



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 513/04 (2006.01)

C07H 9/06 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 513/04 (2019.08); C07H 9/06 (2019.08); C07B 59/005 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2014149183, 03.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.05.2013Дата регистрации:
26.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.05.2012 CN PCT/CN2012/075185;
05.06.2012 US 61/655,641

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2016 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 26.11.2019 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.12.2014(86) Заявка РСТ:
US 2013/039377 (03.05.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/169576 (14.11.2013)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

СЕЛНИК Харолд Дж. (US),
ЛИ Вэньпин (US),
ХОСТЕТЛЕР Эрик (US),
ЛЮ Кунь (CN),
МАКИЧЕРН Эрнест Дж. (CA),
ЧЖОУ Юаньси (CA),
ВЕЙ Чжунюн (CN),
МУ Чанвэй (CN),
ВАН Яодэ (CN),
ЧАН Цзиан (CN)

(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US),
АЛЕКТОС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (CA)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008/025170 A1, 06.03.2008. WO
2011/140640 A1, 17.11.2011. SCOTT A.YUZWA
et al.: "A potent mechanism-inspired O-GlcNase
inhibitor that block phosphorylation of tau in
vivo", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, 2008,
vol.4, no.8, p.483-490. WO 2012/064680 A1,
18.05.2012. SU 1441749 A1, 10.01.1996. WO 2013/
025452 A1, 21.02.2013. WO 2012/159262 A1,
(см. прод.)

(54) ПРОНИЦАЕМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОЗИДАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые раскрыты в формуле изобретения. Соединения по изобретению являются полезными в качестве ингибиторов O-связанной N-

ацетилглюкозаминидазы (O-GlcNAc-дазы) и могут быть полезными для лечения некоторых расстройств, таких как болезнь Альцгеймера. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 4 табл., 120 пр.

(56) (продолжение):

29.11.2012. WO 2012/062157 A1, 18.05.2012.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 513/04 (2006.01)*C07H 9/06* (2006.01)*A61K 31/429* (2006.01)*A61K 31/7056* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 27/06* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 513/04 (2019.08); *C07H 9/06* (2019.08); *C07B 59/005* (2019.08)(21)(22) Application: **2014149183, 03.05.2013**(24) Effective date for property rights:
03.05.2013Registration date:
26.11.2019

Priority:

(30) Convention priority:
08.05.2012 CN PCT/CN2012/075185;
05.06.2012 US 61/655,641(43) Application published: **27.06.2016 Bull. № 18**(45) Date of publication: **26.11.2019 Bull. № 33**(85) Commencement of national phase: **08.12.2014**(86) PCT application:
US 2013/039377 (03.05.2013)(87) PCT publication:
WO 2013/169576 (14.11.2013)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

SELNIK Kharold Dzh. (US),
LI Venpin (US),
KHOSTETLER Erik (US),
LYU Kun (CN),
MAKICHERN Ernest Dzh. (CA),
CHZHOU Yuansi (CA),
VEJ Chzhunyun (CN),
MU Chanvej (CN),
VAN Yaode (CN),
CHAN Tszian (CN)

(73) Proprietor(s):

MERK SHARP I DOUM KORP. (US),
ALEKTOS THERAPYUTIKS INK. (CA)**(54) PERMEABLE GLYCOSIDASE INHIBITORS AND USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to compounds and their pharmaceutically acceptable salts, which are disclosed in the patent claim.

EFFECT: compounds of the invention are useful as

inhibitors of O-linked N-acetylglucosaminidase (O-GlcNAc-daza) and can be useful for treating certain disorders, such as Alzheimer's disease.

7 cl, 4 tbl, 120 ex

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общеизвестно, что болезнь Альцгеймера и ряд родственных таупатий, включая синдром Дауна, болезнь Пика, болезнь Нимана-Пика С типа и амиотрофический боковой склероз, характеризуются, отчасти, развитием нейрофибриллярных сплетений (NFT). Эти NFT представляют собой агрегаты, состоящие из спаренных спиральных волокон (PHF) и образованные из аномальной формы цитоскелетного белка "тау". В нормальном состоянии тау стабилизирует ключевую клеточную сеть микротрубочек, которая является существенно важной для дистрибуции белков и питательных веществ в нейронах. У пациентов с болезнью Альцгеймера, однако, тау становится гиперфосфорилированным с нарушением его нормальных функций, образованием PHF и, в конечном счете, агрегацией с образованием NFT. Шесть изоформ тау обнаружены в головном мозге человека. У пациентов с болезнью Альцгеймера все шесть изоформ тау обнаружены в NFT, и все являются явно гиперфосфорилированными (Goedert et al., Neuron 1992, 8, 159; и Goedert et al., Neuron 1989, 3, 519).

Tau в здоровой ткани головного мозга содержит только 2 или 3 фосфатные группы, тогда как тау, обнаруженный в головном мозге у субъектов с болезнью Альцгеймера, содержит в среднем 8 фосфатных групп (Korke et al., J Biol Chem 1993, 268, 24374; и Ksiezak-Reding et al., Brain Res 1992, 597, 209). Явная параллель между NFT уровнями в головном мозге у пациентов с болезнью Альцгеймера и тяжестью деменции убедительно подтверждает ключевую роль дисфункции тау в болезни Альцгеймера (Arriagada et al., Neurology 1992, 42, 631; Riley et al., Ann Neurol 2002, 51, 567; и Alafuzoff et al., Acta Neuropathol (Berl) 1987, 74, 209). Соответственно, подходы, нацеленные на уменьшение уровней NFT и/или гиперфосфорилированного тау, представляют собой потенциальные модифицирующие заболелание лечения для болезни Альцгеймера.

Также установлено, что широкий ряд клеточных белков, как ядерных, так и цитоплазматических, являются пост-трансляционно модифицированными путем присоединения моносахарида 2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозида (β -N-ацетилглюкозамин), который присоединяется через O-гликозидиловую связь (Torres et al., J Biol Chem 1984, 259, 3308). Эту модификацию обычно указывают как O-связанный N-ацетилглюкозамин или O-GlcNAc. Фермент, ответственный за пост-трансляционное связывание β -N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) со специфическими сериновыми и треониновыми остатками различных нуклеоцитоплазматических белков, представляет собой O-GlcNAc трансферазу (OGT) (Haltiwanger et al., J Biol Chem 1990, 265, 2563; Kreppel et al., J Biol Chem 1997, 272, 9308; Lubas et al., J Biol Chem 1997, 272, 9316; и Lubas et al., J Biol Chem 2000, 275, 10983). Второй фермент, известный как O-связанная N-ацетилглюкозамин-даза (O-GlcNAc-даза) (Dong et al., J Biol Chem 1994, 269, 19321; and Gao et al., J Biol Chem 2001, 276, 9838) удаляет эту пост-трансляционную модификацию с высвобождением белков, делающих O-GlcNAc-модификацию динамическим циклом, происходящим несколько раз за время жизни белка (Roquemore et al., Biochemistry 1996, 35, 3578).

Недавно выяснилось, что фосфатные уровни тау регулируются, частью, уровнями O-GlcNAc на tau. Присутствие O-GlcNAc на тау стимулировало исследования, которые соотносят O-GlcNAc уровни с уровнями фосфорилирования тау. В связи с этим, было обнаружено, что повышение уровней фосфорилирования приводит к пониженным O-GlcNAc уровням, и наоборот, повышенные O-GlcNAc уровни соотносятся с пониженными уровнями фосфорилирования (Griffith et al., Eur J Biochem 1999, 262, 824). Гиперфосфорилированный тау в головном мозге людей с болезнью Альцгеймера имеет определенно более низкие уровни O-GlcNAc по сравнению с теми, которые обнаружены

в головном мозге здоровых людей (Liu et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101, 10804).

Совсем недавно было показано, что O-GlcNAc уровни растворимого белка тау из головного мозга людей, пораженных болезнью Альцгеймера, заметно ниже, чем уровни в здоровом головном мозге (Liu et al., Brain, 2009, 132, 1820).

5 Последние исследования (Yuzwa et al., Nat Chem Biol 2008, 4, 483) подтверждают терапевтический потенциал малых молекул-ингибиторов O-GlcNAc-дазы для ограничения гиперфосфорилирования тау для лечения болезни Альцгеймера и
родственных таупатий. В частности, ингибитор O-GlcNAc-дазы, тиамет-G, вовлечен в
10 снижение фосфорилирования тау в культивированных PC-12 клетках на патологически релевантных участках и в головном мозге животных после *in vivo* введения этого ингибитора (Yuzwa et al., выше). Соответственно, ингибиторы O-GlcNAc-дазы широко признаны в качестве эффективного терапевтического подхода для снижения гиперфосфорилирования тау и образования NFT.

Существует также множество доказательств, показывающих, что повышенные
15 уровни модификации O-GlcNAc белка обеспечивают защиту против патогенных эффектов стресса в сердечной ткани, включая стресс, вызванный ишемией, кровоизлиянием, гиперволемическим шоком и кальциевым парадоксом. Например, было продемонстрировано, что активация пути биосинтеза гексозамина (HBP) путем введения глюкозамина вызывает защитный эффект в животных моделях ишемии/
20 реперфузии (Bounelis et al., Shock 2004, 21 170 Suppl. 2, 58; Fulop et al., Circulation Research 2005, 97, E28; Liu et al., Faseb Journal 2006, 20, A317; Marchase et al., PCT Int. App. WO 2006016904 2006; Fulop et al., Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2004, 37, 286; Fulop et al., Faseb Journal 2005, 19, A689; и Liu et al., Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2007, 42, 177), травматического кровоизлияния (Not et al., Faseb Journal 2006,
25 20, A1471; Yang et al., Shock 2006, 25, 600; и Zou et al., Faseb Journal 2005, 19, A1224), гиперволемического шока (Marchase et al., Circulation 2004, 110, 1099) и кальциевого парадокса (Bounelis et al., выше; и Liu et al., Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2006, 40, 303). Кроме того, убедительные доказательства показывают, что эти кардиозащитные эффекты опосредованы повышенными уровнями модификации белка
30 O-GlcNAc (Bounelis et al., выше; Fulop et al., Circulation Research 2005, 97, E28; Marchase et al., 2006, выше; Liu et al., 2007, выше; Yang et al., выше; Liu et al., Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2006, 40, 303; Liu et al., Faseb Journal 2005, 19, A691; Nagy et al., American Journal of Physiology-Cell Physiology 2006, 290, C57; и Fulop et al., Cardiovascular Research 2007, 73, 288). Также существуют доказательства, что модификация O-GlcNAc
35 играет роль в различных нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона (Lefebvre et al., Expert Review of Proteomics 2005, 2, 265).

У человека имеются три гена, кодирующих ферменты, которые отщепляют концевые
40 β-N-ацетил-глюкозаминовые остатки от гликоконъюгатов. Первый из них кодирует фермент O-гликопротеин 2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозидазу (O-GlcNAc-даза), указанный выше. O-GlcNAc-даза является членом семейства 84 гликозидгидролаз, которое включает ферменты из организмов таких разнообразных, как прокариотические патогены для человека (классификацию семейств гликозидгидролаз см. в Coutinho, P.M. и Henrissat, B. (1999) Carbohydrate-Active Enzymes server at URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/> (Henrissat et al., Biochem J 1996, 316 (PT2), 695; и Henrissat et al., 1993, выше). O-GlcNAc-даза действует, гидролизуя O-GlcNAc сериновых и треониновых остатков
45 пост-трансляционно модифицированных белков (Torres et al., выше; Dong et al., выше; Gao et al., выше; Wells et al., Science 2001, 291, 2376; и Hanover, Faseb Journal 2001, 15,

1865). В связи с присутствием O-GlcNAc на многих внутриклеточных белках, фермент O-GlcNAc-даза, как оказалось, играет роль в этиологии некоторых заболеваний, включая диабет II типа (Volleller et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99, 5313; и McClain et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99, 10695), AD (Griffith, *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 213, 424; Liu et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101, 10804; и Yao et al., *J. Neurosci* 1998, 18, 2399) и рак (Chou et al., *Adv Exp Med Biol* 2001, 491, 413; и Yang et al., *Nature Cell Biology* 2006, 8, 1054). Хотя O-GlcNAc-даза была, по видимому, выделена ранее (Braidman et al., *Biochem J* 1974, 143, 295; и Ueno et al., *Biochim Biophys Acta* 1991, 1074, 79), прошло около 20 лет, прежде чем была выяснена ее биохимическая роль в действии по отщеплению O-GlcNAc от серинового и треонинового остатков белков (Dong et al., выше). Впоследствии O-GlcNAc-даза была клонирована (Gao et al., выше), частично охарактеризована (Toleman et al., *J Biol Chem* 2004), и было сделано предположение, что она обладает дополнительной активностью в качестве гистонацетилтрансферазы (Toleman et al., выше). Однако было мало известно о каталитическом механизме этого фермента.

Два других гена, HEXA и HEXB, кодируют ферменты, катализирующие гидролитическое отщепление концевых β -N-ацетилглюкозаминовых остатков от гликоконъюгатов. Генные продукты HEXA и HEXB преимущественно дают два димерных изозима, гексозаминидазу А и гексозаминидазу В, соответственно. Гексозаминидаза А ($\alpha\beta$), гетеродимерный изозим, состоит из α - и β -субъединиц. Гексозаминидазы В ($\beta\beta$), гомодимерный изозим, состоит из двух β -субъединиц. Две субъединицы, α - и β -, имеют высокий уровень идентичности последовательностей. Оба эти фермента классифицированы как члены семейства 20 гликозидгидролаз и обычно локализуются в лизосомах. Нормальное функционирование этих лизосомальных β -гексозаминидаз является критическим для развития человека, факт, который подчеркивается трагическими генетическими заболеваниями, болезнью Тея-Сакса и болезнью Сандхофа, которые являются результатом дисфункции, соответственно, гексозаминидазы А и гексозаминидазы В (Triggs-Raine et al., *Adv Genet*, 2001, 44, 199). Эти ферментные дефициты вызывают аккумуляцию гликолипидов и гликоконъюгатов в лизосомах, приводя к неврологическому повреждению и деформации. Негативные эффекты аккумуляции ганглиозидов на организменном уровне до сих пор не выяснены (Zhou et al., *Science* 2004).

Как результат биологической важности этих β -N-ацетил-глюкозаминидаз, малые молекулы-ингибиторы гликозидаз (Legler et al., *Biochim Biophys Acta* 1992, 1080, 89; Horsch et al., *Eur J. Biochem* 1991, 197, 815; Liu et al., *Chem Biol* 2001, 8, 701; и Knapp et al., *J Am Chem Soc* 1996, 118, 6804) привлекают большое внимание (Lillelund et al., *Chem Rev* 2002, 102, 515), и как инструменты для выяснения роли этих ферментов в биологических процессах, и для разработки потенциальных терапевтических применений. Контроль функции гликозидазы с использованием малых молекул предлагает некоторые преимущества по сравнению с исследованиями генетического «нокаута», включая возможность быстро изменять дозы или полностью отменить лечение.

Однако основной проблемой разработки ингибиторов для блокирования функции гликозидаз млекопитающих, включая O-GlcNAc-дазу, является большое количество функционально родственных ферментов, присутствующих в тканях высших эукариотов. Соответственно, использование неселективных ингибиторов в исследовании клеточной и организменной физиологической роли одного конкретного фермента затрудняется из-за того, что возникают комплексные фенотипы в результате сопутствующего ингибирования таких функционально родственных ферментов. В случае β -N-

ацетилглюкозаминидаз, существующие соединения, действие которых направлено на блокирование функции O-GlcNAc-дазы, являются неспецифическими и обладают сильным ингибиторным действием в отношении лизосомальных β -гексозаминидаз.

Некоторые более хорошо охарактеризованные ингибиторы β -N-ацетил-
 5 глюкозаминидаз, которые используются в исследованиях пост-трансляционной модификации O-GlcNAc как в клетках, так и в тканях, представляют собой стрептозотозин (STZ), 2'-метил- β -D-глюкопирано-[2,1-d]- Δ 2'-тиазолин (NAG-тиазолин) и O-(2-ацетамидо-2-дезоксид-глюкопиранозилиден)амино N-фенилкарбамат (PUGNAc) (Vosseller et al., выше; Konrad et al., *Biochem J* 2001, 356, 31; Liu et al., *J Neurochem* 2004,
 10 89, 1044; Parker et al., *J Biol Chem* 2004, 279, 20636; и Arias et al., *Dianetes* 2004, 53, 921).

STZ давно используют в качестве диабетогенного соединения, поскольку он оказывает особенно вредный эффект на β -островковые клетки (Junod et al., *Proc Soc Exp Biol Med* 1967, 126, 201). STZ проявляет свои цитотоксические эффекты как через алкилирование клеточной ДНК (Junod et al., выше; и Bennett et al., *Cancer Res* 1981, 41, 2786), так и через
 15 образование радикалов, включая оксид азота (Kroncke et al., *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995, 376, 179). Полученный разрыв цепи ДНК промотирует активацию поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) (Yamamoto et al., *Nature* 1981, 294, 284) с общим эффектом истощения уровней клеточного NAD⁺ и, в конечном счете, приводя к клеточной гибели (Yamada et al., *Diabetes* 1982, 31, 749; и Burkart et al., *Nat Med* 1999, 5, 314). Другие
 20 исследователи вместо этого предположили, что STZ токсичность является следствием необратимого ингибирования O-GlcNAc-дазы, который на высоком уровне экспрессируется в β -островковых клетках (Konrad et al., выше; и Roos, *Proc Assoc Am Physicians* 1998, 110, 422). Эта гипотеза, однако, подвергается сомнению двумя независимыми исследовательскими группами (Gao et al., *Arch Biochem Biophys* 2000, 383,
 25 296; и Okuyama et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 287, 366). Поскольку клеточные уровни O-GlcNAc на белках увеличиваются в ответ на многие формы клеточного стресса (Zachara et al., *J Biol Chem* 2004, 279, 30133), представляется возможным, что STZ приводит к повышенным уровням O-GlcNAc-модификации на белках путем индукции клеточного стресса, а не через какое-либо специфическое и непосредственное действие на O-GlcNAc-
 30 дазу. Действительно, Hanover с коллегами показали, что STZ действует как слабый и несколько селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы (Hanover et al., *Arch Biochem Biophys* 1999, 362, 38), и хотя другие исследователи предположили, что STZ действует, необратимо ингибируя O-GlcNAc-дазу (Liu et al., *Mol Cell Endocrinol* 2002, 194, 135), такой образ действия не был четко продемонстрирован. Недавно было показано, что STZ не
 35 осуществляет необратимое ингибирование O-GlcNAc-дазы (Macauley et al., *J Biol Chem* 2005, 280, 25313).

Было обнаружено, что NAG-тиазолин является сильным ингибитором гексозаминидаз семейства 20 (Knapp et al., выше; и Mark et al., *J Biol Chem* 2001, 276, 10330), и впоследствии было обнаружено, что он является сильным ингибитором O-GlcNAc-даз семейства 84
 40 (Macauley et al., выше). Несмотря на его сильное действие, обратной стороной использования NAG-тиазолина в комплексном биологическом контексте является то, что он не обладает селективностью и поэтому нарушает различные клеточные процессы.

PUGNAc представляет собой еще одно соединение, которое имеет ту же проблему недостатка селективности, тем не менее применяется в качестве ингибитора как
 45 человеческой O-GlcNAc-дазы (Dong et al., выше; и Haltiwanger et al., *J Biol Chem* 1998, 273, 3611), так и семейства 20 человеческих β -гексозаминидаз (Miller et al., *Development* 1993, 118, 1279). Было обнаружено, что эта молекула, разработанная Vasella с коллегами, является сильным конкурентным ингибитором β -N-ацетил-глюкозаминидазы из *Canavalia*

ensiformis, *Mucor rouxii* и β -гексозаминидазы из почки быка (Horsch et al., выше). Было продемонстрировано, что введение PUGNAc в крысиной модели травматического кровоизлияния снижает уровни про-воспалительных цитокинов TNF α и IL-6 в кровотоке (Zou et al., Shock 2007, 27, 402). Было также показано, что введение PUGNAc в клеточной модели активации лимфоцитов снижает продукцию цитокина IL-2 (Huang et al., Cellular Immunology 2007, 245, 1). Проведенные недавно исследования показали, что PUGNAc можно использовать в животной модели для уменьшения размера инфаркта миокарда после окклюзии левой коронарной артерии (U.J.G. Conference, в US/Japan Gylco 2004 Conference, Honolulu, Hawaii, 2004). Особо важным является тот факт, что повышение уровней O-GlcNAc путем введения PUGNAc, ингибитора O-GlcNAc-дазы, в крысиной модели травматического кровоизлияния улучшает сердечную функцию (Zou et al., Shock 2007, 27, 402; и Zou et al., Faseb Journal 2006, 20, A1471). Кроме того, повышение уровней O-GlcNAc путем обработки при помощи PUGNAc в клеточной модели ишемического/реперфузионного поражения с использованием неонатальных крысиных вентрикулярных миоцитов улучшало жизнеспособность клеток и снижало некроз и апоптоз по сравнению с необработанными клетками (Champattanachai et al., American Journal of Physiology-Cell Physiology 2007, 292, C178).

Недавно было сделано предположение, что селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы, NbutGT, проявляет защитную активность в клеточных моделях ишемии/реперфузии и клеточных стрессов, включая окислительный стресс (Champattanachai et al., American Journal of Physiology-Cell Physiology 2008, 294, C1509). Это исследование предполагает использование ингибиторов O-GlcNAc-дазы для повышения уровней O-GlcNAc белка и, таким образом, предотвращения патогенных эффектов стресса в сердечной ткани.

Международные патентные заявки PCT/CA2006/000300, поданные 1 марта 2006 года, опубликованные под № WO 2006/092049 8 сентября 2006 года; PCT/CA2007/001554, поданная 31 августа 2007 года, опубликованная под № WO 2008/025170 6 марта 2008 года; PCT/CA2009/001087, поданная 31 июля 2009 года, опубликованная под № WO 2010/012106 4 февраля 2010 года; PCT/CA2009/001088, поданная 31 июля 2009 года, опубликованная под № WO 2010/012107 4 февраля 2010 года; и PCT/CA2009/001302, поданная 16 сентября 2009 года, опубликованная под № WO 2010/037207 8 апреля 2010 года, описывают селективные ингибиторы O-GlcNAc-дазы.

Неинвазивные ядерные методы визуализации можно использовать для получения базовой и диагностической информации о физиологии и биохимии различных живых субъектов, включая экспериментальных животных, здоровых людей и пациентов. Эти методы основаны на использовании сложного оборудования для визуализации, которое способно определять излучение, испускаемое радиоактивными индикаторами, введенными таким живым субъектам. Полученную информацию можно реконструировать с получением планарных и томографических изображений, которые показывают дистрибуцию радиоактивного индикатора как функцию времени.

Использование соответствующим образом разработанных радиоактивных индикаторов может обеспечить изображения, которые содержат информацию о структуре, функции и, что наиболее важно, физиологии и биохимии субъекта. Многие из таких данных нельзя получить с использованием других средств. Радиоактивные индикаторы, используемые в этих исследованиях, разработаны таким образом, что они обладают определенным поведением *in vivo*, что позволяет определить специфическую информацию, касающуюся физиологии или биохимии субъекта или эффектов, которые различные заболевания или лекарственные средства оказывают на физиологию или биохимию субъекта. В настоящее время, радиоактивные индикаторы являются

доступными для получения полезной информации, касающейся таких вещей, как сердечная функция, ток крови через миокард, перфузия легкого, функция печени, кровотоки в головном мозге, региональная дистрибуция и функция в головном мозге.

Для неинвазивной *in vivo* визуализации, соединения можно пометить либо позитрон-, либо гамма-испускающими радионуклидами. Наиболее часто используемые позитрон-испускающие (PET) радионуклиды представляют собой ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , все они являются акселератор-продуцируемыми и имеют период полураспада 20, 110, 2 и 10 минут, соответственно. Эти короткие периоды полураспада предлагают ряд преимуществ для их применения в качестве изотопных индикаторов для зондирования биологических процессов *in vivo* с использованием PET. Поскольку периоды полураспада этих радионуклидов являются такими короткими, их использование возможно только в институтах, которые имеют акселератор непосредственно в лаборатории или очень близко для их продукции, ограничивая, таким образом, их использование.

В типичном PET исследовании, небольшое количество радиоактивного индикатора вводят экспериментальному животному, здоровому человеку или пациенту, которого исследуют. Радиоактивный индикатор затем циркулирует в крови субъекта и может абсорбироваться в некоторых тканях. Радиоактивный индикатор может преимущественно удерживаться в некоторых из этих тканей из-за специфической ферментативной конверсии или путем специфического связывания с макромолекулярными структурами, такими как белки. С использованием сложных инструментов визуализации для детекции эмиссии позитронов, количество радиоактивного индикатора затем оценивают неинвазивными методами в различных тканях организма. Полученные данные анализируют с получением количественных пространственных данных *in vivo* биологического процесса, для чего и был разработан изотопный индикатор. PET дает возможность исследователям в области фармацевтики оценить биологические изменения или метаболические эффекты лекарственного средства-кандидата *in vivo* в течение длительных периодов времени, и PET можно использовать для измерения дистрибуции лекарственного средства, что позволяет, таким образом, оценить фармакокинетику и фармакодинамику конкретного лекарственного средства-кандидата, которое испытывают. Важно отметить, что PET изотопные индикаторы могут быть разработаны и использованы для количественного анализа присутствия сайтов связывания в тканях. Следовательно, заинтересованность в PET изотопных индикаторах для разработки лекарственных средств расширяется в связи с разработкой изотопно меченных биохимических веществ и подходящих устройств для детекции радиоактивности путем внешней визуализации.

Неинвазивные ядерные методы визуализации, такие как PET, имеют особо важное значение для обеспечения возможности исследований неврологических заболеваний и расстройств, включая удар, болезнь Паркинсона, эпилепсию, церебральные опухоли и болезнь Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера представляет собой наиболее распространенную форму деменции. PET радиоактивный индикатор-специфическая O-GlcNAc-даза могла бы обеспечить мощный инструмент для демонстрации контактирования с мишенью и фармакодинамической активности и определения оптимальных доз в предклинической оценке и клинических испытаниях.

В настоящей заявке раскрываются соединения, которые селективно ингибируют активность O-GlcNAc-дазы по сравнению с функционально родственными бета-гексозаминидазами A и B, композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения. Соединения, раскрытые в настоящей заявке в качестве ингибиторов O-GlcNAc-дазы, обладают как высокой эффективностью, так и высокой проницаемостью

и, таким образом, являются полезными для лечения заболеваний, расстройств или состояний, для которых может быть благоприятным ингибирование O-GlcNAc-дазы и уменьшение NFT. Изобретение также обеспечивает соединения, которые, будучи радиоактивно меченными, являются полезными в качестве PET радиоактивных индикаторов для визуализации O-GlcNAc-дазы *in vivo*.

Краткое описание изобретения

Изобретение направлено на соединения, которые являются полезными в качестве ингибиторов O-GlcNAc-дазы, и способы применения таких ингибиторов O-GlcNAc-дазы и фармацевтические композиции, включающие такие ингибиторы, для лечения некоторых расстройств, включая болезнь Альцгеймера. Изобретение также относится к таким радиоактивно-меченым ингибиторам O-GlcNAc-дазы для применения в анализах связывания и диагностических методах визуализации O-GlcNAc-дазы у млекопитающих.

Подробное описание изобретения

Как используется выше и далее в настоящем раскрытии, следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

"Один или несколько" означает по меньшей мере один.

"Субъект" означает животное, такое как млекопитающее, например, мышь, крысу, лошадь, корову, овцу, козу, собаку, кошку, свинью, обезьяну или человека; или птицу, например, курицу.

Повсеместно в настоящей заявке, подразумевается, что термин "соединение" или "соединения" относится к соединениям, обсуждаемым в настоящей заявке, и включает предшественников и производные соединений, включая ацил-защищенные производные и фармацевтически приемлемые соли соединений, предшественников и производных. Изобретение также включает пролекарства соединений, фармацевтические композиции, включающие соединения и фармацевтически приемлемый носитель, и фармацевтические композиции, включающие пролекарства соединений и фармацевтически приемлемый носитель.

"Алкил" относится к группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, не содержащей никакой ненасыщенности и включающей, например, от одного до десяти атомов углерода, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы простой связью. Если в описании изобретения специально не указано иное, алкильная группа, необязательно, может быть замещена одним или несколькими заместителями, описанными в настоящей заявке. Если специально не указано иное в настоящей заявке, подразумевается, что замещение может иметь место по любому углероду алкильной группы.

"Алкенил" относится к группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и включающей, например, от двух до десяти атомов углерода, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы простой связью или двойной связью. Если в описании изобретения специально не указано иное, алкенильная группа, необязательно, может быть замещена одним или несколькими заместителями, описанными в настоящей заявке. Если в настоящей заявке специально не указано иное, подразумевается, что замещение может иметь место по любому углероду алкенильной группы.

"Алкокси" означает -O-(C1-10)алкильную или алкенильную группу, где алкильная или алкенильная группа описана выше. Неограничивающие примеры подходящих алкокси групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Связь

с исходной группой через кислород эфира.

“Циклоалкил” относится к стабильной одновалентной моноциклической углеводородной группе, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей, например, от 3 до 6 атомов углерода, и которая является насыщенной и присоединена к остальной части молекулы простой связью. Если в настоящей заявке специально не
5 указано иное, термин “циклоалкил” включает циклоалкильные группы, которые необязательно замещены, как описано в настоящей заявке.

“Необязательный” или “необязательно” означает, что описанное далее событие или обстоятельства могут произойти или могут не произойти, и что описание включает
10 случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, “необязательно замещенный алкил” означает, что алкильная группа может быть замещенной или незамещенной, и что описание включает как замещенные алкильные группы, так и алкильные группы, не имеющие замещения.

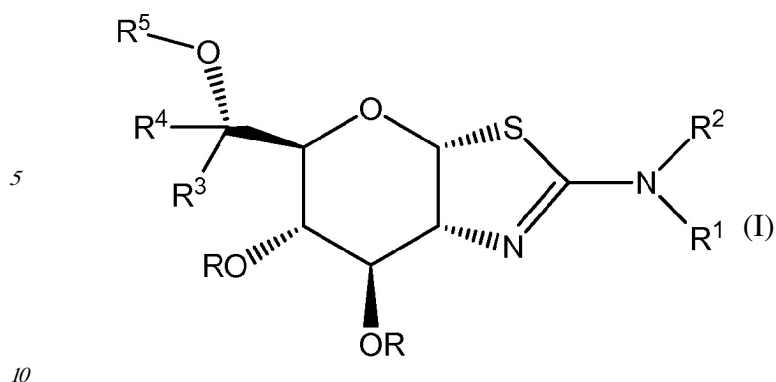
“Сольват” означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация
15 включает разные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. “Сольват” охватывает как находящиеся в фазе
20 раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и подобные. “Гидрат” представляет собой сольват, где молекула(молекулы) растворителя представляет собой/представляют собой H_2O .

“In vivo гидролизуемые предшественники” означает in vivo гидролизуемый (или
25 расщепляемый) сложный эфир соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa и IIb, который содержит карбокси или гидроксигруппу, например, сложные эфиры аминокислот, C_{1-6} алкоксиметилловые сложные эфиры, такие как метоксиметил; C_{1-6} алканоилоксиметилловые сложные эфиры, такие как пивалоилоксиметил;
30 C_{3-8} циклоалкоксикарбонилокси, C_{1-6} алкиловые сложные эфиры, такие как ацетиловые, 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые, ацетоксиметокси или фосфорамидивые циклические сложные эфиры.

“Изотопно меченное”, “радиоактивно меченное”, “индикаторное” или “меченое индикаторное” соединение, относится к соединению, где один или несколько атомов
35 заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, типично присутствующих в природе (т.е. природно встречающихся). Подходящие радионуклиды (т.е. “обнаруживаемые изотопы”), которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, например, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , 2H и 3H .

“Эффективное количество” включает количества, которые позволяют осуществить
40 измерение/визуализацию O-GlcNAc-дазы in vivo (т.е. диагностически эффективное количество), которые обеспечивают приемлемую токсичность и уровни биодоступности для фармацевтического применения и/или ингибируют или предотвращают клеточную дегенерацию и токсичность, связанную с NFT (т.е. терапевтически эффективное
45 количество).

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизующий сложный эфир такого соединения, где,

каждый R независимо представляет собой H или C(O)CH₃;

R¹ и R² независимо представляют собой (a) водород, (b) C1-алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из F, -OH, -OCH₃ и -CH₃, или (c) C1-алкокси, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из F, -OH, -OCH₃ и -CH₃; или

R¹ и R² могут быть объединены вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием азетидина, пирролидина, пиперидина или изоксазолидина;

R³ представляет собой C1-10алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

R⁴ представляет собой водород или C1-10алкил, необязательно замещенный фенилом;

R⁵ представляет собой (A) C1-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из

(1) фтора,

(2) морфолино,

(3) C3-бциклоалкила,

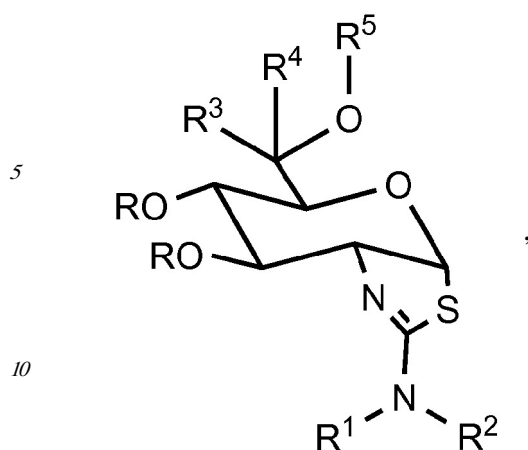
(4) пиридинила, необязательно замещенного C1-алкилом,

(5) фенила, необязательно замещенного 1-4 заместителями, выбранными из: (a) фтора, (b) гидроксид, (c) C1-алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора, (d) C1-алкенила, (e) C1-5алкокси, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора, (f) фенила, (g) фенилокси, (h) бензилокси и (i) C1-10алкилфенила;

(B) фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из 1) -NO₂, 2) NH₂, 3) фтора, 4) C1-алкила, необязательно замещенного фтором, и 5) C1-алкокси, необязательно замещенного фтором; и

(C) пиридинил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из 1) фтора, 2) C1-алкила, необязательно замещенного фтором, и 3) C1-алкокси, необязательно замещенного фтором.

Как должно быть понятно специалистам в данной области, формула (I) выше также может быть представлена альтернативно следующим образом:



или фармацевтически приемлемая соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир такого соединения, где R, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные в описанных выше вариантах воплощения для соединений формулы (I).

Соединения по настоящему изобретению являются высокоэффективными (см. таблицу 2 в примерах) селективными и проницаемыми ингибиторами O-GlcNAc-дазы. Соединения по настоящему изобретению также обладают повышенной проницаемостью (см. таблицу 3 в примерах) по сравнению с проницаемостью структурно родственных соединений, описанных в PCT/US11/059668, поданной 8 ноября 2011 года (см. таблицу 4). Соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для обеспечения лечения нейродегенеративных заболеваний или состояний, связанных с NFT образованием, таких как болезнь Альцгеймера и родственные таупатии, такие как амиотрофический боковой склероз, глаукома, шизофрения, рак и другие заболевания и расстройства, указанные ниже. Когда они являются изотопно мечеными, например, позитрон-испускающим радионуклидом, таким как ¹¹C, некоторые специально раскрытые соединения также являются полезными в качестве изотопных индикаторов для позитрон-эмиссионной томографии (PET) для визуализации O-GlcNAc-дазы в головном мозге живых людей и экспериментальных животных, т.е. измерения количества O-GlcNAc-дазы в центральной нервной системе. Визуализация O-GlcNAc-дазы, в свою очередь, может способствовать определению клинически эффективных доз немеченного ингибитора O-GlcNAc-дазы и обеспечить информацию, полезную для выбора лекарственного средства-кандидата для клинической разработки.

В некоторых вариантах воплощения, одно или несколько соединений в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют повышенную проницаемость. Проницаемость можно оценить с использованием различных стандартных экспериментальных процедур, включая, без ограничения, *in situ* перфузию, *ex vivo* диффузию ткани, *in vitro* клеточные монослои (например, Caco-2 клетки, MDCK клетки, LLC-PK1 клетки) и искусственные клеточные мембраны (например, PAMPA анализ); подходящие процедуры для измерения эффективной проницаемости (P_{eff}) или кажущейся проницаемости (P_{app}) описаны, например, Volpe в The AAPS Journal, 2010, 12(4), 670-678. В некоторых вариантах воплощения, одно или несколько соединений в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют повышенную проницаемость при испытании в одном или нескольких из этих анализов для определения P_{eff} или P_{app}. В некоторых вариантах воплощения, соединение, которое демонстрирует повышенную проницаемость, демонстрирует лучшую пероральную абсорбцию. В некоторых вариантах воплощения, соединение, которое демонстрирует повышенную проницаемость, демонстрирует лучшую

5 пенетрацию в головной мозг при введении *in vivo*. В некоторых вариантах воплощения, соединение, которое демонстрирует повышенную проницаемость, достигает более
 высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В некоторых вариантах
 воплощения, соединение, которое демонстрирует повышенную проницаемость,
 10 демонстрирует более высокое отношение концентрация в головном мозге/концентрация
 в плазме при введении *in vivo*. В некоторых вариантах воплощения, “повышенная
 проницаемость” означает повышение измеренного P_{eff} или P_{app} на любую величину от
 10% до 100% или любое целночисленное значение от 10% до 100%, например, 10%,
 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более 100%, или 1-кратное, 2-кратное
 15 или 3-кратное или большее увеличение, по сравнению с подходящим ссылочным
 соединением, раскрытым, например, в WO 2006/092049 или WO 2008/025170. Подходящее
 ссылочное соединение может представлять собой, например, (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-
 (гидроксиметил)-2-пропил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол или
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано
 20 [3,2-d]тиазол-6,7-диол или (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)-
 5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол. В некоторых вариантах
 воплощения, “повышенная проницаемость” означает измеряемое P_{app} значение (т.е.
 значение больше нуля) в анализе, описанном ниже для определения P_{app} в LLC-PK1
 клетках. В некоторых вариантах воплощения, “повышенная проницаемость” означает
 25 P_{app} значение больше чем 2×10^{-6} см/сек в анализе, описанном ниже, для определения
 P_{app} в LLC-PK1 клетках. В некоторых вариантах воплощения, “повышенная
 проницаемость” означает P_{app} значение больше чем 1×10^{-6} см/сек в анализе, описанном
 ниже, для определения P_{app} в LLC-PK1 клетках. В альтернативных вариантах
 30 воплощения, “повышенная проницаемость” означает P_{app} значение в пределах от 2×10^{-6}
 см/сек до 30×10^{-6} см/сек в анализе, описанном ниже, для определения P_{app} в LLC-PK1
 клетках.

30 В некоторых вариантах воплощения, соединение в соответствии с настоящим
 изобретением демонстрирует превосходную селективность в ингибировании O-GlcNAc-
 дазы. В некоторых вариантах воплощения, одно или несколько соединений в
 соответствии с настоящим изобретением являются более селективными в отношении
 O-GlcNAc-дазы по сравнению с β -гексозаминидазой. В некоторых вариантах
 35 воплощения, одно или несколько соединений селективно ингибируют активность O-
 GlcNAc-дазы млекопитающего по сравнению с β -гексозаминидазой млекопитающего.
 В некоторых вариантах воплощения, селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы по
 существу не ингибирует β -гексозаминидазу. В некоторых вариантах воплощения, β -
 гексозаминидаза представляет собой β -гексозаминидазу млекопитающего, такую как
 40 β -гексозаминидаза крысы, мыши или человека. Соединение, которое “селективно”
 ингибирует O-GlcNAc-дазу, представляет собой соединение, которое ингибирует
 активность или биологическую функцию O-GlcNAc-дазы, но по существу не ингибирует
 активность или биологическую функцию β -гексозаминидазы. Например, в некоторых
 45 вариантах воплощения, селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы селективно ингибирует
 отщепление 2-ацетамидо-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозиды (O-GlcNAc) от полипептидов.
 В некоторых вариантах воплощения, селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы селективно
 связывается с O-GlcNAc-дазой. В некоторых вариантах воплощения, селективный
 ингибитор O-GlcNAc-дазы ингибирует гиперфосфорилирование белка тау и/или

ингибирует образование NFT. Термин “ингибирует”, “ингибирование” или “ингибирующий” означает уменьшение на любую величину от 10% до 90% или любое целночисленное значение от 30% до 60%, или более 100%, или 1-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное или большее уменьшение. Должно быть понятно, что

5 ингибирование не требует полного ингибирования. В некоторых вариантах воплощения, селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы повышает или увеличивает уровни O-GlcNAc, например, уровни O-GlcNAc-модифицированного полипептида или белка в клетках, тканях или органах (например, в тканях головного мозга, мышц или сердца (сердечной ткани)) и в организме животных. Под “повышением” или “увеличением” подразумевается

10 увеличение на любую величину от 10% до 90% или любое целночисленное значение от 30% до 60%, или более 100%, или 1-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 15-кратное, 25-кратное, 50-кратное, 100-кратное или более увеличение. В некоторых вариантах воплощения, селективный ингибитор O-GlcNAc-дазы демонстрирует отношение селективности, как описано в настоящей заявке, в пределах от 10 до 100000

15 или в пределах от 100 до 100000 или в пределах от 1000 до 100000 или, по меньшей мере, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 10000, 25000, 50000, 75000 или любое значение в пределах или около описанного диапазона.

В одном варианте воплощения соединений формулы (I), R^1 и R^2 независимо

20 представляют собой водород или C1-5, C1-4, C1-3 или C1-2алкил или $-CH_3$, где указанный алкил необязательно замещен одним-трем из указанных выше заместителей.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^3 представляет собой C1-9, C1-8, C1-7, C1-6, C1-5, C1-4, C1-3, C1-2алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами

25 фтора.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^3 представляет собой метил или трифторметил.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^4 представляет собой

30 водород.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^4 представляет собой C1-6, C1-5, C1-4, C1-3, C1-2алкил или $-CH_3$.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^4 представляет собой $-CH_3$.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^4 представляет собой этил, необязательно замещенный фенилом.

35

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), R^5 представляет собой C1-5, C1-4, C1-3, C1-2алкил или $-CH_3$, необязательно замещенный одним из указанных

40 выше заместителей.

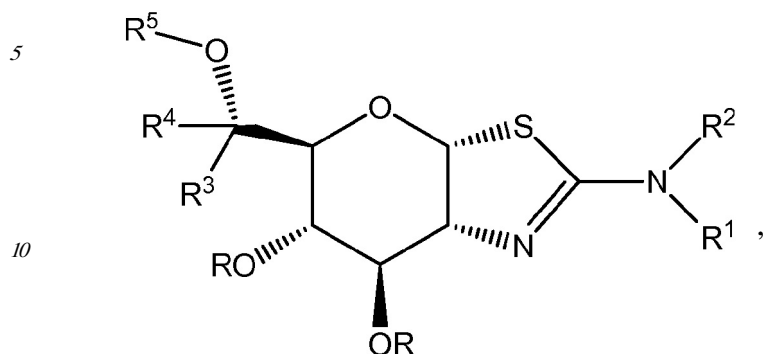
В другом варианте воплощения соединений формулы (I), алкил R^5 замещен C5- или C6-циклоалкилом.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), алкил R^5 необязательно замещен пиридином, где пиридин необязательно замещен группой $-CH_3$.

45

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), алкил R^5 необязательно замещен фенилом, где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 из указанных выше заместителей.

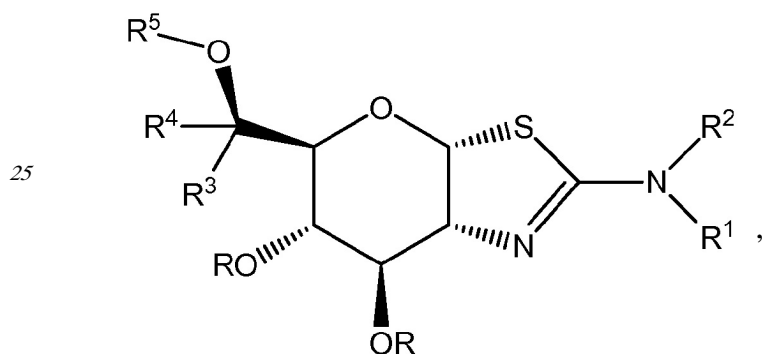
В другом варианте воплощения соединений формулы (I), соединения представляют собой соединения формулы (Ia) или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизующийся сложный эфир такого соединения:



Формула (Ia)

15 где R, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные в описанных выше вариантах воплощения для соединений формулы (I).

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), соединения представляют собой соединения формулы (Ib) или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизующийся сложный эфир такого соединения:



Формула (Ib)

и R, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные в описанных выше вариантах воплощения для соединений формулы (I).

35 В другом варианте воплощения соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизующегося сложного эфира такого соединения,

R³ представляет собой метил или трифторметил;

40 R⁴ представляет собой водород; и

R⁵ представляет собой C1-алкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из

(1) фтора,

(2) морфолино,

45 (3) C3-бicycloалкила,

(4) пиридинила, необязательно замещенного C1-алкилом,

(5) фенила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) фтора,

- (b) гидроксид,
 (c) C1-алкила, необязательно замещенного фтором,
 (d) C1-алкенила,
 (e) C1-5алкокси, необязательно замещенного фтором,
 5 (f) фенила,
 (g) фенилокси,
 (h) бензилокси и
 (i) C1-алкилфенила.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) или
 10 фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного
 эфира такого соединения, R³ представляет собой метил или трифторметил, R⁴
 представляет собой водород; и

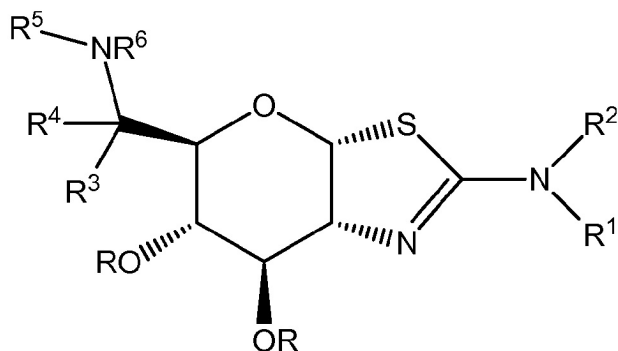
R⁵ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем,
 15 выбранным из (1) -NO₂, (2) -NH₂, (3) фтора, (4) C1-алкила, необязательно замещенного
 фтором, и (5) C1-алкокси, необязательно замещенного фтором.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) или
 фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного
 эфира такого соединения, R³ представляет собой метил или трифторметил; R⁴
 20 представляет собой водород; и

R⁵ представляет собой пиридинил необязательно замещенный одним заместителем,
 выбранным из 1) фтора, 2) C1-алкила, необязательно замещенного фтором, и 3) C1-
 алкокси, необязательно замещенного фтором.

В другом варианте воплощения соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) или
 25 фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного
 эфира такого соединения, соединение выбрано из группы, включающей примеры 1-11,
 20-111, 118, 119 и 120 или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo*
 гидролизуемый сложный эфир такого соединения.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения формулы (II):



30 или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный
 эфир такого соединения, где каждый R независимо представляет собой H или C(O)CH₃;

R¹ и R² независимо представляют собой (a) водород, (b) C1-алкил, необязательно
 замещенный 1-3 заместителями, выбранными из F, -OH, -OCH₃ и -CH₃, или (c) C1-
 45 алкокси, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из F, -OH, -OCH₃
 и -CH₃; или

R¹ и R² могут быть объединены вместе с атомом азота, с которым они связаны, с
 образованием азетидина, пирролидина, пиперидина или изоксазолидина;

R^3 представляет собой C1-10алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород или C1-6 алкил; и

R^6 представляет собой водород, C1-6алкил или C3-6циклоалкил.

В одном варианте воплощения соединений формулы (II) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира такого соединения, R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C1-3алкил или $-\text{CH}_3$;

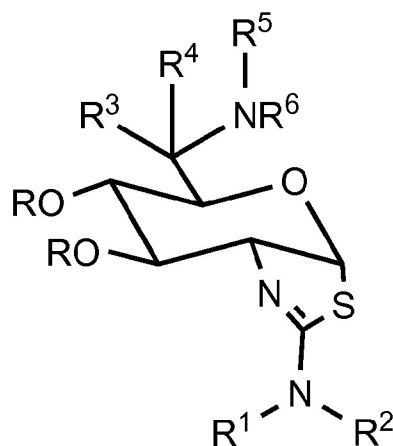
R^3 представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород или $-\text{CH}_3$; и

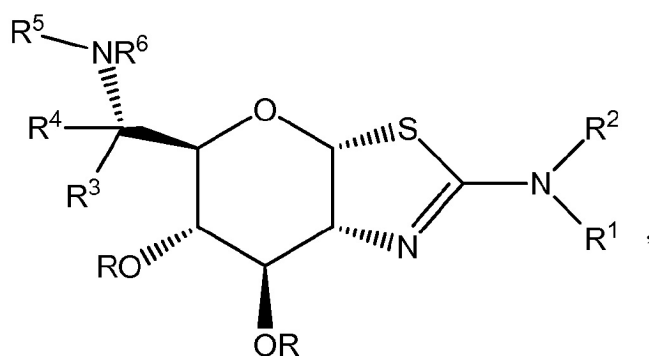
R^6 представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или циклопентил.

Как должно быть понятно специалистам в данной области, Формула (II) выше также может быть представлена альтернативно следующим образом:



или фармацевтически приемлемая соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир такого соединения, где R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, определенные в описанных выше вариантах воплощения для соединений формулы (II).

В другом варианте воплощения соединений формулы (II), соединения представляют собой соединения формулы (IIa) или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир такого соединения:

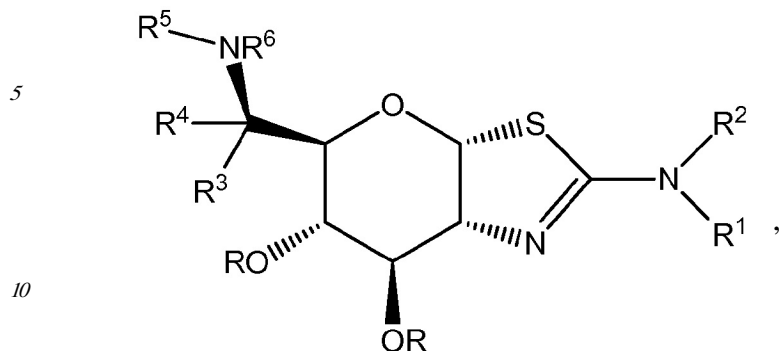


Формула (IIa)

и R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, определенные в описанных выше вариантах воплощения для соединений формулы (II).

В другом варианте воплощения соединений формулы (II), соединения представляют

собой соединения формулы (IIb) или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир такого соединения:



Формула (IIb)

и R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, определенные в описанных выше вариантах воплощения для соединений формулы (II).

В другом варианте воплощения соединений формулы (II), соединения выбраны из группы, включающей примеры 12-19, 112-115 и 116 или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира такого соединения.

В другом варианте воплощения, соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) и (IIb) также включают изотопно меченные соединения. Подходящие радионуклиды (т.е. "обнаруживаемые изотопы"), которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁸F, ²H и ³H, и предпочтительно ¹¹C. Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению должны быть обогащенными обнаруживаемым изотопом только до, или выше, такой степени, которая обеспечивает детекцию методом, подходящим для конкретного применения. Радионуклид, который включают в радиоактивно меченные соединения по настоящему изобретению, зависит от конкретного применения такого радиоактивно меченного соединения.

В другом варианте воплощения, соединения формулы (I) выбраны из группы, включающей примеры 118-120 или фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир такого соединения, и в других вариантах воплощения эти соединения являются мечеными изотопом ¹¹C.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные центры, хиральные оси и хиральные плоскости и существуют в виде рацематов, рацемических смесей и в виде индивидуальных диастереомеров, при этом все возможные изомеры, включая оптические изомеры, включены в настоящее изобретение. (См. E.L. Eliel and S.H. Wilen Stereochemistry of Carbon Compounds (John Wiley and Sons, New York 1994), в частности, стр. 1119-1190).

Соли соединений по настоящему изобретению должны представлять собой фармацевтически приемлемые соли. Однако другие соли могут быть полезными для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемых солей. Когда соединение по настоящему изобретению является кислотным, подходящие "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, образованные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди,

трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и подобные. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин кофеин, холин, N,N¹-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и подобные.

Соли соединений, находящихся в щелочной форме, можно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, пасовую, панототеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоту и подобные. Особенно предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, хлористоводородная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты.

Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано в Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

Поскольку соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают фармакологическими свойствами, т.е. соединения могут селективно ингибировать O-GlcNAc-дазу и демонстрируют как высокую активность, так и высокую проницаемость, они могут быть полезными для лечения или профилактики нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний или состояний и родственных таупатий. Родственные таупатии включают, но не ограничиваются этим, амиотрофический боковой склероз, амиотрофический боковой склероз с когнитивными нарушениями, ретикулиново-волоконную деменцию, болезнь Блута, кортикобазальную дегенерацию, деменцию pugilistica, диффузные нейрофибрилярные сплетения с кальцификацией, синдром Дауна, семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, фронтотемпоральную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, гваделупский паркинсонизм, болезнь Галлевордена-Спаца (нейродегенерация с аккумуляцией железа в головном мозге 1 типа), полисистемную атрофию, миотоническую дистрофию, болезнь Ниманна-Пика (C типа), паллидо-понтонигральную дегенерацию, паркинсонизм-деменция комплекс Гуама, болезнь Пика, пост-энцефалитный паркинсонизм, прионовые болезни (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба, вариант болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальную семейную инсомнию и куру), прогрессирующий суперкортикальный глиоз, прогрессирующий супрануклеарный паралич, синдром Ричардсона, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит и деменцию, характеризующуюся только сплетениями.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезными для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и болезнь

Гентингтона. Другие состояния, которые можно лечить, представляют собой такие, которые стимулируются, находятся под влиянием, или каким-либо иным образом соотносятся с уровнями O-GlcNAc пост-трансляционной модификации белков. Ожидают, что соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения таких состояний и, в частности, но не ограничиваясь этим, следующие, для которых установлена связь с уровнями O-GlcNAc на белках: отторжение трансплантата, в частности, но не ограничиваясь этим, твердых трансплантатов органов, таких как трансплантаты сердца, легкого, печени, почки и поджелудочной железы (например, аллотрансплантаты почки и легкого); рак, в частности, но не ограничиваясь этим, рак молочной железы, легкого, предстательной железы, поджелудочной железы, толстой кишки, прямой кишки, мочевого пузыря, почки, яичника; а также не-ходжкинская лимфома и меланома; эпилепсия, боль, фибромиалгия или удар, например, для нейропротекции после удара.

Соединения, которые селективно ингибируют активность O-GlcNAc-дазы, также можно использовать для лечения заболеваний, которые связаны с воспалением, включая, но не ограничиваясь этим, воспалительное заболевание, аллергию, астму, аллергический ринит, аллергические легочные заболевания, аллергический пневмонит, эозинофильные пневмонии, аллергическую реакцию замедленного типа, атеросклероз, интерстициальное легочное заболевание (ILD), идиопатический пульмональный фиброз, связанное с ревматоидным артритом ILD, системную красную волчанку, анкилозирующий спондилит, системный склероз, синдром Шегрена, полимиозит или дерматомиозит, системную анафилактическую или аллергическую реакцию, лекарственную аллергию, аллергию на укусы насекомых, аутоиммунное заболевание, ревматоидный артрит, псориатический артрит, рассеянный склероз, синдром Гильена-Барре, системную красную волчанку, злокачественную миастению, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, отторжение трансплантата, отторжение аллотрансплантата, болезнь трансплантат-против-хозяина, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, спондилоартропатию, склеродерму, псориаз, Т-клеточно-опосредованный псориаз, воспалительный дерматоз, дерматит, экзему, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивницу, васкулит, некротический, кожный и аллергический васкулит, эозинофильный миозит, эозинофильный фасцит, отторжение твердого трансплантата органа, отторжение трансплантата сердца, отторжение трансплантата легкого, отторжение трансплантата печени, отторжение трансплантата почки, отторжение трансплантата поджелудочной железы, отторжение почечного аллотрансплантата, отторжение легочного аллотрансплантата, эпилепсию, боль, фибромиалгию, удар и нейропротекци.

Кроме того, соединения, которые влияют на уровни O-GlcNAc модификации белков, можно использовать для лечения заболеваний, связанных с иммуносупрессией, таких как у индивидуумов, принимающих лечение, такое как химиотерапия, лучевая терапия, усиленное лечение ран и ожогов, лечение аутоиммунного заболевания или другая лекарственная терапия (например, кортикостероидная терапия) или комбинация традиционных лекарственных средств, используемых для лечения аутоиммунных заболеваний и отторжения трансплантата, которая вызывает иммуносупрессию; или иммуносупрессии из-за врожденного дефицита функции рецептора или других причин.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезными для лечения состояний, связанных с поражением ткани или стрессом, стимулируя клетки или способствуя дифференциации клеток. Соответственно, в некоторых вариантах воплощения, соединение по настоящему изобретению можно использовать для

получения терапевтической пользы в различных состояниях или медицинских процедурах, включающих стресс в сердечной ткани, включая, но не ограничиваясь этим: ишемию; кровоизлияние; гиповолемический шок; инфаркт миокарда; вмешательства кардиологические процедуры; сердечное шунтирование; фибринолитическую терапию; ангиопластику; и введение стента.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения животных, включая мышей, крыс, лошадей, крупный рогатый скот, овец, собак, кошек и обезьян. Однако соединения по настоящему изобретению также можно использовать в других организмах, таких как птицы (например, куры). Соединения по настоящему изобретению также могут быть эффективными в применении для человека. Термин “субъект” или альтернативно используемый в настоящей заявке как “пациент”, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, который является объектом лечения, наблюдения, или эксперимента. Однако соединения, способы и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать для лечения животных. Соответственно, как это используется в настоящей заявке, “субъект” может представлять собой человека, отличного от человека примата, крысу, мышь, корову, лошадь, свинью, овцу, козу, собаку, кошку и т.д. У субъекта может подозреваться состояние, или риск развития состояния, которое требует модуляции активности O-GlcNAc-дазы.

В одном варианте воплощения, обеспечивается способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера и родственные таупатии, глаукому, шизофрению, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, слабовыраженное когнитивное расстройство, невропатию (включая периферическую невропатию, автономную невропатию, неврит, диабетическую невропатию) и рак, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира или фармацевтической композиции соединения, соли или сложного эфира.

В другом варианте воплощения способа лечения болезни Альцгеймера и родственных таупатий, глаукомы, шизофрении, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, слабовыраженного когнитивного расстройства, невропатии (включая периферическую невропатию, автономную невропатию, неврит, диабетическую невропатию) и рака, соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир или фармацевтическую композицию, включающую соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир, вводят параллельно, одновременно, последовательно или раздельно с другим фармацевтически активным соединением или соединениями, которые импользуют в терапиях для лечения болезни Альцгеймера, включая, например, донепезил, мемантин, такрин и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер (изомеры) и метаболит(метаболиты).

В некоторых вариантах воплощения, соединение в соответствии с настоящим изобретением или для применения в соответствии с настоящим изобретением, может быть представлено в комбинации с любыми другими активными веществами или фармацевтическими композициями, где такая комбинированная терапия является полезной для модуляции O-GlcNAc-дазной активности, например, для лечения нейродегенеративных, воспалительных, сердечно-сосудистых или иммунорегуляторных заболеваний или любого состояния, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах воплощения, соединение в соответствии с настоящим изобретением или для

применения в соответствии с настоящим изобретением, может быть представлено в комбинации с одним или несколькими средствами, полезными для профилактики или лечения болезни Альцгеймера. Примеры таких средств включают, без ограничения,

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

• антагонисты NMDA рецепторов, такие как Наменда® (Аксура®, Акатинол®, Эбикса®, Мемантин), Димебон, SGS-742, Нерамексан, Дебио-9902 SR (ZT-1 SR) и т.п.;

10 • ингибиторы и/или модуляторы гамма-секретазы, такие как ФлуризанTM (Таренфлурбил, MPC-7869, R-флурбипрофен), LY450139, МК 0752, E2101, BMS-289948, BMS-299897, BMS-433796, LY-411575, GSI-136 и т.п.;

• ингибиторы бета-секретазы, такие как ATG-Z1, CTS-21166, МК-8931 и т.п.;

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

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

• ингибиторы агрегации тау, такие как метиленовый синий и т.п.;

20 • стабилизаторы микротрубочек, такие как AL-108, AL-208, паклитаксел и т.п.;

• ингибиторы RAGE, такие как TTP488 и т.п.;

• антагонисты 5-HT_{1a} рецепторов, так как Ксалипроден, Лекозотан и т.п.;

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

25 • ингибиторы киназы, такие как SRN-003-556, фмфуриндамид, LiCl, AZD1080, NP031112, SAR-502250 и т.п.;

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

• амилоидные вакцины, такие как AN-1792, ACC-001 и т.п.;

30 • нейропротекторные средства, такие как Церебролизин, AL-108, AL-208, Гуперзин А и т.п.;

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

• антагонисты никотиновых рецепторов, такие как AZD3480, GTS-21 и т.п.;

• агонисты никотиновых рецепторов, такие как MEM 3454, Нефирацетам и т.п.;

35 • агонисты активируемых пролиферацией пероксисомы рецепторов (PPAR) гамма, такие как Авандиа® (Розиглитазон) и т.п.;

• ингибиторы фосфодиэстеразы IV (PDE4), такие как МК-0952 и т.п.;

• гормоно-заместительная терапия, такая как эстроген (Премарин) и т.п.;

40 • ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как NS2330, Расагилин (Azilect®), TVP-1012 и т.п.;

• модуляторы AMPA рецепторов, такие как Ампалекс (CX 516) и т.п.;

45 • средства, потенцирующие факторов роста нервов или NGF, такие как CERE-110 (AAV-NGF), T-588, T-817MA и т.п.;

• средства, которые препятствуют высвобождению лютеинизирующего гормона (LH) гипофизом, такие как леупролид (VP-4896) и т.п.;

• модуляторы GABA рецепторов, такие как AC-3933, NGD 97-1, CP-457920 и т.п.;

45 • обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов, такие как SB-737552 (S-8510), AC-3933 и т.п.;

• норадреналин-высвобождающие средства, такие как T-588, T-817MA и т.п.

Ингибиторы O-GlcNAc-дазы, в основном, вводят перорально. Соединения можно

вводить по схеме 1-4 раза в день, предпочтительно один раз или два раза в день. Этот режим введения можно регулировать для получения оптимального терапевтического ответа. Однако должно быть понятно, что конкретный уровень доз и частота введения для любого конкретного субъекта могут быть разными и зависят от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия такого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, способ и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, принимающего лечение.

Композиции, включающие соединения по настоящему изобретению, или для применения в соответствии с настоящим изобретением, предусматриваются как охватываемые объемом настоящего изобретения. Термин "композиция", как он используется в настоящей заявке, предназначен для охвата продукта, включающего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который является результатом, непосредственным или опосредованным, комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Такой термин, в отношении фармацевтической композиции, предназначен для охвата продукта, включающего активный ингредиент (ингредиенты) и инертный ингредиент(ингредиенты), образующий носитель, а также любой продукт, который является результатом, непосредственным или опосредованным, комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов или диссоциации одного или нескольких ингредиентов или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную путем смешивания соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или эксципиент должен быть совместимым с другими ингредиентами композиции и не быть вредным для реципиента. Термины "введение" соединения следует понимать как означающий обеспечение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира для субъекта. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая содержит одно или несколько соединений по настоящему изобретению, в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или эксципиентом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Активный ингредиент может быть скомпаундирован, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Носители, которые можно использовать, представляют собой воду, глюкозу, лактозу, аравийскую камедь, желатин, маннит, крахмальную пасту, трисиликат магния, тальк, кукурузный крахмал, кератин, коллоидный диоксид кремния, картофельный крахмал, мочевины и другие носители, подходящие для применения в получении препаратов, в твердой, полутвердой или жидкой форме, и, кроме того, можно использовать вспомогательные вещества, стабилизаторы, загустители и красители. Активное целевое соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта на процесс или состояние болезни.

Жидкие формы, в которые могут быть включены новые композиции по настоящему

изобретению, для введения перорально или путем инъекции включают водный раствор, подходяще ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и эмульсии с приемлемыми маслами, такими как масло семян хлопчатника, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, или с солюбилизующим агентом или

5 эмульгатором, подходящим для внутривенного применения, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие вещества для водных суспензий включают синтетические и природные смолы, такие как трагакант, аравийская камедь, альгинат, декстран, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

10 Изобретение также обеспечивает способ диагностической визуализации (т.е. измерения присутствия в центральной нервной системе) O-GlcNAc-дазы у млекопитающего, например, грызуна, отличного от человека примата или человека, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в такой диагностической визуализации, эффективного количества изотопно меченного соединения, выбранного из примеров

15 118-120, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира такого соединения.

Изобретение также обеспечивает способ диагностической визуализации головного мозга у млекопитающего, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в такой диагностической визуализации, эффективного количества изотопно меченного

20 соединения, выбранного из примеров 118-120, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира такого соединения.

Изобретение также обеспечивает способ детекции или количественного определения O-GlcNAc-дазы в ткани млекопитающего, например, в головном мозге, который включает контактирование ткани млекопитающего, в которой такая детекция является

25 желательной, с эффективным количеством изотопно меченного соединения, выбранного из примеров 118-120, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира такого соединения.

Изобретение также направлено, отчасти, на разработку радиоактивно-меченных ингибиторов O-GlcNAc-дазы, которые могут быть полезными не только для

30 традиционных исследовательских и диагностических визуализационных применений, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для мечения фермента O-GlcNAc-дазы и для конкуренции с немечеными ингибиторами O-GlcNAc-дазы. С использованием ^{18}F или ^{11}C меченного радиоактивного индикатора, который обеспечивает специфическое

35 изображение O-GlcNAc-дазы в головном мозге и других тканях, дозу, необходимую для насыщения фермента O-GlcNAc-дазы, можно определить путем блокады PET изображения радиоактивного индикатора в организме человека. В частности, обеспечивается способ определения отношения концентрация в плазме/занятость для немеченого ингибитора O-GlcNAc-дазы, где способ включает введение субъекту, такому

40 как человек, эффективного количества изотопно меченного соединения, выбранного из примеров 118-120, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или *in vivo* гидролизуемого сложного эфира такого соединения. Как указано выше, радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F и ^3H , и предпочтительно ^{11}C .

45 В одном варианте воплощения указанных выше способов по настоящему изобретению, млекопитающее представляет собой, например, грызуна, отличного от человека примата или человека.

В другом варианте воплощения указанных выше способов по настоящему

изобретению, диагностическую визуализацию O-GlcNAc-дазы осуществляют методом PET визуализации, магнитной резонансной визуализации или авторыдиографии.

Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению являются потенциально полезными для диагностической визуализации, базовых исследований и радиотерапевтических применений. Конкретные примеры возможной диагностической визуализации и радиотерапевтических применений включают определение локализации, относительной активности или распространенности O-GlcNAc-дазы, радиоиммуноанализ O-GlcNAc-дазы и авторыдиографию для определения дистрибуции O-GlcNAc-дазы в головном мозге млекопитающего.

В частности, эти изотопно меченные соединения, в частности, соединения примеров 118-120 или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или *in vivo* гидролизруемые сложные эфиры, меченные позитрон-испускающим радионуклидом, ^{11}C , являются полезными для PET визуализации O-GlcNAc-дазы в головном мозге живого человека и экспериментальных животных. Эти изотопно меченные соединения можно использовать в качестве исследовательских инструментов для исследования взаимодействия немеченных ингибиторов O-GlcNAc-дазы с O-GlcNAc-дазой *in vivo* через конкуренцию между немеченым лекарственным средством и радиоактивно-меченым соединением за связывание с ферментом. Такие типы исследований являются полезными для определения взаимозависимости между занятостью O-GlcNAc-дазы и дозой немеченого ингибитора O-GlcNAc-дазы, а также для исследования продолжительности блокады фермента различными дозами немеченого ингибитора O-GlcNAc-дазы. В качестве клинического инструмента, радиоактивно-меченные ингибиторы O-GlcNAc-дазы можно использовать как инструмент, помогающий определить клинически эффективную дозу ингибитора O-GlcNAc-дазы. В экспериментах на животных, радиоактивно-меченные ингибиторы O-GlcNAc-дазы можно использовать для получения информации, которая полезна для выбора между потенциальными лекарственными средствами-кандидатами для выбора для клинической разработки. Радиоактивно-меченные ингибиторы O-GlcNAc-дазы также можно использовать для исследования региональной дистрибуции и концентрации O-GlcNAc-дазы в головном мозге живого человека, а также в головном мозге живых экспериментальных животных и в образцах тканей. Радиоактивно-меченные ингибиторы O-GlcNAc-дазы также можно использовать для исследования заболевания или фармакологически-зависимых изменений концентраций O-GlcNAc-дазы.

Например, PET изотопные индикаторы, такие как радиоактивно-меченные ингибиторы O-GlcNAc-дазы по настоящему изобретению, можно использовать с существующими в настоящее время PET методами для получения следующей информации: взаимосвязь между уровнем занятости рецептора кандидатами-ингибиторами O-GlcNAc-дазы и клинической эффективностью у субъектов; выбор доз для клинических испытаний O-GlcNAc-дазы до начала долгосрочных клинических испытаний; сравнительные эффективности структурно новых ингибиторов O-GlcNAc-дазы; исследование влияния ингибиторов O-GlcNAc-дазы на *in vivo* средство и плотность в процессе лечения клинических мишеней ингибиторами O-GlcNAc-дазы и другими средствами; изменения плотности и дистрибуции O-GlcNAc-дазы в процессе, например, болезни Альцгеймера в ее активных стадиях, при эффективном и неэффективном лечении и в процессе ремиссии; и изменения экспрессии и дистрибуции O-GlcNAc-дазы в ЦНС расстройствах, визуализация нейродегенеративного заболевания, где вовлечена O-GlcNAc-даза; и т.п.

Как указано выше, общепризнано, что болезнь Альцгеймера и ряд родственных

таупатий, описанных ниже, характеризуются, частью, развитием NFT, и что нарушение работы механизмов, регулирующих тау O-GlcNAc уровни, например, путем регулирования O-GlcNAc-дазы, может быть крайне важным в образовании NFT и связанной с этим нейродегенерации. Соответственно, радиоактивно-меченные соединения по настоящему изобретению также полезны для диагностической визуализации в связи с различными неврологическими и психиатрическими расстройствами, связанными с образованием NFT, включая болезнь Альцгеймера и родственные таупатии, описанные выше, глаукому, шизофрению и рак.

Для использования соединений по настоящему изобретению в качестве средств для исследований или диагностической визуализации, радиоактивно-меченные соединения можно вводить млекопитающим, предпочтительно человеку, в фармацевтической композиции, либо отдельно либо, предпочтительно, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, необязательно с известными адъювантами, такими как квасцы, в фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Такие композиции можно вводить перорально или парентерально, включая внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, подкожный, ректальный и местный пути введения. Предпочтительно, введение является внутривенным. Радиоактивные индикаторы, меченные имеющими короткий период полураспада позитрон-испускающими радионуклидами, как правило, вводят через внутривенную инъекцию в пределах времени, составляющих меньше часа после их синтеза. Это необходимо из-за короткого периода полураспада таких радионуклидов (20 и 110 минут для ^{11}C и ^{18}F , соответственно).

Когда радиоактивно-меченный ингибитор в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту, которым является человек, количество, необходимое для диагностической визуализации, обычно может определить лечащий врач, прописывающий такое средство, при этом дозы, как правило, варьируются в зависимости от возраста, массы тела и ответа конкретного субъекта, а также количества эмиссии из радионуклида. Однако, в большинстве случаев, эффективное количество представляет собой количество соединения, достаточное для обеспечения эмиссии в пределах около 1-10 мКи.

В одном иллюстративном применении, осуществляют введение радиоактивно-меченного соединения в количестве от около 0,005 мкг/кг массы тела до около 50 мкг/кг массы тела в день, предпочтительно от 0,02 мкг/кг массы тела до около 7 мкг/кг массы тела. Конкретная аналитическая доза, которая включает композицию по настоящему изобретению, составляет от около 0,5 мкг до около 100 мкг изотопно меченного соединения. Предпочтительно, доза включает от около 1 мкг до около 50 мкг изотопно меченного соединения.

Следующую иллюстративную процедуру можно использовать при осуществлении PET визуализационных исследований субъектов в клинике. Субъекта подвергают базовому сканированию, как описано ниже, после этого субъект получает предварительное лечение немеченным ингибитором O-GlcNAc-дазы в течение желаемого времени за день до эксперимента и голодает по меньшей мере в течение 12 часов с потреблением воды ad libitum. 20 G двухдюймовый (~5 см) венозный катетер вставляют в контралатеральную локтевую вену для введения радиоактивного индикатора.

Субъекта помещают в PET камеру и дозу изотопного индикатора [^{15}O] H_2O вводят через в/в катетер. Изображение, полученное таким образом, используют, чтобы

убедиться, что субъект расположен правильно для охвата головного мозга или других представляющих интерес участков. Затем изотопно меченный ингибитор O-GlcNAc-дазы, например, соединение, меченное ^{11}C (<10 мКи), вводят через в/в катетер.

Изображения получают в течение времени вплоть до 180 минут. В пределах времени 10 минут после инъекции радиоактивного индикатора и в конце этапа визуализации получают 1 мл образцы крови для определения концентрации в плазме клинического кандидата.

Для определения дистрибуции радиоактивного индикатора, области, представляющие интерес (ROI), получают на восстановленном изображении, включая, например, головной мозг и центральную нервную систему. Эти области используют для получения кривых время/активность в отсутствие ингибитора O-GlcNAc-дазы или в присутствии клинического кандидата при разных исследуемых дозах инфузий. Данные выражают как радиоактивность на единицу времени на единицу объема (мКи/см³/мКи введенная доза). Кривые ингибирования строят на основании данных, полученных в представляющей интерес области, которые получают, начиная с момента времени 70 минут после инъекции радиоактивного индикатора. В это время, клиренс неспецифического связывания достигает устойчивого состояния. ID₅₀ значения путем подгонки кривых уровень доз/ингибирования с использованием уравнения iii:

$$B = A_0 - A_0 * (ID_{50} + I) + NS \quad (iii),$$

где B представляет собой %-Доза/г радиоактивного индикатора в тканях для каждой дозы клинического кандидата, A₀ представляет собой специфически связанный радиоактивный индикатор в ткани в отсутствие ингибитора O-GlcNAc-дазы, I представляет собой введенную дозу антагониста, ID₅₀ представляет собой дозу соединения, которая ингибирует 50% специфического связывания радиоактивного индикатора с O-GlcNAc-дазой, и NS представляет собой количество неспецифически связанного радиоактивного индикатора.

В соответствии с другим вариантом воплощения настоящего изобретения, обеспечиваются способы получения соединений по настоящему изобретению, описанные ниже. Например, соединения можно получить с использованием процедур химического синтеза, хорошо известных в данной области техники (см. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky, A. R. and Rees, C. W. eds., Pergamon Press, Oxford, 1984) из предшественника соединений, как описано ниже. Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению получают путем включения указанных выше изотопов, например, в молекулу субстрата. Это осуществляют с использованием реагентов, в которых один или несколько атомов, содержащихся в них, сделали радиоактивными путем помещения их в источник радиоактивности, такой как ядерный реактор, циклотрон и подобные. Кроме того, многие изотопно меченные реагенты, такие как $^2\text{H}_2\text{O}$, $^3\text{H}_3\text{Cl}$, $^{14}\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, $\text{ClCH}_2^{14}\text{COCl}$ и подобные, являются коммерчески доступными. Изотопно меченные реагенты затем используют в стандартных процедурах органического химического синтеза для включения изотопного атома, или атомов, в соединение по настоящему изобретению, описанное ниже.

В соединениях общих формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) и (IIb), атомы могут демонстрировать их природную изотопную распространенность, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены определенным изотопом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, преимущественно присутствующих в природе. Предполагается,

что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений общей формулы (I). Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H). Протий является преобладающим водородным изотопом, обнаруженным в природе. Обогащение дейтерием может дать некоторые терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение уровня доз или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения в соответствии с общими Формулами (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) и (IIb) можно получить без излишнего экспериментирования с использованием традиционных процедур, хорошо известных специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны на схемах и в примерах настоящей заявки с использованием подходящих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

ПРИМЕРЫ

Изобретение, раскрытое в настоящей заявке, иллюстрируется следующими получениями и примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем раскрытия.

Аббревиатуры, используемые в описании химии и в представленных ниже примерах, означают следующее:

Аббревиатуры

AIBN = 2,2'-азобисизобутиронитрил

DAST = трифторид (диэтиламино)серы

DCM = дихлорметан

DIBAL-H = диизобутилалюминийгидрид

DMAP = 4-диметиламинопиридин

DMF = N,N-диметилформамид

DMP = периодинан Dess-Martin

DMSO = диметилсульфоксид

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

NBS = N-бромсукцинимид

PMBBr = пара-метоксибензилбромид

TBAB = тетра-н-бутиламмонийбромид

TBAF = тетра-н-бутиламмонийфторид

TEA = триэтиламин

TEAF = тетраэтиламмонийфторид

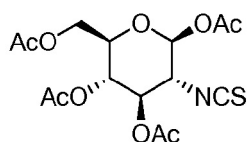
TEMPO = 2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-1-окси свободный радикал

TFA = 2,2,2-трифторуксусная кислота

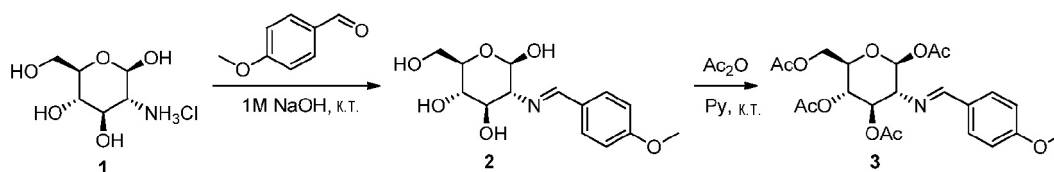
ТГФ = тетрагидрофуран

Синтез промежуточных соединений

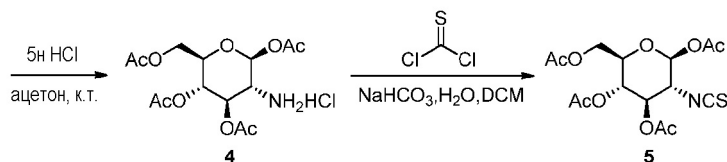
1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезоксиглюкопираноза



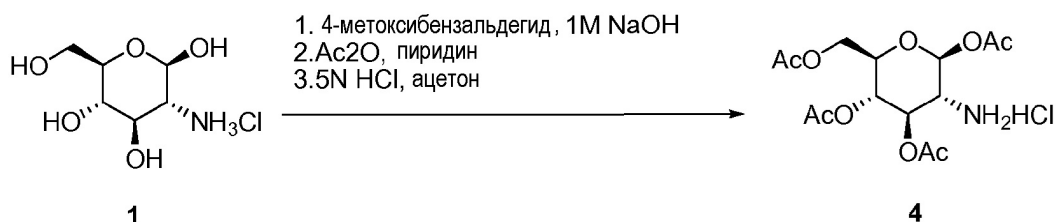
5



10



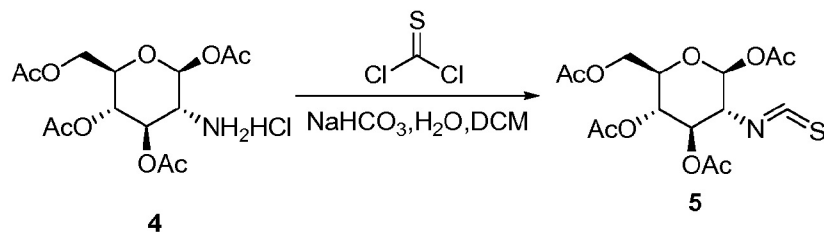
15



20

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetoxиметил)-3-амино-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетат гидрохлорид (4) получали из соединения 1 в соответствии с публикацией: D. J. Silva etc. J. Org. Chem., 1999, 64(16), 5926-5929.

25



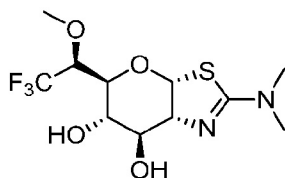
30

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetоксиметил)-3-изотиоцианат-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетат (5) получали из соединения 4 в соответствии с публикацией: M.V. Gonzalez etc. Carbohydrate Research, 1986, 154, 49.

35

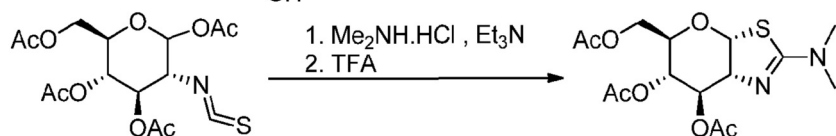
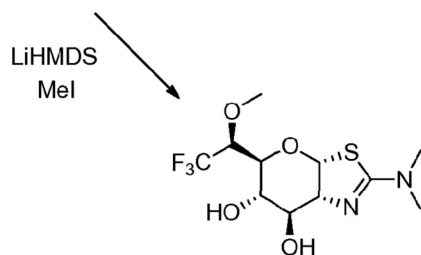
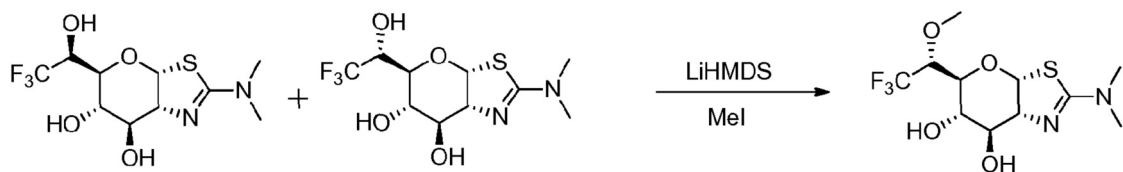
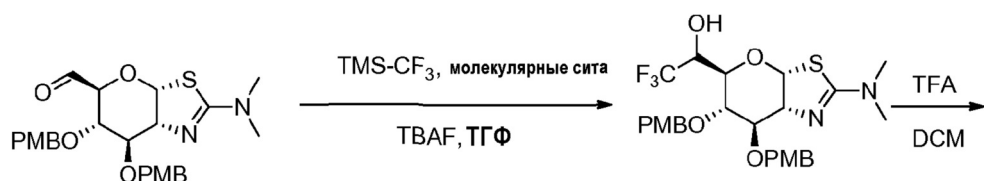
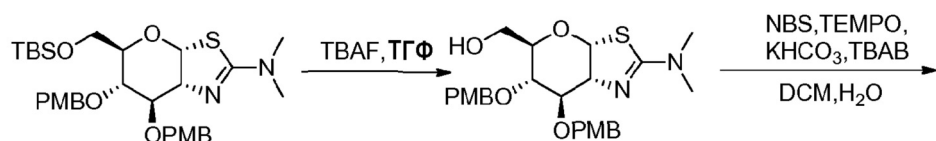
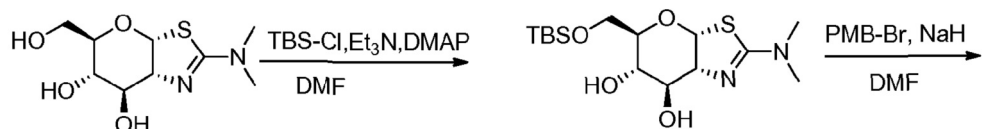
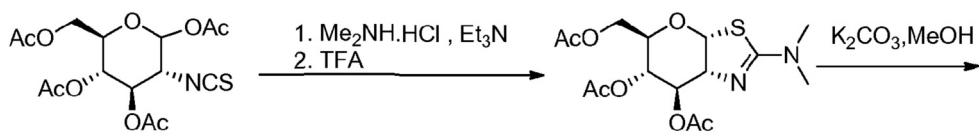
Пример 1

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



40

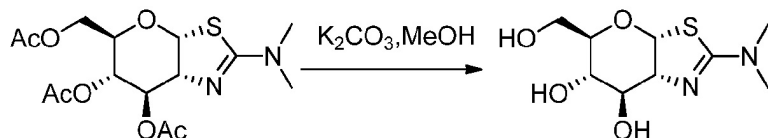
45



40 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Ацетоксиметил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диил диацетат:

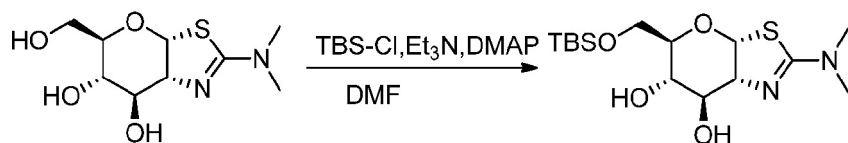
К раствору (3R,4R,5S,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-изотиоцианато-тетрагидро-2Н-пиран-2,4,5-триилтриацетата (2 г, 5,14 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли диметиламин гидрохлорид (460 мг, 5,64 ммоль) и триэтиламин (675 мг, 6,68 ммоль) при 5~10°С. После перемешивания в течение 3 часов, реакционную смесь обрабатывали при помощи ТФА (1,6 г, 14 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали

на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1% MeOH в дихлорметане с получением соединения (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диилдиацетата в виде желтого масла (1,65 г, 85%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 374,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,24-6,26 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,31-5,43 (м, 1H), 4,94-4,99 (м, 1H), 4,34-4,38 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 4,38-4,39 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,06-2,12 (м, 9H).



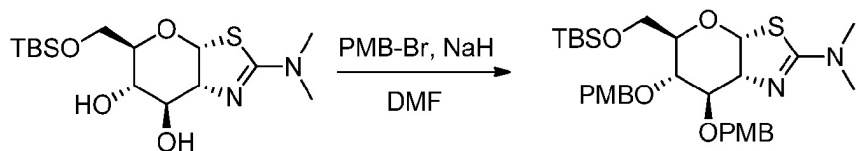
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

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



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

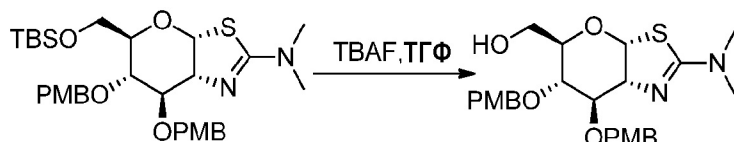
К раствору (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (1 г, 4,03 ммоль), DMAP (49,2 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (611 мг, 6,05 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (665 мг, 4,43 ммоль). После перемешивания в течение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



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин:

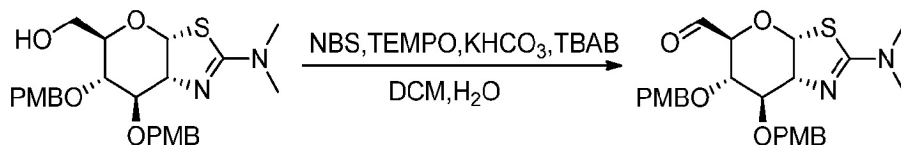
К раствору (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (1 г, 2,76 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (568 мг, 16,6 ммоль, 70%) при 15°C с

последующим добавлением 1-(бромметил)-4-метоксибензола (2,22 г, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления холодной воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта в виде желтого масла (1,2 г, 64%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 603,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,35 (м, 4H), 6,84-6,92 (м, 4H), 6,27-6,29 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,60-4,76 (м, 4H), 4,36-4,43 (м, 2H), 4,10-4,17 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,72 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 2,99 (с, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

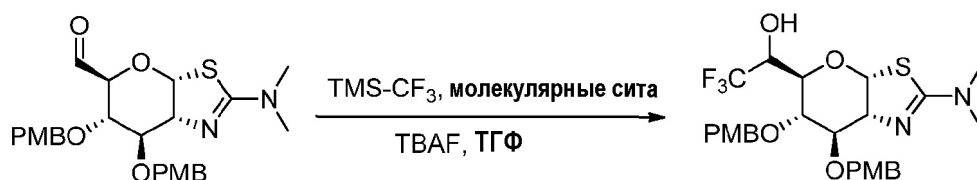


((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанол:

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

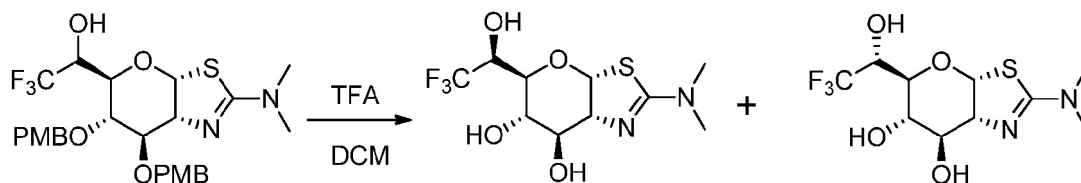


(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегид: к смеси ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанола (500 мг, 1,0 ммоль), TBAB (16,5 мг, 0,05 ммоль), K₂CO₃ (461 мг, 4,6 ммоль) и TEMPO (8 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (25 мл) и H₂O (5 мл) добавляли NBS (201 мг, 1,13 ммоль) при 15°C. После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂SO₃ (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и конденсировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20-30% этилацетата в дихлорметане, с получением продукта в виде желтого сиропа (320 мг, чистота 75%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 487,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 4H), 6,83-6,92 (м, 4H), 6,11-6,13 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,17-4,67 (м, 8H), 3,83 (с, 6H), 3,00-3,04 (с, 6H).



1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанол (смесь двух диастереомеров):

К перемешиваемой смеси TBAF (107 мг, 0,41 ммоль) и 4 Å молекулярных сит в ТГФ (20 мл) добавляли раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегида (400 мг, 0,82 ммоль) и TMS-CF₃ (230 мг, 1,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 4 часов при 0°C, реакцию гасили насыщенным соевым раствором (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 2-3% метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого сиропа (300 мг, 65%, смесь диастереомеров, более быстро элюирующий изомер: более медленно движущийся изомер = 1:2 по данным хиральной ВЭЖХ). (ES, m/z): [M+H]⁺ 557,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,35 (м, 4H), 6,85-6,92 (м, 4H), 6,25-6,27 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,56-4,69 (м, 5H), 4,30-4,36 (м, 2H), 3,82-3,83 (м, 8H), 2,99-3,00 (м, 6H).



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

Раствор 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанола (смесь двух диастереомеров с предыдущей стадии) (400 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали при помощи TFA (2 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ в следующих условиях [(Agilent 1200 prep HPLC): колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (10% CH₃CN до 45% в течение 10 мин); Детектор, УФ 220 нм], с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде белого твердого вещества (более быстро элюирующий изомер, 62 мг, 27%): (ES, m/z): [M+H]⁺ 316,9; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,19-6,21 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,22-4,27 (м, 1H), 4,04 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,86-3,90 (м, 1H), 3,71-3,76 (м, 1H), 2,93 (с, 6H); (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (более медленно элюирующий изомер, 55 мг, 24%). (ES, m/z):

$[M+H]^+$ 316,9; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,25-6,27 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,26-4,34 (м, 1H), 4,10 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,94 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,72-3,82 (м, 1H), 2,92 (с, 6H).



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

10 Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (450 мг, 1,4 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали при помощи LiHMDS (1,8 мл, 1,8 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C в течение 10 минут, с последующим добавлением CH_3I (300 мг, 2,1 ммоль). По прошествии еще 15 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 2%-10% метанола в 20 дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (192 мг, 40%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 331,0; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,15 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,98-4,03 (м, 2H), 3,83 (дд, $J=3,6$ Гц, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (дд, $J=5,4$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,88 (с, 6H).

Пример 2

25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

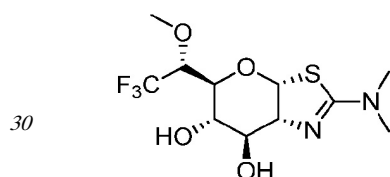
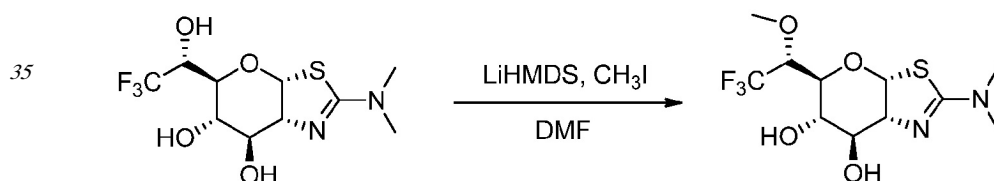


Схема II



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

40 Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (413 мг, 1,3 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали при помощи LiHMDS (1,6 мл, 1,6 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C в течение 10 минут с последующим добавлением CH_3I (278 мг, 1,9 ммоль). По прошествии еще 1 45 часа при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 2%-10% метанола в

дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (196 мг, 45%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 331,0; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,21 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 2H), 3,93 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,83-3,71 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (с, 6H).

Примеры 3 и 4

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

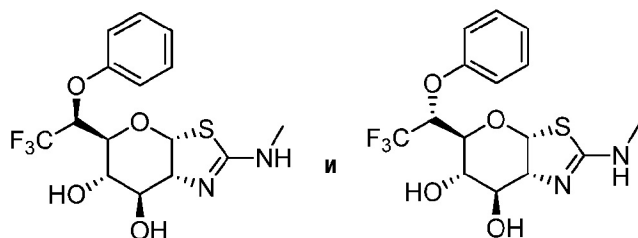
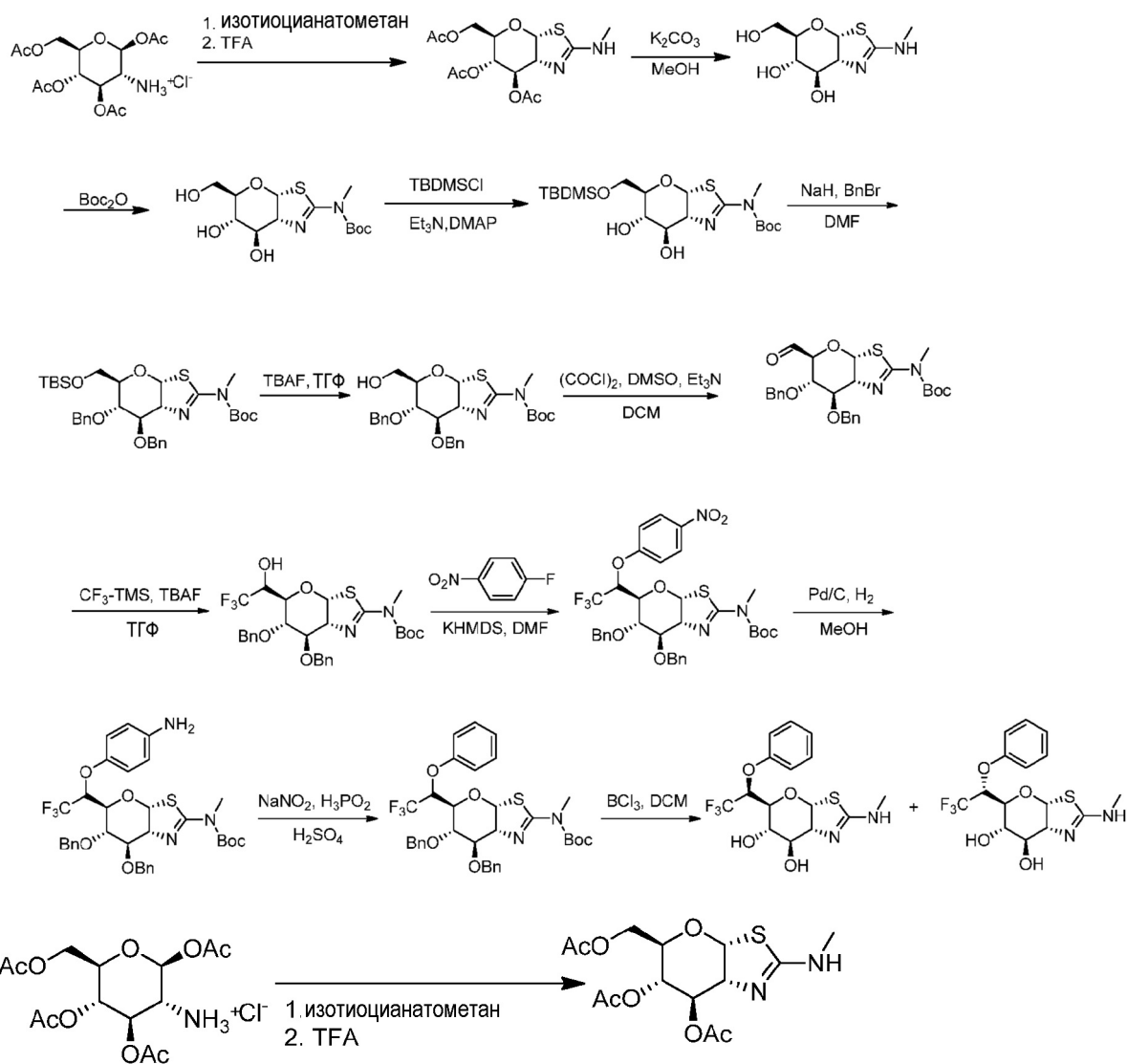


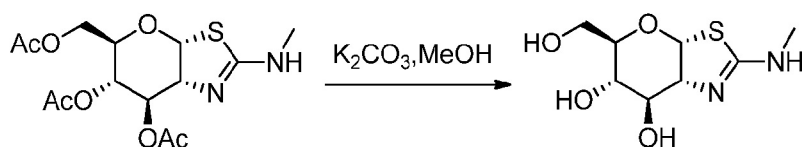
Схема III



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

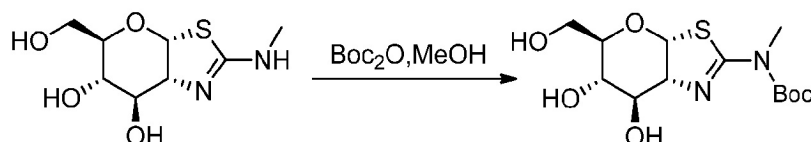
К раствору (3R,4R,5S,6R)-2,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-

3-аминийхлорида (100 г, 261 ммоль) в CH_3CN (1 л) добавляли метилизотиоцианат (21 г, 287 ммоль), триэтиламин (29 г, 287 ммоль). После перемешивания в течение 12 часов при 60°C , полученный раствор обрабатывали при помощи TFA (110 г, 0,96 моль) при комнатной температуре в течение ночи и затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1% MeOH в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (150 г, 87%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360,9; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,31-6,33 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,41-5,48 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97-5,00 (м, 1H), 4,31-4,37 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,97 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,00-2,20 (м, 9H).

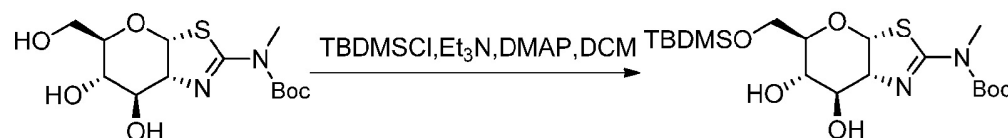


(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Гидроксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано [3,2-d]тиазол-6,7-диол:

Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диилдиацетата (150 г, 417 ммоль) в метаноле (1 л) обрабатывали карбонатом калия (11,5 г, 83 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с получением твердого вещества. Это вещество собирали фильтрованием, промывали холодным метанолом и сушили. Продукт получали в виде желтого твердого вещества (85 г, 87%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,14-6,16 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,03-4,07 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 2H), 3,41-3,45 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

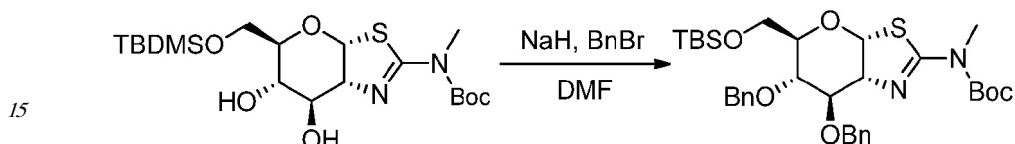


трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат: раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (85 г, 363 ммоль) в метаноле (600 мл) обрабатывали Boc_2O (117,7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



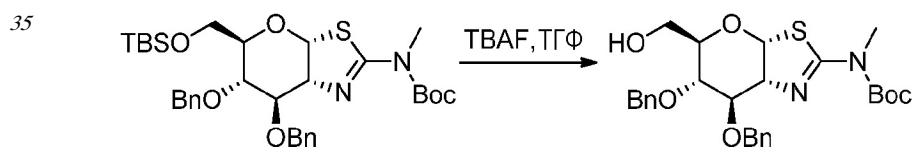
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-

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



трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (24 г, 56 ммоль) в DMF (250 мл) обрабатывали при помощи NaH (5,8 г, 169 ммоль, 70% дисперсия в минеральном масле) при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением (бромметил)бензола (28,6 г, 167 ммоль). По прошествии еще 3 часов при 15°C, реакцию гасили смесью лед-Н₂O (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-15% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (22,6 г, 67%) в виде желтого сиропа. (ES, m/z) [M+H]⁺ 629,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,27 (м, 10H), 6,11 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,82-4,74 (м, 4H), 4,69-4,39 (м, 2H), 4,21 (т, J=4,3 Гц, 1H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,55 (с, 9H), 0,94 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).



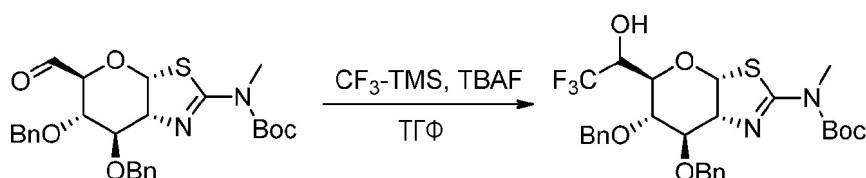
трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано [3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат: Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (22 г, 35 ммоль) в ТГФ (200 мл) обрабатывали при помощи TBAF (18,4 г, 70 ммоль) при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили при помощи Н₂O (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10%-30% этилацетата в петролейном эфире, с

получением трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (16,4 г, 91%) в виде желтого сиропа. (ES, m/z) [M+H]⁺ 515,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,29 (м, 10H), 6,09 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,78-4,69 (м, 3H), 4,66-4,60 (м, 1H), 4,58-4,43 (м, 2H), 3,74-3,50 (м, 4H), 3,33 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

Раствор DMSO (19,4 г, 248 ммоль) в дихлорметане (200 мл) обрабатывали оксалилдихлоридом (23,5 г, 187 ммоль) при -78°C в течение 1 часа в атмосфере N₂ с последующим добавлением раствора трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (16 г, 31 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при -30°C, с последующим добавлением триэтиламина (37,7 г, 373 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 1 часа при -20°C реакцию гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата в виде желтого сиропа, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z) [M+H]⁺ 513,0.

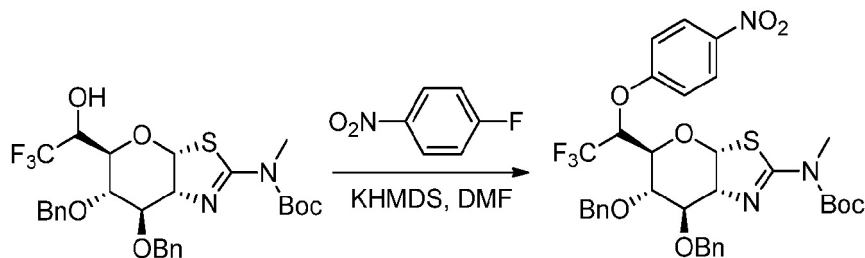


трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат: смесь TBAF (3,2 г, 12 ммоль) и 4Å молекулярных сит (3,2 г) в ТГФ (50 мл) перемешивали в течение 30 минут при 0°C, с последующим добавлением неочищенного трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата и TMS-CF₃ (22,1 г, 155 ммоль) в ТГФ (100 мл). Через 10 часов при комнатной температуре добавляли дополнительное количество TBAF (16,3 г, 62 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. После фильтрования, фильтраты гасили насыщенным соевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (7,8 г, 43% для 2 стадий, два изомера, отношение составило 4:6, определенное методом ¹H-

ЯМР) в виде желтого масла. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 583,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,30 (м, 10H), 6,12-6,08 (м, 1H), 4,76-4,72 (м, 3H), 4,61-4,49 (м, 2H), 4,35-4,21 (м, 2H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

5

10



15

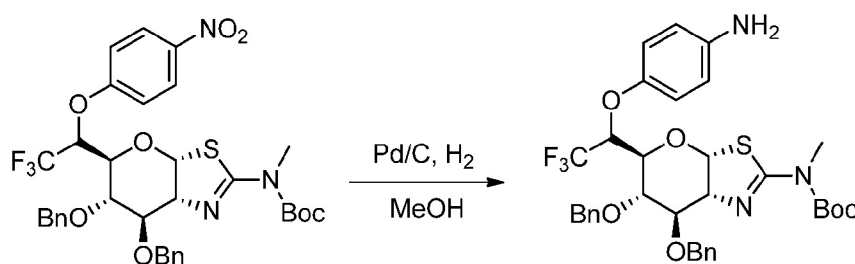
трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат: к раствору трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (2,4 г, 4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли LiHMDS (4,5 мл, 4,5 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C в атмосфере N_2 при перемешивании. Через 30 минут при 15°C добавляли 1-фтор-4-

20

экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 3%-10% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 62%, два изомера, отношение составило 4:6, определенное методом ^1H -ЯМР) в виде белого сиропа. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 704,1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,13-8,05 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 10H), 7,20-7,04 (м, 2H), 6,56-6,13 (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=7,5$ Гц, 1H), 5,21-5,13 (м, 1H), 4,83-4,73 (м, 3H), 4,61-4,21 (м, 3H), 4,11-3,87 (м, 2H), 3,31 (д, $J=2,7$ Гц, 3H), 1,56-1,53 (м, 9H).

25

30



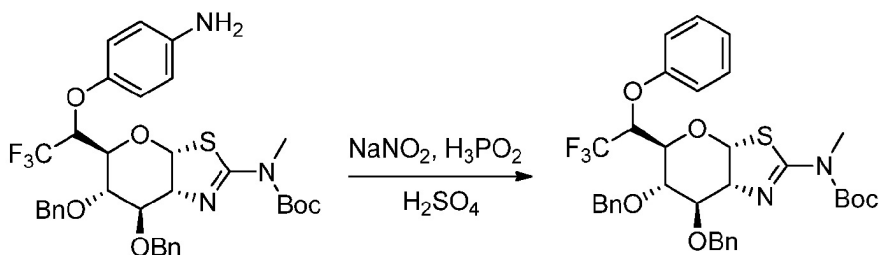
трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-6,7-бис(бензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

40

Смесь трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (900 мг, 1,3 ммоль) и Pd/C (10%, 90 мг) в метаноле (40 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Твердые вещества отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 3%-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта (620 мг, 72%, два изомера, отношение = 4:6, определенное методом ^1H -ЯМР) в виде белого сиропа. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 673,9. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,27 (м, 12H), 7,19-7,03 (м, 2H), 6,36-6,17 (дд, $J_1=6,9$ Гц,

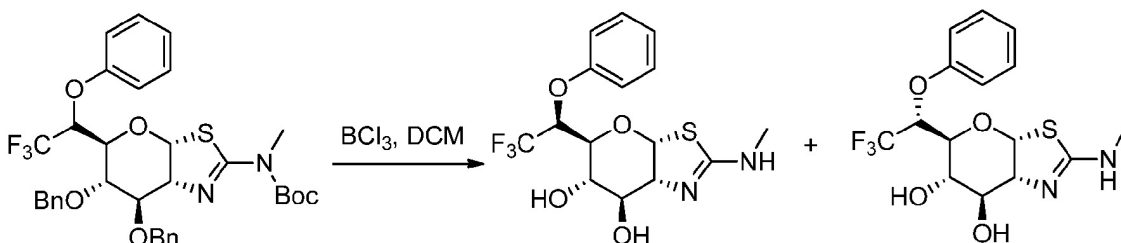
45

$J_2=6,9$ Гц, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,86-4,71 (м, 4H), 4,60-4,19 (м, 2H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,77-3,76 (м, 1H), 3,31 (д, $J=3,3$ Гц, 3H), 1,57-1,54 (м, 9H).



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-феноксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

К раствору трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-6,7-бис(бензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (520 мг, 0,78 ммоль) в концентрированной серной кислоте (3 мл) и H_2O (9 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (59 мг, 0,86 ммоль) в H_2O (2 мл) при 0°C. Через 15 минут к реакционной смеси добавляли H_3PO_2 (515 мг, 7,8 ммоль) и Cu_2O (14 мг, 0,1 ммоль). По прошествии еще 1 часа при 5°C реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 2%-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта (238 мг, 47%, два изомера, отношение составило 4:6, определенное методом 1H -ЯМР) в виде белого сиропа. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 659,0. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41-7,29 (м, 12H), 7,17-7,05 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,37-6,22 (дд, $J_1=6,3$ Гц, $J_2=6,3$ Гц, 1H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,83-4,72 (м, 3H), 4,66-4,21 (м, 2H), 4,11-4,00 (м, 2H), 3,77-3,76 (м, 1H), 3,31 (д, $J=3,3$ Гц, 3H), 1,57-1,54 (м, 9H).



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

Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-феноксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (230 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали при помощи BCl_3 (3,5 мл, 3,5 ммоль, 1 М в дихлорметане) в течение 2 часов при -78°C. Реакцию гасили метанолом (20 мл). Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (2 мл). После концентрирования при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% метанола в дихлорметане, с получением смеси указанных выше двух соединений. Разделение при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий (колонка, Sun fire prep. C18; подвижная фаза, вода

с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (10% до 45% в течение 10 мин); Детектор, УФ 220 нм) давало (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-феноксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (32 мг, 24%, более быстро элюирующий изомер по данным ВЭЖХ). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,31-7,21 (м, 2H), 7,08-6,99 (м, 3H), 6,29 (д, J=12 Гц, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,15 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,03-3,83 (м, 2H), 3,87-3,83 (м, 1H), 2,79 (с, 3H) и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-феноксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (45 мг, 34%, более медленно элюирующий изомер по данным ВЭЖХ); (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,36-7,31 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 3H), 6,36 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,11 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 1H), 2,87 (с, 3H).

Пример 5

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

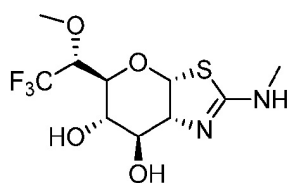
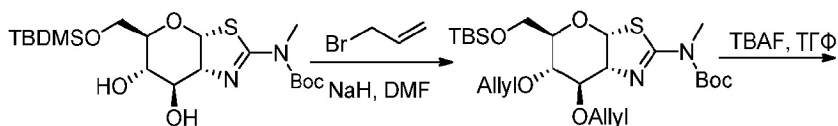
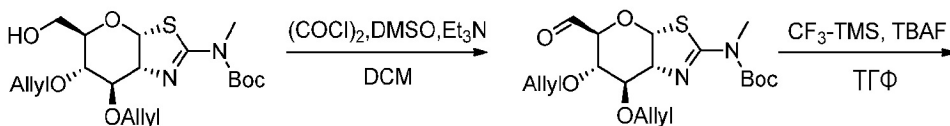


Схема IV

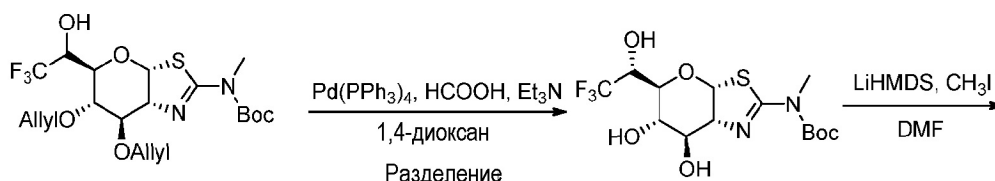


5

10

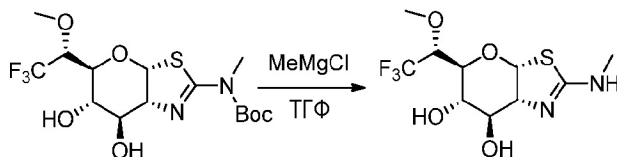


15

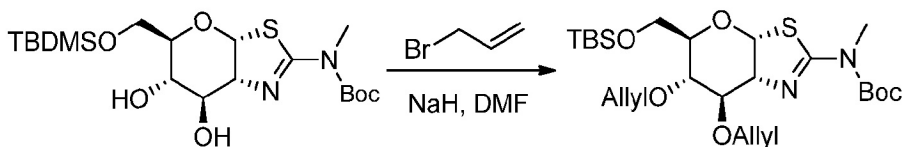


20

25



30



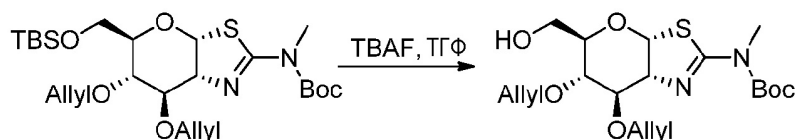
трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

Раствор трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (35 г, 78 ммоль) (получали в соответствии с синтезом примера 3, стадия 4) в DMF (250 мл)

обрабатывали при помощи NaH (70%, 8 г, 233 ммоль) при 5°C в течение 30 минут, затем медленно добавляли Аллил-Br (28 г, 233 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 часов при 15°C реакцию гасили при помощи H₂O (300 мл), экстрагировали этилацетатом

(3×200 мл). Органические слои собирали, промывали насыщенным солевым раствором (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5% ~ 10% этилацетата в петролейном эфире, с

получением указанного в заголовке соединения (32 г, 78%) в виде желтого масла; (ES, m/z) [M+H]⁺ 529,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,07 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,85-6,05 (м, 2H), 5,15-5,38 (м, 4H), 4,22-4,30 (м, 4H), 4,02-4,07 (м, 2H), 3,76-3,78 (м, 2H), 3,60-3,62 (м, 1H), 3,48-3,52 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 1,55 (с, 9H), 0,93 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

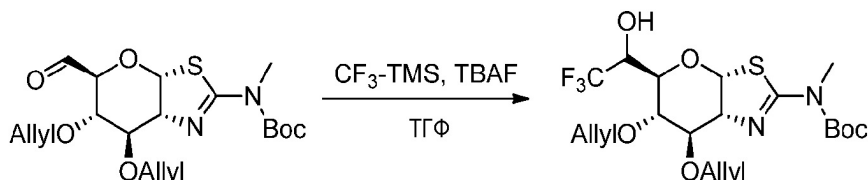


трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат: раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (104 г, 197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



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

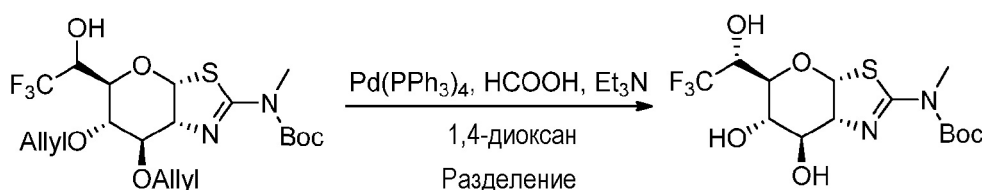
К раствору DMSO (45 г, 580 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли оксалилдихлорид (55 г, 435 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂ при перемешивании. Через 1 час при -30°C медленно добавляли раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (30 г, 72 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при -30°C, с последующим добавлением триэтиламина (73 г, 725 ммоль) при -78°C. После перемешивания еще в течение 1 часа при -20°C реакцию гасили водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата в виде желтого сиропа, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z) [M+H]⁺ 413,0.



трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

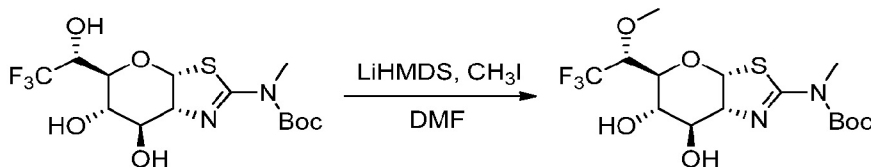
Смесь ТВАФ (5,7 г, 22 ммоль) и 4Å молекулярных сит (5,7 г) в ТГФ (50 мл) перемешивали в течение 30 минут при 0°C, с последующим добавлением раствора неочищенного трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7a-

тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата и TMS-CF₃ (51 г, 359 ммоль) в ТГФ (50 мл). После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре добавляли дополнительное количество TBAF (37 г, 141 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов. После фильтрования фильтраты гасили насыщенным соевым раствором (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил (метил)карбамата (16,8 г, 48% для 2 стадий, два изомера, отношение составило 4:6, определенное методом ¹H-ЯМР) в виде желтого масла. (ES, m/z): [M+H]⁺ 483,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,18-6,12 (м, 1H), 5,99-5,87 (м, 2H), 5,37-5,19 (м, 4H), 4,43-4,01 (м, 5H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,25-3,24 (м, 3H), 1,54-1,53 (м, 9H).



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

К раствору трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (16 г, 33 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (7,6 г, 6,6 ммоль), Et₃N (26,6 г, 264 ммоль) и HCOOH (9,2 г, 198 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 12 часов при 60°C реакцию гасили при помощи H₂O (150 мл), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1%-10% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (5,2 г, 39%) в виде светло-желтого твердого вещества. (ES, m/z): [M+H]⁺ 403,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,25 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

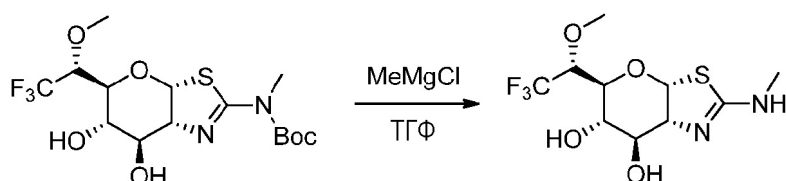


трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

К раствору трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (150 мг, 0,37 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли LiHMDS (0,45 мл, 0,45 ммоль, 1M в ТГФ) при

0°C в атмосфере N₂ при перемешивании. Через 30 минут при 10°C добавляли CH₃I (79 мг, 0,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл),

экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 1%-8% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата в виде белого твердого вещества (87 мг, 56%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 417,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,26 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,18-4,15 (м, 2H), 4,03 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,86-3,83 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).



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

Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (87 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (15 мл) обрабатывали при помощи MeMgCl (1,1 мл, 3,3 ммоль, 3М в ТГФ) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (2 мл). Удаление летучих веществ давало остаток, который очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 4%-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (42 мг, 64%) (ES, m/z): [M+H]⁺ 317,0. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,25 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 4,00 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,79 (с, 3H).

Пример 6

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

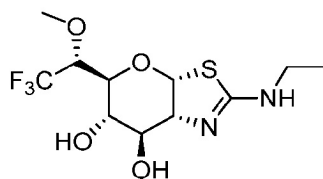
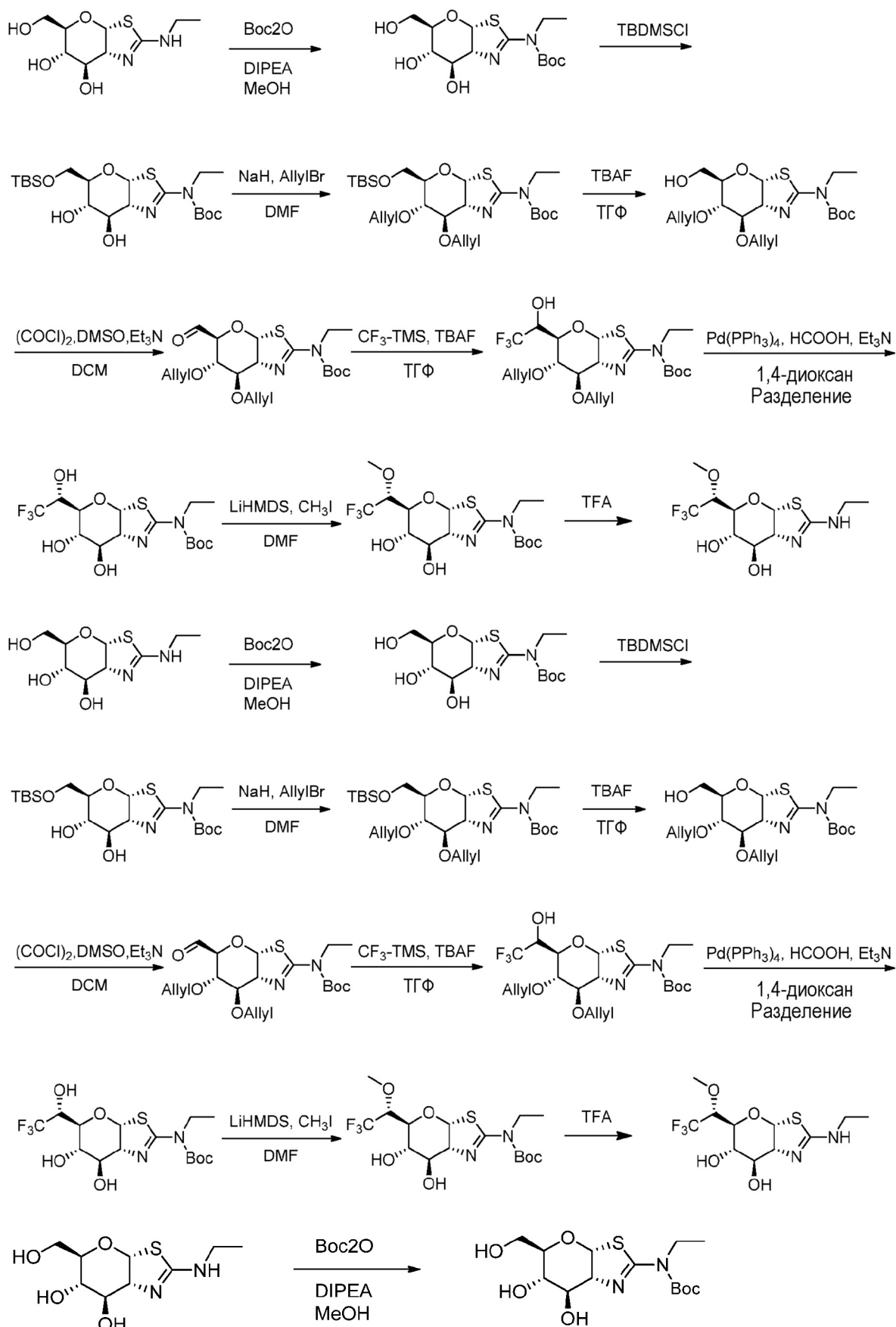
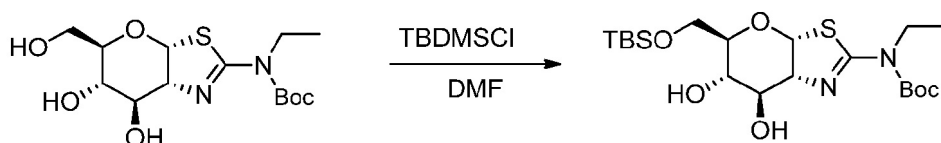


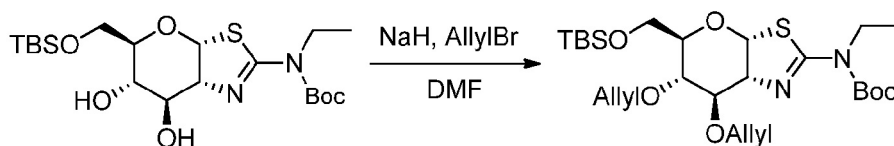
Схема V



(35,0 г, 141 ммоль) в DMF (300 мл), охлажденной при 15°C, добавляли DIPEA (6,0 мл), Вос₂O (61,5 г, 282 ммоль) и MeOH (6,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем добавляли MeOH (50 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при ~35°C. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан 1:1, затем MeOH/DCM, 1:5), с последующей перекристаллизацией из EtOAc/гексана, с получением трет-бутил ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)(этил)карбамата в виде белого твердого вещества (31,5 г, 64% выход).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,12 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,23-4,22 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,81-3,77 (м, 3H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,17-3,16 (м, 1H, OH), 1,53 (с, 9H), 1,16 (т, J=7,0 Гц, 3H).



трет-бутил ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((трет-бутидиметилсилил)окси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)(этил)карбамат: к раствору полученного выше вещества (5,0 г, 14,4 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли имидазол (1,57 г, 23,1 ммоль) и TBDMSCl (2,82 г, 18,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 часов, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл). Органические слои промывали насыщенным раствором NH₄Cl, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан, 1:1), с получением трет-бутил ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((трет-бутидиметилсилил)окси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)(этил)карбамата в виде белого твердого вещества (5,08 г, 76%).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,12 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,25 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,16 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,10-4,04 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 3H), 3,65-3,62 (м, 1H), 1,55 (с, 9H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

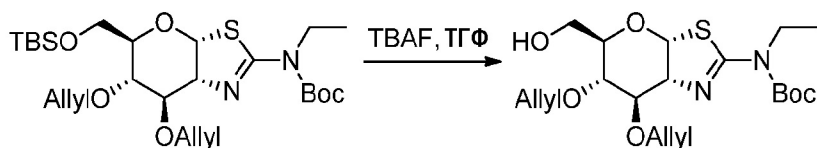


трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-(((трет-бутидиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)(этил)карбамат:

Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((трет-бутидиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)(этил)карбамата (24 г, 52 ммоль) в DMF (250 мл) обрабатывали при помощи NaNH (5,3 г, 156 ммоль, 70% дисперсия в минеральном масле) при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением 3-бромпроп-1-ена (18,7 г, 156 ммоль). По прошествии еще 2 часов при 15°C, реакцию гасили смесью лед-H₂O (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл).

Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-15% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта (22,6 г, 80%) в виде

желтого сиропа. (ES, m/z) $[M+H]^+$ 543,0. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,07 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,07-5,87 (м, 2H), 5,40-5,17 (м, 4H), 4,31-4,22 (м, 4H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,78-3,76 (м, 4H), 3,62-3,60 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,20 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).



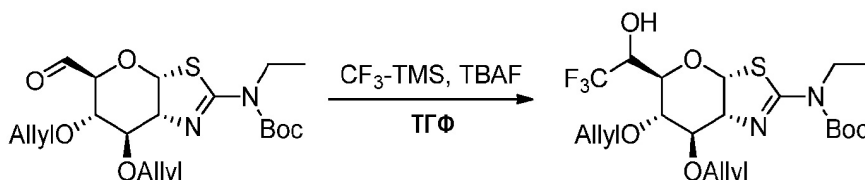
трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамат:

Раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата (22 г, 41 ммоль) в ТГФ (200 мл) обрабатывали при помощи TBAF (21,2 г, 81 ммоль) при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили при помощи H_2O (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10%-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта (15,6 г, 90%) в виде желтого сиропа. (ES, m/z) $[M+H]^+$ 429,0. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,07 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,02-5,93 (м, 2H), 5,39-5,18 (м, 4H), 4,46-4,04 (м, 6H), 3,86-3,70 (м, 3H), 3,70-3,50 (м, 2H), 3,68-3,55 (м, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,21 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).



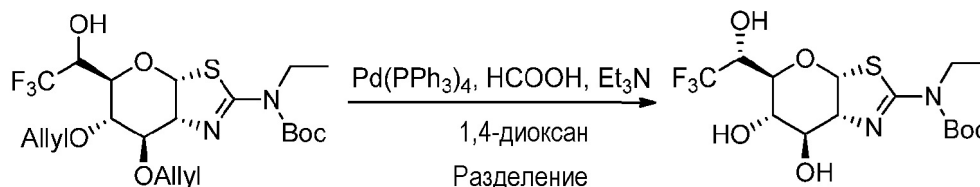
трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамат:

К раствору DMSO (21,8 г, 280 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли оксалилдихлорид (26,5 г, 210 ммоль) при $-78^\circ C$ в атмосфере N_2 при перемешивании. Через 1 час при $-30^\circ C$ медленно добавляли раствор трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата (15 г, 35 ммоль) в дихлорметане (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при $-30^\circ C$, с последующим добавлением триэтиламина (35,4 г, 350 ммоль) при $-78^\circ C$. После перемешивания еще в течение 1 часа при $-20^\circ C$ реакцию гасили водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата в виде желтого сиропа, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z) $[M+H]^+$ 427,0.



трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамат:

Смесь TBAF (2,7 г, 10 ммоль) и 4 Å молекулярных сит (2,7 г) в ТГФ (50 мл) перемешивали в течение 30 минут при 0°C, с последующим добавлением раствора неочищенного трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-формил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата и TMS-CF₃ (24,9 г, 175 ммоль) в ТГФ (50 мл). После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре добавляли дополнительное количество TBAF (18,3 г, 70 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. После фильтрования фильтраты гасили насыщенным соевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта (8,7 г, 50% для 2 стадий, два изомера, отношение составило 4:6, определенное методом ¹H-ЯМР) в виде желтого масла. (ES, m/z): [M+H]⁺ 497,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,09-6,03 (м, 1H), 6,03-5,84 (м, 2H), 5,37-5,17 (м, 4H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,30-4,18 (м, 5H), 4,16-3,96 (м, 2H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,73-3,62 (м, 1H), 3,10 (д, J=6,0 Гц, 0,5H), 2,75 (д, J=10,5 Гц, 0,5H), 1,56 (с, 9H), 1,18 (т, J=6,9 Гц, 3H).

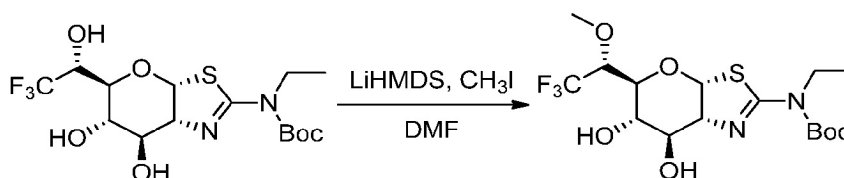


трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамат:

К раствору трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(аллилокси)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата (8 г, 16 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (3,7 г, 3,2 ммоль), Et₃N (12,9 г, 128 ммоль) и HCOOH (4,4 г, 96 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂.

После перемешивания в течение 12 часов при 60°C реакцию гасили при помощи H₂O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1%-10% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)

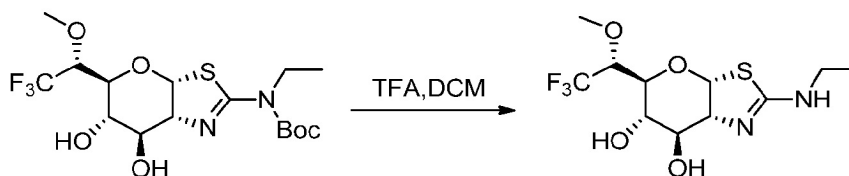
карбамата (2,7 г, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. (ES, m/z): [M+H]⁺ 417,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,07 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,31-4,29 (м, 2H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 4,01-3,83 (м, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,02 (с, 2H), 1,57 (с, 9H), 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3H).



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамат:

Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата (42 мг, 0,1 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали при помощи LiHMDS (0,12 мл, 0,12 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением CH₃I (28 мг, 0,2 ммоль). По прошествии еще 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 1%-8% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, 69%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 431,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 6,03 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,85-3,77 (м, 3H), 3,67-3,62 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,50-3,47 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,10 (т, J=6,9 Гц, 3H).

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



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

Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(этил)карбамата (70 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) в течение ночи при комнатной температуре. Удаление летучих веществ осуществляли в вакууме с получением остатка, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным раствором аммиака в воде (1 мл). После концентрирования в вакууме, неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1%-5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 74%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 331,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 6,26 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,92-3,88 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,85-3,82 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Примеры 7 и 8

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

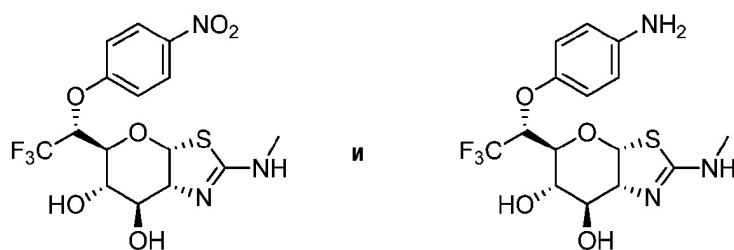
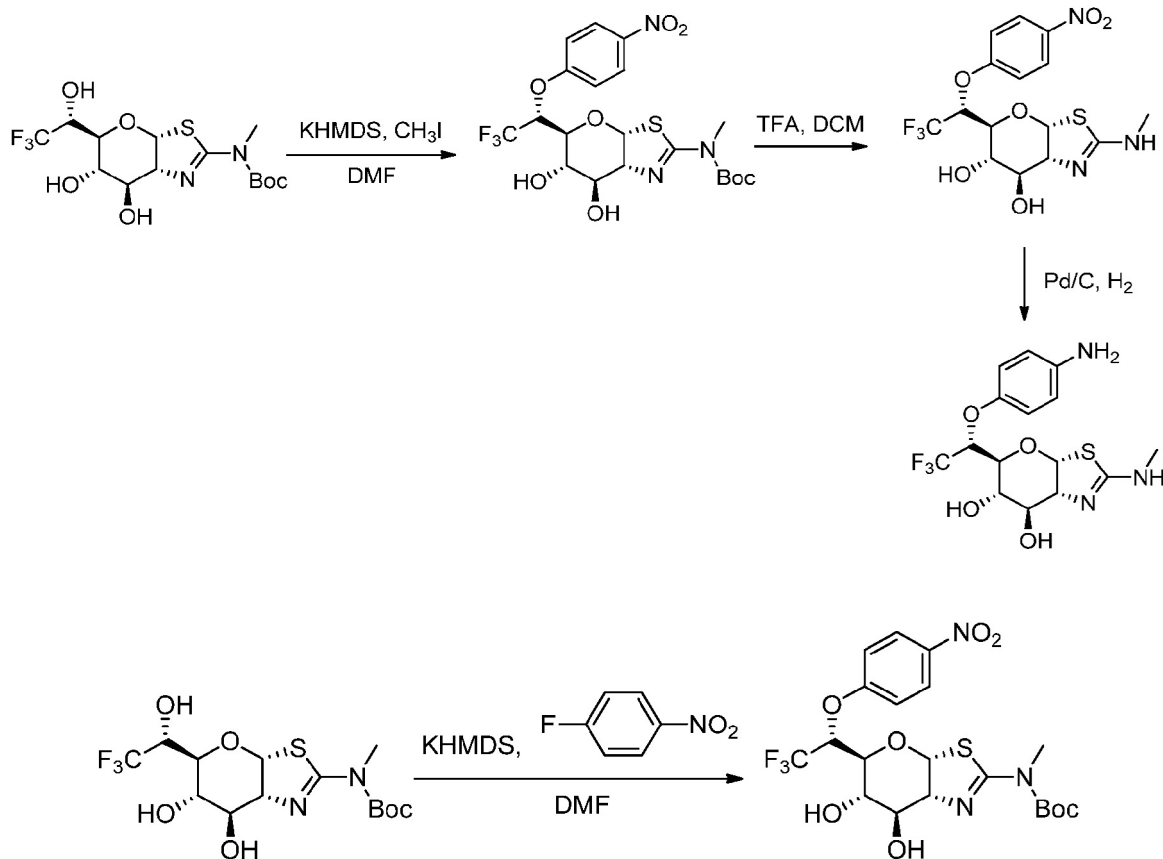


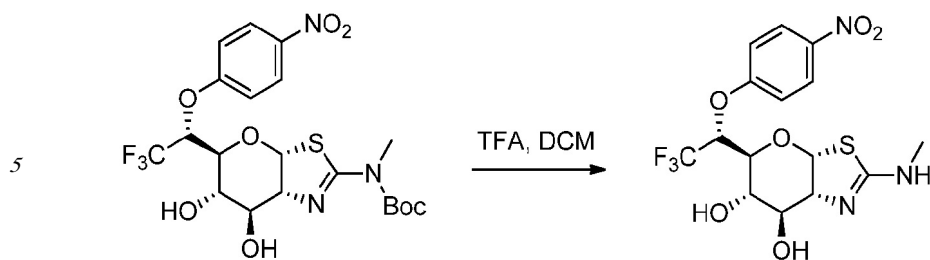
Схема VI



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (900 мг, 2,2 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали при помощи KHMDS (2,4 мл, 2,4 ммоль, 1M раствор в ТГФ) при 0°C в течение 20 минут, с последующим добавлением 1-фтор-4-нитробензола (632 мг, 4,48 ммоль). По прошествии еще 2 часов при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл) и

экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 3%-35% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта (738 мг, 63%) в виде белого сиропа. (ES, m/z): [M+H]⁺ 524,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,24 (д, J=9,3 Гц, 2H), 6,23 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 4,23-4,21 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,96 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

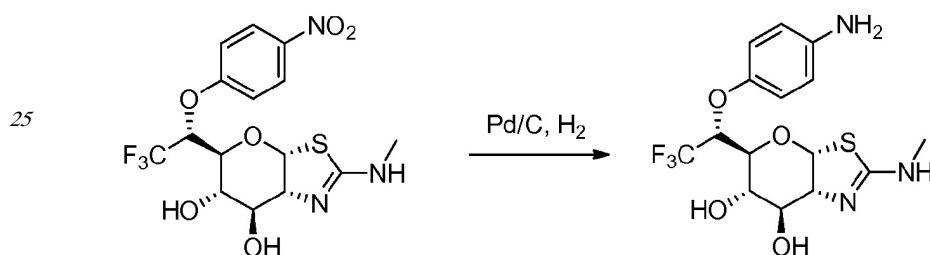


(3aR,5S,6S,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол:

10 Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-ил(метил)карбамата (640 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,7 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (3 мл). После концентрирования при пониженном давлении неочищенный

15 продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (355 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,28 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 6,37 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,44-5,41 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,97 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,65-3,59 (м, 1H), 2,87 (с, 3H).

20



30 (3aR,5S,6S,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол:

Смесь (3aR,5S,6S,7aR)-5-((R)-1-(4-нитрофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола (170 мг, 0,4 ммоль) и Pd/C (10%, 20 мг) в метаноле (15 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм.). Твердые вещества отфильтровывали и растворитель

35 удаляли в вакууме. Остаток очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий (колонка, Sun fire prep C18; подвижная фаза, вода с 0,05% NH_4OH и CH_3CN (25% до 55% в течение 11 мин); Детектор, УФ 220 нм), с получением продукта в виде белого твердого вещества (67 мг, 42%). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,39 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,87-4,85 (м, 1H), 4,11 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,99-3,97 (м, 2H), 3,83-3,82 (м, 1H), 2,88 (с, 3H).

40

Пример 9

45 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диол:

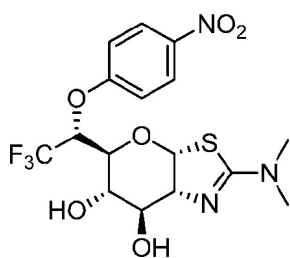
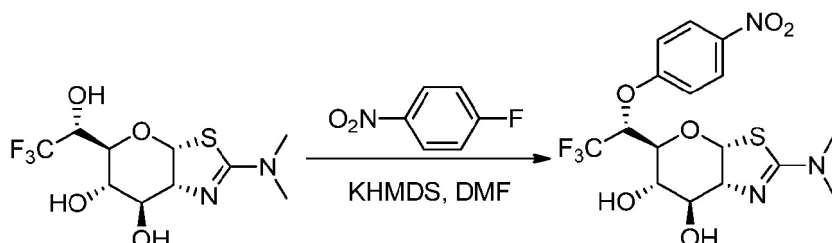


Схема VII



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (93 мг, 0,3 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали при помощи KHMDS (0,3 мл, 0,3 ммоль, 1M раствор в ТГФ) при 0°C в течение 10 минут, с последующим добавлением 1-фтор-4-нитробензола (140 мг, 1,0 ммоль). По прошествии еще 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий (колонка, Sup fire prер. C18; подвижная фаза, вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (25% до 55% в течение 10 мин); Детектор, УФ 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (65 мг, 50%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 438,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,25 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,42 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 2H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 3,06 (с, 6H).

Примеры 10 и 11

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

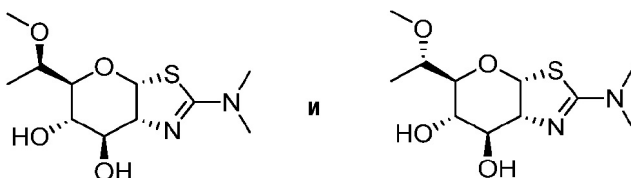
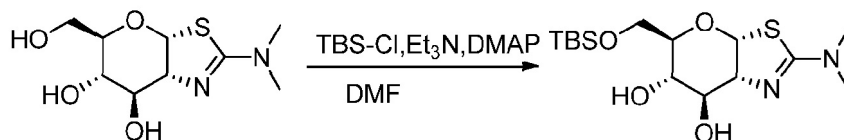
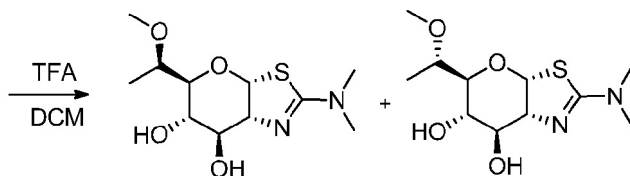
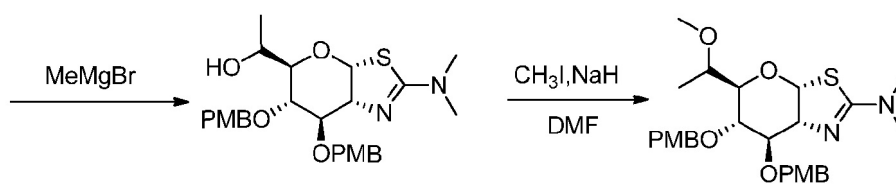
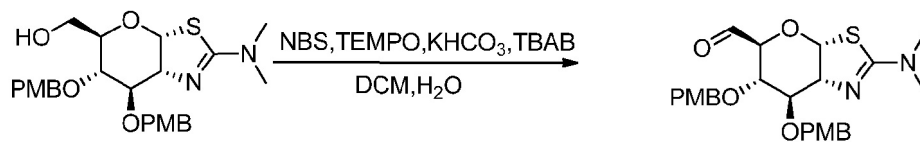
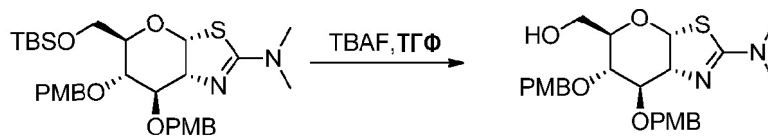
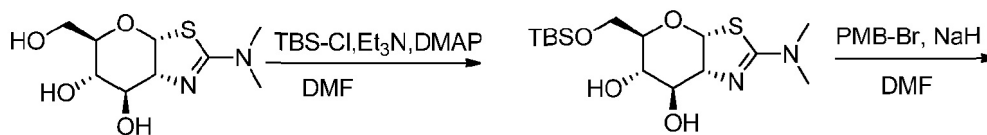
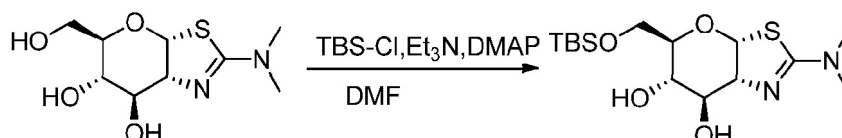
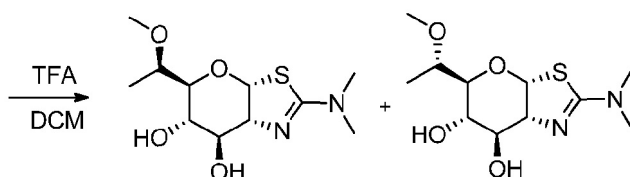
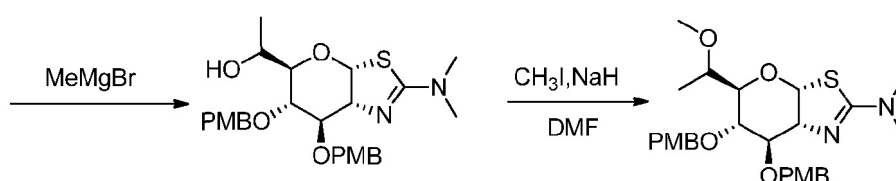
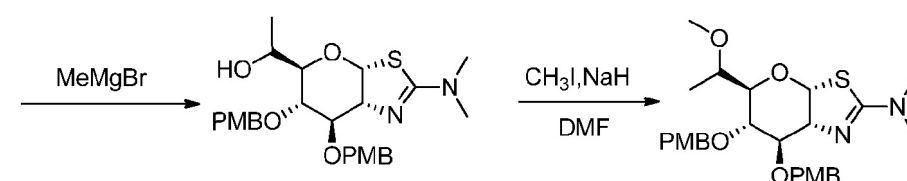
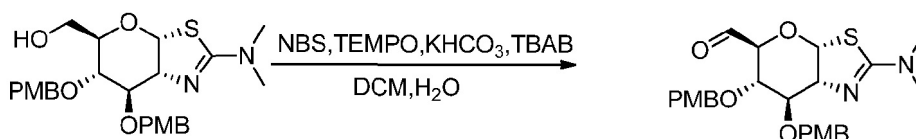
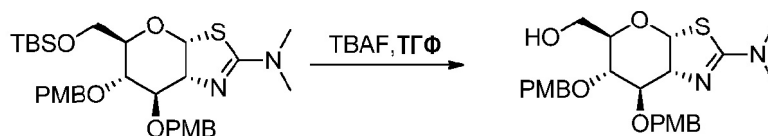
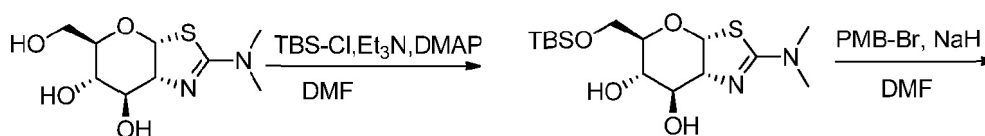


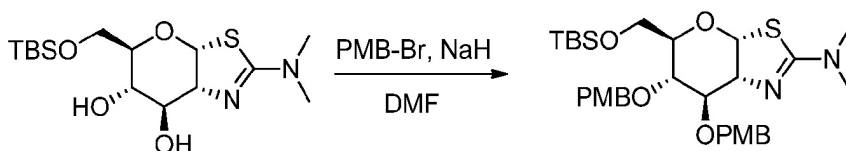
Схема VIII





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

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

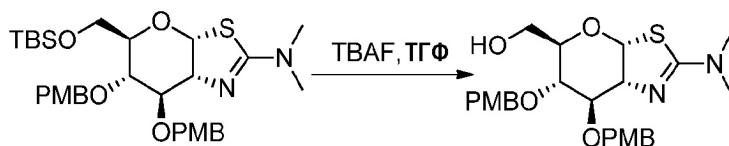


(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин:

К раствору (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (1 г, 2,76 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (568 мг, 16,6 ммоль, 70%) при 15°C, с

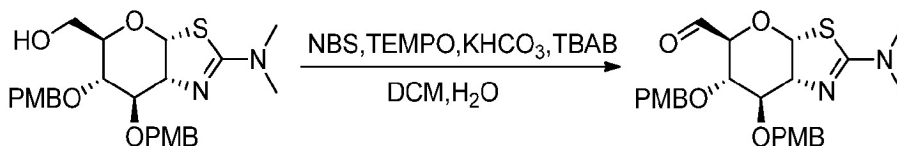
последующим добавлением 1-(бромметил)-4-метоксибензола (2,22 г, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления холодной воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем,

элюировали при помощи 10-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,2 г, 64%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 603,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,35 (м, 4H), 6,84-6,92 (м, 4H), 6,27-6,29 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,60-4,76 (м, 4H), 4,36-4,43 (м, 2H), 4,10-4,17 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,72 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 2,99 (с, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).



((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанол:

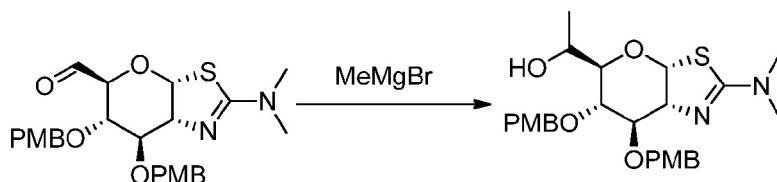
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (9,5 г, 15,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) обрабатывали при помощи ТВАФ (8,27 г, 31,6 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли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



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегид:

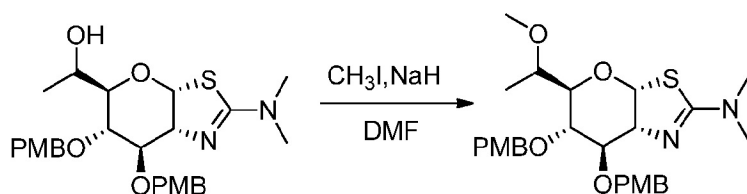
К смеси ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанола (500 мг, 1,0 ммоль), ТВАВ (16,5 мг, 0,05 ммоль), KHCO₃ (461 мг, 4,6 ммоль) и TEMPO (8 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (25

мл) и H₂O (5 мл) добавляли NBS (201 мг, 1,13 ммоль) при 15°C. После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂SO₃ (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и конденсировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20-30% этилацетата в дихлорметане, с получением продукта в виде желтого сиропа (320 мг, чистота 75%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 487,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 4H), 6,83-6,92 (м, 4H), 6,11-6,13 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,17-4,67 (м, 8H), 3,83 (с, 6H), 3,00-3,04 (с, 6H).



1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол:

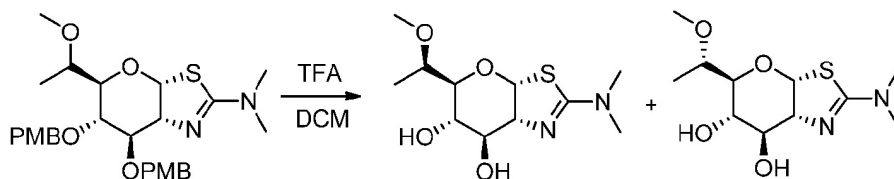
К раствору (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбальдегида (260 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли метилмагнийбромид (0,3 мл, 3М в ТГФ). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (aq, 20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1-2% MeOH в дихлорметане, с получением продукта в виде желтого сиропа (250 мг, 74%, два диастереомера, более быстро движущийся: более медленно движущийся = 1:5). (ES, m/z): [M+H]⁺ 503,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,35 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,85-6,91 (м, 4H), 6,29-6,31 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,52-4,73 (м, 4H), 4,31-4,34 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,53-3,76 (м, 4H), 3,01 (м, 6H), 1,19-1,21 (д, J=6,6 Гц, 3H).



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-((S)-1-метоксиэтил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин:

Раствор (S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (450 мг, 0,8 ммоль), два диастереомера, отношение 1:5 по данным ¹H ЯМР) в DMF (10 мл) обрабатывали гидридом натрия (70 мг, 1,7 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в течение 30 минут при 0°C, с последующим добавлением иодметана (255 мг, 1,8 ммоль). После выдерживания в течение 2 часов при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10%-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в

виде светло-желтого масла (300 мг, 65%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 517,0; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,90-6,84 (м, 4H), 6,36 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,52-4,73 (м, 4H), 4,31-4,34 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,53-3,76 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,01 (м, 6H), 1,18-1,09 (м, 3H).



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

Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5-((S)-1-метоксиэтил)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (200 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,5 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (2 мл).

После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% метанола в дихлорметане, с получением смеси указанных выше двух соединений. Разделение при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий (колонка, Sun fire prep. C18; подвижная фаза, вода с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (15% до 45% в течение 8 мин);

Детектор, УФ 220 нм) давало (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (6,8 мг, 7%, более быстро элюирующий изомер); (ES, m/z): $[M+H]^+$ 277,0; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,24 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,16 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,98 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,54-3,52 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,93 (с, 6H), 1,12 (д, $J=6,3$ Гц, 3H); и (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (58 мг, 56%, более медленно элюирующий изомер). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 277,0; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,19 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,94 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,54-3,66 (м, 2H), 3,32-3,36 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,90 (с, 6H), 1,12 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Примеры 12 и 13

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

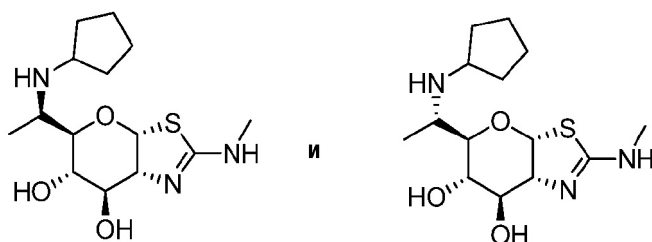
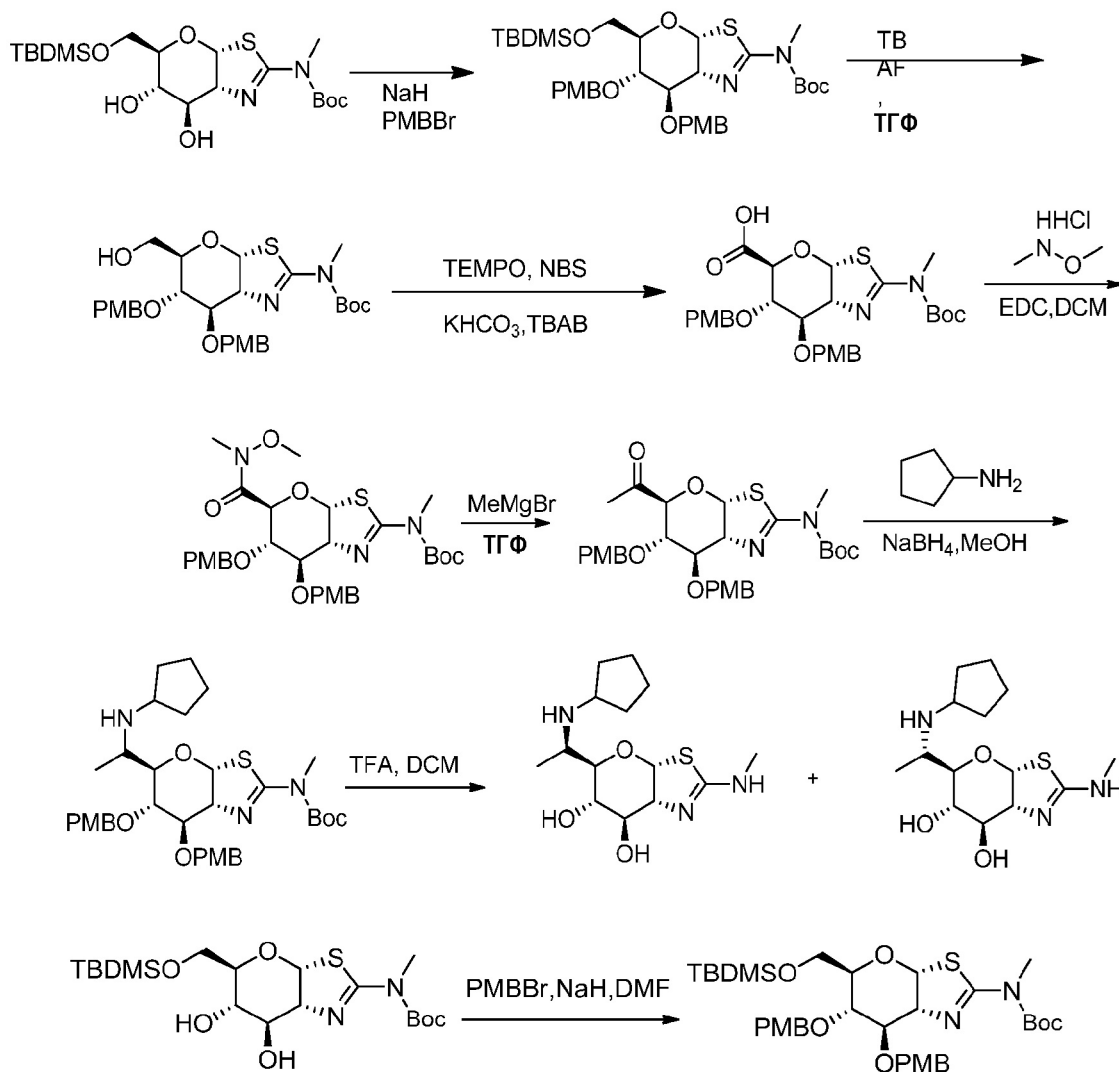


Схема IX

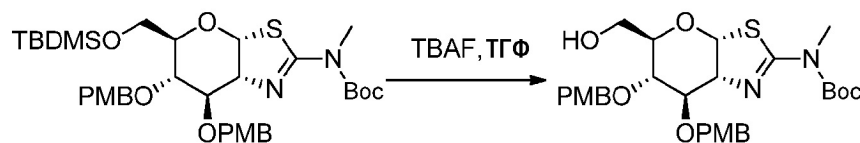


трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

К раствору (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (20 г, 45 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли гидрид натрия (10,7 г, 446 ммоль) по порциям при 0°C, с последующим добавлением 1-(бромметил)-4-метоксибензола (36 г, 179 ммоль).

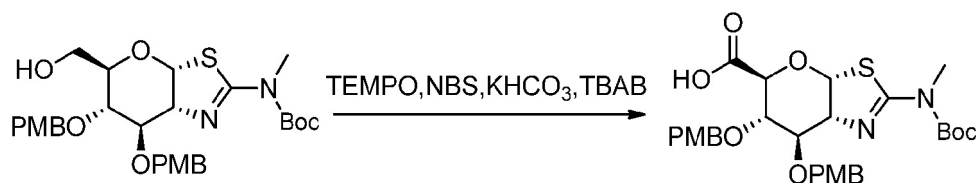
Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, гасили холодной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5×200 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта в виде желтой жидкости (21 г, 68%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 689,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,37 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,10-6,12 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,60-4,74 (м, 4H), 4,20-4,47 (м, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,33-3,37 (м, 2H), 1,56 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).



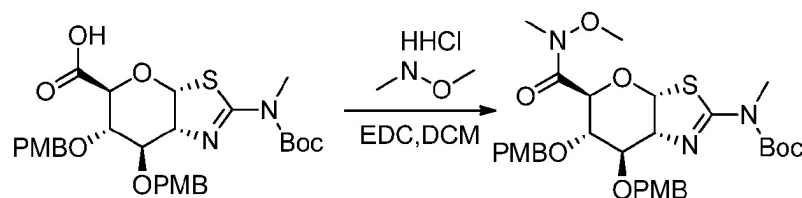
трет-Бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (1,54 г, 2,24 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали при помощи TBAF (1,17 г, 4,5 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли насыщенным соевым раствором (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После удаления растворителей остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,8 г, 62%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 575,2. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7,33-7,36 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,20-7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,08-6,10 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,27-4,71 (м, 6H), 3,82 (с, 6H), 3,48-3,70 (м, 4H), 3,33 (с, 3H), 1,76-1,80 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(трет-Бутоксикарбонил(метил)амино)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбоновая кислота:

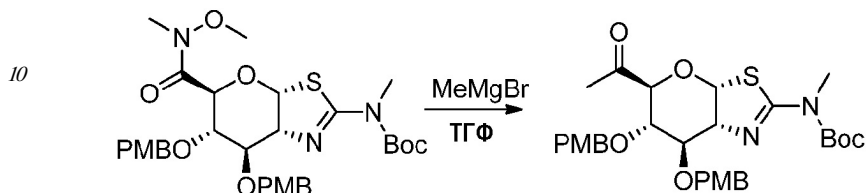
Смесь трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(гидроксиметил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (1 г, 1,74 ммоль), K₂CO₃ (780 мг, 7,8 ммоль), TBAF (28 мг, 0,09 ммоль) и TEMPO (14 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и H₂O (6 мл) обрабатывали при помощи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



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

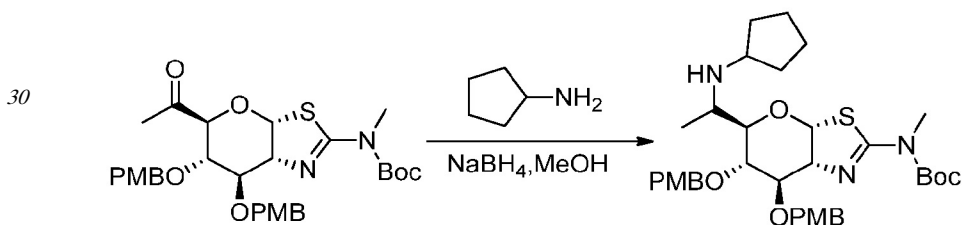
Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбоновой кислоты (600 мг, 1 ммоль), гидрохлорида N-метоксиметанамина (198 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (0,7 мл) в дихлорметане (30 мл) обрабатывали при помощи EDC (392 мг, 2 ммоль) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенный органический слой

сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10%-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (550 мг, 85%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 632,1; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29-7,21 (м, 4H), 6,91-6,83 (м, 4H), 6,08 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,61-4,48 (м, 4H), 4,31-4,30 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 2H), 4,19-4,17 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).



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

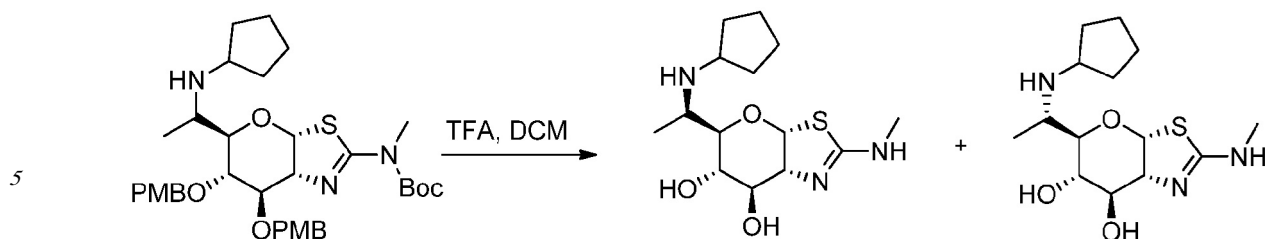
Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(метокси(метил)карбамоил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (631 мг, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали при помощи метилмагнийбромид (0,6 мл, 1,2 ммоль, 2М в ТГФ) в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого сиропа (410 мг, 70%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 587,0; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,23 (м, 4H), 6,94-6,87 (м, 4H), 6,21 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,63-4,51 (м, 4H), 4,33-4,31 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 2H), 4,21-4,18 (м, 1H), 3,84 (с, 6H), 3,30 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).



35 трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-(циклопентиламино)этил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-ацетил-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (117 мг, 0,2 ммоль) и циклопентанамина (145 мг, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при 50°C, с последующим добавлением $NaBH_4$ (19 мг, 0,5 ммоль). По прошествии еще 2 часов реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого сиропа, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 656,0.

45



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(циклопентиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-(циклопентиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

Полученный неочищенный трет-бутил (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-(циклопентиламино)этил)-6,7-бис(4-метоксибензилокси)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил (метил)карбамат в дихлорметане (10 мл) обрабатывали при помощи TFA (1 мл) в течение 15 ночи при комнатной температуре. Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали концентрированным NH_4OH (2 мл).

После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% метанола в дихлорметане, с получением смеси указанных выше двух соединений. Разделение при помощи 20 препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий [(Agilent 1200 prep ВЭЖХ): Колонка, SunFire Prep C18, 19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза, Вода с 0,03% NH_4OH и CH_3CN (10% CH_3CN до 45% в 10 мин); Детектор, УФ 220 нм] давало (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(циклопентиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (5,7 мг, 5%, более быстро

25 элюирующий изомер); (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,56 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,67-3,53 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,00 (с, 2H), 1,66-1,51 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H) и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-(циклопентиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого 30 твердого вещества (10,4 мг, 10%); (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,0; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,48 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,38-4,34 (м, 1H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,75-3,49 (м, 4H), 2,94-2,92 (м, 3H), 1,99-1,98 (м, 2H), 1,65-1,42 (м, 6H), 1,32 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Примеры 14 и 15

35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-амино-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

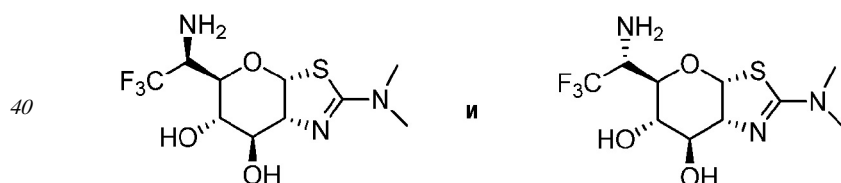
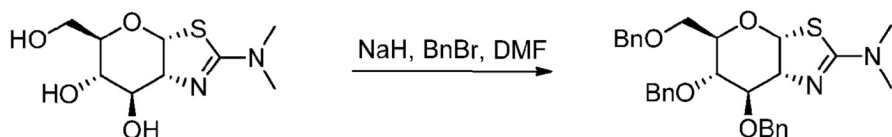
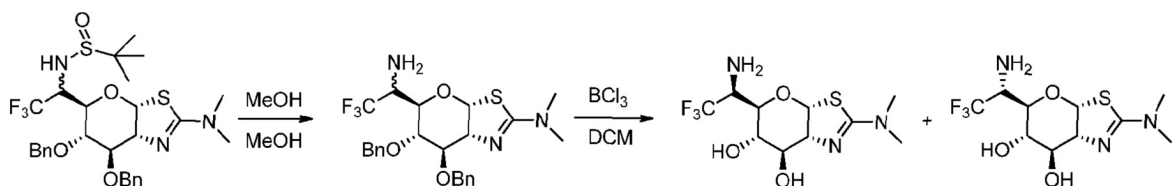
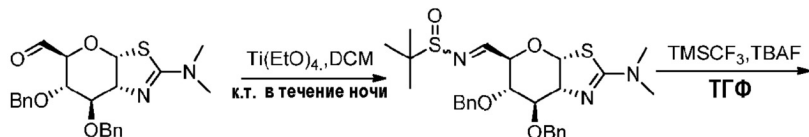
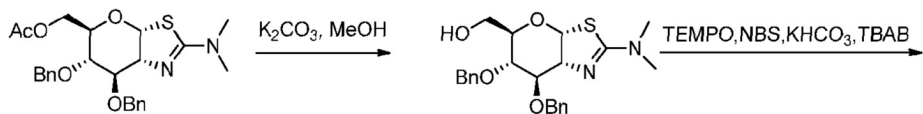
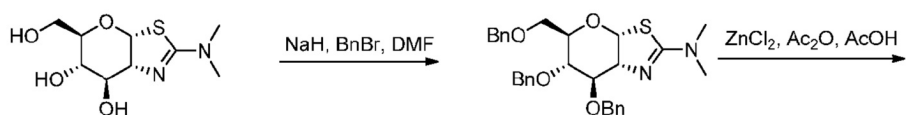


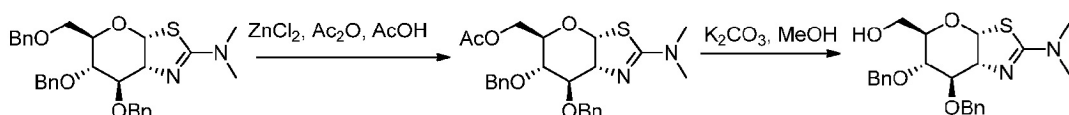
Схема X



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-N,N-диметил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-2-амин:

Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-6,7-диола (100 г, 0,4 моль) в DMF (600 мл) обрабатывали при помощи NaH (110 г, 3,2 моль, 70% дисперсия в минеральном масле) при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением BnBr (410 г, 2,4 моль) по каплям. После выдерживания еще в течение 2 часов при комнатной температуре смесь медленно выливали в ледяную воду (1,5 кг) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл).

Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (3×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 10%-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (166 г, 80%) в виде желтого масла; (ES, m/z) [M+H]⁺ 519,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,48 (м, 15H), 6,40 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,54-4,86 (м, 6H), 4,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,17-4,18 (м, 1H), 3,60-3,79 (м, 4H), 3,12 (с, 6H).

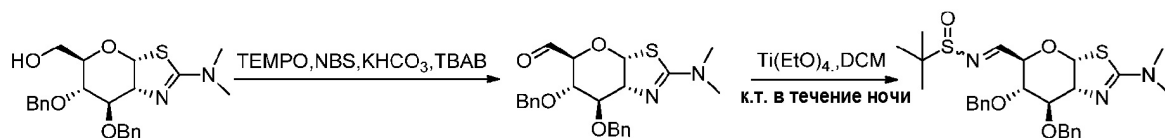


((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-5-ил)метанол:

К раствору (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-5-(бензилоксиметил)-N,N-диметил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-д]тиазол-2-амин (166 г, 0,3 моль) в Ac₂O (1 л) и

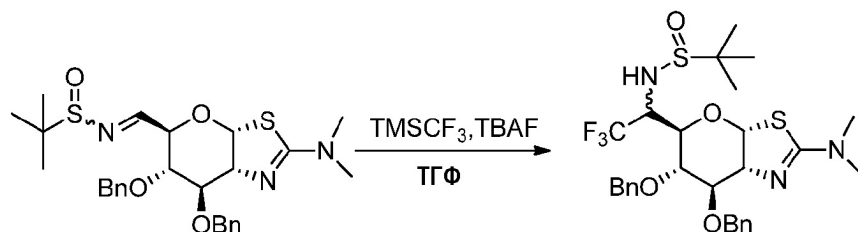
АсОН (100 мл) добавляли безводный ZnCl_2 (353 г, 2,6 моль) при 0°C . После выдерживания еще в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь медленно выливали в ледяную H_2O (1,5 кг) и экстрагировали дихлорметаном (3×500 мл).

Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (3×200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования летучие вещества отгоняли а высоким вакууме с получением неочищенного ацетата (160 г, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,0) в виде коричневого масла. Раствор полученного неочищенного ацетата в метаноле (1 л) обрабатывали при помощи K_2CO_3 (18 г, 0,13 моль) при 30°C в течение 8 часов, после фильтрования растворитель отгоняли в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с использованием 20%-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (108 г, 79% 2 стадия) в виде желтого сиропа; (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,43 (м, 10H), 6,29 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,54-4,81 (м, 4H), 4,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,17-4,18 (м, 1H), 3,57-3,79 (м, 4H), 3,02 (с, 6H).



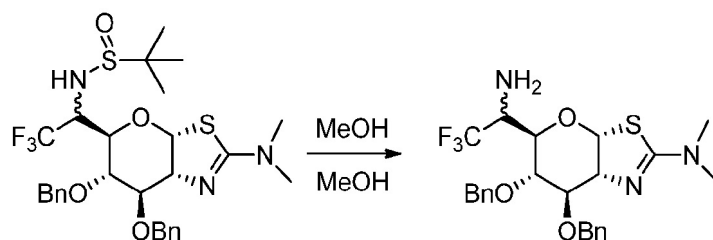
N-(((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид:

К интенсивно перемешиваемой смеси ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)метанола (1,5 г, 3,5 ммоль), TEMPO (24 мг, 0,15 ммоль), K_2CO_3 (1,4 г, 13,8 ммоль) и TBAB (50 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и H_2O (20 мл) добавляли NBS (654 мг, 3,7 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили при помощи Na_2SO_3 (500 мг, 4,0 ммоль) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного альдегида, который обрабатывали при помощи 2-метилпропан-2-сульфинамида (450 мг, 3,6 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,5 г, 6,6 ммоль) в дихлорметане (50 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре полученный раствор концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта в виде желтого масла (1,16 г, 63%, E/Z=1:1, определено методом ^1H ЯМР). (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,09-8,07 (м, 1H), 7,55-7,21 (м, 10H), 6,23-6,21 (м, 1H), 4,79-4,61 (м, 4H), 4,55-4,23 (м, 3H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,03 (с, 6H), 1,19 (с, 9H).



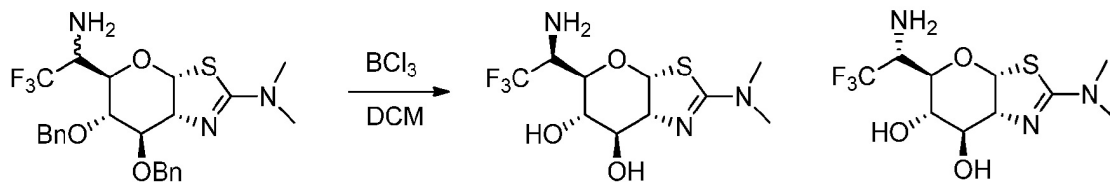
N-((1-(((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид:

Смесь TBAF (173 мг, 0,7 ммоль) и 4А молекулярных сит (500 мг) в ТГФ (50 мл) перемешивали в течение 30 минут при -20°C , с последующим добавлением раствора N-(((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (700 мг, 1,3 ммоль) и TMSCF_3 (939 мг, 6,6 ммоль) в ТГФ (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, гасили водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20%-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 38%, два изомера, 1:1 по данным ^1H ЯМР) в виде желтого масла. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 600,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,55 (м, 10H), 6,25-6,27 (м, 1H), 4,58-4,82 (м, 4H), 4,30-4,34 (м, 3H), 3,89-3,98 (м, 2H), 3,03 (с, 6H), 1,18 (с, 9H).



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-6,7-бис(бензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин:

К раствору N-(1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (300 мг, 0,5 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли ацетилхлорид (5 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученный раствор выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого сиропа (210 мг, 85%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,55-7,21 (м, 10H), 6,28-6,26 (м, 1H), 4,79-4,53 (м, 4H), 4,34-4,31 (м, 3H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,02 (с, 6H).



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

Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-6,7-бис(бензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (280 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали при помощи BCl_3 (2 мл, 2 ммоль, 1M в дихлорметане) в течение 30 минут при 0°C . Реакцию гасили метанолом (5 мл). Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (5 мл) и

нейтрализовали концентрированным NH_4OH (2 мл). После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% метанола в дихлорметане, с получением смеси указанных выше двух соединений. Разделение при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий (Agilent 1200 prep ВЭЖХ): колонка, X-Bridge C18; подвижная фаза, 50 ммоль/л NH_4HCO_3 в воде с 0,05% NH_4OH и CH_3CN (15% до 28% в течение 7 минут); Детектор, 220 нм) давало (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-амино-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (50,7 мг, 28%, более быстро элюирующий изомер); (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,9; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,23 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,97 (т, J=4,5 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=4,5 Гц, 4,2 Гц, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,55-3,60 (м, 1H), 2,93 (с, 6H) и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (56,5 мг, 32%, более медленно элюирующий изомер); (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,9; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 6,24 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 2,88 (с, 6H).

Примеры 16 и 17

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

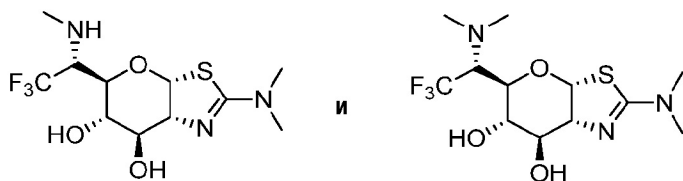
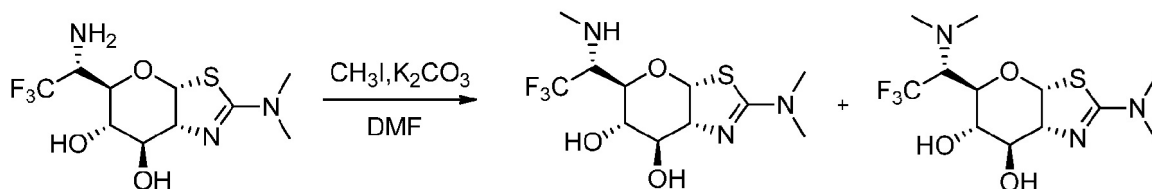


Схема XI



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

Смесь (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (50 мг, 0,16 ммоль) и карбоната калия (125 мг, 0,9 ммоль) в DMF (6 мл) обрабатывали при помощи CH_3I (258 мг, 1,8 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили диметиламином (2 мл, 4 ммоль, 2М в ТГФ). Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (50 мл) и фильтровали через короткую колонку с силикагелем с получением смеси указанных выше двух соединений. Разделение при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий: (Agilent 1200 Prep-ВЭЖХ): колонка, X-Bridge Prep C18, 19*150 мм; подвижная фаза, вода и CH_3CN

(15%-45% в течение 10 минут); Детектор, УФ 200 нм) давало (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (10,2 мг, 20%). (ES, m/z) $[M+H]^+$ 330,0; 1H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,26 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 2,44 (с, 3H) и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (15,9 мг, 29%). (ES, m/z) $[M+H]^+$ 344,0; 1H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,22 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 2H), 3,52-3,41 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,42 (с, 6H).

Примеры 18 и 19

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

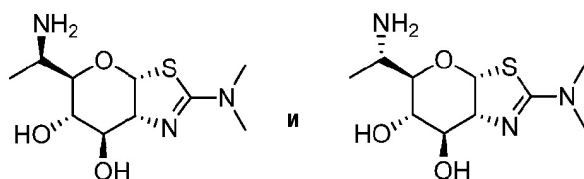
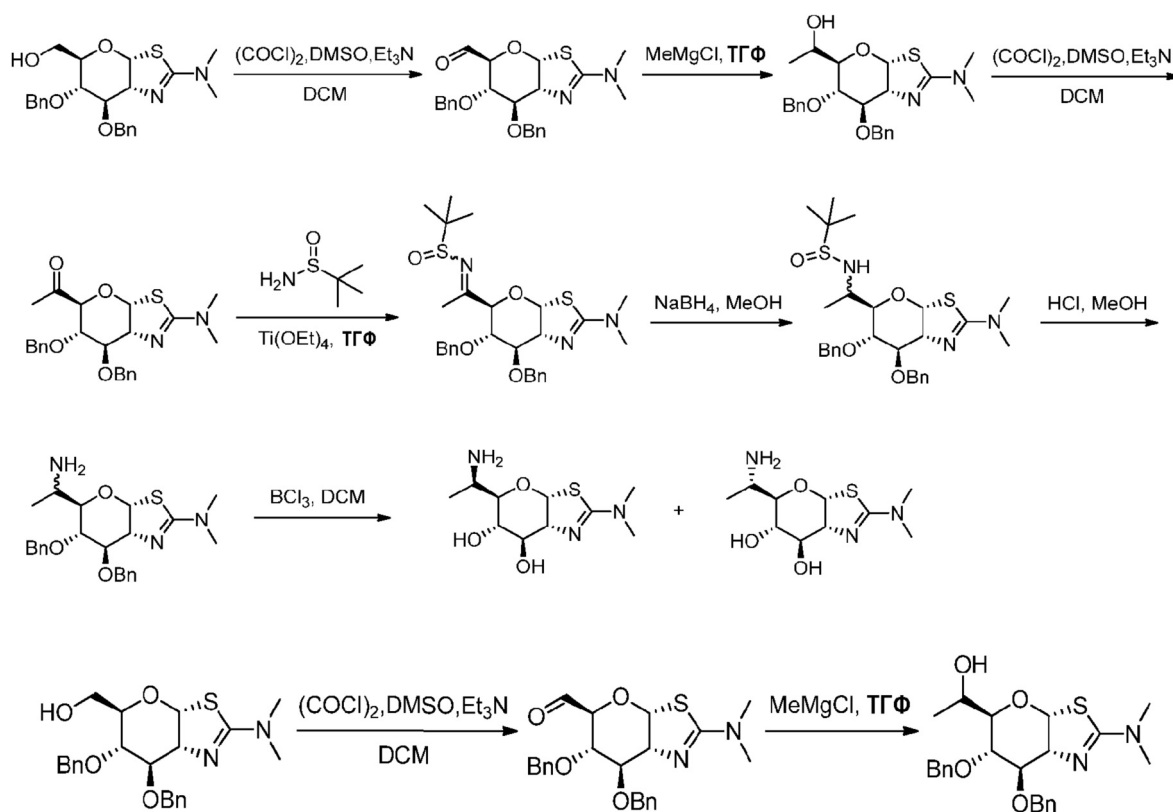
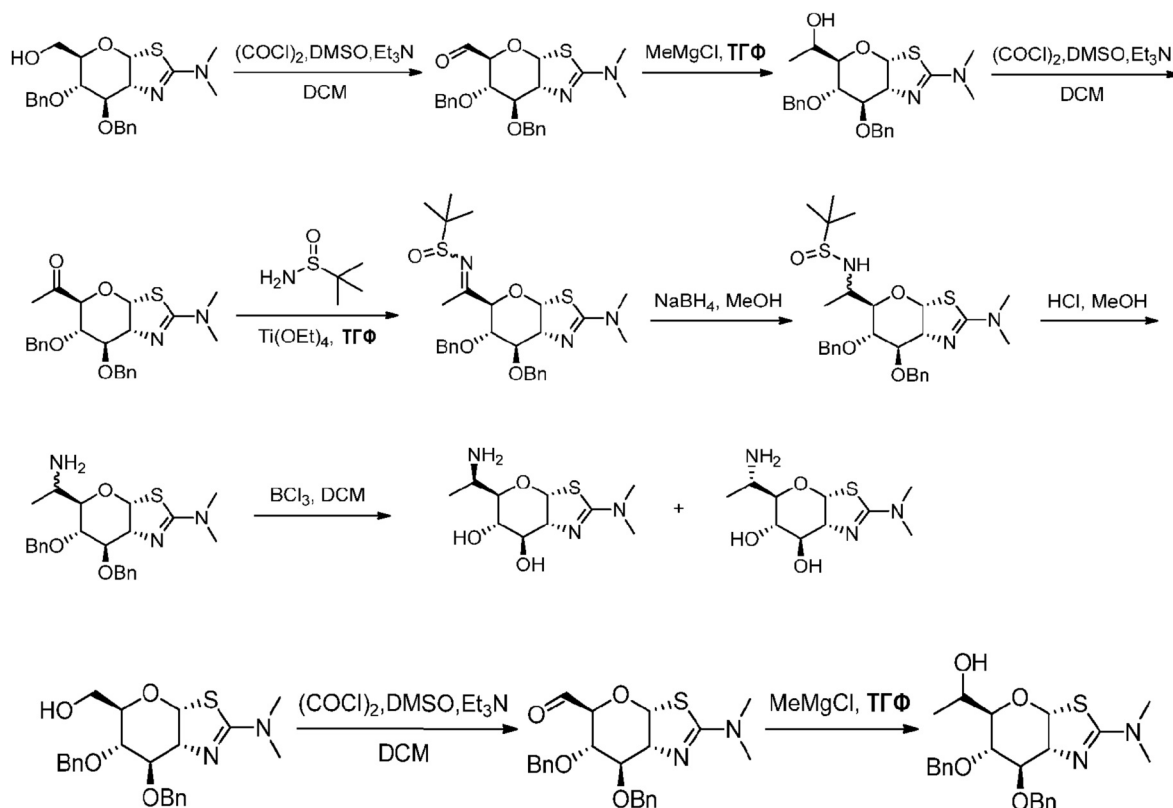


Схема XII





(S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол:

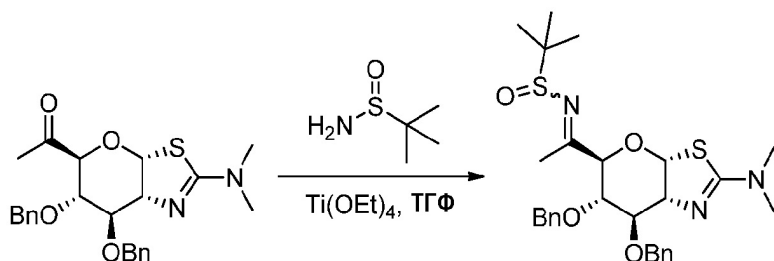
Раствор DMSO (51,1 г, 0,66 моль) в безводном дихлорметане (800 мл) обрабатывали при помощи оксалилдихлорида (61,7 г, 0,49 моль) при -78°C в течение 1 часа, с последующим добавлением ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)метанола (35 г, 82 ммоль) в безводном дихлорметане (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при -30°C , с последующим добавлением триэтиламина (99,2 г, 0,98 моль) при -78°C . Через 1 час при -30°C реакцию гасили при помощи H_2O (800 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного альдегида, который обрабатывали раствором метилмагнийхлорида (68 мл, 204 ммоль, 3М в ТГФ) в ТГФ (600 мл) при 0°C . Через 5 часов при 20°C реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (19,6 г, 54%, два изомера, отношение 1:4 по данным ^1H -ЯМР) в виде светло-желтого сиропа. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,30 (м, 10H), 6,35-6,32 (м, 1H), 4,80-4,65 (м, 4H), 4,42-4,15 (м, 2H), 3,89-3,77 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,00 (с, 6H), 1,26-1,20 (м, 3H).



1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанол:

Раствор DMSO (25,4 г, 325 ммоль) в безводном дихлорметане (400 мл) обрабатывали при помощи оксалилдихлорида (30,8 г, 244 ммоль) при -78°C в течение 1 часа, с последующим добавлением (S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (18 г, 40 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при -50°C и затем обрабатывали триэтиламино (49,3 г, 488 ммоль) при -78°C . Через 1 час при -30°C реакцию гасили при помощи H_2O (500 мл) и

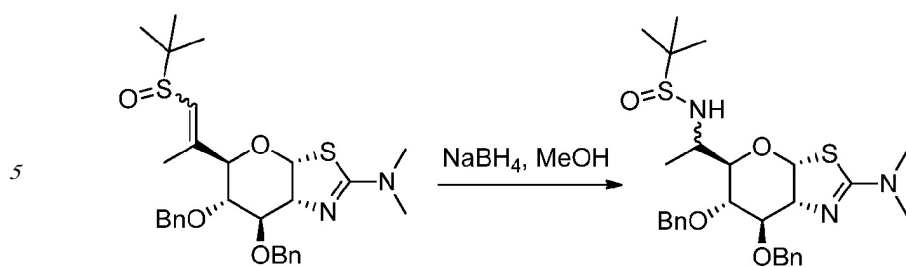
экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (11,3 г, 63%) в виде светло-желтого сиропа. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,31 (м, 10H), 6,29 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,81-4,55 (м, 4H), 4,35-4,17 (м, 2H), 4,18-3,99 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).



N-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этилiden-2-метилпропан-2-сульфинамид:

К раствору 1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-ил)этанола (1,4 г, 3,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,8 г, 7,9 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (760 мг, 6,3 ммоль).

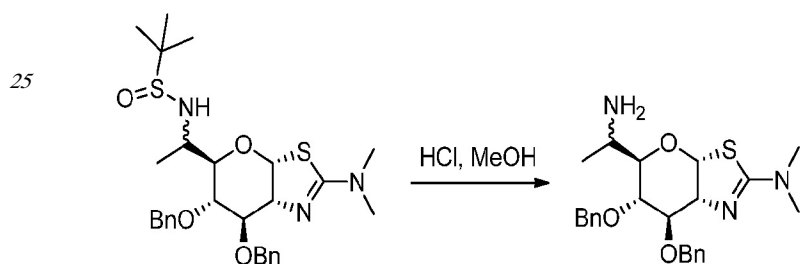
После перемешивания в течение 12 часов при 60°C реакцию гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 3%-10% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 64%, E/Z=1:1, определено методом ^1H ЯМР) в виде светло-желтого сиропа. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 544,0; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,29 (м, 10H), 6,39-6,28 (м, 1H), 4,80-4,58 (м, 4H), 4,55-4,19 (м, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,35-2,33 (м, 3H), 1,36-1,30 (м, 9H).



N-(1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид:

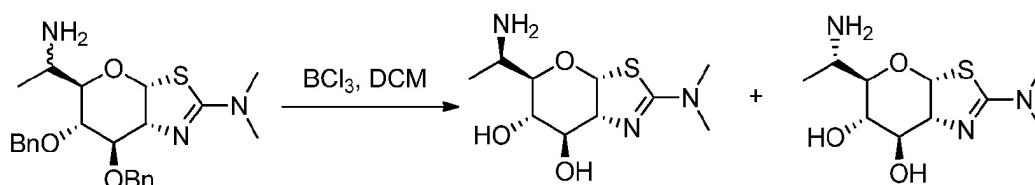
К раствору N-(1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 1,7 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли NaBH₄ (129 мг, 3,4 ммоль). По прошествии еще 1 часа при 25°C реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-15% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (785 мг, 87%, два изомера, отношение составило 2:3 по данным ¹H-ЯМР) в виде светло-желтого сиропа. (ES, *m/z*) [M+H]⁺

546,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,29 (м, 10H), 6,32-6,27 (м, 1H), 4,77-4,61 (м, 4H), 4,42-4,18 (м, 2H), 3,83-3,73 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,39-1,30 (м, 9H), 1,17-1,15 (м, 3H).



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-аминоэтил)-6,7-бис(бензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-2-амин:

Раствор N-(1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-бис(бензилокси)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (685 мг, 1,3 ммоль) в метаноле барботировали газообразным хлористым водородом в течение 10 минут при 0°C. По прошествии еще 2 часов при комнатной температуре летучие вещества отгоняли с получением остатка, который растворяли в метаноле (10 мл) и нейтрализовали концентрированным NH₄OH (3 мл). После концентрирования в вакууме остаток очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20%-50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (416 мг, 75%, два изомера, отношение 2:3 по данным ¹H-ЯМР) в виде светло-желтого сиропа. (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 442,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,31 (м, 10H), 6,33-6,30 (м, 1H), 4,81-4,62 (м, 4H), 4,58-4,26 (м, 2H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,47-3,45 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,15 (д, J=5,7 Гц, 1,2H), 0,99 (д, J=5,7 Гц, 1,8H).



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

Раствор (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-аминоэтил)-6,7-бис(бензилокси)-N,N-диметил-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-2-амин (350 мг, 0,8 ммоль) в дихлорметане (30 мл) обрабатывали при помощи BCl₃ в дихлорметане (8 мл, 8 ммоль, 1М в дихлорметане)

в течение 2 часов при -78°C. Реакцию гасили метанолом (30 мл). Удаление летучих веществ давало остаток, который растворяли в метаноле (10 мл) и нейтрализовали концентрированным NH₄OH (4 мл). После концентрирования при пониженном давлении

неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-20% метанола в дихлорметане, с получением смеси указанных выше двух соединений.

Разделение при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий (Agilent Prep 1200 Detecl): колонка, SunFire Prep C18; подвижная фаза, вода с 0,05%

аммиака и CH₃CN (10% до 30% в течение 10 минут); Детектор, 220 нм) давало

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-аминоэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества: (31,9 мг, 15%, более быстро элюирующий изомер); (ES, m/z): [M+H]⁺ 262,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,19

(д, J=6,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,02-4,05 (м, 1H), 3,58-3,62 (м, 1H), 3,21-3,25 (м, 1H), 3,03-3,19 (м, 1H), 2,99 (с, 6H), 1,09 (д, J=6,6 Гц, 3H) и (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-аминоэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол в виде белого твердого вещества (49,3 мг, 24%, более медленно элюирующий изомер);

(ES, m/z): [M+H]⁺ 262,0; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,25 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,13 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,92-4,08 (м, 1H), 3,55-3,61 (м, 2H), 3,37-3,42 (м, 1H), 2,99 (с, 6H), 1,11 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 20

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-(аллилокси)бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

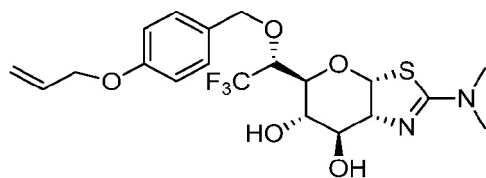
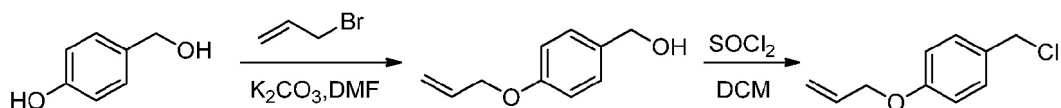
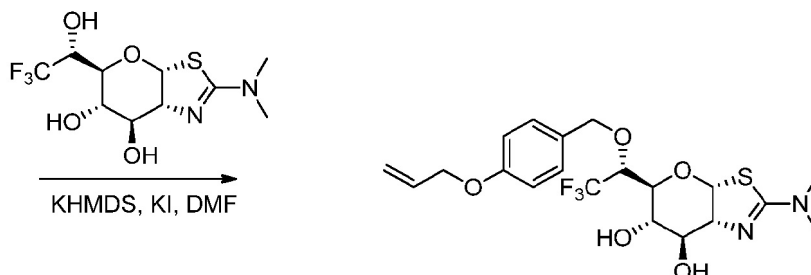


Схема XIII

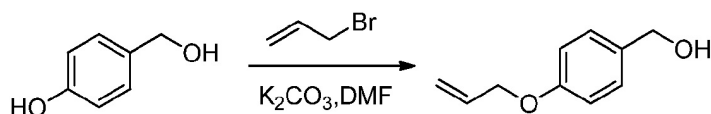


5

10



15



(4-(аллилокси)фенил)метанол:

20

25

К раствору 4-(гидроксиметил)фенола (5 г, 40 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли карбонат калия (7,5 г, 54 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (5 г, 41 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C, затем гасили путем добавления воды (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 5%-10% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (4,5 г, 68%). (ES, m/z) [M+H]⁺: 165,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,29 (д, J=4,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=4,8 Гц, 2H), 6,13-6,05 (м, 1H), 5,44-5,37 (м, 1H), 5,27-5,22 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,49-4,46 (м, 2H).

30



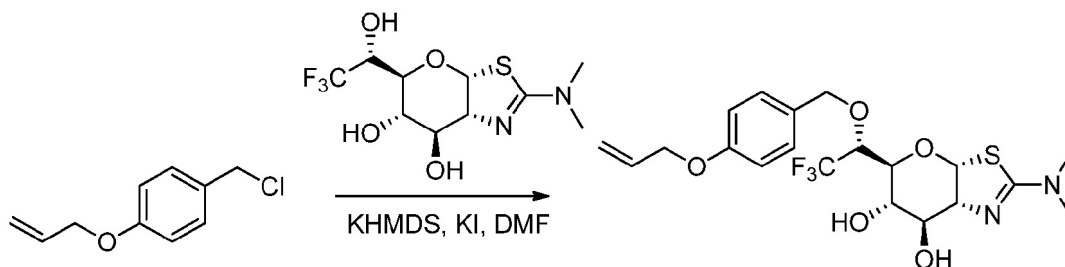
1-(аллилокси)-4-(хлорметил)бензол:

35

40

Раствор (4-(аллилокси)фенил)метанола (4 г, 24 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали при помощи SOCl₂ (6 г, 50 ммоль) в течение 30 минут при комнатной температуре. Летучие вещества отгоняли с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1%-5% этилацетата в петролейном эфире, с получением 2 в виде светло-желтого масла (2 г, 45%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J=4,8 Гц, 2H), 6,91 (д, J=4,8 Гц, 2H), 6,14-6,02 (м, 1H), 5,48-5,41 (м, 1H), 5,35-5,30 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,56-4,54 (м, 2H).

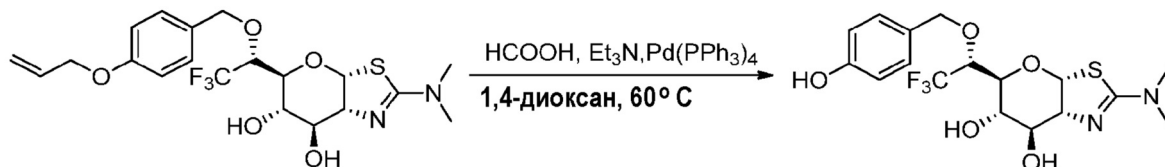
45



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-(аллилокси)бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

Раствор (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (100 мг, 0,3 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали 1n раствором KHMDS (0,33 мл, 0,33 ммоль) в ТГФ при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением 1-(аллилокси)-4-(хлорметил)бензола (144 мг, 0,79 ммоль) и KI (26,6 мг, 0,16 ммоль). По прошествии еще 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили путем добавления воды (1 мл) и концентрировали. Неочищенный остаток фильтровали через короткую колонку с силикагелем и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий: [(Agilent 1200 Prep-ВЭЖХ): Колонка, X-Bridge Prep C18, 19*150 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% NH₄H₂O и CH₃CN (30%-60% в течение 8 мин); Детектор, УФ 200 нм] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 33%). (ES, m/z) [M+H]⁺: 463,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (д, J=6,6 Гц, 2H), 6,92 (д, J=6,6 Гц, 2H), 6,37 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,15-6,02 (м, 1H), 5,48-5,40 (м, 1H), 5,33-5,29 (м, 1H), 4,90-4,86 (м, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 4,57-4,55 (м, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 4,08-4,06 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,79-3,77 (м, 1H), 3,16 (с, 6H).

Пример 21



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-гидроксибензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

К раствору (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-(аллилокси)бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (300 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли HCOOH (35,8 мг, 0,78 ммоль), триэтиламин (163 мг, 1,6 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (75 мг, 0,06 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После выдерживания в течение 20 минут при 60°C добавляли дополнительное количество HCOOH (358 мг, 7,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали еще в течение 1 часа при 60°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества отгоняли с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 1%-3% метанола в дихлорметане, с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-гидроксибензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола в виде белого твердого вещества (100 мг, 36%). (ES, m/z) [M+H]⁺: 423,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,28 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,76 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,63 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,02 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,86-3,82 (м, 2H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,00 (с, 6H).

Соединения, представленные в таблице 1, получали способами, по существу аналогичными тем, которые описаны выше.

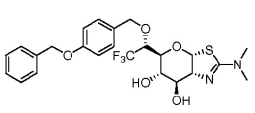
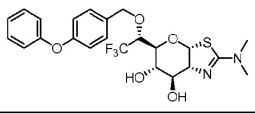
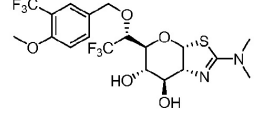
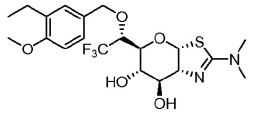
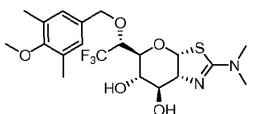
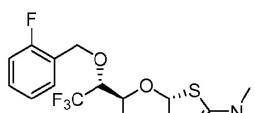
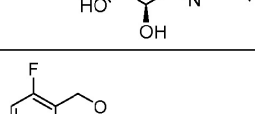
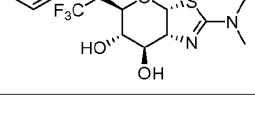
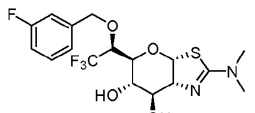
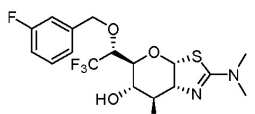
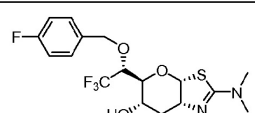
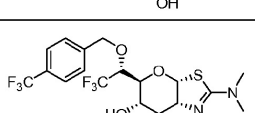
Таблица 1

Пример	Структура	Название	MH+
--------	-----------	----------	-----

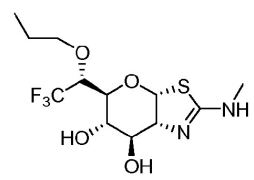
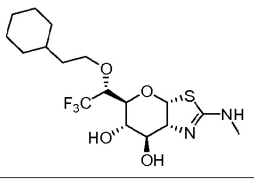
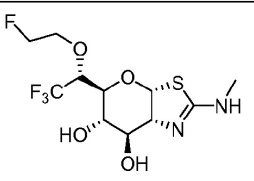
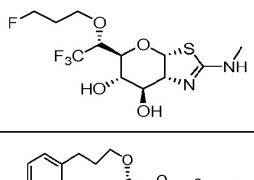
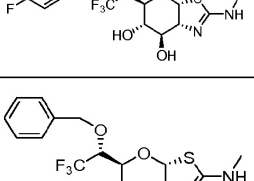
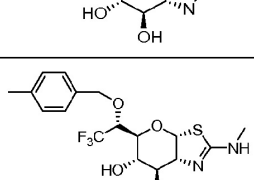
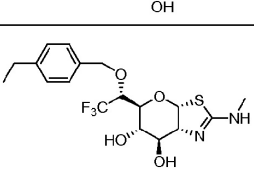
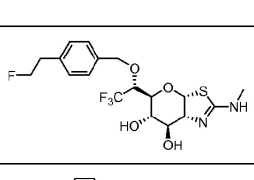
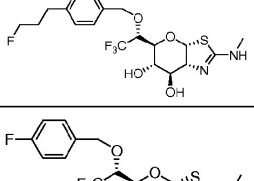
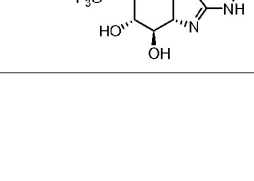

5	22		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-этоксифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	345,0
10	23		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-этоксифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	345,0
15	24		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-пропоксиэтил)-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	359,0
20	25		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-пропоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	359,0
25	26		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-бутоксифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	373,0
30	27		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пентилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	387,0
35	28		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторэтоксифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	363,0
40	29		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпропокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	377,0
45	30		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторбутоксифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	391,0
	31		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(5-фторпентилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	405,0
	32		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(5-фторпентилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	405,0

33		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолиноэтокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	430,0
34		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(2-циклогексилэтокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	427,0
35		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(циклогексилметокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	413,0
36		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(4-фторфенил)пропокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	453,0
37		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(3-(4-фторфенил)пропокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	453,0
38		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-(бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	407,0
39		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	407,0
40		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метилбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	421,0
41		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-(4-этилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	435,0
42		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-илметокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	408,0
43		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-винилбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	433,0
44		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(бифенил-4-илметокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	483,0

45		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-бензилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	497,0
46		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(2,3-дифторбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	443,0
47		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-((S)-1-фенилэтокс)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (менее полярный эпимер на ТСХ)	421,0
48		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-((R)-1-фенилэтокс)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более полярный эпимер на ТСХ)	421,0
49		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(2-метоксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	437,0
50		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-метоксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	437,0
51		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-метоксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	437,0
52		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	437,0
53		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	437,0
54		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	451,0
55		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(2-фторэтокс)бензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	469,0

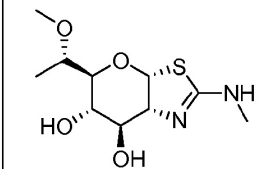
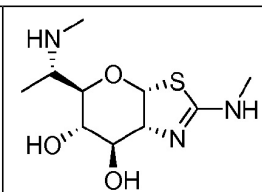
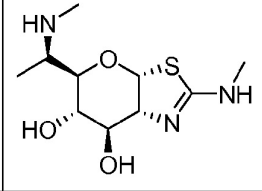
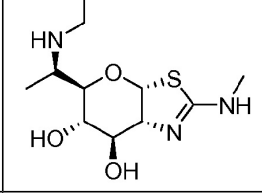
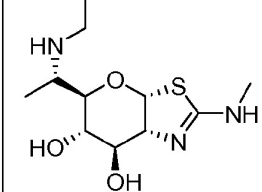
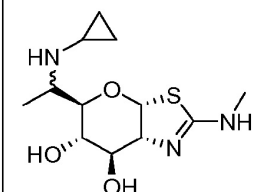
	56		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-(бензилокси)бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	513,0
5	57		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-феноксисбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	499,0
10	58		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	505,0
	59		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-(3-этил-4-метоксибензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	465,0
15	60		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3,5-диметилбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	465,0
20	61		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	425,0
25	62		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	425,0
30	63		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	425,0
	64		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	425,0
35	65		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-этоксис-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	425,0
40	66		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	475,0
45	67		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	475,0

5	68		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	475,0
10	69		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(фторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	439,0
10	70		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(2-фторэтил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	453,0
15	71		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(3-фторпропил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	467,0
20	72		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-метоксизэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	345,0
20	73		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этил(метил)амино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксизэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	345,0
25	74		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-метоксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более быстро элюирующий изомер по данным ВЭЖХ)	345,0
30	75		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1,1,1-трифтор-2-метоксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более медленно элюирующий изомер по данным ВЭЖХ)	345,0
35	76		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2-(бензилокси)-1,1,1-трифтор-4-фенилбутан-2-ил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	511,0
40	77		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-метоксизэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	317,0
45	78		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-этокси-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	331,0

5	79		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((R)-2,2,2-трифтор-1-пропокси-этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	345,0
10	80		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(2-циклогексилэтокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-((метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	413,0
15	81		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторэтокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	349,0
20	82		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпропокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	363,0
25	83		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(4-фторфенил)пропокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	439,0
30	84		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-((метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	393,0
35	85		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метилбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	407,0
40	86		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-этилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-((метиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	421,0
45	87		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(2-фторэтил)бензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	439,0
	88		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(3-фторпропил)бензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	453,0
	89		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	411,0

5	90		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	411,0
10	91		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	411,0
15	92		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(2,3-дифторбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	429,0
20	93		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	461,0
25	94		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	461,0
30	95		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-бензилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	483,0
35	96		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	437,0
	97		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	423,0
40	98		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	491,0
45	99		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-феноксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	485,0
	100		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(3-этил-4-метоксибензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	451,0

101		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3,5-диметилбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	451,0
102		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	408,0
103		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	438,0
104		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	408,0
105		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-илокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	394,0
106		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-феноксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	393,0
107		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-феноксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	393,0
108		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(бензилокси)этил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	353,0
109		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	383,0
110		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-метоксиэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	263,0

111		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-метоксизтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол	263,0
112		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-1-(метиламино)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более медленно элюирующий изомер)	261,9
113		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-1-(метиламино)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более быстро элюирующий изомер)	261,9
114		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(этиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более быстро элюирующий изомер)	276,0
115		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-(этиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более медленно элюирующий изомер)	276,0
116		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-(циклопропиламино)этил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более быстро элюирующий изомер: более медленно элюирующий изомер=2:1)	288,2

Пример 117

(1R,2R,6R,8S,9S)-N,11,11-триметил-8-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[(4-фторфенил)метокси]этил]-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0[2,6]]додец-3-ен-4-амин:

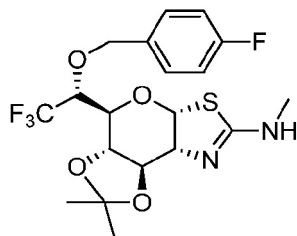
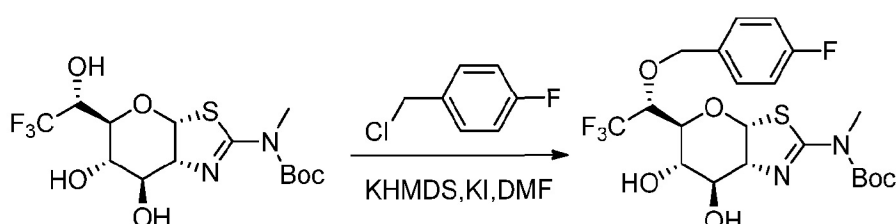
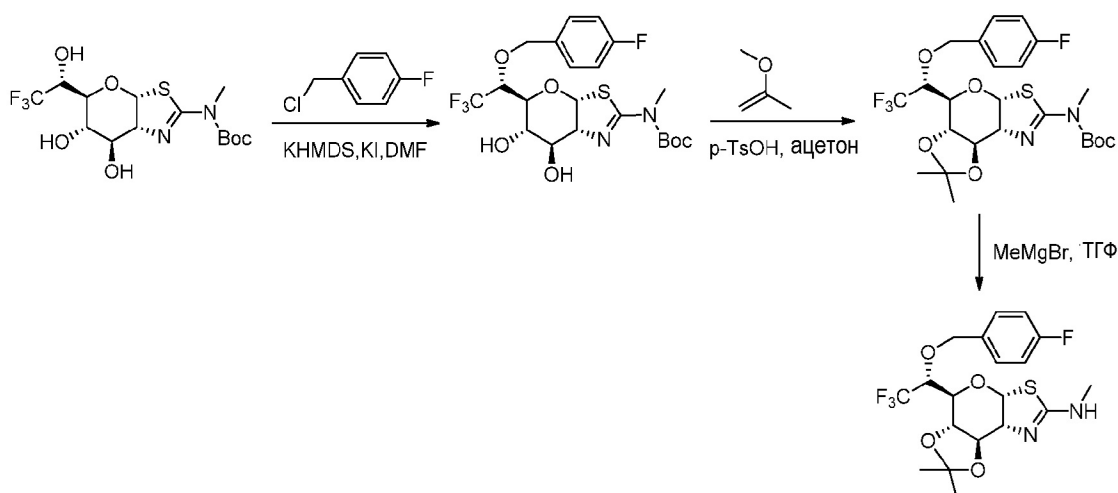
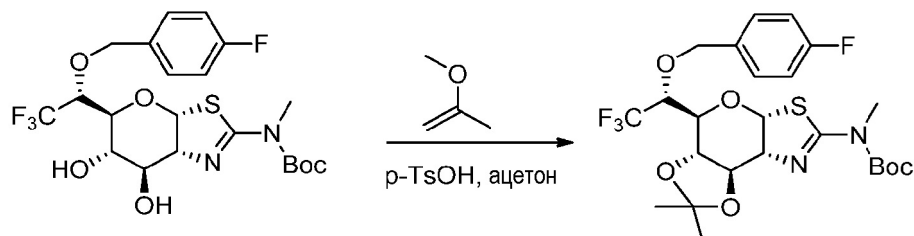


Схема XIV



трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-фторбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамат:

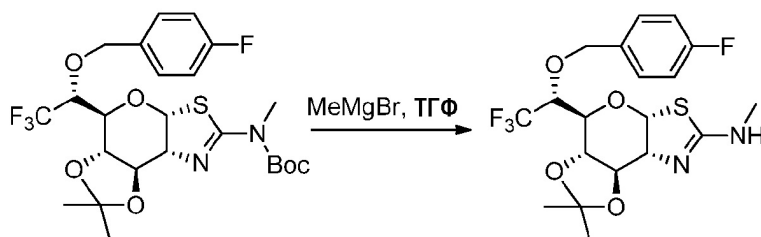
Раствор трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (350 мг, 0,87 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали 1н раствором KHMDS (1,3 мл, 1,30 ммоль) в ТГФ при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением 1-(хлорметил)-4-фторбензола (250 мг, 1,73 ммоль) и KI (73 мг, 0,44 ммоль). По прошествии еще 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили путем добавления воды (1 мл) и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 20%-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого сиропа (220 мг, 50%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 511,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,27 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,15 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,68-4,64 (м, 1H), 4,26-4,24 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).



трет-бутил N-[(1R,2R,6R,8S,9S)-11,11-диметил-8-[(1S)-2,2,2- трифтор-1-[(4-фторфенил) метокси]этил]-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0[2,6]]додец-3-ен-4-ил]-N-метилкарбамат:

К раствору трет-бутил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-фторбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил(метил)карбамата (70 мг, 0,14 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 2-метоксипроп-1-ен (198 мг, 2,75 ммоль) и p-TsOH (4,8 мг, 0,03 ммоль) при 25°C. После перемешивания в течение 1

часа при этой температуре реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем, элюировали при помощи 8%-10% этилацетата в петролейном эфире, с получением продукта в виде желтого сиропа (40 мг, 53%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 551,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,26 (м, 2H), 7,17-7,05 (м, 2H), 5,98 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,93 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,62 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,51 (с, 9H), 1,44 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).



(1R,2R,6R,8S,9S)-N,11,11-триметил-8-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[(4-фторфенил)метокси]этил]-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0[2,6]]додец-3-ен-4-амин:

Раствор трет-бутил N-[(1R,2R,6R,8S,9S)-11,11-диметил-8-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[(4-фторфенил)метокси]этил]-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло[7.3.0.0[2,6]]додец-3-ен-4-ил]-N-метилкарбамата (120 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (20 мл) обрабатывали 1н раствором бромметилмагния (1,5 мл, 1,5 ммоль) в ТГФ в течение 1 часа при 25°C. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий [(Agilent 1200 prep ВЭЖХ); Колонка: Sun Fire Prep C18,19*50 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода с 0,03% NH₄OH и CH₃CN (10% CH₃CN до 45% в течение 10 мин); Детектор: УФ 220 нм]

с получением продукта в виде белого твердого вещества (52 мг, 53%). (ES, m/z) [M+H]⁺ 451,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,31 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,23 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,90 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,62 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 4,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 118

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-[¹¹C]метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

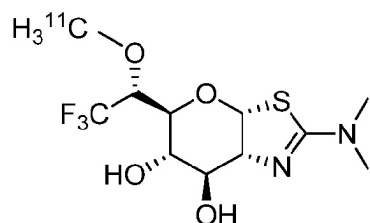
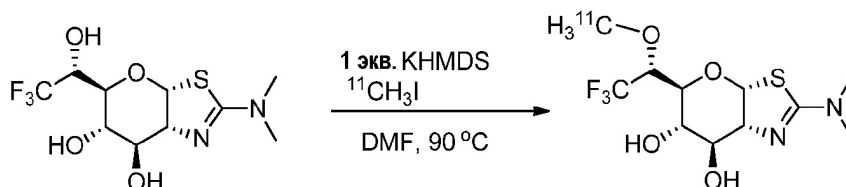


Схема XV



Стадия 1: Синтез [^{11}C]иодметана. [^{11}C]CO₂ получали с использованием Siemens RDS-111 циклотрона и [^{11}C]CO₂ преобразовывали в [^{11}C]MeI с использованием системы GE Medical Systems TRACERlab FCX.

Стадия 2: [^{11}C]MeI (со стадии 1, 297 мКи) захватывали в 0°C смесь (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (0,42 мг) в DMF (0,25 мл), содержащую 1 мкл KHMDS (1 М в ТГФ). Реакционную смесь переносили в 2-мл v-сосуд при 90°C, нагревали в течение 5 минут, разбавляли при помощи H₂O (0,8 мл) и инжестировали в систему ВЭЖХ (XBridge C18, 10×150 мм, Waters). Желаемый пик (время удерживания 12,1 мин) элюировали при помощи системы растворителей, состоящей из 20% А 80% В до 80% А 20% В с 20-мин линейным градиентом при 3 мл/мин (А=MeCN, В=0,1% гидроксида аммония) и собирали в нагретую круглодонную колбу на роторном испарителе. Раствор концентрировали и переносили в условиях вакуума в закрытый мембраной 5 мл v-сосуд. Круглодонную колбу промывали этанолом (0,1 мл) и солевым раствором (1-2 мл) и переносили в условиях вакуума в тот же v-сосуд, с получением 51 мКи (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-[^{11}C]метоксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола.

Пример 119

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-[^{11}C](4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

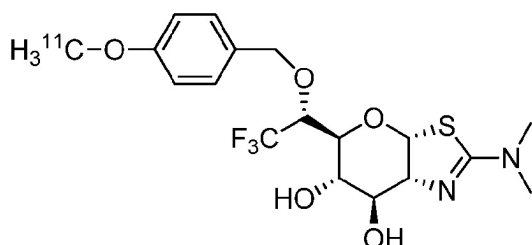
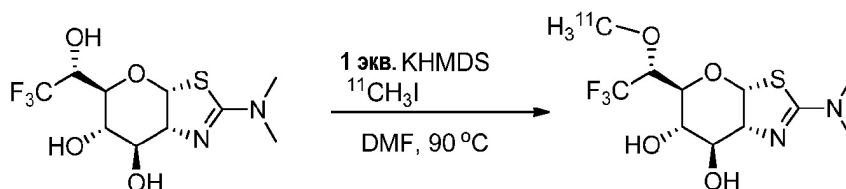


Схема XVI



[^{11}C]MeI (494 мКи) (синтезировали с использованием такой же процедуры, которая раскрыта в примере 118) захватывали в 0°C смесь (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (пример 21) в DMF (0,42 мг, 0,25 мл), содержащую 1,5 мкл ТВАОН (1 М в метаноле). Реакционную смесь переносили в 2-мл v-сосуд при 70°C, нагревали в течение 5 минут, разбавляли при помощи H₂O (0,8 мл) и инжестировали в систему ВЭЖХ (XBridge C18, 10×150 мм, Waters). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила

(CH₃CN) (А) и 0,1% гидроксида аммония (рН 10) (В). Использовали систему растворителей, начиная с 35% А и 65% В в течение 0-8 минут при 3 мл/мин и затем использовали градиентный способ. Использовали линейный градиент 35% А до 60% А в течение 6 минут, удерживание при 60% А в течение 10 минут, со временем эксперимента 25 минут при 3 мл/мин. Препаративную очистку отслеживали при 254 нм с использованием Amersham Bioscience (Piscataway, NJ) UV-M II детектора и Bioscan (Mississauga, Ontario, Canada) FlowCount детектора радиоактивности.

Желаемый пик (время удерживания 15,7 мин) собирали в нагретую круглодонную колбу на ротаторном испарителе. Раствор концентрировали и переносили в условиях вакуума в закрытый мембраной 5-мл v-сосуд. Круглодонную колбу промывали этанолом (0,1 мл) и солевым раствором (1-2 мл) и переносили в условиях вакуума в тот же v-сосуд, с получением 31,9 мКи (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-[¹¹C](4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола.

Пример 120

[¹¹C](3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-этокси-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол:

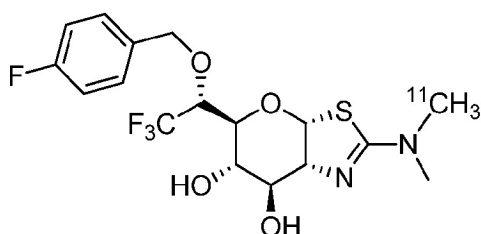
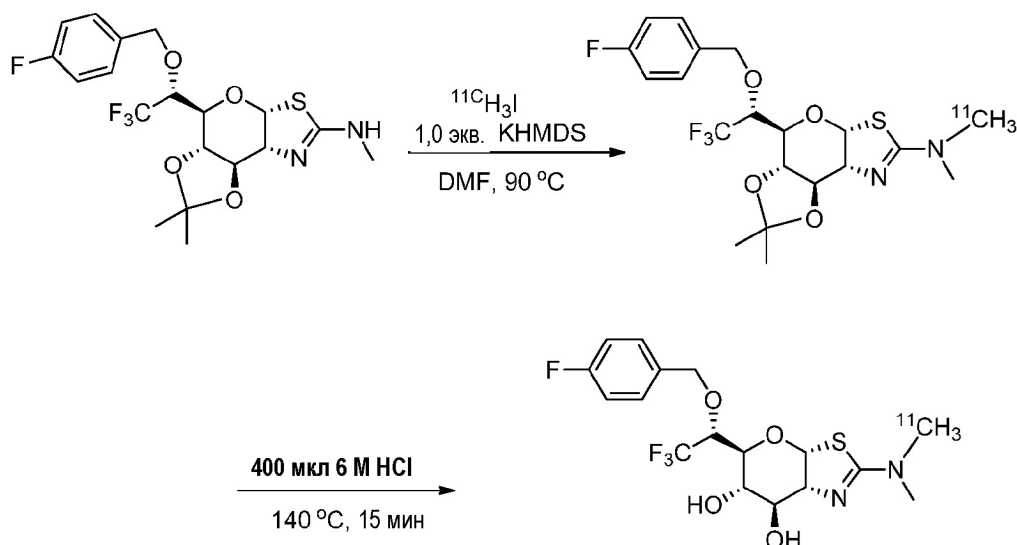


Схема XVII



[¹¹C]MeI (235 мКи) (синтезировали с использованием такой же процедуры, которая раскрыта в примере 118) захватывали в 0°C смесь (1R,2R,6R,8S,9S)-N,11,11-триметил-8-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[(4-фторфенил)метокси]этил]-7,10,12-триокса-5-тиа-3-азатрицикло [7.3.0.0[2,6]]додец-3-ен-4-амин в DMF (0,45 мг, 0,45 мл), содержащую 1 мкл KHMDS (1 М в ТГФ). Реакционную смесь переносили в 2-мл v-сосуд при 90°C, нагревали в течение 4 минут. Реакционной смеси давали остыть в течение 2 минут. К неочищенной реакционной смеси добавляли хлористый водород (400 мкл, 6М). Смесь нагревали при 140°C в течение 15 минут. После охлаждения в течение 5 минут смесь разбавляли водой (800 мкл) и загружали на Xbridge C-18 полупрепаративную ВЭЖХ колонку. Подвижная

фаза состояла из ацетонитрила (CH_3CN) (А) и 0,1% гидроксида аммония (рН 10) (В).
Использовали линейный градиент 30% А 70%В до 90%А 10% В в течение 15 минут при 3 мл/мин. Пик, соответствующий [^{13}C](3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-этоксид-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диолу, элюирующий при 10,6 минут, собирали и большую часть растворителя выпаривали и вещество переносили в стерильный сосуд для испытания на животных.

Биологическая активность

Анализ для определения K_i значений для ингибирования O-GlcNAc-дазной активности

Экспериментальная процедура для кинетических анализов

Ферментативные реакции осуществляли в реакции, содержащей 50 мМ NaH_2PO_4 , 100 мМ NaCl и 0,1% BSA (рН 7,0) с использованием 2 мМ 4-метилумбеллиферил N-ацетил- β -D-глюкозаминид дигидрата (Sigma M2133), растворенного в ddH_2O , в качестве субстрата. Количество очищенного человеческого O-GlcNAc-дазного фермента, используемое в реакции, составляло 0,7 нМ. Испытываемое соединение в разных концентрациях добавляли к ферменту до начала реакции. Реакцию осуществляли при комнатной температуре в 96-луночном планшете и инициировали путем добавления субстрата. Образование флуоресцентного продукта измеряли каждый 60 сек в течение 45 минут при помощи Tecan Infinite M200 планшет-ридера с возбуждением при 355 нм и детекцией эмиссии при 460 нм, с 4-метилумбеллифероном (Sigma M1381), используемым для получения стандартной кривой. Угол наклона кривой образования продукта определяли для каждой концентрации испытываемого соединения и наносили на график с использованием стандартных алгоритмов подгонки кривой для сигмоидальных кривых доза-ответ. Определяли значения для подгонки данных логистической кривой с четырьмя параметрами.

K_i значения определяли с использованием уравнения Cheng-Prusoff; значение K_m O-GlcNAc-дазы для субстрата было 0,2 мМ. Примеры 1-120 испытывали в описанном выше анализе, и они показали K_i значения для ингибирования O-GlcNAc-дазы в пределах 0,1 нМ - 10 мкМ. Репрезентативные данные анализа, описанного выше, представлены в таблице 2 (пример 117 представляет собой синтетическое промежуточное соединение и не обладает ингибиторной активностью в указанных выше пределах).

Анализ для определения клеточной активности для соединений, которые ингибируют O-GlcNAc-дазную активность

Ингибирование O-GlcNAc-дазы, которая удаляет O-GlcNAc из клеточных белков, приводит к повышению уровня O-GlcNAцилированного белка в клетках. Повышение уровня O-GlcNAцилированного белка можно измерить при помощи антитела, такого как RL-2, которое связывается с O-GlcNAцилированным белком. Количество взаимодействия O-GlcNAцилированного белка:RL2 антитела можно измерить с использованием процедур твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Можно использовать клеточные линии различных тканевых культур, экспрессирующие эндогенные уровни O-GlcNAc-дазы; примеры включают крысиные PC-12 и человеческие U-87 или SK-N-SH клетки. В этом анализе, PC-12 клетки крысы высевали в 96-луночные планшеты при приблизительно 10000 клеток/лунка. Испытываемые соединения растворяли в DMSO, либо 2 либо 10 мМ исходный раствор, и затем разбавляли DMSO и водой в двух-стадийном способе с использованием рабочей станции Tecan. Клетки обрабатывали разбавленными соединениями в течение 24 часов (5,4 мкл в 200 мкл объеме для 1 лунки) с достижением конечной концентрации ингибитора, желаемой для измерения зависящего от концентрации соединения ответа,

типично, десять стадий 3-кратного разведения, начиная с использования 10 мкМ для определения кривой концентрация-ответ. Для получения клеточного лизата, среду из обработанных соединением клеток удаляли, клетки промывали один раз фосфатно-буферным солевым раствором (PBS) и затем лизировали в течение 5 минут при 5 комнатной температуре в 50 мкл Phosphosafe реагента (Novagen Inc, Madison, WI) с ингибиторами протеазы и PMSF. Клеточный лизат собирали и переносили в новый планшет, затем либо наносили на аналитические планшеты непосредственно, либо замораживали при -80°C до использования в ELISA процедуре. Если желательно, общую концентрацию белка в образцах определяют с использованием 20 мкл образца с использованием BCA способа.

ELISA-часть анализа осуществляли в черном Maxisorp 96-луночном планшете, на который, в течение ночи при 4°C, наносили 100 мкл/лунка клеточного лизата (1:10 разведение лизата при помощи PBS, содержащего ингибиторы протеазы, ингибиторы фосфатазы и PMSF. На следующий день лунки промывали 3 раза промывочным буфером 300 мкл/лунка (Tris-забуференный солевой раствор с 0,1% Tween 20). Лунки блокировали блокирующим буфером 100 мкл/лунка (Tris-забуференный солевой раствор w/0,05% Tween 20 и 2,5% бычьего сывороточного альбумина). Каждую лунку затем промывали два раза промывочным буфером 300 мкл/лунка. Анти O-GlcNAc антитело RL-2 (Abcam, Cambridge, MA), разведенное 1:1000 в блокирующем буфере, добавляли при 100 мкл/лунка. Планшет герметично закрывали и инкубировали при 37°C в течение 2 часов при осторожном встряхивании. Лунки затем промывали 3 раза промывочным буфером 300 мкл/лунка. Для определения количества связанного RL-2 добавляли конъюгированное с пероксидазой хрена (HRP) козлиное анти-мышинное вторичное антитело (разведенное 1:3000 в блокирующем буфере) при 100 мкл/лунка. Планшет инкубировали в течение 60 минут при 37°C при осторожном встряхивании. Каждую лунку затем промывали 3 раза промывочным буфером 300 мкл/лунка. Добавляли реагент для детекции, 100 мкл/лунка, Amplex Ultra RED реагент (полученный путем добавления 30 мкл 10 мМ Amplex Ultra Red исходного раствора к 10 мл PBS с 18 мкл 3% пероксидом водорода, H₂O₂).

Реакцию для детекции инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре и затем считывали с возбуждением при 530 нм и эмиссией при 590 нм.

Количество O-GlcNAцилированного белка, определенное при помощи анализа ELISA, наносили на график для каждой концентрации испытываемого соединения с использованием стандартных алгоритмов подгонки кривой для сигмоидальных кривых доза-ответ. Определяли значения для подгонки данных логистической кривой с четырьмя параметрами, где точка перегиба кривой означает активность испытываемого соединения.

Репрезентативные данные клеточного анализа, описанного выше, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Данные ингибирования O-GlcNAc-дазы и данные клеточного анализа для
выбранных соединений

Пример	OGA KI (нМ)	Клеточный анализ ELISA EC ₅₀ (нМ)
1	10.8	ND
2	4.6	282.3
4	4.98	41.83
7	4.35	58.03
8	5.06	21.85
9	1.79	37.48
12	222	ND
13	100	ND
15	3.69	87.38
17	41.9	ND
20	0.82	8.987
21	3.31	8.993
25	4.50	23.27

5

10

15

20

25

30

35

40

45

27	4.14	42.06
28	8.83	ND
29	4.88	82.83
30	2.85	63.03
31	4.40	22.34
33	4.85	68.7
34	2.27	46.4
36	1.52	51.72
39	2.43	36.22
42	2.36	119.5
44	3.05	ND
45	1.97	127.6
46	1.44	94.83
47	20.4	ND
48	10.3	335.5
52	1.38	21.33
54	1.35	31.09
55	0.65	79.45
57	1.11	62.09
58	0.84	76.88
60	0.45	9.529
61	1.98	7.726
64	1.32	8.432
65	1.02	27.74
66	2.32	13.53
69	1.13	24.01
70	0.61	17.79
71	0.78	30.76
74	2250	ND
76	726	ND
79	3.77	172.9
80	1.49	78.52
85	3.11	ND
87	0.71	46.41
88	0.59	46.56
89	1.44	57.44
96	12.5	ND
102	1.06	40.11
104	4.29	62.36
105	43.6	ND
108	12.2	96.32
109	6.73	80.17
116	102	ND

Анализ для определения кажущейся проницаемости (P_{app})

Ві-направленный транспорт оценивали в LLC-PK1 клетках для определения кажущейся проницаемости (P_{app}). LLC-PK1 клетки могут образовывать плотный
 5 монослой, и поэтому их можно использовать для оценки векторного транспорта соединений от базолатеральной к апикальной ($B \rightarrow A$) и от апикальной к базолатеральной ($A \rightarrow B$) стороне.

Для определения P_{app} , LLC-PK1 клетки культивировали в 96-луночных культуральных планшетах с прозрачными лунками (Millipore). Растворы, содержащие испытываемые
 10 соединения (1 мкМ), получали в сбалансированном солевом растворе Хэнка с 10 мМ HEPES. Раствор субстрата (150 мкл) добавляли либо к апикальному (A) либо базолатеральному (B) компартменту культурального планшета, а буфер (150 мкл) добавляли к компартменту, противоположному тому, который содержал соединение. При $t=3$ ч, 50 мкл образцы извлекали из обеих сторон монослоев, в которые добавляли
 15 испытываемое соединение, и помещали в 96-луночные планшеты, к образцам добавляли сцинтиллятор (200 мкл) или внутренний стандарт (100 мкл лабетолола 1 мкМ) и концентрацию определяли методом жидкостного сцинтилляционного счета с использованием MicroBeta Wallac Trilux сцинтилляционного счетчика (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) или при помощи LCMS/MS (Applied Biosystems SCIEX API 5000
 20 тройной квадрупольный масс-спектрометр). [3H]Верапамил (1 мкМ) использовали в качестве положительного контроля. Эксперимент с осуществляли в трех повторах.

Кажущуюся проницаемость, P_{app} , рассчитывали по следующей формуле для образцов, взятых при $t=3$ ч:

$$P_{app} = \frac{\text{Объем камеры рецептора (мл)}}{[\text{Объем мембраны (см}^2\text{)}] [\text{Исходная концентрация (мкМ)}]} \times \frac{\Delta \text{ в концентрации (мкМ)}}{\Delta \text{ во времени (сек)}}$$

где: объем камеры рецептора = 0,15 мл; площадь мембраны = 0,11 см²; исходная концентрация представляет собой сумму концентрации, измеренной в донорном, плюс
 30 концентрация, измеренная в принимающем компартменте, при $t=3$ ч; Δ в концентрации представляет собой концентрацию в принимающем компартменте в момент времени 3 ч; и Δ во времени представляет собой время инкубации ($3 \times 60 \times 60 = 10800$ сек). P_{app} выражали как 10^{-6} см/сек. P_{app} (LLC-PK1 клетки) представляют собой среднее значение
 35 P_{app} для транспорта от A к B, а P_{app} для транспорта от B к A при $t=3$ ч:

$$P_{app} (\text{LLC} - \text{PK1 Cells}) = \frac{P_{app} (A \rightarrow B) + P_{app} (B \rightarrow A)}{2}$$

Репрезентативные данные анализов проницаемости, описанных выше, представлены
 40 в таблице 3.

Таблица 3
Данные проницаемости для выбранных
соединений

Пример	Рapp (X10-6 см/сек)
2	20.8
3	28.3
4	27.3
9	31.5
16	15.5
17	31.2
20	29.8
22	27.2
23	23.6
25	29.5
26	30.8
27	32
29	20.9
30	30.8
31	31.3
34	33.3
35	33.6
36	28.1
40	31.2
41	30.7
42	15.2
46	34.5
47	34
49	29.8
50	31.5
51	30.9
52	30.5
53	33.0
54	31.3

5	55	27.1
	57	16.37
	58	26.2
	59	29.6
	60	29.0
10	61	29.0
	62	31.1
	63	31.2
	64	29.9
15	65	28.8
	66	28.2
	67	29.5
	68	34.1
20	69	31.1
	70	29.5
	71	34.6
	72	25.4
25	73	19.9
	74	24.5
	79	20.4
	80	28.5
30	83	29.7
	84	27.0
	85	26.3
	86	29.9
35	89	25.4
	93	29.2
	94	24.6
	96	30.1
40	97	24.7
	98	29.1
	99	21.7
	100	28.1
45	101	28.9
	107	31.3
	109	26.3

Таблица 4 показывает ингибиторную активность в отношении O-GlcNAc-дазы и проницаемость для структурно схожих соединений, описанных в PCT/US11/059668. При сравнении данных, полученных для соединений по настоящему изобретению,

представленных в таблицах 2 и 3, с данными, полученными для соединений, представленных в таблице 4, можно видеть, что соединения по настоящему изобретению сохраняют высокую активность, при этом также демонстрируют повышенную проницаемость по сравнению с соединениями, представленными в таблице 4.

Таблица 4
Сравнительные данные ингибирования O-GlcNAc-дазы и проницаемости для соединений, описанных в PCT/US11/059668

Прим.	Название	Структура	OGA KI (нМ)	P _{app} (X10-6см/сек)
11	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол		0,19	1,6
62	3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-1-гидроксипропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (более медленно элюирующий изомер)		0,96	1,7
95	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол		0,16	<1,0
111	(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-гидроксипентил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (Более медленно элюирующий изомер)		4,26	2,7
158	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол		1,29	2,9

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

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

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

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

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

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

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

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола.

- 5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-илметокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-винилбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 5 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(бифенил-4-илметокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-бензилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 10 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(2,3-дифторбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-((S)-1-фенилэтокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола; (менее полярный эписмер на ТСХ)
 15 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-((R)-1-фенилэтокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(2-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 20 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 25 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3-метилбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(2-фторэтокси)бензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 30 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-(бензилокси)бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-феноксibenзилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 35 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-(3-этил-4-метоксибензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3,5-диметилбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 40 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 45 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;
 (3аR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-пирано[3,2-*d*]тиазол-6,7-диола;

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

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(фторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(2-фторэтил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(3-фторпропил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

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

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

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2-(бензилокси)-1,1,1-трифтор-4-фенилбутан-2-ил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

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

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

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

35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпропокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(4-фторфенил)пропокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

40 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метилбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-этилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

45 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(2-фторэтил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(3-фторпропил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

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

10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-бензилбензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

20 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-феноксibenзилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(3-этил-4-метоксибензилокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(метиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(метиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метокси-3,5-диметилбензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-(4-нитрофенокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-(4-аминофенокси)-2,2,2-трифторэтил)-2-(диметиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

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

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

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-1-(4-метоксибензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения.

2. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

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

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

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

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

10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола;

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

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

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

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

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

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

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

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

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения.

3. Соединение по п.1, представляющее собой

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

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

4. Соединение по п.2, представляющее собой

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

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

5. Соединение по п.1, представляющее собой

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

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

6. Соединение по п.1, представляющее собой

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(диметиламино)-5-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)бензилокси)этил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

7. Соединение по п.1, представляющее собой

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

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.