуючи 5,7 г [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 38a) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38b) і [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 38c)

**38b****38c****Ta**

Суміш [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 38a, 4,72 г, 10,6 ммоль) і калію карбонату (1,46 г, 10,6 ммоль) в метанолі (106 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Реакцію гасили додаванням оцтової кислоти (1,5 мл). Отриману суміш концентрували *in vacuo* для видалення розчинника і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-5% етанолу в ДХМ), отримуючи 1,0 г 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38b) і 2,8 г [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 38c) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

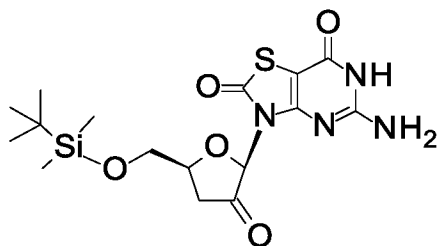
Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

**38d**

До розчину 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38b, 3,8 г, 12,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) додавали імідазол (2,6 г, 38 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (4,2 г, 28 ммоль) в умовах перемішування. Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин розводили за допомогою EtOAc (200 мл), промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄. Органічний шар концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:5 EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 3,3 г 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38d).

Сполука 38d: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 11,21 (s, 1H), 6,94 (br. s., 2H), 5,70-5,80 (m, 1H), 5,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,79 (ddt, J = 6,6, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 2,32 (ddd, J = 12,7, 9,4, 6,8 Hz, 1H), 1,80 (ddd, J = 12,7, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 0,79-0,92 (s, 9H), 0 (s, 6H).

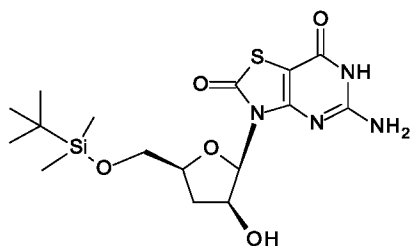
Отримання 5-аміно-3-[(2R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



38e

До розчину 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38d, 3,3 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали періодіан Десс-Мартіна (3,68 г, 8,76 ммоль) в умовах перемішування. Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 метанолу в ДХМ), отримуючи 2,4 г неочищеного продукту 5-аміно-3-[(2R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38e). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3S,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



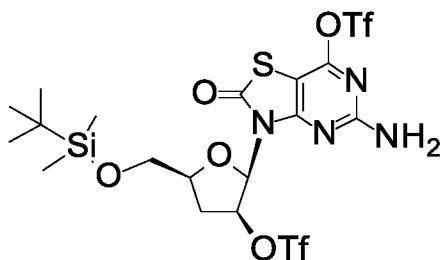
38f

До струшуваного розчину 5-аміно-3-[(2R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-оксо-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38e, 1,0 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали розчин літію три-трет-бутоксидіалюмінію гідриду (1M в ТГФ, 2,7 мл, 2,7 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин гасили насиченим розчином NH₄Cl і фільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 1:10 метанолу в ДХМ), отримуючи 750 мг неочищеного продукту 5-аміно-3-[(2R,3S,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38f). (Див. Tetrahedron 1984, 40, 125-135).

Сполука 38f: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ ppm: 7,00 (br. s., 2H), 6,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 10,5, 4,3 Hz, 1H), 2,11 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 0,84-0,86 (m, 9H), 0,84-0,88 (m, 10H), 0,84-0,86 (m, 9H), 0,01 (d, J = 2,3 Hz, 6H).

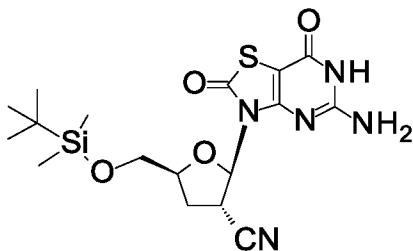
Отримання [5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-

(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]трифторметансульфонату

**38g**

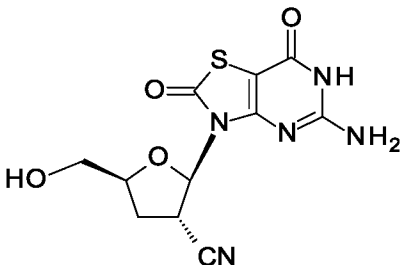
До струшуваного розчину 5-аміно-3-[(2R,3S,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 38f, 100 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали DMAP (147 мг, 1,2 ммоль) і трифторметансульфонілхлорид (122 мг, 0,7 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄. Органічний шар концентрували in vacuo, отримуючи 120 мг неочищеного продукту [5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]трифторметансульфонату (сполука 38g), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 679.

Отримання (2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-3-карбонітрилу

**38h**

До струшуваного розчину [5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-(трифторметилсульфонілокси)тетрагідрофуран-2-іл]-2-оксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]трифторметансульфонату (сполука 38g, неочищена, 120 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали ціанід натрію (100 мг, 2,3 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 2 годин, отриманий розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, отримуючи 100 мг неочищеного продукту (2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-3-карбонітрилу (сполука 38h), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 424.

Отримання (2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-3-карбонітрилу

**38**

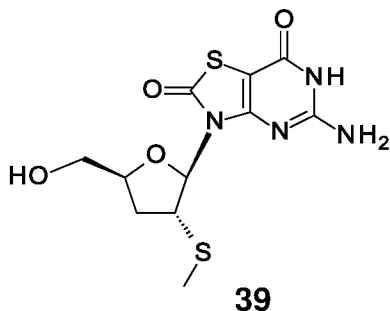
До струшуваного розчину (2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-3-карбонітрилу (сполука 38h, неочищена, 100 мг) в ТГФ (5 мл) додавали розчин TBAF (1 М в ТГФ, 6 мл, 6 ммоль) при 0 °С. Після струшування при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційний розчин промивали

насиченим розчином NH_4Cl , сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 9 мг (2R,3S,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу (Приклад 38) у вигляді білої твердої речовини.

5 Приклад 38: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,11-11,99 (br. s., 1H), 7,10 (br. s., 2H), 6,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,33 (dt, $J = 9,5, 4,7$ Hz, 1H), 4,07-4,20 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 310.

Приклад 39

10 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

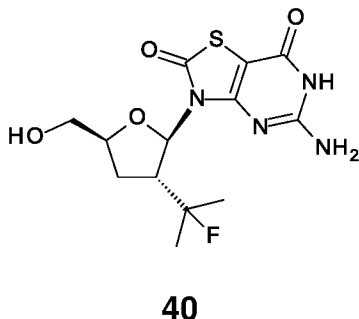


Зазначену сполуку отримували за аналогією з прикладом 38, використовуючи натрію метилсульфід замість натрію ціаніду. Після очищення шляхом препаративної ВЕРХ отримували 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-метилсульфаніл-тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (Приклад 39) у вигляді білої твердої речовини.

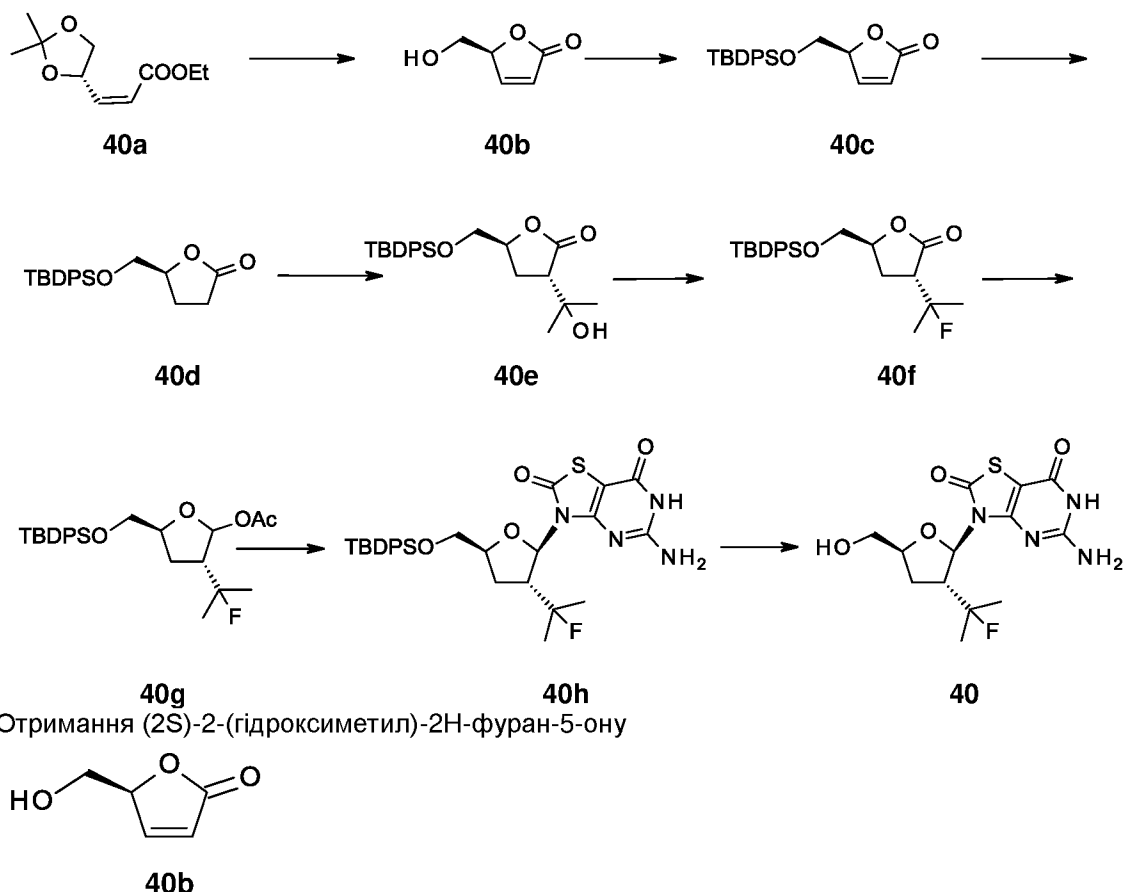
15 Приклад 39: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,37-11,55 (br. s., 1H), 6,91-7,10 (br. s., 2H), 5,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (ddd, $J = 12,8, 6,8, 4,8$ Hz, 1H). MS спостереж. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 331.

Приклад 40

20 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метил-етил)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

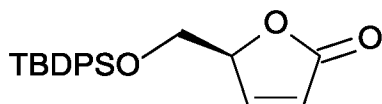


Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



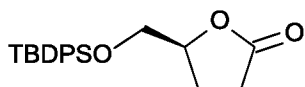
До розчину етил-(Z)-3-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]проп-2-еноату (CAS № 91926-90-8, кат. № PB1131897, комерційно доступний від Pharma Block (Nanjing) R&D Co., Ltd, 4,0 г, 20,0 ммоль) в метанолі додавали каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти (25 мкл 10% концентрованої сірчаної кислоти в метанолі). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Отриману суміш концентрували *in vacuo* і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-10% метанолу в ДХМ), отримуючи 2,25 г (2S)-2-(гідроксиметил)-2H-фуран-5-ону (сполука 40b) у вигляді в'язкого масла.

Отримання (2S)-2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2H-фуран-5-ону

**40c**

До розчину 2,25 г (2S)-2-(гідроксиметил)-2H-фуран-5-ону (сполука 40b, 2,11 г, 16,0 ммоль) і імідазолу (1,63 г, 24,0 ммоль) в ДХМ краплинами додавали трет-бутил(хлор)дифенілсилан (5,2 мл, 20,0 ммоль). Отриману суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Отриману суміш промивали насиченим сольовим розчином. Водяний шар екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднували, промивали 1 н соляною кислотою, сушили над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 4,6 г (2S)-2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2H-фуран-5-ону (сполука 40c) у вигляді білої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

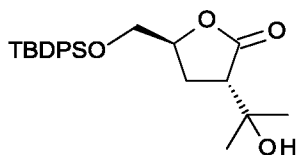
Отримання (5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-2-ону

**40d**

Розчин (2S)-2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-2H-фуран-5-ону (сполука 40c, 2,8 г, 8,0 ммоль) в EtOAc (40 мл) струшували з 10% паладієм на вуглєці (280 мг) в атмосфері водню

протягом ночі. Отриману суміш фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo, отримуючи 2,7 г (5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-2-ону (сполука 40d) у вигляді в'язкого масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

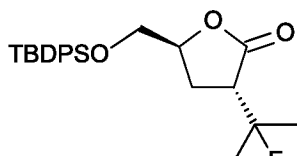
Отримання (3S,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-ону



40e

До охолодженого розчину (5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]тетрагідрофуран-2-ону (сполука 40d, 5,00 г, 14,0 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (28 мл) додавали розчин літію біс(триметилсиліл)азаніду (1,3 М в ТГФ, 11,8 мл, 15,4 ммоль) краплями при -78 °С в атмосфері аргону. Після додавання суміш струшували при -78 °С протягом 1 години. Потім до суміші краплями додавали дистильований ацетон (1,23 мл, 15,4 ммоль) і отриману суміш струшували при -78 °С протягом ще 2 годин. Реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl і екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл) тричі. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 5,7 г (3S,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-ону (сполука 40e) у вигляді ясно-жовтого масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 430. (Синтез див. у: Tetrahedron 1997,53, 6281-6294).

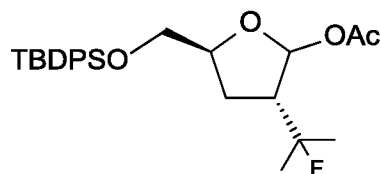
Отримання (3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-ону



40f

До розчину діетиламіносірки трифториду (414 мкл, 3,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -78 °С краплями додавали розчин (3S,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-ону (сполука 40e, 1,03 г, 2,5 ммоль) в ДХМ (10 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш концентрували in vacuo і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-20% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 820 мг (3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-ону (сполука 40f) у вигляді в'язкого масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415.

Отримання [(3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-іл]ацетату

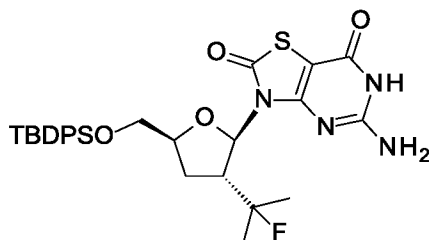


40g

До охолодженого розчину (3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-ону (сполука 40f, 820 мг, 1,92 ммоль) в сухому ДХМ (10 мл) при -78 °С краплями додавали діізобутилалюмінію гідрид (1,0 М в толуолі, 6,0 мл, 6,0 ммоль). Отриману суміш струшували при -78 °С протягом 1 години. Потім до суміші додавали піридин (790 мг, 10 ммоль), ангідрид оцтової кислоти (0,93 мл, 10,0 ммоль) і DMAP (732 мг, 6,0 ммоль). Реакційну суміш повільно доводили до -20 °С і струшували при -20 °С протягом декількох годин до завершення реакції. Отриману суміш гасили насиченим сольовим розчином і тричі екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-20% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 360 мг [(3R,5S)-5-

[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-іл]ацетату (сполука 40g) у вигляді в'язкого масла. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 459.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

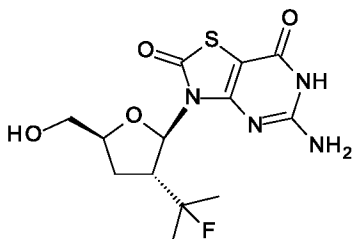


40h

5

Суміш 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (162 мг, 0,87 ммоль) і біс(триметилсиліл)ацетаміду (527 мг, 2,61 ммоль) нагрівали в умовах перемішування при 75 °C в атмосфері аргону поки суміш ставала прозорою. Суміш охолоджували до кімнатної температури. У попередню реакційну суміш вводили [(3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-іл]ацетат (сполука 40g, 280 мг, 1,02 ммоль) і триметилсилілтрифторметансульфонат (290 мг, 1,31 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 75 °C в атмосфері аргону протягом 3 годин. Потім отриману суміш концентрували in vacuo для видалення розчинника і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-5% метанолу в ДХМ), отримуючи 225 мг 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 40h) у вигляді коричневої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 583.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метил-етил)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



40

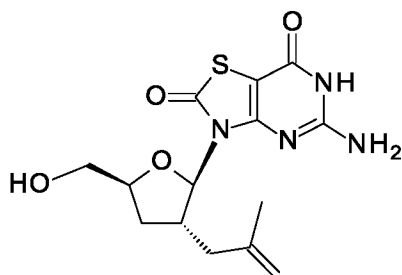
20

Суміш 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-етил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (сполука 40h, 66 мг, 0,12 ммоль) і NH₄F (133 мг, 3,6 ммоль) в метанолі нагрівали в умовах зворотного холодильника протягом 1,5 години. Отриману суміш концентрували in vacuo і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 10 мг 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метил-етил)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 40) у вигляді білої твердої речовини.

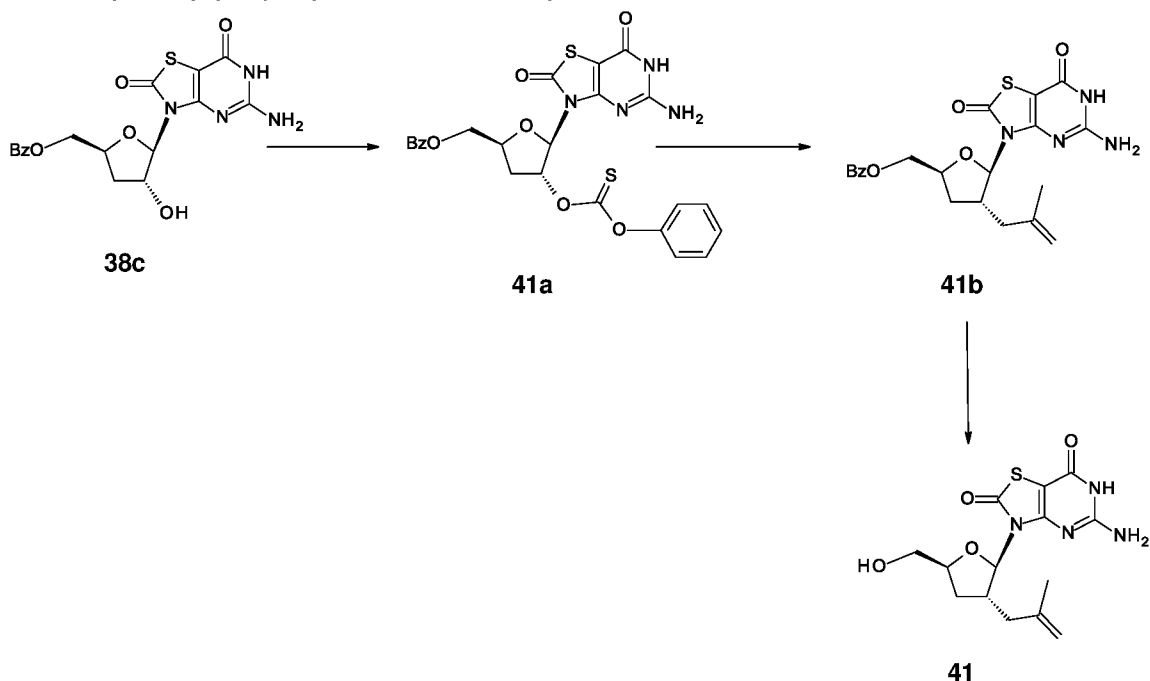
Приклад 40: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ppm: 11,27-11,40 (br. s., 1H), 6,90-7,08 (br. s., 2H), 6,03-6,10 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,19-1,42 (m, 6H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Приклад 41:

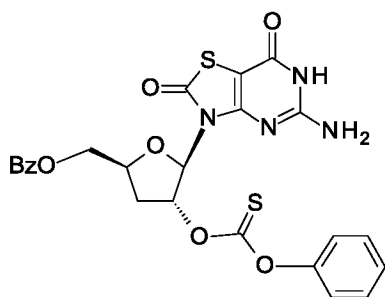
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-(2-метилаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон

**41**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою.

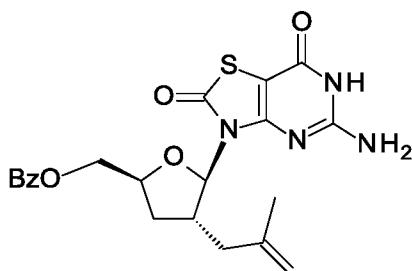


- 5 Отримання [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-феноксикарботіоілокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату

**41a**

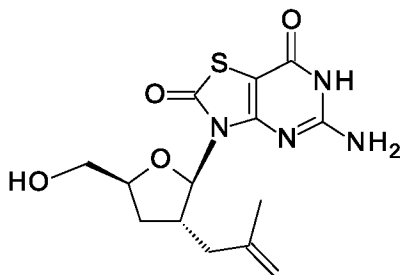
- 10 Суміш [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 38с, 2,08 г, 5,0 ммоль), О-фенілхлорметантіоату (0,80 мл) і DMAP (1,22 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 2,20 г [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-феноксикарботіоілокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 41a) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 539.

Отримання [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(2-метилаліл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату

**41b**

Суміш [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-феноксикарботіоілокси-тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 41a, 324 мг, 0,60 ммоль), 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилу) (50 мг, 0,30 ммоль) і трибутил(2-метилаліл)станану (0,70 мл, 3,0 ммоль) у безводному толуолі (10 мл) дегазували за допомогою аргону і потім нагрівали в умовах перемішування при 80 °C протягом 4 годин. Отриману суміш струшували з насиченим водним розчином NH₄F при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім двічі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 190 мг [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(2-метилаліл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 41b) у вигляді коричневої твердої речовини. MS спостереж. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 441.

Отримання 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-(2-метилаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

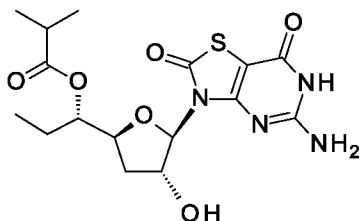
**41**

Розчин [(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(2-метилаліл)тетрагідрофуран-2-іл]метилбензоату (сполука 41b, 180 мг, 0,41 ммоль) в метанолі струшували з K₂CO₃ (150 мг, 1,09 ммоль) при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакцію гасили додаванням оцтової кислоти і отриману суміш концентрували in vacuo. Осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 41 мг 3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (Приклад 41) у вигляді білого порошку.

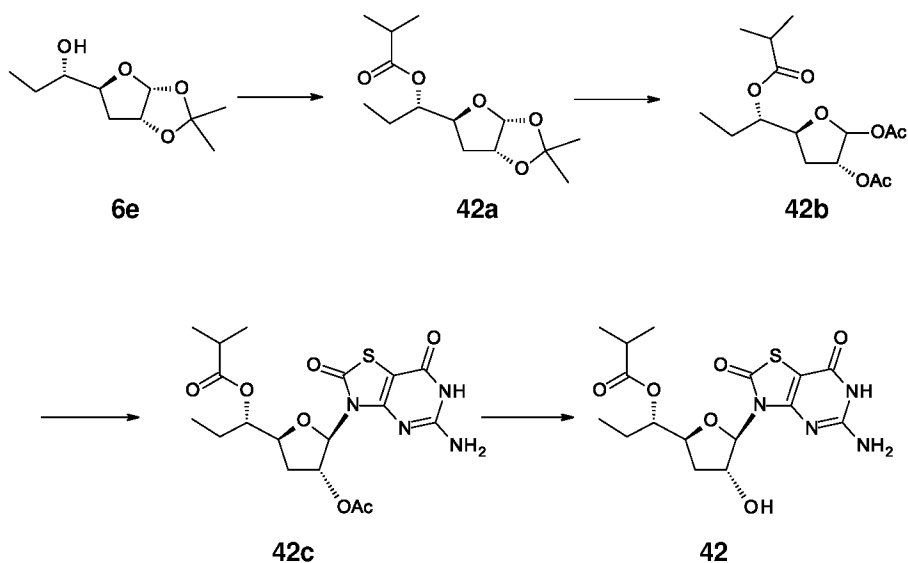
Приклад 41: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ppm: 11,03-11,29 (m, 1H), 6,76-7,04 (m, 2H), 5,68 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 4,62-4,70 (m, 3H), 3,96-4,10 (m, 1H), 3,47 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,13 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,62 (s, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339.

Приклад 42

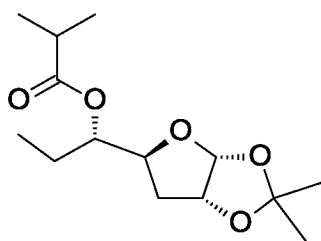
[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропанат

**42**

Зазначену сполуку отримували згідно з наступною схемою:



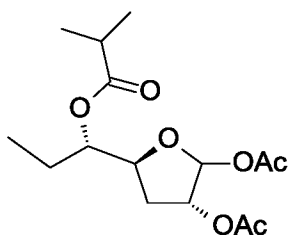
Отримання [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]-2-метилпропаноату



42a

- 5 До охолодженого розчину (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропан-1-олу (сполука 6e, 505,6 мг, 2,5 ммоль) у піридині краплями додавали ізобутирилхлорид (0,39 мл, 3,72 ммоль) в умовах охолодження на крижаній бані. Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури і струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали
- 10 насиченим розчином NH₄Cl. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-30% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 470 мг [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]-2-метилпропаноату (сполука 42a).

- 15 Отримання [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату

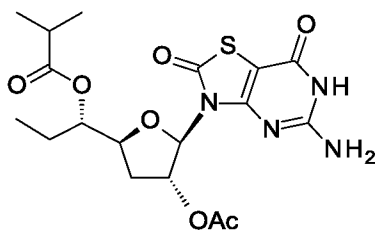


42b

- 20 До струшваного розчину [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіл]-2-метилпропаноату (сполука 42a, 470 мг, 1,73 ммоль), ангідриду оцтової кислоти (0,81 мл, 8,64 ммоль) і оцтової кислоти (0,51 мл, 8,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (18,4 мкл, 0,17 ммоль). Отриману суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш концентрували in vacuo. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-20% EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 105 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату (сполука 42b).

- 25 Отримання [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-

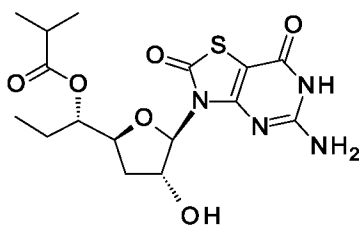
іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату



42c

До суспензії 5-аміно-3,6-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (63 мг, 0,34 ммоль) в ACN (5 мл) додавали BSA (252 мкл, 1,02 ммоль). Потім отриману реакційну суміш струшували при 70 °C в атмосфері аргону протягом 0,5 години, формуючи прозорий розчин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, послідовно додавали [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-діацетокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноат (сполука 42b, 105 мг, 0,34 ммоль) і TMSOTf (113 мкл, 0,51 ммоль). Після нагрівання в умовах перемішування при 70 °C протягом 14 годин, отриману суміш концентрували *in vacuo* для видалення розчинника і осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-5% метанолу в ДХМ), отримуючи 75 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату (сполука 42c) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Отримання [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату



42

Суміш [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату (сполука 42c, 70 мг, 0,16 ммоль) і K₂CO₃ (13,2 мг, 0,096 ммоль) в метанолі (0,5 мл) і тетрагідрофурану (2 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили додаванням оцтової кислоти (1 краплина). Отриману суміш концентрували *in vacuo* для видалення розчинників і осад очищали шляхом препаративної ВЕРХ, отримуючи 18,2 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноату (Приклад 42) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Приклад 42: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,89-5,95 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 2H), 1,15 (dd, J = 4,02, 7,03 Hz, 6H), 0,88-0,95 (m, 3H). MS спостереж. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 399.

Приклад 43

Аналіз клітин HEK293-Blue-hTLR-7

Стабільна лінія клітин HEK293-Blue-hTLR-7 була придбана у InvivoGen (кат. № Hkb-htlr7, Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Ці клітини були розроблені для вивчення стимуляції TLR7 людини шляхом моніторингу активації NF-κB. Репортерний ген SEAP (секретованої ембріональної лужної фосфатази) поміщали під контроль мінімального промотора IФН-β, злитого з п'ятьма сайтами зв'язування NF-κB і AP-1. SEAP індукували активуванням NF-κB і AP-1 за допомогою стимуляції клітин hEK-Blue hTLR7 лігандами TLR7. Таким чином, експресію репортера регулювали промотором NF-κB при стимуляції людського TLR7 протягом 20 годин. Активність репортера SEAP в супернатанті клітинної культури визначали за допомогою набору QUANTI-Blue™ (кат. № rep-qb1, Invivogen, Сан-Дієго, Каліфорнія, США) при довжині хвилі 640 нм в середовищі для виявлення, яке стає фіолетовим або синім у присутності лужної фосфатази.

Клітини HEK293-Blue-hTLR7 інкубували при густині 250000-450000 клітин/мл в об'ємі 180 мкл в 96-лунковому планшеті у середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM), що містить 4,5 г/л глюкози, 50 Од/мл пеніциліну, 50 мг/мл стрептоміцину, 100 мг/мл нормоцину, 2 mM L-глутаміну, 10% (об./об.) інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки, протягом 24

годин. Потім клітини HEK293-Blue-hTLR-7 інкубували з додаванням 20 мкл аналізованої сполуки у серійному розведенні у присутності ДМСО в кінцевій концентрації 1% і проводили інкубацію при 37 °C у CO₂-інкубаторі протягом 20 годин. Потім 20 мкл супернатанту з кожної лунки інкубували з 180 мкл розчину субстрату Quanti-blue при 37 °C протягом 2 годин і зчитували оптичну густину при 620-655 нм за допомогою спектрофотометра. Шлях передачі сигналів, який активує TLR7, веде до подальшої активації NF-κB, і тому аналогічний репортерний аналіз також широко застосовується для оцінки агоністів TLR7 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329-339; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002)).

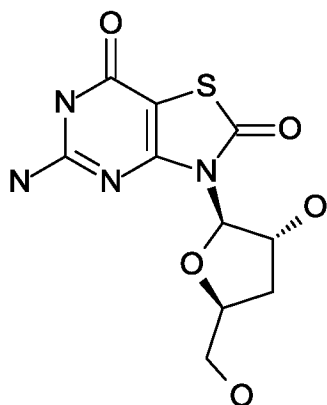
Агоністичну активність TLR7 в аналізі HEK293-hTLR-7 сполук цього винаходу наведено в таблиці 1. Ці приклади аналізували у зазначеному вище аналізі і виявили, що EC₅₀ складає від приблизно 10 мкМ до приблизно 90 мкМ.

Таблиця 1

Активність сполук в аналізі HEK293-hTLR-7

Приклад №	EC ₅₀ HEK293-hTLR-7 (мкМ)
ANA-122	446
1-A	52
5-A	48
8-A	87
10-A	63
14-A	48
18-A	12
19-A	38
22-A	14
23-A	26
24-A	70
26	29
26-A	12
27-A	15
28	10
29	29
30	15
31	70
32	67
39	62
42	51

Референсну сполуку, описану в патенті WO2006066080(A1) як сполука 122 (у даному документі зветься ANA-122), також було проаналізовано на агоністичну активність TLR7 в описаному вище аналізі HEK293-hTLR-7, і було виявлено, що EC₅₀ ANA-122 складає 446 мкМ.



(ANA - 122)
Приклад 44

Метаболізм проліків: формула (II) або формула (IIa)

Було проведено дослідження для оцінки метаболічного перетворення проліків, формули (II) або формули (IIa), у сполуки формули (I) або формули (Ia) згідно з даним винаходом. Проліки, формули (II) або формули (IIa), можуть бути метаболізовані в активну сполуку формули (I) або формули (Ia) і в інші сполуки згідно з даним винаходом в організмі, якщо вони виступають як проліки. Гепатоцити часто використовуються для оцінки міри метаболічного перетворення проліків в організмі тварини або людини.

Було проведено дослідження для оцінки метаболічної конверсії проліків, Приклад 2-А, Приклад 3-А, Приклад 4-А, Приклад 16-А і Приклад 17-А, у відповідні активні форми, Приклад 1-А і Приклад 14-А, у присутності гепатоцитів людини. У цьому дослідженні вивчали формування активних форм, приклад 1-А і приклад 14-А. Для порівняння також оцінювали метаболічне перетворення фамцикловіру на пенцикловір.

Суспензія гепатоцитів

Середовище для посіву кріоконсервованих гепатоцитів (кат. № PY-HMD-01) було придбане у Науково-дослідного інституту захворювань печінки RILD (Шанхай) Co. Ltd. Кріоконсервовані гепатоцити людини (кат. № X008005, лот № VRR) були придбані у Vitro Technologies (Балтімор, Меріленд, США).

Стокову суспензію гепатоцитів отримували з кріоконсервованих гепатоцитів у середовищі для посіву з концентрацією $1,8 \times 10^6$ клітин/мл.

Робочі розчини сполук

Сполуки розчиняли в ДМСО, отримуючи 50 мМ стокові розчини. 10 мкл стокового розчину розводили до 5 мл середовищем для посіву, отримуючи 100 мкМ робочий розчин.

Інкубації

Реакційні суспензії готували в 24-лунковому планшеті для клітинних культур шляхом змішування 200 мкл суспензії гепатоцитів (мави або людини) і 200 мкл робочого розчину. Кінцева інкубація містила $0,9 \times 10^6$ клітин/мл і 50 мкМ сполуку. Зазначені вище суміші інкубували при 37 °C у зволоженій атмосфері з 5% CO₂ зі швидкістю струшування 150 об/хв.

Підготовка зразків для аналізу

Після 180-хвилинної інкубації 200 мкл інкубаційної суміші переносили у 1,5 мл пробірку і гасили 400 мкл стоп-розчину (крижаний ацетонітрил з 0,2 мкМ толбуамідом в якості внутрішнього стандарту). Зразки центрифугували зі швидкістю 12000 об/хв протягом 10 хвилин, і отримані супернатанти піддавали LC-MS/MS-аналізу.

Калібрувальні криві отримували таким чином. До 200 мкл клітинної суспензії (густина клітин 1,8 млн клітин/мл) додавали 198 мкл середовища для посіву гепатоцитів і 2 мкл відповідної концентрації сполуки в ДМСО. Зразки ретельно перемішували і 200 мкл суміші переносили до 400 мкл стоп-розчину (див. вище). Стандартний діапазон кривої складає від 1 мкМ до 25 мкМ.

Біоаналіз

Сполуки кількісно оцінювали на приладі API5500 LC-MC/MC в режимі ESI-Positive MRM. Результати перетворення проліків і утворення метаболітів підсумовані в таблиці 2.

Таблиця 2

Концентрація метаболітів, що утворилися в гепатоцитах людини після 3-годинної інкубації з 50 мкМ проліками

Приклад №	Метаболізований продукт	Концентрація продукту в гепатоцитах людини (мкМ)
2-А	1-А	8,7
3-А	1-А	19,3
4-А	1-А	10,3
16-А	14-А	7,3
17-А	14-А	7,3
Фамцикловір	Пенцикловір	23,5

У гепатоцитах людини сполуки прикладу 2-А, прикладу 3-А, прикладу 4-А, прикладу 16-А і прикладу 17-А, а також фамцикловір метаболізувалися з утворенням відповідних активних метаболітів прикладу 1-А, прикладу 14-А і пенцикловіру, відповідно.

Приклад 45

Агоніст TLR7 прикладу 1-А активує мишачий TLR7

Активність агоніста TLR7 прикладу 1-А, що активує мишачий TLR7, оцінювали за допомогою

стабільної клітинної лінії HEK293-Blue-mTLR7, доступної від InvivoGen (кат. № hkb-mtlr7, Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Подібно до HEK293-Blue-hTLR7, як описано в прикладі 43, HEK293-Blue-mTLR7 призначений для вивчення стимуляції мишачого TLR7 шляхом моніторингу активації NF-κB. Репортерний ген SEAP поміщали під контроль мінімального промотора ІФН-β, злитого з п'ятьма сайтами зв'язування NF-κB і AP-1. Експресію SEAP індукували активацією NF-κB і AP-1 за допомогою стимуляції мишачого TLR7 лігандами TLR7. Експресію SEAP у супернатанті клітинної культури визначали за допомогою набору QUANTI-Blue™ (кат. № her-qb1, Invivogen, Сан-Дієго, Каліфорнія, США) у середовищі для виявлення, яке стає фіолетовим або синім у присутності лужної фосфатази, при довжині хвилі 655 нм.

Клітини HEK293-Blue-mTLR7 інкубували при густині 250000-450000 клітин/мл в об'ємі 180 мкл у 96-лунковому планшеті в середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM), що містить 4,5 г/л глюкози, 50 Од/мл пеніциліну, 50 мг/мл стрептоміцину, 100 мг/мл нормоцину, 2 мМ L-глутаміну, 10% (об./об.) інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки протягом 24 годин. Потім клітини HEK293 інкубували з додаванням 20 мкл аналізованої сполуки у серійному розведенні у присутності ДМСО в кінцевій концентрації 1% і проводили інкубацію при 37 °C у CO₂-інкубаторі протягом 20 годин. Потім 20 мкл супернатанту з кожної лунки інкубували з 180 мкл розчину субстрату Quanti-blue при 37 °C протягом 2 годин і вимірювали абсорбцію при 655 нм за допомогою спектрофотометра.

Як показано на Фіг. 1, сполука прикладу 1-А активує мишачий TLR7 дозозалежним чином, при цьому EC₅₀ складає 71,8 мкМ.

Приклад 46

Агоніст TLR7 прикладу 1-А індукує протівірусні цитокіни в мононуклеарних клітинах периферійної крові миші (PBMC) *in vitro*

Щоб продемонструвати активацію TLR7 на лейкоцитах під впливом сполуки згідно з даним винаходом, мишачі PBMC (доступні від ALLCells, LLC) піддавали стимуляції сполукою прикладу 1-А. 70 мільйонів мишачих PBMC (лінії C57bl/6) висівали в кожну лунку 24-лункового планшета у концентрації 2×10⁶/мл у 1,5 мл середовища RPMI-1640, що містить 10% фетальної бичачої сироватки. Висіяні PBMC інкубували зі сполукою прикладу 1-А в діапазоні концентрацій від 2 до 10 мкМ протягом 24 годин. 50 мкл клітинного культурального середовища збирали і аналізували за допомогою набору 36plex Procarta multiplex (ebioscience EPX360-26092-901, eBioscience), який вимірював рівні 15 аналізованих цитокінів відповідно до інструкції виробника.

Як показано на Фіг. 2, були виявлені високі рівні ІФН α , ІФН- γ індукованого протеїну (IP10), фактора некрозу пухлини альфа (ФНП α) і ІЛ-6, що індукувалися сполукою прикладу 1-А дозозалежним чином. Підвищені рівні цих цитокінів у стимульованих PBMC показують, що агоніст TLR7 прикладу 1-А індукує імунну активацію і має потенціал для лікування інфекційних захворювань.

Приклад 47

Сполука прикладу 4-А зменшує ДНК HBV і HBsAg в моделі AAV-HBV

Сполуку прикладу 4-А оцінювали на предмет її протівірусної ефективності *in vivo* з використанням мишачої моделі AAV-HBV. Ця мишача модель для HBV-інфекції була отримана шляхом введення мишам C57BL/6 рекомбінантного аденоасоційованого вірусу (AAV), що несе репліковний геном HBV (вірусу гепатиту В) (AAV-HBV). Через 2-3 тижні після інфікування у сироватці інфікованих мишей виявлялися високі рівні вірусних маркерів HBV, таких як геномна ДНК HBV і HBsAg (поверхневий антиген HBV). При стійкій віремії HBV і повністю компетентній імунній системі модель AAV-HBV є придатною для досліджування ефективності *in vivo* сполуки прикладу 4-А.

Було проведено два незалежних дослідження *in vivo* для оцінки протівірусної активності сполуки прикладу 4-А у дозі 100 мг/кг і 300 мг/кг, відповідно. Для кожного дослідження десять лабораторних мишей C57BL/6 у віці 4-5 тижнів, вільних від специфічних патогенів, отримували з Шанхайського центру лабораторних тварин Академії Наук Китаю (SLAC) і розміщували у відділенні для тварин в індивідуально вентильованих клітках при контрольованій температурі і відповідно до інструкцій з догляду за тваринами. Сток вірусу AAV-HBV був придбаний у Пекінського інституту молекулярної медицини Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute (Пекін, Китай). Мишам C57BL/6 вводили 200 мкл рекомбінантного вірусу в сольовому буфері шляхом ін'єкції у хвостову вену. На день 14 після ін'єкції у мишей відбирали кров для контролю рівнів HBsAg, HBeAg і геномної ДНК HBV у сироватці і випадковим чином групували на основі рівнів цих біомаркерів HBV. Потім згрупованим мишам вводили сполуки згідно зі схемою дослідження, як показано в таблиці 3.

Таблиця 3

Дослідження in vivo на мишачій моделі AAV-HBV

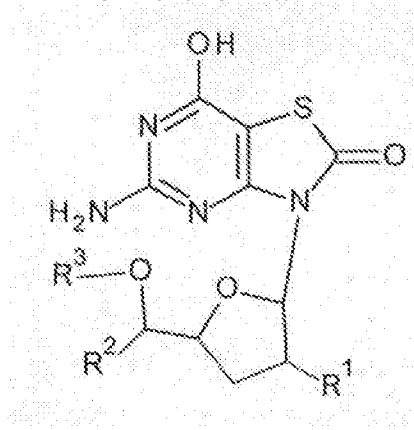
Дослідження №	Група №	Миша №	Лікування		
			Сполука	Доза (мг/кг)	Доставка препарату
1	1	5	Носій	0	перорально, QOD, 42D
	2	5	Приклад 4-А	100	
2	3	5	Носій	0	
	4	5	Приклад 4-А	300	

Мишам у групах 1 і 3 вводили плацебо (2% Klucel LF, 0,1% полісорбат 80 і 0,1% парабени у воді); мишам у групах 2 і 4 перорально вводили сполуку прикладу 4-А у дозі 100 мг/кг і 300 мг/кг, відповідно, через день (QOD). Усім мишам вводили сполуки в цілому протягом 6 тижнів. Зразки сироватки збирали двічі на тиждень, щоб контролювати рівні біомаркерів HBV. Сироватковий HBsAg вимірювали за допомогою наборів CLIA (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Чженчжоу, Китай) відповідно до інструкцій виробника. Нижня межа кількісного визначення (LLQ) для HBsAg складала 0,1 нг/мл. Розведення сироватки у 500 разів (для HBsAg) використовували для отримання значень у лінійному діапазоні стандартної кривої. ДНК сироваткового HBV виділяли за допомогою набору MagNA Pure 96 DNA і Viral NA Small Volume Kit (Roche) відповідно до інструкцій виробника. Зразки ДНК аналізували за допомогою кількісної ПЛР в реальному часі (qPCR) з використанням специфічного для HBV праймера і набору зондів для специфічної ампліфікації і виявлення області геному HBV завдовжки 128 bp від нуклеотиду 2969 до нуклеотиду 3096. LLQ для ДНК HBV складала 20 копій/мкл.

Як показано на Фіг. 3, після 6-тижневого введення сполука прикладу 4-А в дозі 100 мг/кг індукувала більше ніж 2-log-зменшення ДНК HBV і 1,5-log-зменшення HBsAg. При більш високій дозі 300 мг/кг сполука прикладу 4-А викликала більше ніж 3-log-зменшення ДНК HBV і 2,7-log-зменшення HBsAg у кінці введення. Результати цього дослідження ясно демонструють протівірусну ефективність сполуки прикладу 4-А in vivo і підкреслюють можливість застосування сполук цього винаходу для розробки нової терапії інфекційних захворювань.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



(I)

де R¹ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкілкарбоніл-О-, C₁₋₆-алкіл-S-, азидо або C₂₋₆-алкеніл;

R² являє собою C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл, C₂₋₆-алкеніл, бензил і тіофеніл;

R³ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

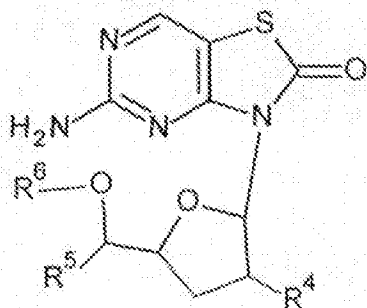
2. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл-S-, азидо або C₂₋₆-алкеніл.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де R² являє собою C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл або C₂₋₆-алкеніл.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R³ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де
R¹ являє собою C₁₋₆-алкіл-S-, C₂₋₆-алкеніл;
R³ являє собою водень;
або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
6. Сполука за п. 5, де R¹ являє собою C₁₋₆-алкіл-S-.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, вибрана серед наступних:
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
[(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3-іл]ацетат;
[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]ацетат;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-3-еніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипентил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гідрокси)метил]-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-фенілетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-3-метилбутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-2-іл]-циклопропілметил]ацетат;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипроп-2-ініл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-2-иніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-[гідрокси(2-тієніл)метил]тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-метоксіетил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гідроксипропіл)-3-метилсульфанілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксіаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-(2R,3R,5S)-3-азидо-5-((S)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-(3H,6H)-діон;
3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-пропілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гідроксипропіл]-3-пропілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксибут-2-иніл]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропіл(гідрокси)метил]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксіетил]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;

- 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламіно)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
(2R,3R,5S)-2-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-карбонітрил;
- 5 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-метилсульфанілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
і [(1S)-1-[(2R,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноат;
або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
- 10 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, вибрана серед наступних:
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
- 15 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипроп-2-ініл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксибут-2-иніл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
- 20 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гідроксипропіл)-3-метилсульфанілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
- 25 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксіаліл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
3-[(2R,3R,5S)-3-аліл-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-5-аміно-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
- 30 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-пропілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гідроксипропіл]-3-пропілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксипропіл]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
- 35 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксибут-2-иніл]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропіл(гідрокси)метил]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гідроксіетил]-3-метилтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
- 40 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-(гідроксиметил)-3-метилсульфанілтетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон;
і [(1S)-1-[(2R,4R,5R)-5-(5-аміно-2,7-діоксо-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропіл]-2-метилпропаноат;
або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
- 45 9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де сполука являє собою 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]-6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон.
10. Сполука формули (II):



(II)

де

R⁴ являє собою гідрокси, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл-S, азидо або C₂₋₆-алкеніл;R⁵ являє собою C₁₋₆-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₂₋₆-алкініл або C₂₋₆-алкеніл;5 R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

11. Сполука за п. 10, де

R⁴ являє собою гідрокси;R⁵ являє собою C₁₋₆-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл;10 R⁶ являє собою водень або C₁₋₆-алкілкарбоніл;

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

12. Сполука за будь-яким з пп. 10-11, вибрана серед наступних:

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он;

15 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксотіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропілацетат;

[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксотіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]циклопропілметил]ацетат і

5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропіл(гідрокси)метил]-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он;

20

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

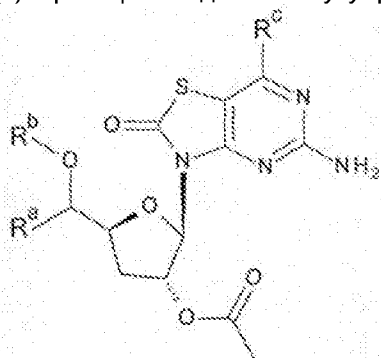
13. Сполука за будь-яким з пп. 10-12, де сполука являє собою 5-аміно-3-[(2R,3R,5S)-3-гідрокси-5-(1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-2-іл]тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он.

14. Сполука за будь-яким з пп. 10-12, де сполука являє собою 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-аміно-2-оксотіазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл]пропілацетат.

25

15. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-14, який включає наступні етапи:

(a) в реакцію вводять сполуку формули (X)

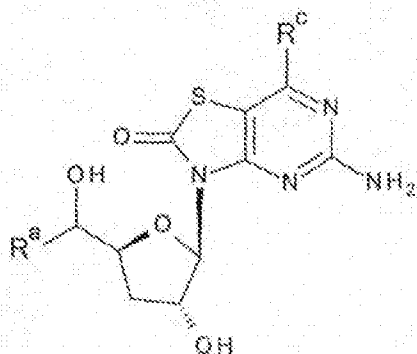


(X)

з основою або фторидним реагентом, де R^a являє собою R² або R⁵; R^b являє собою ацил, бензоїл, трет-бутил(диметил)силіл або трет-бутил(дифеніл)силіл; R^c являє собою водень або гідрокси;

30

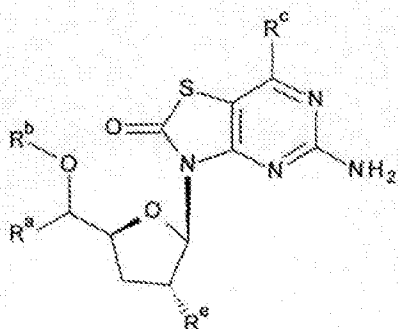
(b) в реакцію вводять сполуку формули (P1)



(P1)

з кислотним ангідридом або кислотним хлоридом, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси;

(с) в реакцію вводять сполуку формули (XIV)

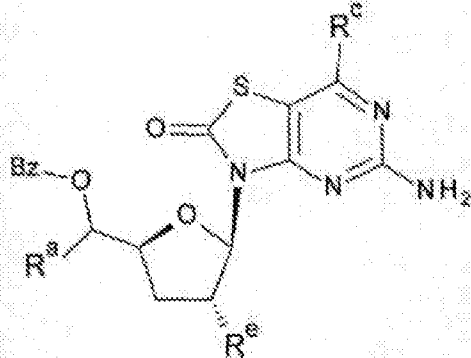


(XIV)

5

з основою або фторидним реагентом, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^b являє собою ацил, бензоїл або трет-бутил(дифеніл)силіл; R^c являє собою водень або гідрокси; R^d являє собою трифторметилсульфоніл або пара-толілсульфоніл; R^e являє собою R^1 або R^4 ;

(d) в реакцію вводять сполуку формули (XXIII)

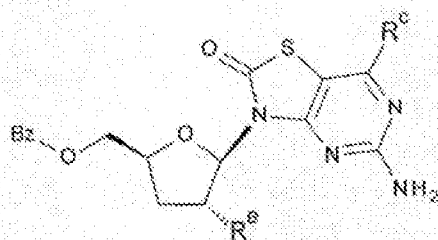


(XXIII)

10

з основою, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 ;

(e) в реакцію вводять сполуку формули (XXVI)

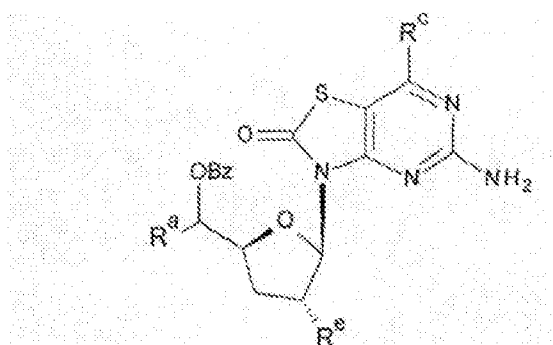


(XXVI)

15

з основою, де R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 ;

(f) в реакцію вводять сполуку формули (XXXI)



(XXXI)

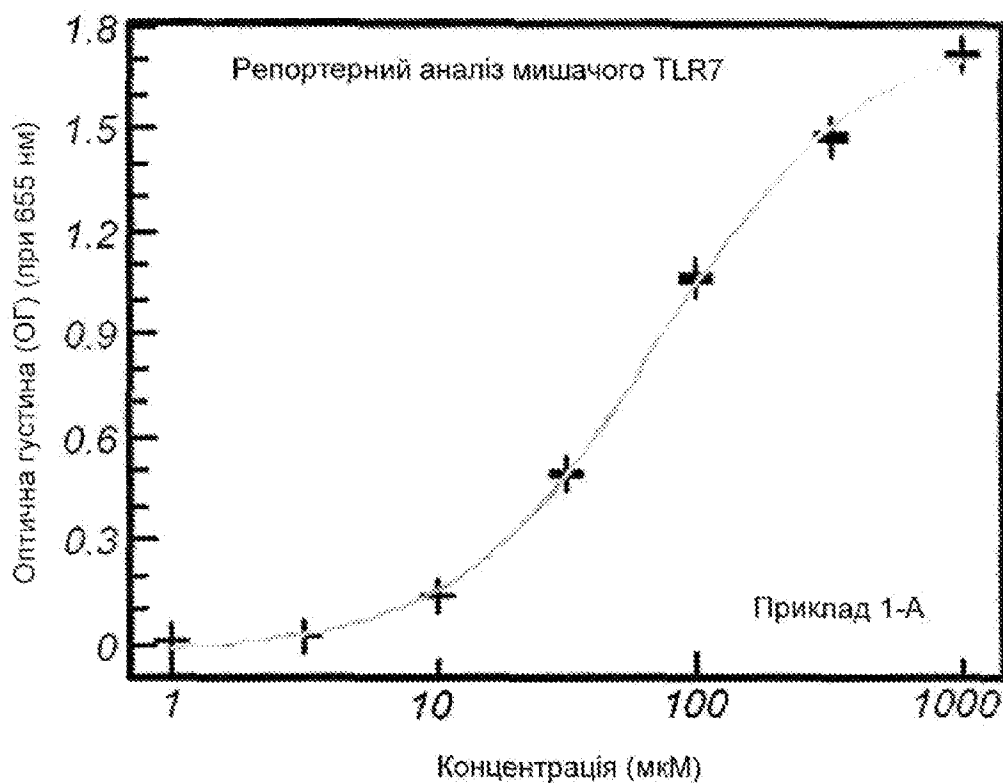
з основою, де R^a являє собою R^2 або R^5 ; R^c являє собою водень або гідрокси; R^e являє собою R^1 або R^4 ; або

де R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено у будь-якому з пп. 6, 10 та 11.

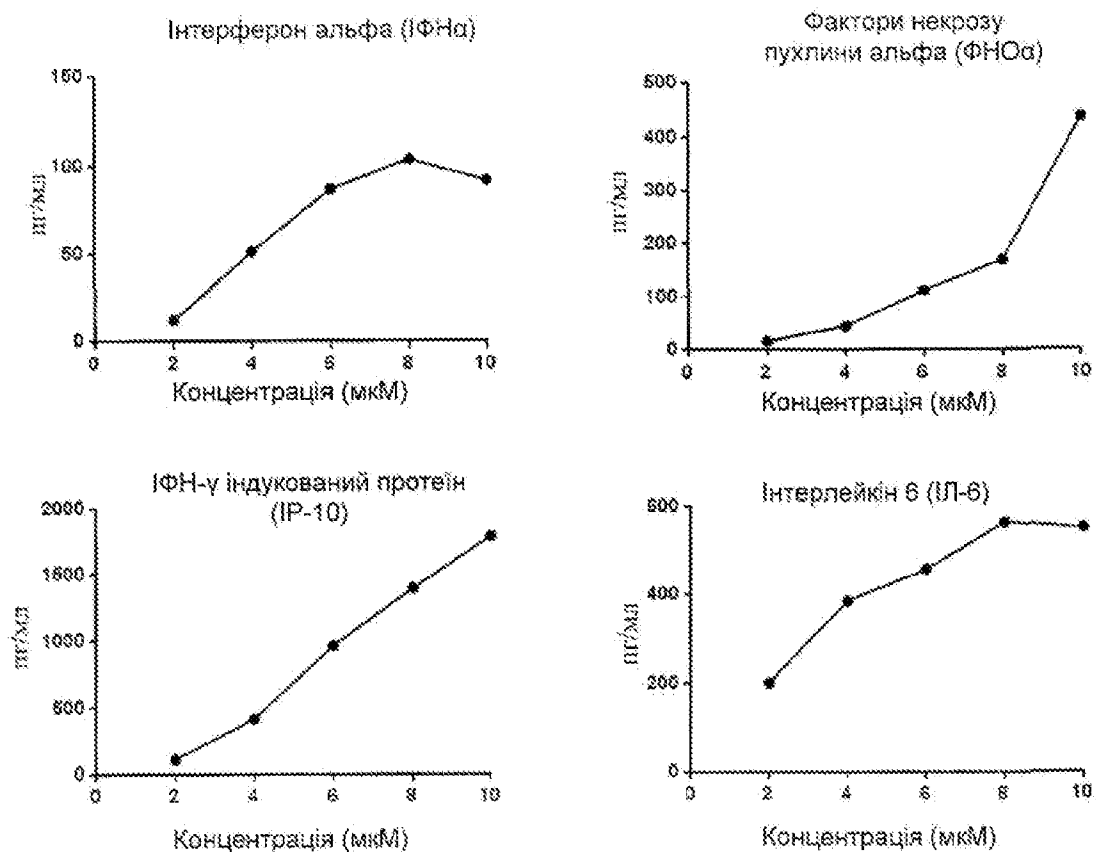
5 16. Сполука або її фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або діастереомери за будь-яким з пп. 1-14 для застосування як терапевтично активної речовини.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-14 і терапевтично інертний носій.

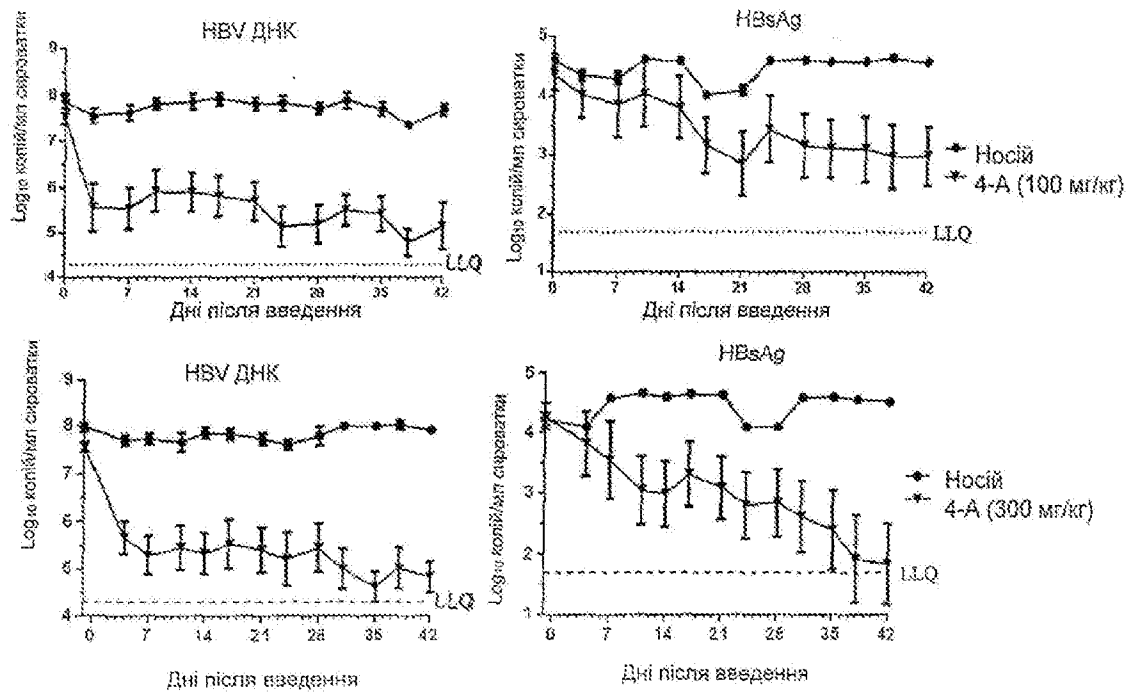
10 18. Сполука або її фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або діастереомери за будь-яким з пп. 1-14 для лікування або профілактики інфекції вірусом гепатиту В.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3