

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

022562

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2016.01.29**

(51) Int. Cl. *C07D 513/04* (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)

(21) Номер заявки: **201490493**

(22) Дата подачи: **2012.08.22**

(54) ПИРАНО[3,2-d][1,3]ТИАЗОЛ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ГЛИКОЗИДАЗЫ

(31) 61/527,323

(32) 2011.08.25

(33) US

(43) 2014.06.30

(86) PCT/US2012/051785

(87) WO 2013/028715 2013.02.28

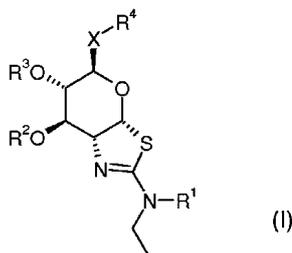
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(56) KANPP ET AL.: "An allosami-
zoline/Glucosamine Hybrid NAGase
inhibitor", SYNLETT, no. 5 Suppl. 1, 1
May 1997 (1997-05-01), pages 435-436,
XP008104081, GEORG THIEME
VERLAG, DE, ISSN: 0936-5214,
compounds 7, 11
WO-A1-2008025170

(72) Изобретатель:
**Доннелли Мэриэн, Цю Хой, Юй
Генри, Лю-Буджалски Лесли,
Гоутопоулос Андреас (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Новые соединения формулы (I), где R¹-R⁴ и X имеют значения, указанные в формуле изобретения, являются ингибиторами гликозидазы и могут применяться, кроме прочего, для лечения болезни Альцгеймера



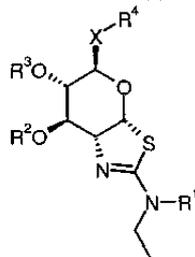
022562

B1

B1

022562

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где R^1 - R^4 и X имеют значения, указанные в формуле изобретения, и/или их физиологически приемлемым солям. Соединения формулы (I) могут применяться в качестве ингибиторов гликозидазы. Объектами данного изобретения также являются фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), и применение соединений формулы (I) для лечения болезни Альцгеймера.

Большой спектр клеточных белков, как ядерных, так и цитоплазматических, посттрансляционно модифицируется добавлением моносахарида 2-ацетидамо-2-деокси-3-D-глюкопиранозида (β -N-ацетилглюкозамина), который присоединяется через O-гликозидную связь. Такую модификацию обычно обозначают как O-связанный N-ацетилглюкозамин или O-GlcNAc. Ферментом, ответственным за посттрансляционное связывание β -N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) с определенным сериновым или треониновым остатками множества нуклеоцитоплазматических белков, является O-GlcNAc трансфераза (OGTаза). Второй фермент, известный как O-GlcNAcаза, удаляет такую посттрансляционную модификацию для высвобождения белков, что делает O-GlcNAc-модификацию динамическим циклом, имеющим место несколько раз в течение жизни белка.

O-GlcNAc-модифицированные белки регулируют широкий спектр жизненно важных клеточных функций включая, например, транскрипцию, деградацию протеасом и клеточную сигнализацию. O-GlcNAc также найден во множестве структурных белков. Например, он был обнаружен во множестве белков цитоскелета, включая белки нейрофибрилл, синапсины, синапсин-специфические белки сборки клатрина AP-3 и Ankyrin-G. Было обнаружено, что O-GlcNAc модификация часто встречается в мозгу. Также было обнаружено, что белки четко вовлечены в этиологию некоторых заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА) и рак.

Например, установлено, что БА и множество родственных таупатий, включая синдром Дауна, болезнь Пика, тип С болезни Ниманна-Пика и амиотрофический боковой склероз (АБС) характеризуются, частично, развитием нейрофибриллярных клубков (НФК). Эти НФК агрегируют парные спиральные филаменты (ПСФ) и состоят из аномальной формы белка цитоскелета "тау". Обычно тау стабилизирует ключевую клеточную сеть микротрубочек, которая существенна для распределения белков и питательных элементов в нейронах. У пациентов с АБ, однако, тау становится гиперфосфорилированным, что нарушает его нормальную функцию, с образованием ПСФ и, в итоге, агрегируется с образованием НФК. В человеческом мозге найдено шесть изоформ тау. У пациентов с АД все шесть изоформ тау найдены в НФК, и все заметно гиперфосфорилированы. Тау в здоровой ткани мозга имеет только 2 или 3 фосфатные группы, а тау, найденные в мозге пациентов с БА, имеют в среднем 8 фосфатных групп. Четкая параллель между уровнями НФК в мозге пациентов с БА и тяжестью слабоумия всецело поддерживает ключевую роль дисфункции тау в БА. Точные причины такого гиперфосфорилирования тау остаются неясными. Следовательно, значительные попытки предприняты в отношении: а) объяснения молекулярной физиологической основы гиперфосфорилирования тау; и б) идентификации стратегий, которые смогут ограничить гиперфосфорилирование тау в надежде, что это может остановить, или даже обратить, развитие болезни Альцгеймера. Несколько линий доказательств подтверждают, что повышающая регуляция множества киназ может быть вовлечена в гиперфосфорилирование тау, хотя недавно была разработана альтернативная база для такого гиперфосфорилирования.

В частности, недавно выяснили, что уровни фосфатов тау регулируются уровнями O-GlcNAc на тау. Присутствие O-GlcNAc на тау стимулировало исследования, которые коррелируют уровни O-GlcNAc с уровнями фосфорилирования тау. Недавний интерес в этой области вызван наблюдением, что модификация O-GlcNAc возникает во множестве белков на остатках аминокислот, которые также известны как фосфорилированные. В соответствии с этим наблюдением было обнаружено, что повышение уровней фосфорилирования вызывает снижение уровней O-GlcNAc и наоборот, повышение уровней O-GlcNAc коррелирует с пониженными уровнями фосфорилирования. Это обоюдное отношение между O-GlcNAc и фосфорилированием назвали "гипотезой Инь-Ян" и она получила сильную биохимическую поддержку в виде недавнего открытия, что фермент OGTаза образует функциональный комплекс с фосфатазами, которые действуют на удаление фосфатных групп из белков. Так же как и фосфорилирование, O-GlcNAc является динамической модификацией, которая может быть удалена и повторно проведена несколько раз во время срока жизни белка. Предположительно, кодирование гена O-GlcNAcаза отобра-

жается на хромосомный локус, который связан с БА. Гиперфосфорилированный тау в мозге человека с БА имеет значительно меньшие уровни O-GlcNAc, чем те, которые находят в мозге здорового человека. Совсем недавно было показано, что уровни O-GlcNAc растворимого тау белка из мозга человека, пораженного БА, значительно ниже, чем уровни из мозга здорового человека. Более того, предполагают, что в ПСФ из большого мозга полностью отсутствуют любые O-GlcNAc модификации. Молекулярная основа такого гипогликозилирования тау не известна, хотя она может происходить из повышенной активности киназ и/или дисфункции одного из ферментов, вовлеченных в обработку O-GlcNAc. Поддерживая последнее мнение, в срезах РС-12 нейронных клеток и ткани мозга мышей не селективный ингибитор N-ацетилглюкозаминидазы применяют для повышения уровней тау O-GlcNAc, в то время как видно, что уровни фосфорилирования понижаются. Эти совместные результаты означают то, что сохраняя здоровые уровни O-GlcNAc у пациентов с БА, например, ингибированием действия O-GlcNAc-азы (OGA), можно блокировать гиперфосфорилирование тау и все эффекты, связанные с гиперфосфорилированием тау, включая образование НФК и нисходящие эффекты. Однако, так как надлежащее функционирование лизосомальных β -гексозаминидаз является критичным, любое потенциальное терапевтическое вмешательство для лечения БА, которое блокирует действие O-GlcNAc-азы, позволит избежать сопутствующее ингибирование лизосомальных гексозаминидаз А и В.

В соответствии с известными свойствами биосинтетического пути гексозамина, ферментативными свойствами O-GlcNAc трансферазы (OGTазы) и обратной взаимообусловленности между O-GlcNAc и фосфорилированием, было показано, что пониженная доступность глюкозы в мозге ведет к гиперфосфорилированию тау. Постепенное ухудшение транспорта глюкозы и метаболизма приводит к понижению O-GlcNAc и гиперфосфорилированию тау (и других белков). Следовательно, ингибирование O-GlcNAcase должно компенсировать возрастное ухудшение метаболизма глюкозы в мозге здоровых людей, а также пациентов, страдающих БА или родственными нейродегенеративными заболеваниями.

Эти результаты подтверждают, что дисфункция механизма, регулирующего уровни тау O-GlcNAc, может быть жизненно важной для образования НФК и связанной с ним нейродегенерации. Хорошая поддержка блокирования тау гиперфосфорилирования в виде терапевтически полезного вмешательства происходит из недавних исследований, показавших, что, когда трансгенных мышей, имеющих человеческий тау, лечат ингибиторами киназы, у них не развиваются типовые дефекты моторики и, в другом случае, они показывают пониженные уровни нерастворимого тау. Эти исследования проводят четкую линию между понижением уровней фосфорилирования тау и облегчением БА-подобных поведенческих симптомов в мышинной модели этого заболевания.

Существуют также четкие доказательства того, что повышенные уровни модификации белка O-GlcNAc обеспечивают защиту от патогенных эффектов стресса в сердечной ткани, включая стресс, вызванный ишемией, кровоизлиянием, гиповолемическим шоком и кальциевым парадоксом. Например, было продемонстрировано, что активация биосинтетического пути гексозамина (БПГ) введением глюкозамина оказывает защитное действие в животных моделях ишемии/реперфузии, кровоизлияния при травме, гиповолемического шока и кальциевого парадокса. Более того, имеется неоспоримое доказательство того, что такое кардиозащитное действие медируется повышенными уровнями модификации белка O-GlcNAc. Также существует доказательство того, что модификация O-GlcNAc играет роль во множестве нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона.

Люди имеют три гена, кодирующих ферменты, которые отщепляют концевые β -N-ацетилглюкозаминовые остатки от гликоконъюгатов. Первый из них кодирует фермент O-гликопротеин-2-ацетиламино-2-деокси-3-D-глюкопиранозидазу (O-GlcNAcазу). O-GlcNAcаза является членом семейства 84 гликозидных гидролаз. O-GlcNAcаза действует через гидролиз O-GlcNAc от сериновых и треониновых остатков посттрансляционных модифицированных белков. Учитывая то, что O-GlcNAc присутствует во множестве внутриклеточных белков, считают, что фермент O-GlcNAcase играет роль в этиологии нескольких заболеваний, включая диабет II типа, БА и рак. Хотя похоже, что O-GlcNAcазу выделяли и ранее, прошло около 20 лет, прежде чем поняли ее биохимическую роль в отщеплении O-GlcNAc от сериновых и треониновых остатков белков. Совсем недавно O-GlcNAcаза была клонирована, частично охарактеризована и было выдвинуто предположение, что она обладает дополнительной активностью в качестве гистон ацетилтрансферазы.

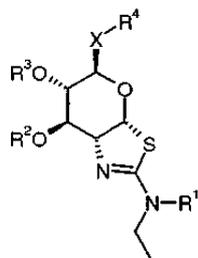
Однако основной проблемой в разработке ингибиторов для блокирования функции гликозидаз у млекопитающих, включая O-GlcNAcазу, является большое число функционально родственных ферментов, присутствующих в тканях высших эукариотов. Следовательно, применение не селективных ингибиторов в изучении клеточной и организменной физиологической роли одного конкретного фермента осложняется из-за комплексных фенотипов, возникающих при сопутствующем ингибировании таких функционально родственных ферментов. В случае β -N-ацетилглюкозаминидаз, существующие соединения, которые блокируют функцию O-GlcNAc-азы, являются не специфическими и действуют потенциально через ингибирование лизосомальных β -гексозаминидаз.

Низкомолекулярные ингибиторы OGA описаны в международной заявке WO 2008/025170, WO 2011/140640, WO 2012/061927, WO 2012/062157, WO 2012/083435, которые включены сюда в качестве

ссылок. Все еще существует необходимость в низкомолекулярных молекулах, которые будут селективно ингибировать OGA.

Целью изобретения является поиск новых соединений, имеющих ценные свойства, в частности которые могут применяться для изготовления лекарственных средств.

Неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с данным изобретением и их соли имеют очень ценные фармакологические свойства. В частности, они действуют как ингибиторы гликозидазы. Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)

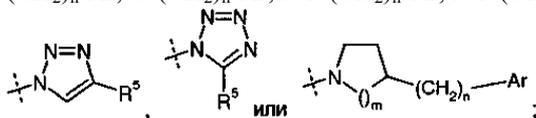


(I)

где R^1 является Y, COA, COOA, COO-(CH₂)_n-Ar, COO-(CH₂)_n-Cус;

R^2, R^3 являются независимо друг от друга Y или SO₂Y;

R^4 является Hal, Y, OY, OCOOY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, CN, NY, NYY, NYOY, N=N⁺=N⁻, CAr₃, (CH₂)_n-Ar, O-(CH₂)_n-Ar, NY-(CH₂)_n-Ar, NY-(CH₂)_n-Cус, NY-(CY₂)_n-Het,



R^5 является (CH₂)_n-Ar, (CH₂)_n-Cус, (CH₂)_n-Het, (CH₂)_n-O-Ar, (CH₂)_n-CY(OH)-Ar, (CH₂)_n-CO-Ar или (CH₂)_n-NY-Ar;

X является CH₂, CO или CH(OH);

Y является H или A;

A является неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-10 атомов C, где 1-7 атомов H могут быть замещены независимо друг от друга Hal, и/или где одна CH₂ группа может быть заменена -CH=CH- группой;

Сус является циклоалкилом, имеющим 3-7 атомов C, где 1-4 атома H могут быть заменены независимо друг от друга Hal, и/или которые могут быть замещены Ar;

Ar является ненасыщенным или ароматическим моно- или бициклическим карбоциклом, имеющим 3-12 атомов C, который может быть замещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, CN и фенокси;

Het является ненасыщенным или ароматическим моно-, би- или трициклическим гетероциклом, имеющим 1-12 атома C и 1-4 атома N, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, SO₂Ar, CN и тиофенила;

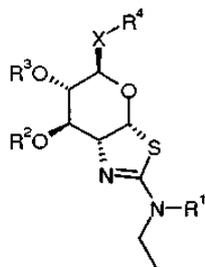
Hal является F, Cl, Br или I;

m равно 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и/или их физиологически приемлемым солям.

В частности, изобретение относится к соединению формулы (I)

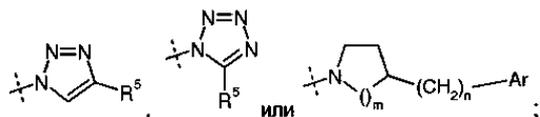


(I)

где R^1 является Y, COA, COOA, COO-(CH₂)_n-Ar, COO-(CH₂)_n-Cус;

R^2, R^3 являются независимо друг от друга Y или SO₂Y;

R^4 является Cl, Br, I, COOY, SO₂Y, CN, CAr₃, (CH₂)_m-Ar,



R^5 является $(CH_2)_n$ -Ar, $(CH_2)_n$ -Cус, $(CH_2)_n$ -Het, $(CH_2)_n$ -O-Ar, $(CH_2)_n$ -CY(OH)-Ar, $(CH_2)_n$ -CO-Ar или $(CH_2)_n$ -NY-Ar;

X является CH_2 , CO или $CH(OH)$;

Y является H или A;

A является неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-10 атомов C, где 1-7 атомов H могут быть заменены независимо друг от друга Hal, и/или где одна CH_2 группа может быть заменена $-CH=CH-$ группой;

Сус является циклоалкилом, имеющим 3-7 атомов C, где 1-4 атомов H могут быть заменены независимо друг от друга Hal, и/или которые могут быть замещены Ar;

Ar является ненасыщенным или ароматическим моно- или бициклическим карбоциклом, имеющим 3-12 атомов C, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n$ -OY, $(CY_2)_n$ -NY, COOY, CONYY, NHCOY, SO_2Y , CN и фенокси;

Нет является ненасыщенным или ароматическим моно-, би- или трициклическим гетероциклом, имеющим 1-12 атомов C и 1-4 атома N, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n$ -OY, $(CY_2)_n$ -NY, COOY, CONYY, NHCOY, SO_2Y , SO_2Ar , CN и тиофенила;

Hal является F, Cl, Br или I;

m равно 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и/или его физиологически приемлемым солям.

В смысле данного изобретения термин "соединение" включает фармацевтически применимые производные, сольваты, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси в любых пропорциях.

Термин "фармацевтически применимые производные" означает, например, соли соединений в соответствии с данным изобретением, а также так называемые пролекарства. Термин "сольваты" соединений означает продукты присоединения молекул инертного растворителя к соединениям, которые образуются благодаря взаимной силе притяжения. Сольваты включают, например, моно- или дигидраты или алкоксиды. Также включают сольваты солей соединений в соответствии с данным изобретением. Термин "пролекарство" означает соединения в соответствии с данным изобретением, которые модифицированы с применением, например, алкильных или ацильных групп, сахаров или олигопептидов, и которые быстро расщепляются в организме с образованием эффективных соединений в соответствии с данным изобретением. Они также включают биоразлагаемые полимерные производные соединений в соответствии с данным изобретением, как описано, например, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть в форме любого желаемого пролекарства, такого как, например, сложные эфиры, карбонаты, карбаматы, мочевины, амиды или фосфаты, где действительно биологически активная форма выделяется только в результате метаболизма. Любое соединение, которое может быть превращено *in-vivo* в биоактивный агент (т.е. соединения в соответствии с данным изобретением) является пролекарством в смысле данного изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники и описаны (например, Wermuth C.G. et al., Chapter 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991). Данные ссылки включены сюда в качестве ссылки. Также известно, что химические вещества превращаются в теле в метаболиты, которые могут подходящим образом оказывать желаемое биологическое действие - в некоторых обстоятельствах даже в более отчетливой форме. Любое биологически активное соединение, которое получают *in-vivo* посредством метаболизма из любого соединения в соответствии с данным изобретением, является метаболитом, который входит в объем данного изобретения и составляет его сущность.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут присутствовать в форме их изомеров с двойной связью, в виде чистых E или Z изомеров, или в форме смеси таких изомеров с двойной связью. Где возможно, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть в форме таутомеров, таких как таутомеры кетоенола. Рассматриваются все стереоизомеры соединений в соответствии с данным изобретением, либо в смеси, либо в чистой или практически чистой форме. Соединения в соответствии с данным изобретением могут иметь асимметрические центры на любом атоме углерода. Следовательно, они могут существовать в форме их рацематов, в форме чистых энантиомеров и/или диастереомеров, или в форме смесей таких энантиомеров и/или диастереомеров. Смеси могут иметь любое желаемое соотношение смеси стереоизомеров. Таким образом, например, соединения в соответствии с данным изобретением, которые имеют один или более центров хиральности, и которые существуют в виде рацематов или диастереомерных смесей, могут быть фракционированы известными методами на их оптически чистые

изомеры, т.е. энантиомеры или диастереомеры. Разделение соединений в соответствии с данным изобретением проводят с применением разделения на колонке на хиральной или не хиральной фазах, или перекристаллизации из необязательно оптически активного растворителя, или с применением оптически активной кислоты или основания, или дериватизацией с оптически активным реагентом, таким как, например, оптически активный спирт, с последующим удалением радикала.

Изобретение также относится к применению смесей соединений в соответствии с данным изобретением, например смесей двух диастереомеров, например в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Они являются особенно предпочтительными смесями стереоизомерных соединений.

Номенклатура, применяемая в данном описании для определения соединений, особенно соединений в соответствии с данным изобретением, главным образом основана на правилах организации IUPAC-для химических соединений, и особенно, органических соединений. Термины, применяемые для объяснения указанных выше соединений в соответствии с данным изобретением всегда, если не указано иначе в описании или в формуле изобретения, имеют следующие значения:

Термин "замещенный" означает, что соответствующий радикал, группа или часть не имеют заместителей. Термин "замещенный" означает, что соответствующий радикал, группа или часть имеют один или более заместителей. Если радикал имеет множество заместителей, и выбор различных заместителей определен, заместители выбирают независимо друг от друга, и они не обязательно являются идентичными. Даже если радикал имеет несколько определенным образом обозначенных заместителей (например, Ag_3 или YU), выражение таких заместителей могут отличаться друг от друга (например, метил и этил). Следовательно, должно быть понятно, что множественное замещение любым радикалом в соответствии с данным изобретением может включать идентичные или различные радикалы. Следовательно, если отдельные радикалы имеются в соединении несколько раз, радикалы принимают указанные значения, независимо друг от друга. В случае множественного замещения, радикал может быть альтернативно обозначен как R' , R'' , R''' и т.д.

Термины "алкил" или "А" относятся к ацильным насыщенным или ненасыщенным углеводородным радикалам, которые могут быть разветвленными или прямыми и предпочтительно включают 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, т.е. C_1 - C_{10} -алканилам. Примерами подходящих алкильных радикалов являются метил, этил, н-пропил, изопропил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, н-пентил, изо-пентил, нео-пентил, трет-пентил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, н-гексил, 2-гексил, изогексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, н-ундецил, н-додецил, н-тетрадецил, н-гексадецил, н-октадецил, н-изоканил, н-докозанил.

В предпочтительном варианте изобретения А является неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-10 атомов С, где 1-7 атомов Н могут быть заменены, независимо друг от друга, Hal, и/или где одна CH_2 группа может быть заменена $-CH=CH-$ группой. Более предпочтительным вариантом А является неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-6 атомов С, где 1-4 атома Н могут быть заменены независимо друг от друга Hal. В наиболее предпочтительном варианте изобретения А является неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-4 атома С, где 1-3 атома Н могут быть заменены независимо друг от друга Hal. Более всего предпочтительно, чтобы А являлся неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-4 атомов С, где 1-3 атома Н могут быть заменены независимо друг от друга F и/или Cl. Особенно предпочтительным является C_{1-4} алкил. C_{1-4} алкильным радикалом является, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, трет-бутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 1,1,1-трифторэтил или бромметил, особенно метил, этил, пропил или трифторметил. Должно быть понятно, что соответствующее обозначение А является независимым друг от друга в любом радикале в соответствии с данным изобретением.

Термины "циклоалкил" или "Сус" для целей данного изобретения относятся к насыщенным и частично ненасыщенным не ароматическим циклическим углеводородным группам/радикалам, имеющим от 1 до 3 колец, которые содержат от 3 до 20, предпочтительно от 3 до 12, более предпочтительно от 3 до 9 атомов углерода. Циклоалкильный радикал также может быть частью би- или полициклической системой, где, например, циклоалкильный радикал конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклическим радикалом, такими как определены здесь, через любые возможные и желаемые члены кольца. Связь с соединениями общей формулы (I) может эффективно осуществляться через любой возможный член кольца циклоалкильного радикала. Примеры подходящих циклоалкильных радикалов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексенил, циклопентенил и циклооктадиенил.

В предпочтительном варианте изобретения Сус является циклоалкилом, имеющим 3-7 атомов С, где 1-4 атомов Н могут быть заменены независимо друг от друга Hal, и/или который может быть замещен Ag. Более предпочтительным является C_3 - C_6 -циклоалкил, который может быть монозамещен Ag. Наиболее предпочтительным является C_3 - C_6 -циклоалкил, т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более того, определение А также включает циклоалкилы, и оно также применяется, с необходимыми изменениями, к Сус. Должно быть понятно, что соответствующее определение Сус явля-

ется независимым друг от друга в любом радикале данного изобретения.

Термин "арил" или "карбоарил" для целей данного изобретения относится к моно- или полициклическим ароматическим углеводородным системам, имеющим от 3 до 14, предпочтительно от 5 до 10, более предпочтительно от 6 до 8 атомов углерода, которые могут быть необязательно замещены. Термин "арил" также включает системы, где ароматический цикл является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, где ароматический цикл конденсирован с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, такой как определена здесь, через любой желательный и возможный член кольца арильного радикала. Связывание соединений общей формулы (I) может проводиться через любой возможный член кольца арильного радикала. Примеры подходящих арильных радикалов включают фенил, бифенил, нафтил, 1-нафтил, 2-нафтил и антраценил, а также инданил, инденил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Предпочтительные карбоарилы в соответствии с данным изобретением включают необязательно замещенный фенил, нафтил и бифенил, более предпочтительно необязательно замещенный моноциклический карбоарил, имеющий 6-8 атомов C, наиболее предпочтительно необязательно замещенный фенил.

В другом варианте изобретения карбоцикл, включая, но не ограничиваясь им, карбоарил, определен как "Ar". Примеры подходящих Ar радикалов включают фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или п-пропилфенил, о-, м- или п-изопропилфенил, о-, м- или п-трет-бутилфенил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-этоксифенил, о-, м- или п-фторфенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-сульфонамидофенил, о-, м- или п-(N-метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N-этил-N-метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтилсульфонамидо)фенил, особенно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дибромфенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодфенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил.

Ar предпочтительно является ненасыщенным или ароматическим моно- или бициклическим карбоциклом, имеющим 3-12 атомов C, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, $COOY$, $CONYY$, $NHCOY$, SO_2Y , CN и фенокси. В более предпочтительном варианте данного изобретения Ar является ароматическим моно- или бициклическим карбоциклом, имеющим 3-12 атомов C, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, SO_2Y , CN и фенокси. В наиболее предпочтительном варианте изобретения Ar является ароматическим моноциклическим карбоциклом, имеющим 4-10 атомов C, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, SO_2Y , CN и фенокси. Крайне предпочтительно, что Ar является ароматическим моноциклическим карбоциклом, имеющим 6-8 атомов C, которые могут быть монозамещены Hal, A, OA, $(CY_2)_n-OH$, SO_2A или CN. В особенно предпочтительном варианте данного изобретения Ar является фенилом. Должно быть понятно, что соответствующее обозначение Ar является независимым друг от друга в любом радикале данного изобретения.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" для целей данного изобретения относится к моно- или полициклической системе из 1-15 атомов в кольце, предпочтительно 1-12 атомов в кольце, более предпочтительно 3-9 атомов в кольце, включая атомы углерода и 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными, в частности атомы азота, кислорода и/или серы. Циклическая система может быть насыщена или моно- или полиненасыщена, предпочтительно ненасыщена. В случае циклической системы, состоящей по крайней мере из двух колец, кольца могут быть конденсированы или спиро или другим образом связаны. Такие гетероциклические радикалы могут быть связаны через любой член кольца. Термин "гетероциклил" также включает системы, где гетероцикл является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, такой, в которой гетероцикл конденсирован с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, такой как определена здесь, через любой желаемый или возможный член кольца гетероциклического радикала. Связывание с соединениями общей формулы (I) может проводиться через любой возможный член кольца гетероциклического радикала. Примеры подходящих гетероциклических радикалов включают пирролидинил, тиापирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, оксадиазолил, тетрагидрофурил, имидазолидинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил.

Термины "гетероарил" в целях данного изобретения относятся к 1-15, предпочтительно 1-12, более предпочтительно 3-9, наиболее предпочтительно 5-, 6- или 7-членному моно- или полициклическому ароматическому углеводородному радикалу, который содержит по крайней мере 1, где это возможно, также 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, предпочтительно азота, кислорода и/или серы, где гетероатомы являются одинаковыми или разными. Предпочтительно количество атомов азота составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и количество атомов кислорода и серы равно, независимо друг от друга, 0 или 1. Термин "гетероарил" также включает системы, где ароматический цикл является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, такой, где ароматический цикл сконденсирован с

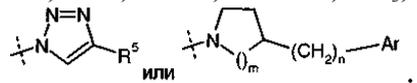
арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, такой как определена здесь, через любой желаемый и возможный член кольца гетероарильного радикала. Связывание с соединениями общей формулы (I) может проводиться через любой возможный член кольца гетероарильного радикала. Примеры подходящего гетероарила включают пирролил, тиенил, фурил, имидазолил, тиазил, изотиазил, оксазил, оксадиазил, изоксазил, пиразил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразил, индолил, хинолил, изохинолил, имидазолил, триазолил, триазинил, тетразил, фталазинил, индазолил, индолизинил, хиноксалинил, хиназолинил, птеридинил, карбазолил, феназинил, феноксазинил, феногтазинил и акридинил.

Предпочтительно, чтобы гетероцикл или гетероарил в пределах "Het" являлся ненасыщенным или ароматическим моно-, би- или трициклическим гетероциклом, имеющим 1-12 атомов С и 1-4 атома N, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, $COOY$, $CONYY$, $NHCOY$, SO_2Y , SO_2Ar , CN и тиофенила. Подходящие примеры включают пирролил, имидазолил, бензоимидазолил, пиразил, триазолил, бензотриазолил, пиридил и карбазолил, который может быть необязательно замещен. В более предпочтительном варианте данного изобретения Het является ненасыщенным или ароматическим моно-, би- или трициклическим гетероциклом, имеющим 2-12 атомов С и 1-3 атомов N, который может быть моно-, ди- или тризамещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CH_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, SO_2Y , SO_2Ar , CN и тиофенилом. Наиболее предпочтительно, чтобы Het являлся ненасыщенным или ароматическим моно- или бициклическим гетероциклом, имеющим 3-9 атомов С и 1-3 атомов N, которые могут быть моно-, ди- или тризамещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы A, SO_2Ar и тиофенила. Высоко предпочтительным Het является ненасыщенный или ароматический моно- или бициклический гетероцикл, имеющий 5-7 атомов С и 1-3 атомов N. Бензотриазолил особенно предпочтителен. Должно быть понятно, что соответствующее обозначение Het является независимым друг от друга в любом радикале данного изобретения.

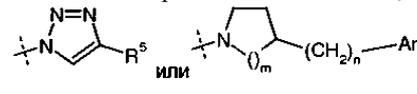
Термины "галоген", "атом галогена", "галогеновый заместитель" или "Hal" в целях данного изобретения относятся к одному или, если применимо, нескольким атомам фтора (F, фтор), брома (Br, бром), хлора (Cl, хлор) или йода (I, йод). Обозначения "дигалоген", "тригалоген" и "пергалоген" относятся, соответственно, к двум, трем и четырем заместителям, где каждый заместитель может быть выбран независимо из группы, включающей фтор, хлор, бром и йод. Галоген предпочтительно означает атом фтора, хлора или брома. Фтор и хлор являются более предпочтительными, особенно если галогены замещены на алкильной (галоалкильной) или алкоксигруппе (например, CF_3 и CF_3O). Другим предпочтительным аспектом является то, что галогеном является Cl, Br или I. Должно быть понятно, что соответствующие обозначения Hal независимы друг от друга в любом радикале данного изобретения.

В предпочтительном варианте данного изобретения R^1 , R^2 , R^3 означают, независимо друг от друга, H или A, более предпочтительно H.

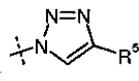
В другом предпочтительном варианте данного изобретения R^4 является Hal, H, OY, COOA, CO-OA, NYY, NAOA, $N=N^+=N^+$, CAr_3 , $(CH_2)_n-Ar$, $O-(CH_2)_n-Ar$, $NY-(CH_2)_n-Ar$, $NH-(CH_2)_n-Cус$, $NH-(CH_2)_n-Het$,



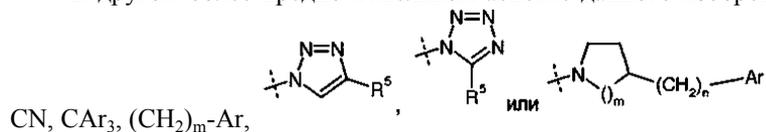
более предпочтительно Hal, H, COOA, NYY, NAOA, $(CH_2)_n-Ar$, $NH-(CH_2)_n-Cус$, $NH-(CH_2)_n-Het$,



наиболее предпочтительно Hal, NYY, $(CH_2)_n-Ar$ или

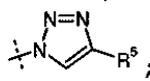


В другом более предпочтительном аспекте данного изобретения R^4 является Hal, H, COOY, SO_2Y ,

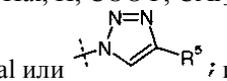


CN, CAr_3 , $(CH_2)_m-Ar$,

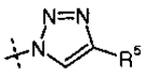
наиболее предпочтительно Hal, H, COOY, CAr_3 или



крайне предпочтительно Hal или



наиболее предпочтительно



В другом предпочтительном варианте данного изобретения R^5 является $(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_n-Cус$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CY(OH)-Ar}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{-NA-Ar}$; более предпочтительно $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Cys}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Ar}$ или CY(OH)-Ar ; и наиболее предпочтительно $(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Ar}$ или CY(OH)-Ar .

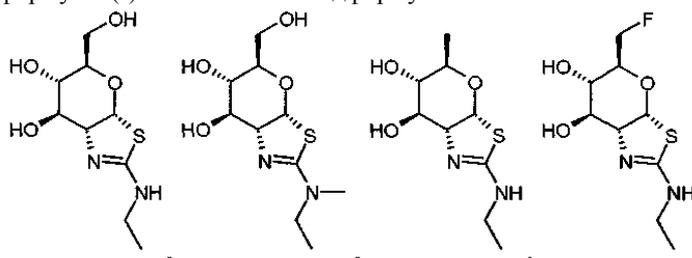
В другом предпочтительном варианте данного изобретения X является CH_2 , CO или CH(OH) при условии, что CH_2 и/или CH(OH) исключены, если R^4 является H.

В одном аспекте данного изобретения Y является H или A. Должно быть понятно, что соответствующее обозначение Y независимо друг от друга в любом радикале данного изобретения.

В предпочтительном варианте индекс m в соответствии с данным изобретением равен 1 или 2, более предпочтительно 2.

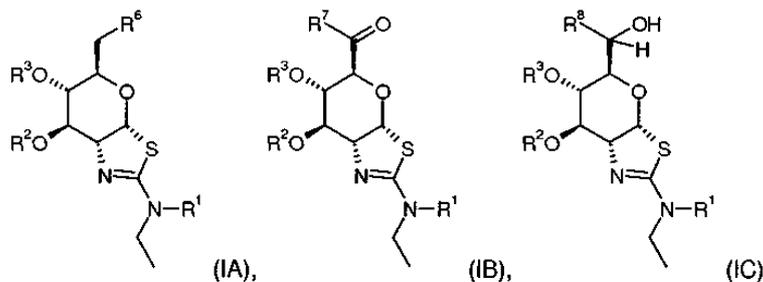
В предпочтительном варианте индекс n в соответствии с данным изобретением равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, более предпочтительно 0, 1, 2, 3 или 4, наиболее предпочтительно 0, 1, 2 или 3. Должно быть понятно, что соответствующее обозначение n является независимым друг от друга в любом радикале данного изобретения.

В другом предпочтительном аспекте данного изобретения оно или более из следующих соединений исключено из объема формулы (I) или ее любой подформулы

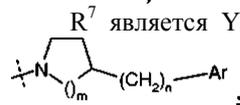


Следовательно, объектом данного изобретения являются соединения формулы (I), где по крайней мере один из указанных выше радикалов имеет любое значение, особенно любое предпочтительно значение, которое описано выше. Радикалы, которые конкретно не определены в контексте любого варианта формулы (I), ее подформулы или других ее радикалов, должны толковаться как представляющие любые соответствующие определения формулы (I), описанные здесь, для решения проблем данного изобретения. Это означает, что указанные выше радикалы могут принимать все указанные значения, описанные выше и ниже в данном описании, независимо от искомого контекста, включая, но не ограничиваясь ими, любые предпочтительные варианты. Особенно должно быть понятно, что любой вариант определенного радикала может быть объединен с любым вариантом одного или более других радикалов.

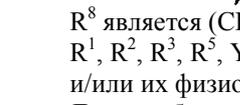
В другом предпочтительном варианте данного изобретения представлены производные подформулы (IA), (IB), (IC)



где R^6 является Hal, Y, OY, OCOOY, COOY, NY, $\text{N=N}^+=\text{N}^-$, CAr_3 , $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, $\text{NY-(CH}_2)_n\text{-Ar}$ или



R^7 является Y, OY, NY, NYOY, $\text{-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, $\text{NY-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, $\text{NY-(CH}_2)_n\text{-Cys}$, $\text{NY-(CH}_2)_n\text{-Het}$ или



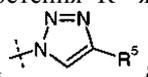
R^8 является $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$; и

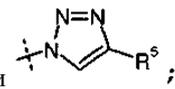
R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y, A, Cys, Ar, Het, Hal, m и n имеют указанные выше значения;

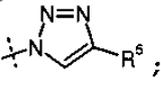
и/или их физиологически приемлемые соли.

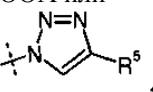
Должно быть понятно, что R^6 , R^7 и R^8 являются различными подгруппами R^4 и также могут быть обозначены в связи с R^4 , например, $\text{R}^{4\text{-IA}}$, $\text{R}^{4\text{-IB}}$ и $\text{R}^{4\text{-IC}}$.

В другом предпочтительном варианте данного изобретения R^6 является Hal, H, OY, OCOO, COOY, NY, $\text{N=N}^+=\text{N}^-$, CAr_3 , $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, $\text{NH-(CH}_2)_n\text{-Ar}$ или

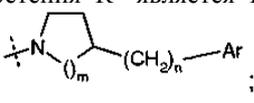


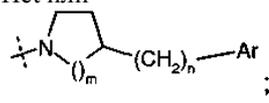
более предпочтительно Hal, H, COOY, CAr₃ или 

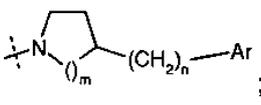
наиболее предпочтительно Hal, COOA или 

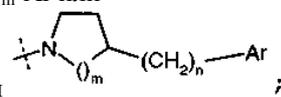
крайне предпочтительно Hal или 

В другом предпочтительном варианте данного изобретения R⁷ является H, OY, NY, NAOA,

(CH₂)_n-Ar, NY-(CH₂)_n-Ar, NH-(CH₂)_n-Cys, NH-(CH₂)_n-Het или 

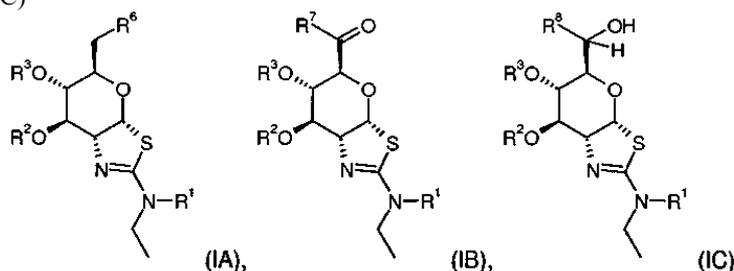
более предпочтительно H, NY, (CH₂)_m-Ar или 

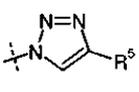
наиболее предпочтительно H, NAA, (CH₂)_m-Ar или 

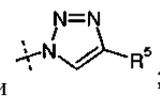
крайне предпочтительно H, (CH₂)_m-Ar или 

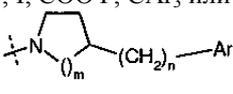
и особенно крайне предпочтительно H.

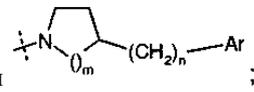
В еще одном предпочтительном варианте данного изобретения представлено соединение подформу (IA), (IB) или (IC)



где R⁶ является Hal, H, COOY, CAr₃ или 

более предпочтительно Cl, Br, I, COOY, CAr₃ или 

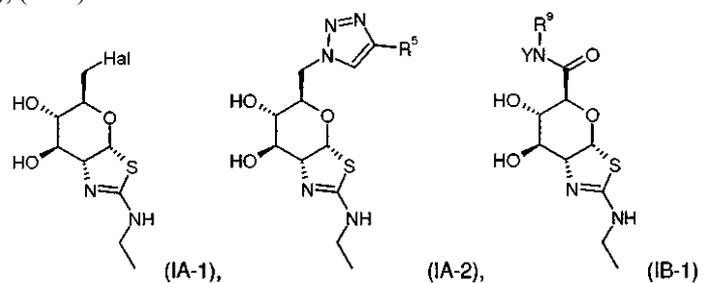
R⁷ является H, (CH₂)_m-Ar или 

более предпочтительно (CH₂)_m-Ar или 

R⁸ является (CH₂)_m-Ar; и

R¹, R², R³, R⁵, Y, Ar, Het, Hal, m и n имеют указанные выше значения; и/или его физиологически приемлемые соли.

В другом более предпочтительном варианте данного изобретения представлены производные подформу (IA-1), (IA-2), (IB-1)

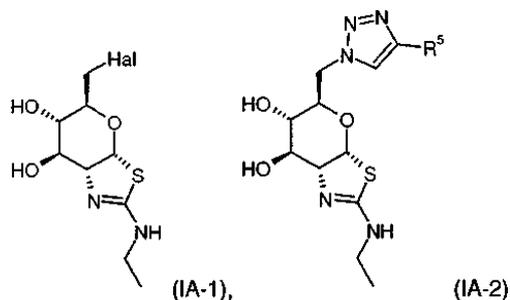


где R⁹ является Y, OY, (CH₂)_n-Ar, (CH₂)_n-Cys или (CH₂)_n-Het; и

R^5 , Y, A, Cys, Ar, Het, Hal и n имеют указанные выше значения; и/или их физиологически приемлемые соли.

В предпочтительном варианте данного изобретения R^9 является H, OA, $(CH_2)_n$ -Ar, $(CH_2)_n$ -Cys или $(CH_2)_n$ -Het; предпочтительно NYU; и более предпочтительно NAA.

В еще одном более предпочтительном варианте данного изобретения представлено соединение подформул (IA-1) или (IA-2)



где R^5 , Y и Hal имеют указанные выше значения; и/или его физиологически приемлемые соли.

Более предпочтительным вариантом Hal являются Cl, Br или I в подформуле (IA-1).

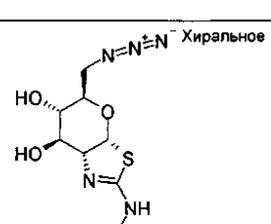
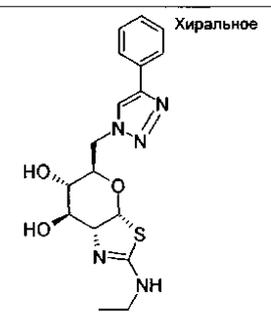
Представленные выше идеи данного описания, относящиеся к соединениям формулы (I), включая любые определения радикала и его предпочтительные варианты, действительны и применимы без ограничений для соединений подформул (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC) и их солей, если это целесообразно.

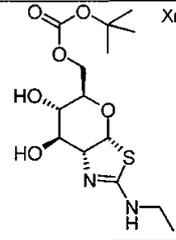
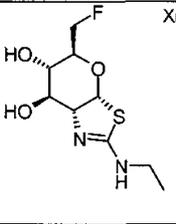
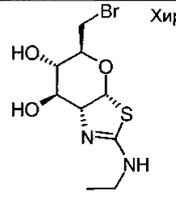
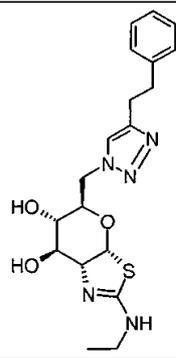
Наиболее предпочтительные варианты включают соединения формул (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC), перечисленные в табл. 1.

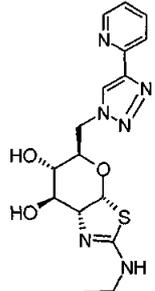
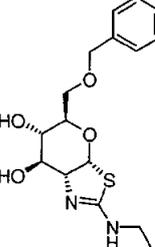
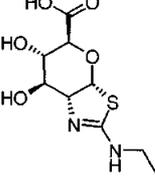
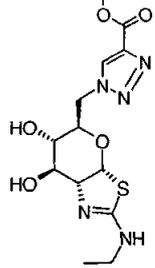
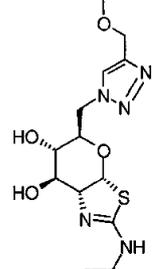
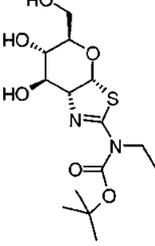
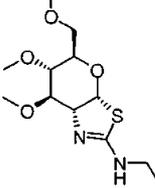
Таблица 1: соединения формул (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC).

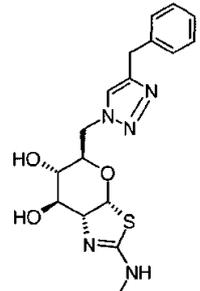
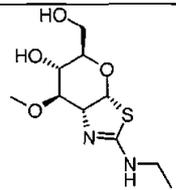
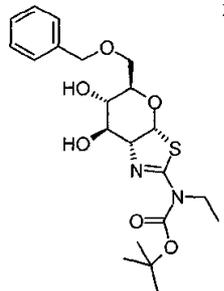
Анализ ингибирования фермента OGA: пример 49. Анализ клеточного ингибирования OGA: пример 50.

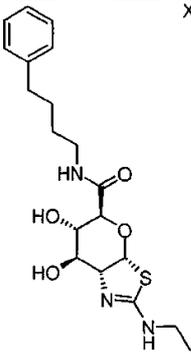
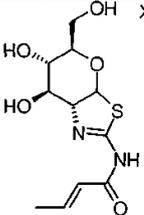
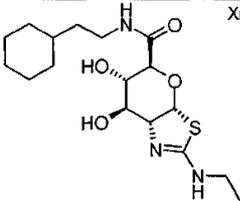
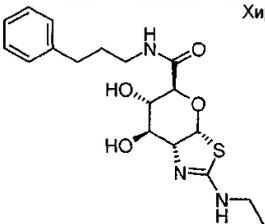
Таблица 1

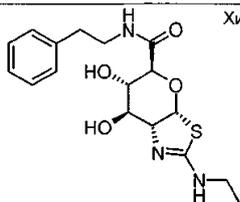
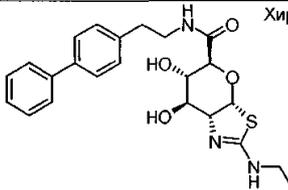
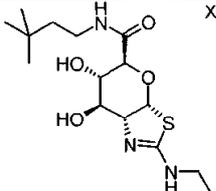
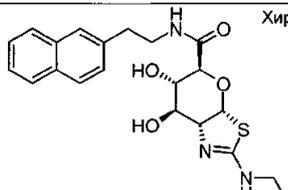
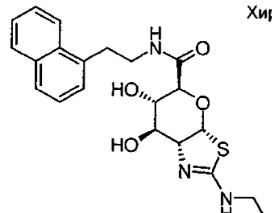
№	Структура	Ингибирование фермента OGA (IC50)	Клеточное ингибирование OGA (EC50)
		0 > 1 мкМ + > 0,5-1 мкМ ++ 0,1-0,5 мкМ +++ < 0,1 мкМ	0 > 1 мкМ + > 0,5-1 мкМ ++ 0,1-0,5 мкМ +++ < 0,1 мкМ
1		+++	++
2		++	0

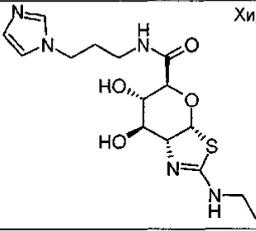
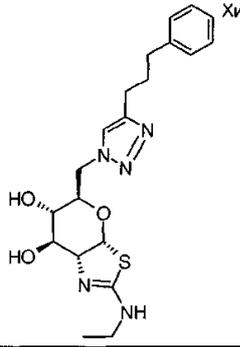
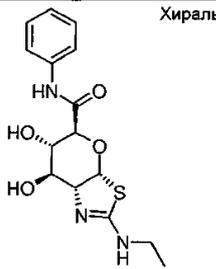
3	 <p>Хиральное</p>	++	+++
4	 <p>Хиральное</p> <p>сравнительный пример</p>	+++	++
5	 <p>Хиральное</p>	+++	++
6	 <p>Хиральное</p>	+++	+

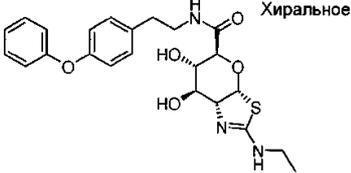
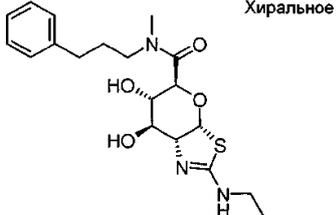
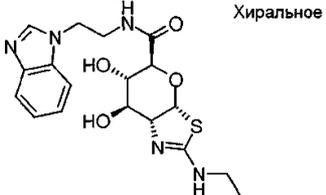
7	 <p>Хиральное</p>	++	0
8	 <p>Хиральное</p>	0	
9	 <p>Хиральное</p>	0	
10	 <p>Хиральное</p>	++	+
11	 <p>Хиральное</p>	++	
12	 <p>Хиральное</p>	+++	+++
13	 <p>Хиральное</p>	0	

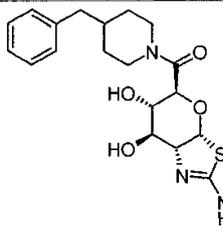
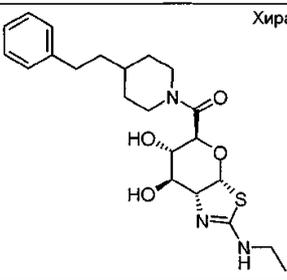
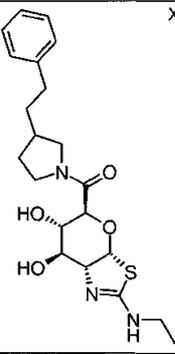
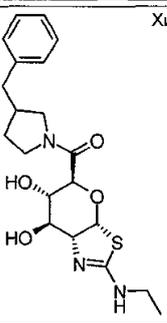
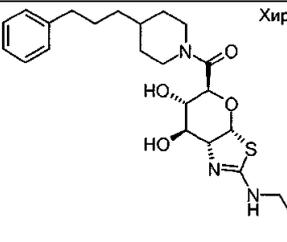
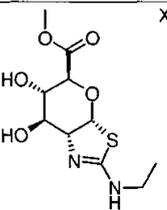
14	<p>Хиральное</p> 	+++	++
15	<p>Хиральное</p> 	0	
16	<p>Хиральное</p> 	0	
17	<p>Хиральное</p> 		

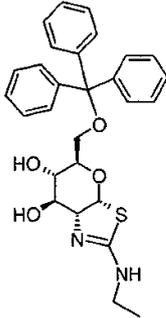
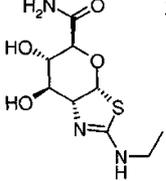
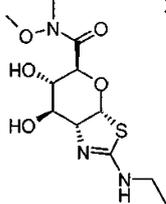
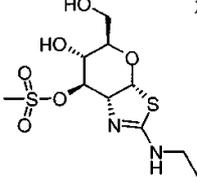
18	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 		
19	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 	+	0
20	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 		
21	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 		

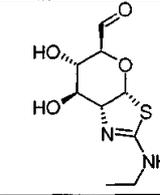
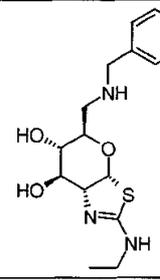
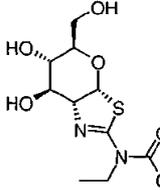
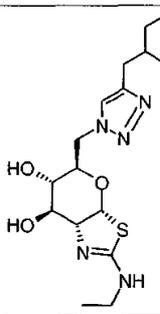
22	 <p>Хиральное</p>		
23	 <p>Хиральное</p>	0	
24	 <p>Хиральное</p>		
25	 <p>Хиральное</p>		
26	 <p>Хиральное</p>		

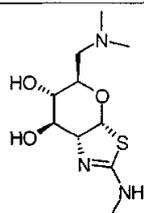
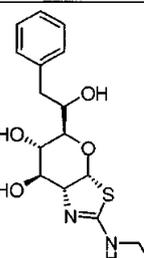
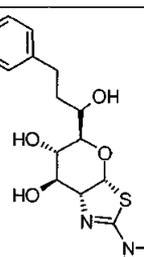
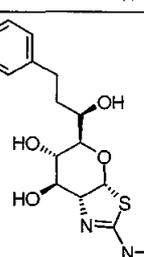
27	<p>Хиральное</p> 		
28	<p>Хиральное</p> 	0	
30	<p>Хиральное</p> 	++	0
31	<p>Хиральное</p> 	0	

32	 <p>Хиральное</p>	+++	+++
33	 <p>Хиральное</p>	0	
34	 <p>Хиральное</p>		
35	 <p>Хиральное</p>		
36	 <p>Хиральное</p>	0	

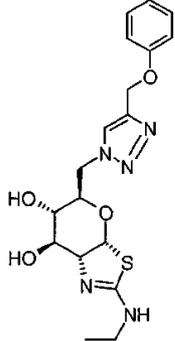
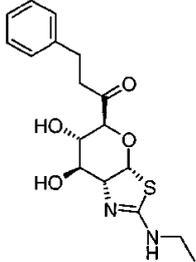
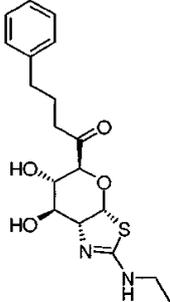
37	 <p>Хиральное</p>		
38	 <p>Хиральное</p>		
39	 <p>Хиральное</p>		
40	 <p>Хиральное</p>		
41	 <p>Хиральное</p>		
42	 <p>Хиральное</p>	0	

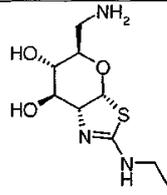
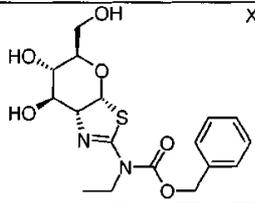
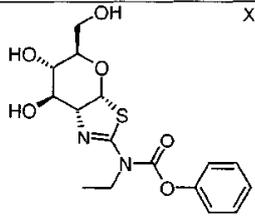
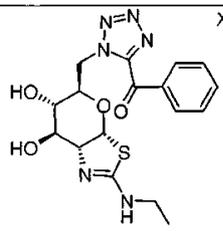
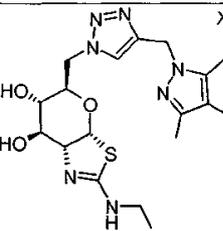
43	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 	+	0
44	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 		
45	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 	0	
46	<p style="text-align: right;">Хиральное</p> 	++	++

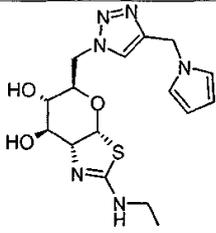
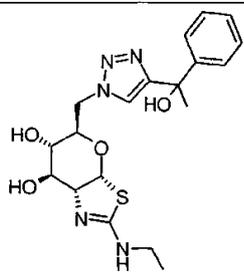
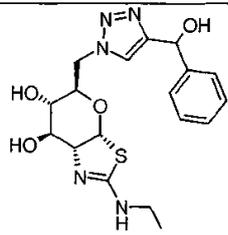
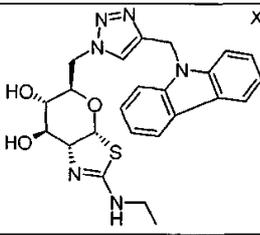
47	 <p>Хиральное</p>	+++	
48	 <p>Хиральное</p>	+	
49	 <p>Хиральное</p>	+++	
50	 <p>Хиральное</p>	+++	+

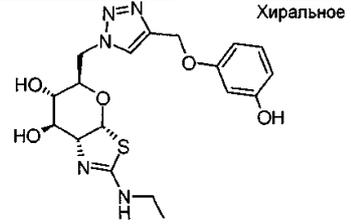
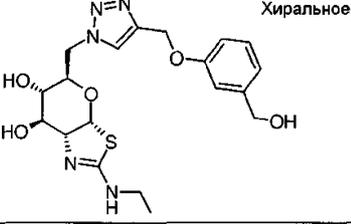
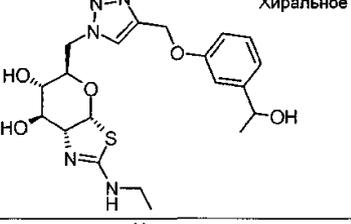
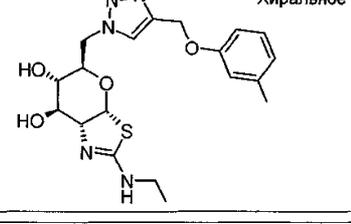
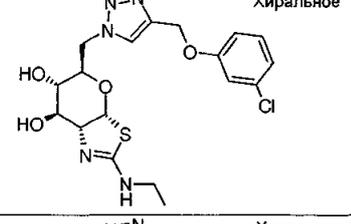
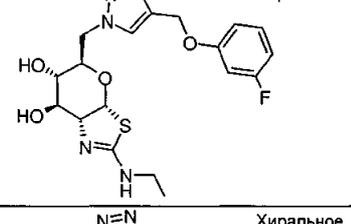
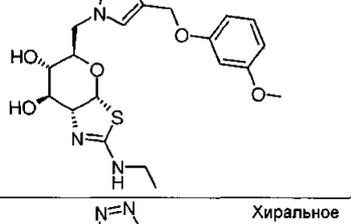
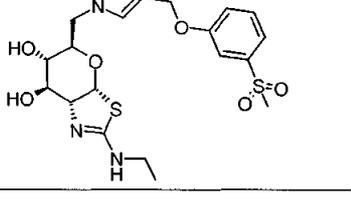
51	<p>Хиральное</p>  <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)O[C@@H](O)[C@H](O)O2</chem>	++	++
52	<p>Хиральное</p>  <chem>CCN1=NC2=C(N1)O[C@@H](C(O)Cc3ccccc3)[C@H](O)O2</chem>	++	
53	<p>Хиральное</p>  <chem>CCN1=NC2=C(N1)O[C@@H](C(O)Cc3ccccc3)[C@H](O)O2</chem>	++	++
54	<p>Хиральное</p>  <chem>CCN1=NC2=C(N1)O[C@@H](C(O)Cc3ccccc3)[C@H](O)O2</chem>	0	

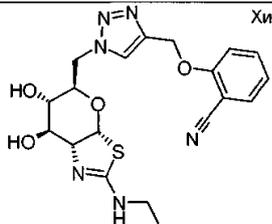
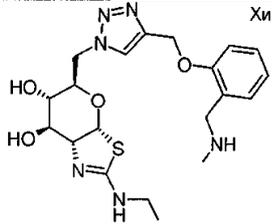
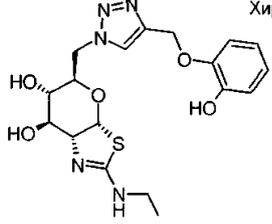
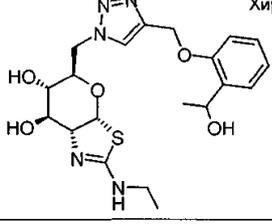
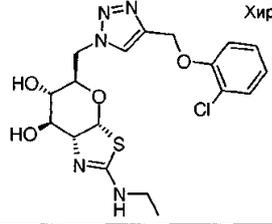
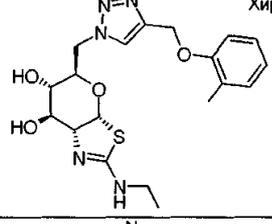
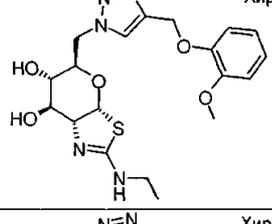
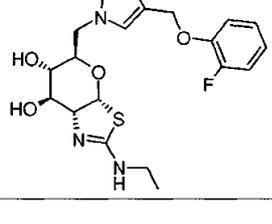
55	<p>Хиральное</p>	0	
56	<p>Хиральное</p>	++	
57	<p>Хиральное</p>	+++	0

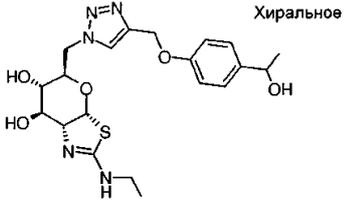
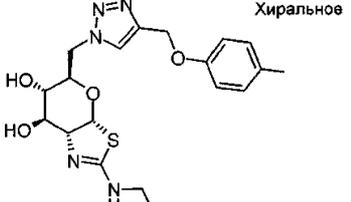
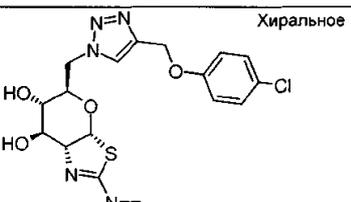
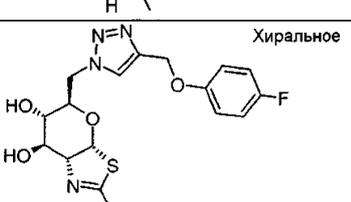
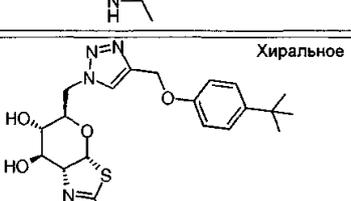
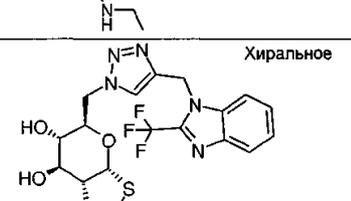
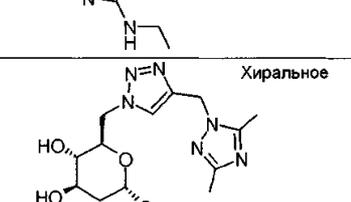
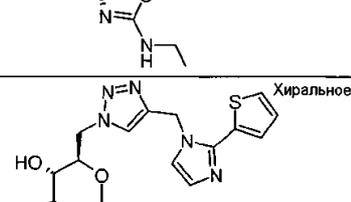
58	<p>Хиральное</p> 	+++	+
59	<p>Хиральное</p> 	0	
60	<p>Хиральное</p> 	0	

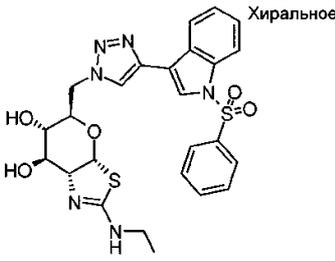
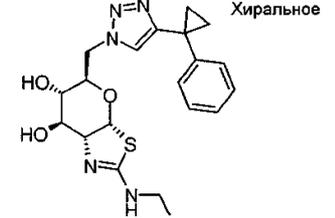
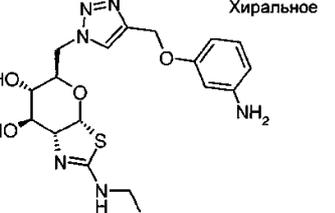
61	 <p>Хиральное</p>	++	
62	 <p>Хиральное</p>	++	
63	 <p>Хиральное</p>	++	
64	 <p>Хиральное</p>		
65	 <p>Хиральное</p>	+++	0

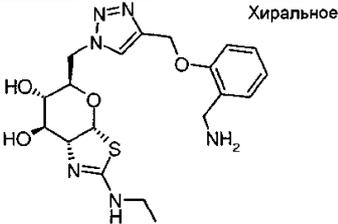
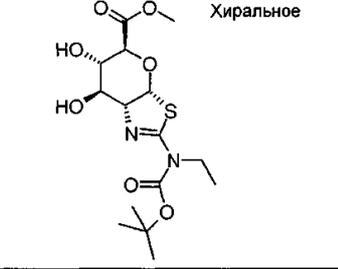
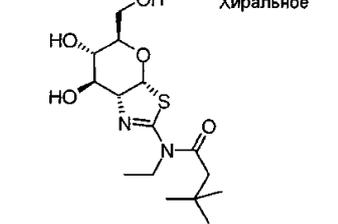
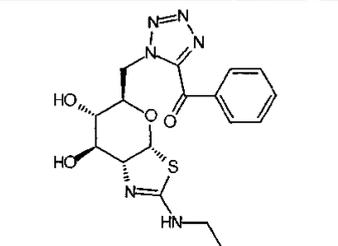
66	 <p>Хиральное</p>	+++	0
67	 <p>Хиральное</p>	+++	+++
68	 <p>Хиральное</p>	+++	0
69	 <p>Хиральное</p>	++	++

74	 <p>Хиральное</p>	+++	0
75	 <p>Хиральное</p>	+++	0
76	 <p>Хиральное</p>	+++	0
77	 <p>Хиральное</p>	+++	++
78	 <p>Хиральное</p>	+++	+++
79	 <p>Хиральное</p>	+++	++
80	 <p>Хиральное</p>	+++	++
81	 <p>Хиральное</p>	+++	0

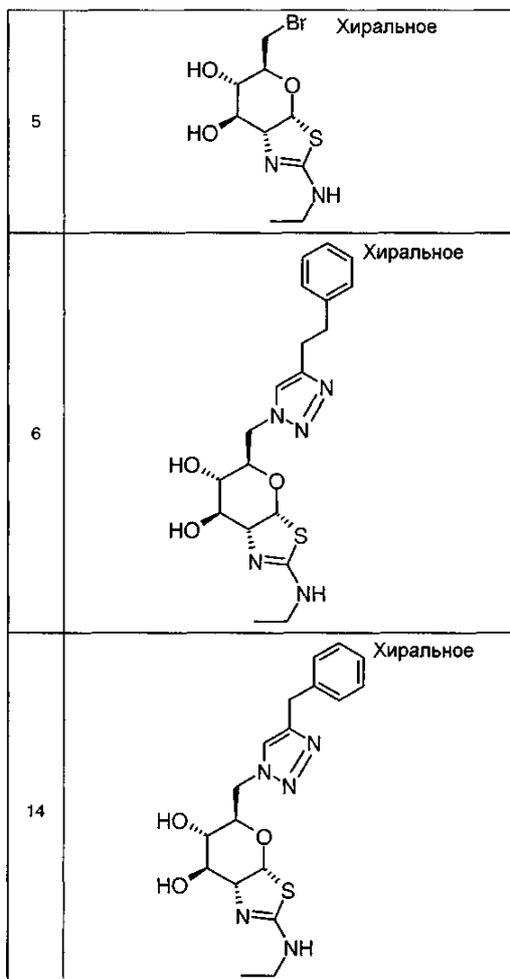
82	 <p>Хиральное</p>	+++	0
83	 <p>Хиральное</p>	+	
84	 <p>Хиральное</p>	++	0
85	 <p>Хиральное</p>	++	
86	 <p>Хиральное</p>	+++	+++
87	 <p>Хиральное</p>	+++	+
88	 <p>Хиральное</p>	+++	0
89	 <p>Хиральное</p>	+++	++

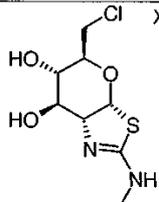
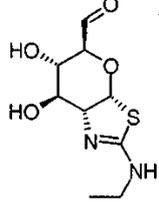
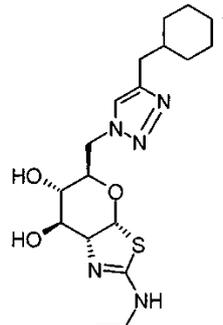
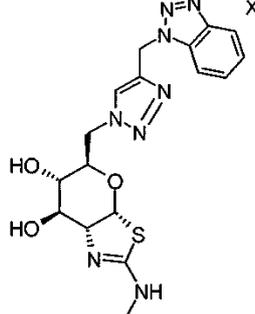
90	 <p>Хиральное</p>	+++	0
91	 <p>Хиральное</p>	++	0
92	 <p>Хиральное</p>	+++	++
93	 <p>Хиральное</p>	+++	0
94	 <p>Хиральное</p>	++	++
95	 <p>Хиральное</p>	+++	
96	 <p>Хиральное</p>	+++	
97	 <p>Хиральное</p>	+++	

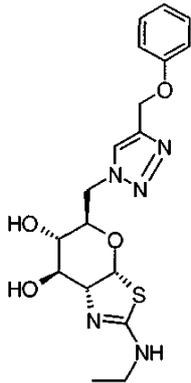
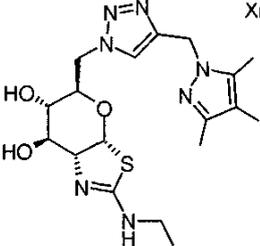
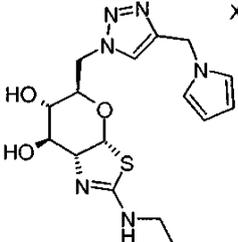
98	 <p>Хиральное</p>	+++	
99	 <p>Хиральное</p>	+++	
100	 <p>Хиральное</p>	++	
101	 <p>Хиральное</p>	++	

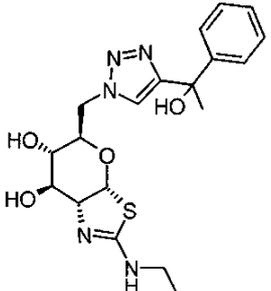
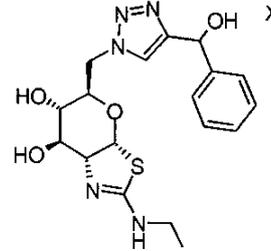
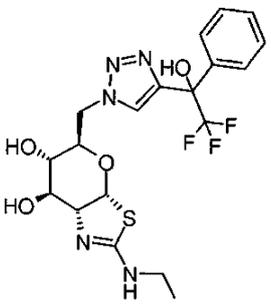
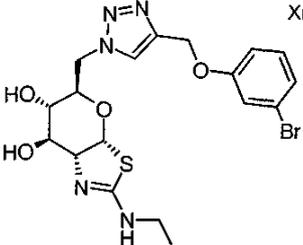
102	 <p>Хиральное</p>	++	
103	 <p>Хиральное</p>		
104	 <p>Хиральное</p>		
105	 <p>Хиральное</p>	0	

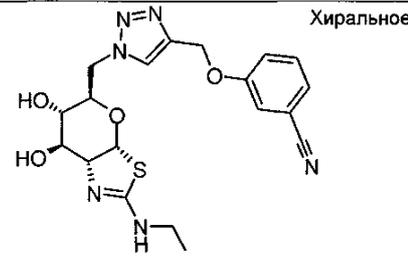
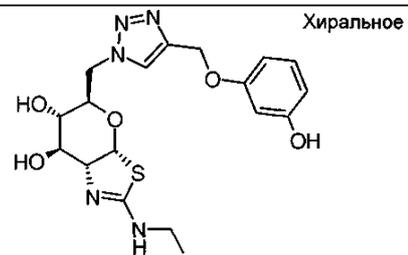
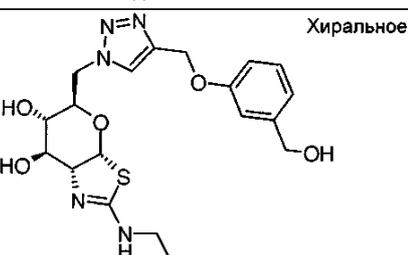
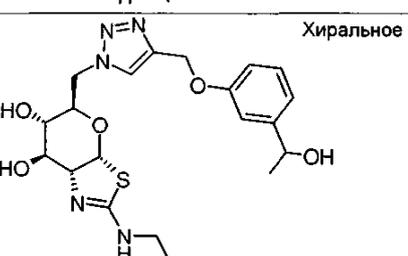
Крайне предпочтительными вариантами являются соединения, выбранные из группы

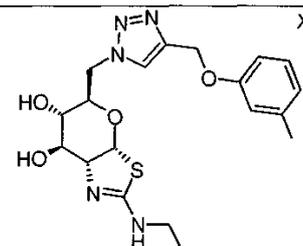
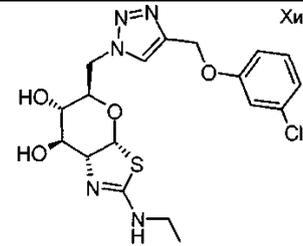
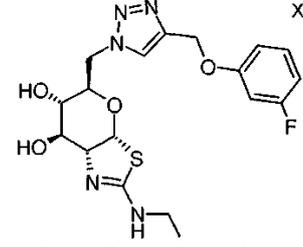
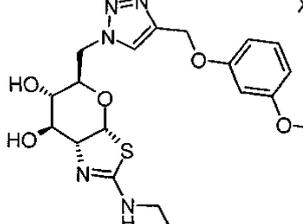


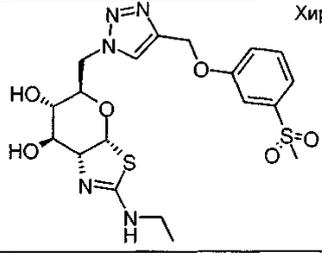
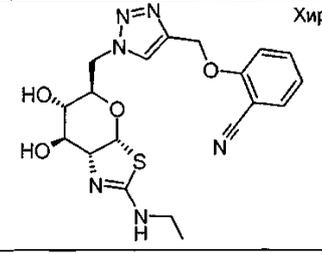
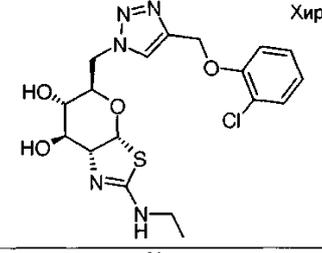
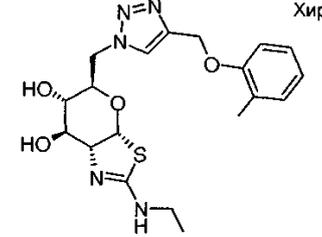
32	 <p>Хиральное</p>
47	 <p>Хиральное</p>
50	 <p>Хиральное</p>
57	 <p>Хиральное</p>

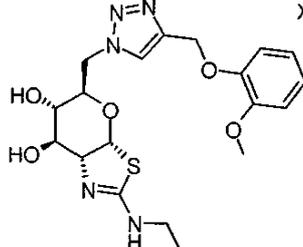
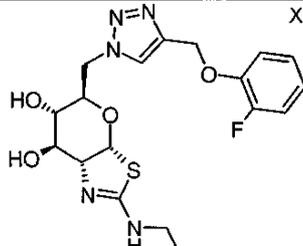
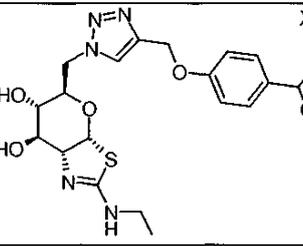
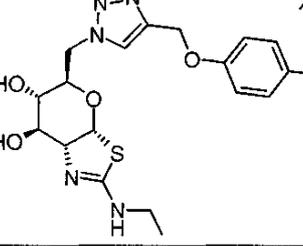
58	 <p>Хиральное</p>
65	 <p>Хиральное</p>
66	 <p>Хиральное</p>

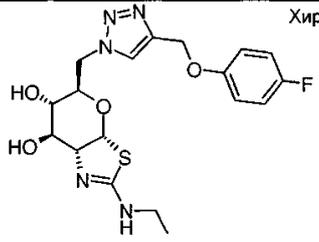
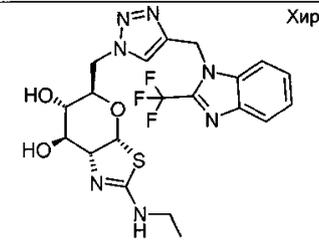
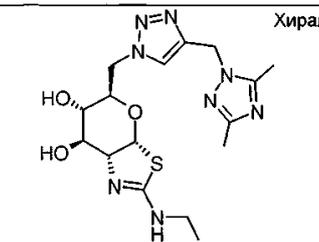
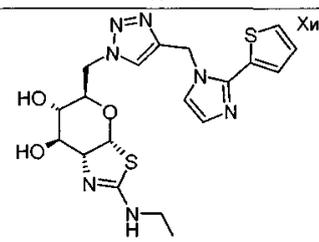
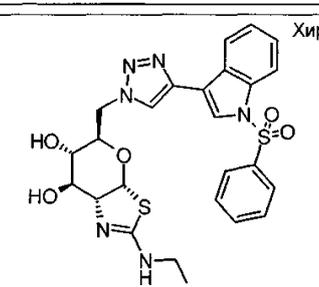
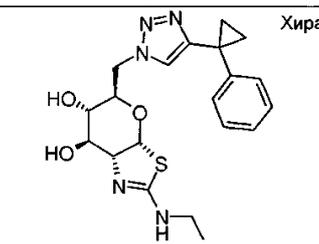
67	 <p>Хиральное</p>
68	 <p>Хиральное</p>
70	 <p>Хиральное</p>
72	 <p>Хиральное</p>

73	 <p>Хиральное</p>
74	 <p>Хиральное</p>
75	 <p>Хиральное</p>
76	 <p>Хиральное</p>

77	 <p>Хиральное</p>
78	 <p>Хиральное</p>
79	 <p>Хиральное</p>
80	 <p>Хиральное</p>

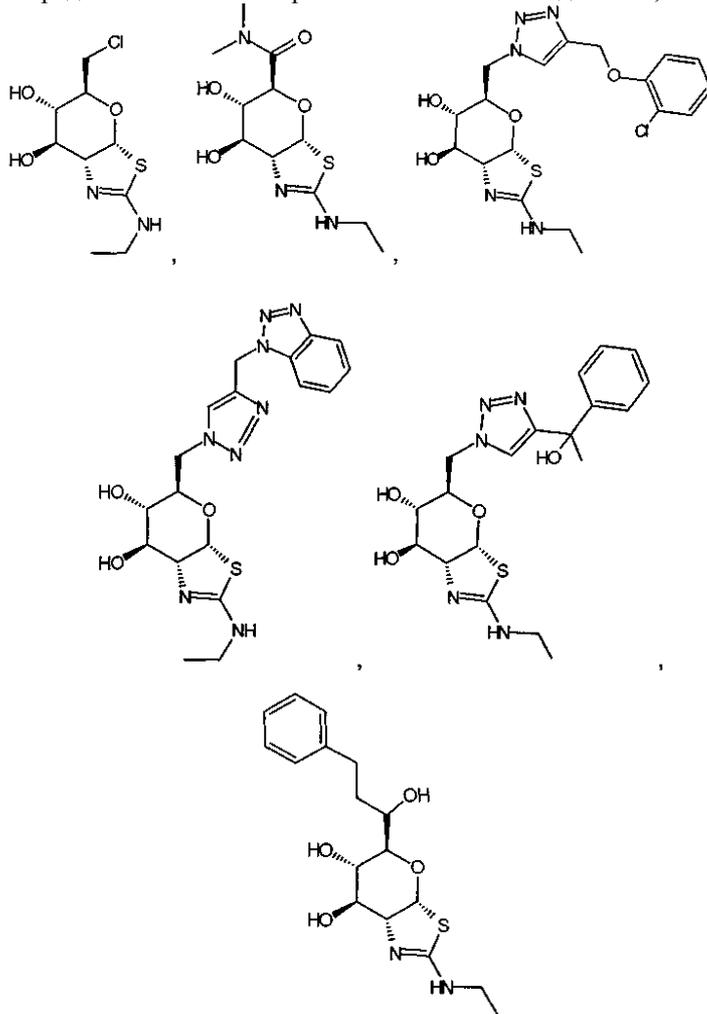
81	 <p>Хиральное</p>
82	 <p>Хиральное</p>
86	 <p>Хиральное</p>
87	 <p>Хиральное</p>

88	 <p>Хиральное</p>
89	 <p>Хиральное</p>
90	 <p>Хиральное</p>
92	 <p>Хиральное</p>

93	 <p>Хиральное</p>
95	 <p>Хиральное</p>
96	 <p>Хиральное</p>
97	 <p>Хиральное</p>
98	 <p>Хиральное</p>
99	 <p>Хиральное</p>

и/или их физиологически приемлемые соли.

Особенно сильно предпочтительными вариантами являются соединения, выбранные из группы



и/или их физиологически приемлемые соли.

Соединения формулы (I) и исходные материалы для их получения соответственно получают способами, известными сами по себе, как описано в литературе (например, в стандартных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), т.е. в условиях реакции, известных и подходящих для таких реакций.

Также можно применять известные варианты, которые подробно здесь не описаны. При желании, исходные материалы также могут быть получены *in-situ*, оставляя их в не выделенном состоянии в неочищенной реакционной смеси, но сразу же превращая их в соединения в соответствии с данным изобретением. С другой стороны, возможно проводить реакцию постадийно.

Реакции предпочтительно проводят в щелочных условиях. Подходящие основания включают оксиды металлов, например оксид алюминия, гидроксид щелочного металла (гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития, кроме прочего), гидроксид щелочно-земельного металла (гидроксид бария и гидроксид кальция, кроме прочего), алкоголяты щелочного металла (этанолат калия и пропаноат натрия, кроме прочего), карбонаты щелочного металла (например, бикарбонат натрия) и несколько органических оснований (например, N,N-диизопропилэтиламин, пиперидин или диэтиламин, кроме прочего).

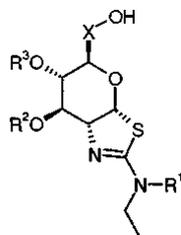
Реакцию обычно проводят в инертном растворителе. Подходящими инертными растворителями являются, например, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; простые эфиры гликоля, такие как монометиловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир этиленгликоля (диглим); кетон, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФ); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод; карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота или трифтороуксусная кислота (ТФК); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Особенно предпочтительными являются ДМФ, дихлорметан, ТГФ, H₂O, метанол, ТФК, трет-бутанол,

трет-амиловый спирт, триэтиламин или диоксан.

В зависимости от применяемых условий время реакции составляет от нескольких минут до 14 дней, температура реакции составляет от -30 до 140°C, обычно от -10 до 130°C, предпочтительно от 30 до 125°C.

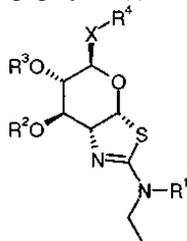
Данное изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), включающему стадии:

(а) проведение однореакторного или мультиреакторного синтеза через взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии растворителя



(II)

где R¹-R³ и X имеют указанные выше значения, с получением соединения формулы (I)



(I)

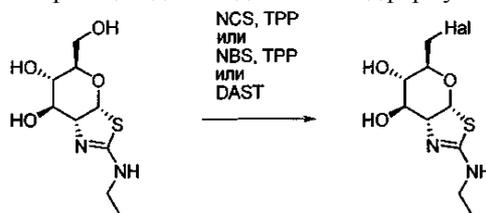
где R¹-R⁴ и X имеют указанные выше значения, и необязательно

(b) превращение основания или кислоты соединения формулы (I) в его соль.

Соединения № 1, 9 и 45 предпочтительно могут применяться в качестве промежуточных соединений, более предпочтительно в качестве промежуточных соединений для получения других соединений в соответствии с данным изобретением. Другим предпочтительным промежуточным соединением в соответствии с данным изобретением является (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол.

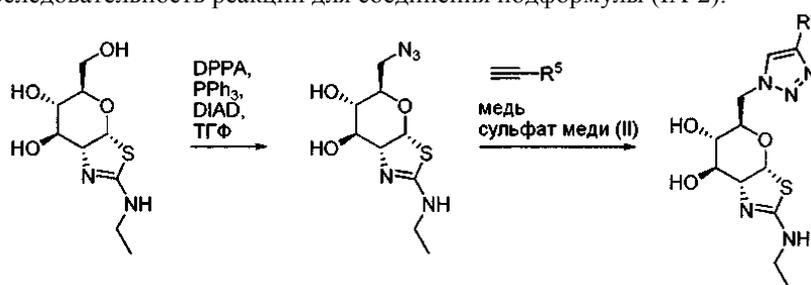
Представленные ниже реакции, включая, без ограничений, схемы, условия и соединения, особенно предпочтительны и включены в объем данного изобретения. Должно быть понятно, что радикалы R¹-R³ не ограничены H, но любой член соответствующих групп Маркуша, определяющих R¹-R³, могут применяться вместо H. Другие радикалы имеют указанные выше значения.

Схема 1. Последовательность реакции для соединений подформулы (IA-1).



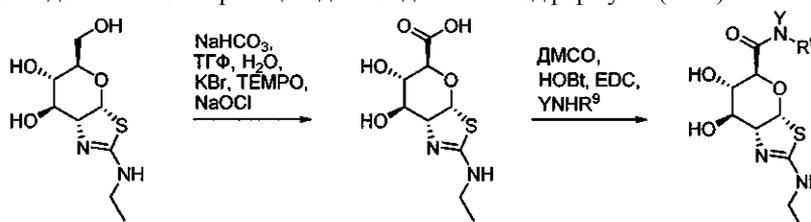
Соединения подформулы (IA-1) могут быть синтезированы, как изображено на схеме 1. Первичный спирт (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (Carbosynth, каталожный № MD08856) последовательно подвергают реакции со смесью трифенилфосфина и N-галосукцинимидом (либо NCS, либо NBS) в ДМФ с получением соответствующего галогенированного аналога. Фторированный аналог синтезируют обработкой (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола DAST в дихлорметане.

Схема 2. Последовательность реакции для соединения подформулы (IA-2).



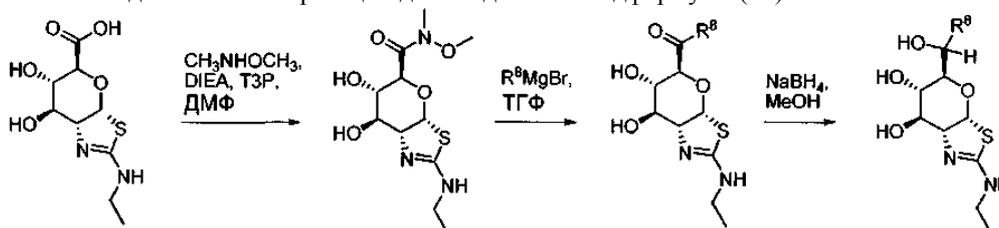
Соединения подформулы (IA-2) могут быть синтезированы способом, изображенным на схеме 2. На первой стадии азидирование (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола с применением азид дифенилфосфила в условиях Боза-Мицунобу дает первичный азид, селективно (соединение № 1). Последующая обработка аналога азида различными алкинами в присутствии медных катализаторов дает продукты циклоприсоединения триазола.

Схема 3. Последовательность реакции для соединения подформулы (IB-1).



Соединения подформулы (IB-1) синтезируют методом, изображенным на схеме 3. Амиды получают в две стадии: сначала селективным окислением первичного спирта (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола до карбоновой кислоты (соединение № 9; см., например, пример 48), затем сочетанием с различными аминами с применением 1-гидроксисбензотриазола и карбодимида.

Схема 4. Последовательность реакции для соединения подформулы (IC)



Соединения подформулы (IC) получают с применением способа, изображенного на схеме 4. Аналог C-6 карбоновой кислоты (соединение № 9; полученное как показано на схеме 3) превращают в соответствующий амид Вейнреба (соединение № 45) с применением N,O-диметилгидроксиламина и ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР). Добавление реагентов Гриньяра к амиду Вейнреба дает кетоны, которые затем восстанавливают боргидридом натрия с получением соединений со вторичными спиртами на C-6.

Соединения формулы (I) доступны с применением указанных выше способов. Исходные материалы, включая соединения формулы (II), обычно известны специалистам в данной области техники, или они могут быть легко получены известными методами. Следовательно, любое соединение формулы (II) может быть очищено с получением промежуточного продукта и использовано в качестве исходного материала для получения соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть модифицированы, например, гидрированы или восстановлены металлом, для удаления хлора, или подвергнуты реакции замещения, и/или превращены с применением кислоты или основания в соль, предпочтительно, с применением сильной кислоты. Специалисту в данной области техники доступны множество работ и способов в области органической химии, химические стратегии и тактики, методы синтеза, защиты промежуточных соединений, методики расщепления и очистки, выделения и исследования. Общие химические модификации известны специалисту в данной области техники. Галогенирование арилов или гидрокси замещение галогенами кислот, спиртов, фенолов и их таутомерных структур, предпочтительно, проводят с применением POCl₃ или SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂. В некоторых случаях также применяют оксалилхлорид. Температуры могут варьироваться от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в зависимости от задачи галогенирования пиридоновой структуры или карбоновой кислоты или сульфоновой кислоты. Время также корректируется от минут до нескольких часов или даже в течение ночи. Также алкилирование, образование простого эфира, образование сложного эфира, образования амида известны специалисту в данной области техники. Арилирова-

ленное распознавание с выбранной единственной гликозидазной целью. В контексте данного изобретения термин "распознавание" - не ограничиваясь ими - относится к любому типу взаимодействия между конкретными соединениями и целью, особенно ковалентному и не ковалентному связыванию или ассоциации, такой как ковалентная связь, гидрофобные/гидрофильные взаимодействия, силы Ван дер Ваальса, ионные пары, водородные связи, взаимодействия лиганд-рецептор, и подобные. Такие ассоциации также могут включать присутствие других молекул, таких как пептиды, белки или нуклеотидные последовательности. Данное взаимодействие рецептор/лиганд предпочтительно характеризуется высоким сродством, высокой селективностью и минимальной или даже отсутствующей кросс-реакционной способностью с другими целевыми молекулами для исключения нездоровых и вредных влияний на лечимого пациента.

В предпочтительном варианте данного изобретения гликозидаза включает гидролазы гликозида, более предпочтительно гидролазы гликозида семейства 84, наиболее предпочтительно O-гликопротеин-2-ацетамидо-2-деокси-3-D-глюкопиранозидазу (OGA), крайне предпочтительно O-GlcNAcase млекопитающих. Особенно предпочтительно, чтобы соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением селективно связывали O-GlcNAcase, например селективно ингибируя расщепление 2-ацетамидо-2-деокси-3-D-глюкопиранозида (O-GlcNAc), в то время как они практически не ингибируют лизосомальную β -гексозаминидазу.

Соединения в соответствии с данным изобретением предпочтительно обладают предпочтительным биологическим действием, которое легко демонстрируется в анализах ферментной активности, описанных здесь или в известном уровне техники. В таких *in-vitro* анализах соединения предпочтительно демонстрируют и вызывают ингибирующее действие. IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая дает 50% максимального ингибирования для этого соединения. Целевая гликозидаза ингибируется наполовину описанными здесь соединениями, если концентрация соединений составляет от 1 мкМ или менее, предпочтительно 0,5 мкМ или менее, более предпочтительно 0,2 мкМ или менее, наиболее предпочтительно менее 0,1 мкМ.

Предпочтительное биологическое действие соединений в соответствии с данным изобретением также может быть продемонстрировано в анализах на основе клеточных культур, например анализах, описанных в WO 2008/025170, которая включена сюда в качестве ссылки. При тестировании описанных здесь соединений в клеточном анализе измеряют повышение O-GlcNAсирования (из-за ингибирования OGA). EC_{50} представляет собой эффективную концентрацию соединения, которая дает 50% от максимальной возможной реакции на это соединение. Соединения в соответствии с данным изобретением демонстрируют значения EC_{50} в интервале от 10 нМ до 25 мкМ. Предпочтительно, чтобы соединения в соответствии с данным изобретением имели активность, выраженную EC_{50} стандартом, 1 мкМ или менее, предпочтительно 0,5 мкМ или менее, более предпочтительно 0,2 мкМ или менее, наиболее предпочтительно менее 0,1 мкМ.

Предпочтительный объект данного изобретения относится к способу ингибирования гликозидазы, где клетка, способная экспрессировать, или экспрессирующая, гликозидазу, контактирует по крайней мере с одним соединением формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или их физиологически приемлемыми солями в условиях, при которых ингибируется гликозидаза. Представленные выше идеи данного описания, касающиеся соединения формулы (I), включая любые предпочтительные варианты, действительны и применимы без ограничений к соединениям формулы (I) и их солям при применении в способе ингибирования гликозидазы.

Как описано выше, пути сигнализации гликозидазы участвуют во множестве заболеваний, предпочтительно, нейродегенеративных заболеваниях, диабете, раке и стрессе. Следовательно, соединения в соответствии с данным изобретением применяют для профилактики и/или лечения заболеваний, которые зависят от указанных сигнальных путей через взаимодействие с одним или более из них. Поэтому данное изобретение относится к соединениям в соответствии с данным изобретением в качестве ингибиторов сигнальных путей, описанных здесь, предпочтительно, OGA-медирированной подачи сигналов.

Способ в соответствии с данным изобретением может осуществляться либо *in-vitro*, либо *in-vivo*. Восприимчивость конкретной клетки к лечению соединениями в соответствии с данным изобретением может быть конкретно определена в *in-vitro* тестах, либо в курсе исследований или клинического применения. Обычно культуру клеток объединяют с соединением в соответствии с данным изобретением в различных концентрациях в течение периода времени, который является достаточным для того, чтобы активные агенты модулировали активность гликозидазы, обычно от одного часа до одной недели. *In-vitro* обработка может проводиться с применением культивированных клеток из любого образца или колонии клеток.

Хозяин или пациент может принадлежать к любому виду млекопитающих, например виду приматов, особенно человеку; грызунам, включая мышей, крыс и хомяков; кроликам; лошадям, коровам, собакам, кошкам и т.д. Животные модели интересны для экспериментальных исследований, так как они дают модель для лечения человеческих заболеваний.

Для идентификации пути трансдукции сигнала и для определения взаимодействия между различными путями трансдукции сигнала разные ученые разработали подходящие модели или системы моде-

лей, например модели культур клеток и модели трансгенных животных. Для определения определенных стадий каскада трансдукции сигнала, взаимодействующие соединения могут применяться для модулирования сигнала. Соединения в соответствии с данным изобретением также могут применяться в качестве реагентов для тестирования OGA-зависимых путей трансдукции сигнала у животных и/или в моделях клеточных культур, или в клинических заболеваниях, указанных в данном описании.

Применение согласно представленных выше параграфов описания может осуществляться на *in-vitro* или *in-vivo* моделях. Ингибирование может отслеживаться методами, описанными в курсе данного описания. Применение *in-vitro* предпочтительно осуществляется на представителях людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, диабетом, раком и стрессом. Тестирование нескольких определенных соединений и/или их производных делает возможным выбор такого активного ингредиента, который наилучшим образом подходит для лечения человека. Мощность дозы выбранного производного предпочтительно предварительно корректируют в зависимости от восприимчивости гликозидазы и/или тяжести заболевания соответствующего пациента на основе данных *in-vitro*. Поэтому терапевтическая эффективность значительно улучшается. Более того, представленные ниже идеи данного описания, касающиеся применения соединений формулы (I) и его производных для производства лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или отслеживания, действительны и применимы без ограничений для применения соединений для ингибирования активности гликозидазы, предпочтительно активности OGA, если это целесообразно.

Данное изобретение также относится к лекарственному средству, содержащему по крайней мере одно соединение в соответствии с данным изобретением и/или его фармацевтически применяемые производные, соли, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех пропорциях. Предпочтительно, изобретение относится к лекарственному средству, содержащему по крайней мере одно соединение в соответствии с данным изобретением и/или его физиологически приемлемые соли.

"Лекарственное средство" в смысле данного изобретения включает любой агент в области медицины, который содержит одно или более соединений формулы (I) или его препараты (например, фармацевтическую композицию или фармацевтический состав), и может применяться для профилактики, терапии, последующего наблюдения или медицинской реабилитации пациентов, которые страдают заболеваниями, которые ассоциируются с активностью OGA так, чтобы патогенная модификация их общего состояния или состояния конкретных отделов организма, могла устанавливаться, по крайней мере, временно.

Следовательно, данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или его физиологически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемыми адьювантами и/или эксципиентами.

В контексте данного изобретения "адьювантом" является любое вещество, которое допускает, интенсифицирует или модифицирует конкретную реакцию на активный ингредиент в соответствии с данным изобретением при введении совместно, одновременно или последовательно. Известные адьюванты для растворов для инъекций включают, например, композиции алюминия, такие как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, сапонины, такие как QS21, мурамилдипептид или мурамилтрипептид, белки, такие как гамма-интерферон или TNF, M59, сквален или многоатомные спирты.

Более того, активный ингредиент может вводиться отдельно или в сочетании с другими агентами. Синергетический эффект может быть достигнут с применением более одного соединения в фармацевтической композиции, т.е. соединения формулы (I), объединенного, по крайней мере, с другим агентом в качестве активного ингредиента, который является либо другим соединением формулы (I), либо соединением с другим структурным остовом. Активные ингредиенты могут применяться либо одновременно, либо последовательно. Соединения в соответствии с данным изобретением подходят для применения в сочетании с агентами, известными специалистам в данной области техники (см., например, WO 2008/025170, которая включена сюда путем ссылки) и применяются с соединениями в соответствии с данным изобретением.

Изобретение также относится к набору, состоящему из отдельных упаковок с эффективным количеством соединения в соответствии с данным изобретением и/или его фармацевтически приемлемыми солями, производными, сольватами и стереоизомерами, включая их смеси во всех пропорциях, и эффективное количество другого лекарственного активного ингредиента. Набор содержит подходящие контейнеры, такие как коробки, отдельные бутылки, пакеты или ампулы. Набор может, например, содержать отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех пропорциях, и эффективное количество другого лекарственного активного ингредиента в растворенной или лиофилизированной форме.

Фармацевтические композиции могут быть адаптированы для введения любым желаемым подходящим способом, например пероральным (включая буккальный или подязычный), ректальным, назальным, местным (включая буккальный, подязычный или чрезкожный), вагинальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или чрезкожный) способом. Такие композиции могут быть получены с применением всех методов, известных в области фармацевтики, например объе-

динением активного ингредиента с эксципиентом(ами) или адьювантом(ами).

Фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением получают любым известным путем с применением обычных твердых или жидких носителей, разбавителей и/или добавок и обычных адьювантов для фармацевтического инжинеринга в подходящих дозах. Количество эксципиента, которое объединяют с активным ингредиентом для получения единичной дозированной формы, меняется в зависимости от лечимого хозяина и конкретного способа введения. Подходящие эксципиенты включают органические или неорганические вещества, которые подходят для различных способов введения, таких как энтеральное (например, пероральное), парентеральное или местное введение, и которые не взаимодействуют с соединениями формулы (I) или их солями. Примеры подходящих эксципиентов включают воду, растительные масла, бензиловые спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, глицерол триацетат, желатин, углеводороды, например лактозу или крахмал, стеарат магния, тальк и вазелин.

Фармацевтические композиции, адаптированные для перорального введения, могут вводиться как отдельные единицы, такие как, например, капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных и не водных жидкостях; съедобные пены или пенные продукты; или жидкие эмульсии масло-в-воде или жидкие эмульсии вода-в-масле.

Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворы, с помощью которых композицию делают изотонической к крови лечимого пациента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать среду для суспензий и загустители. Композиции могут находиться в однодозовых или мультidosовых контейнерах, например, герметично закрытых ампулах и флаконах, и храниться в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, так, что необходимо только добавить стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций в соответствии с рецептом могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Несомненно, что, в дополнение к указанным выше конкретным составляющим, композиции также могут содержать другие агенты, обычные в данной области техники для конкретного типа композиции; таким образом, например, композиции, подходящие для перорального введения, могут содержать вкусовые добавки.

В предпочтительном варианте данного изобретения фармацевтическая композиция адаптирована для перорального введения. Препараты могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные агенты, такие как белки-носители (например, альбумин сыворотки), лубриканты, консерванты, стабилизаторы, наполнители, хелатирующие агенты, антиоксиданты, растворители, связующие агенты, суспендирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли (для влияния на осмотическое давление), буферные вещества, красители, вкусовые добавки и одно или более других активных веществ, например, один или более витаминов. Добавки хорошо известны в данной области техники, и их применяют во множестве композиций.

Следовательно, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или их физиологически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемыми адьювантами для перорального введения, необязательно в сочетании по крайней мере с одним другим фармацевтическим ингредиентом. Представленные выше в данном описании идеи относительно способа введения и комбинированного продукта, соответственно, действительны и применимы без ограничений к сочетаниям обеих характеристик, если это целесообразно.

Термины "эффективное количество" или "эффективная доза" или "доза" применяют взаимозаменяемо, и они означают количество фармацевтического соединения, оказывающее профилактически или терапевтически значимое действие на заболевание или патологические состояния, которое вызывает в ткани, системе, животном или человеке биологическую или медицинскую реакцию, которая ожидается или желательна, например, исследователем или терапевтом. "Профилактическое действие" снижает вероятность развития заболевания или даже предотвращает наступление заболевания. "Терапевтически значимое действие" ослабляет до некоторой степени один или более симптомов заболевания или возвращает в нормальное состояние либо частично, либо полностью, одного или более физиологических или биохимических параметров, связанных с или являющихся причиной заболевания или патологических состояний. Кроме того, выражение "терапевтически эффективное количество" является количеством, которое, по сравнению с соответствующим пациентом, который не получает такое количество, вызывает следующие последствия: улучшенное лечение, заживление, профилактика или устранение заболевания, синдрома, состояния, жалобы, расстройства или побочных эффектов, а также снижение развития заболевания, жалобы или расстройства. Выражение "терапевтически эффективное количество" также включает количества, которые эффективны для улучшения нормальной физиологической функции.

Соответствующая доза или интервал доз для введения фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением достаточна высока для достижения желаемого профилактического или терапевтического эффекта на снижение симптомов указанных выше заболеваний. Должно быть понятно, что конкретный уровень доз, частота и период введения конкретному человеку зависит от множества факто-

ров, включая активность конкретного применяемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени и способа введения, скорости выведения, сочетания лекарственных средств и тяжести конкретного заболевания, для которого применяется конкретная терапия. Применение хорошо известных средств и методов позволяет точно определить дозу специалисту в данной области техники в ходе обычных экспериментов. Представленные выше в данном описании идеи действительны и применимы без ограничений к сочетаниям обеих характеристик, если это целесообразно.

Фармацевтические композиции могут вводиться в форме дозированных единиц, которые содержат определенное количество активного ингредиента на дозированную форму. Концентрация профилактически или терапевтически активного ингредиента в композиции может варьироваться от около 0,1 до 100 мас.%. Предпочтительно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли вводят в дозах приблизительно от 0,5 до 1000 мг, более предпочтительно от 1 до 700 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 100 мг на дозированную форму. Обычно такой интервал доз походит для суточного введения. Другими словами, суточная доза предпочтительно составляет от приблизительно 0,02 до 100 мг/кг массы тела. Конкретная доза для каждого пациента зависит, однако, от множества факторов уже описанных в данном описании (например, зависит от лечимого состояния, способа введения и возраста, массы тела и состояния пациента). Предпочтительные единичные дозированные формы включают такие, которые содержат суточную дозу или часть дозы, как указано выше, или ее соответствующую часть в качестве активного ингредиента. Более того, фармацевтические композиции этого типа могут быть получены с применением способа, который известен в области фармацевтики.

Хотя терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением должно определяться лечащим врачом или ветеринаром с учетом множества факторов (например, возраста и массы тела животного, точного состояния, которое требует лечения, тяжести состояния, природы композиции и способа введения), эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением для лечения нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера, обычно составляет от 0,1 до 100 мг/кг массы тела пациента (млекопитающего) в сутки, и особенно предпочтительно, в интервале от 1 до 10 мг/кг массы тела в сутки. Таким образом, действительное суточное количество для взрослого млекопитающего, весящего 70 кг, обычно составляет от 70 до 700 мг, это количество может вводиться одной дозой в сутки или, обычно, несколькими частичными дозами (например, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью) в сутки так, что общая суточная доза является такой же. Эффективное количество соли или сольвата или его физиологически функционального производного может быть определено как часть эффективного количества самого соединения в соответствии с данным изобретением. Можно предположить, что такие же дозы могут применяться для лечения других состояний, указанных выше.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут применяться в качестве лекарственного средства в медицине и ветеринарии. В соответствии с данным изобретением соединения формулы (I) и/или их физиологические соли подходят для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызывает, медирует и/или репродуцирует активность OGA. Особенно предпочтительно, чтобы заболевания являлись нейродегенеративными заболеваниями, диабетом, раком и стрессом, более предпочтительно нейродегенеративными заболеваниями, наиболее предпочтительно таупатиями, крайне предпочтительно, болезнью Альцгеймера. Должно быть понятно, что хозяин соединения включен в объем защиты в соответствии с данным изобретением.

Нейродегенеративное заболевание или состояние более предпочтительно выбирают из группы болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза (ALS), амиотрофического бокового склероза с ухудшением познавательной способности (ALSci), аргирофильного зернового слабоумия, болезни Блота, кортикобазальной дегенерации (CBP), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцинозом, синдрома Дауна, наследственного британского слабоумия, наследственного датского слабоумия, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Герстманна-Стросслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлевордена-Спатца (нейродегенерация с аккумуляцией железа в мозге типа 1), множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, липоидного гистиоцитоза (типа C), паллидо-понтонигральной дегенерации, комплекса паркинсонизма-слабоумия Гуама, болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных болезней (включая болезнь Крейтцфельдта-Якоба (GJD), вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (vCJD), спорадической смертельной бессонницы, Куру, прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), синдрома Ричардсона, подострого склерозирующего лейкоэнцефалита, слабоумия Тангла, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона. Наиболее предпочтительной является болезнь Альцгеймера.

Изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для профилактики или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, медируются и/или репродуцируются активностью OGA. Более того, изобретение относится к применению соединений в соответствии с данным изобретением формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, медируются и/или

репродуцируется активностью OGA. Соединения формулы (I) и/или их физиологически приемлемые соли могут кроме того применяться в качестве промежуточных соединений для получения других лекарственных активных ингредиентов. Лекарственное средство предпочтительно получают не химическими методами, например, объединением активного ингредиента по крайней мере с одним твердым веществом, жидкостью и/или полужидким носителем или наполнителем, и необязательно в сочетании с одним или более активными веществами в подходящей лекарственной форме.

Другим объектом данного изобретения являются соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или их физиологически приемлемые соли для применения для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, медируются и/или репродуцируются активностью OGA. Другой предпочтительный объект данного изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или их физиологически приемлемым солям для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинге нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса. Представленные выше в данном описании идеи, относящиеся к соединениям формулы (I), включая любой предпочтительный вариант, действительны и применимы без ограничений к соединениям формулы (I) и их солям для применения для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса.

Соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением могут вводиться до или после наступления заболевания один или несколько раз в качестве терапии. Указанные выше соединения и медицинские продукты, применяемые в соответствии с данным изобретением, особенно полезны для терапевтического лечения. Терапевтически значимое действие облегчает до некоторой степени один или более симптомов расстройства, или возвращает к нормальной деятельности, частично или полностью, один или более физиологических или биохимических параметров, связанных с, или вызывающих заболевание или патологическое состояние. Мониторинг представляет собой тип лечения, подразумевающий введение соединений с разными интервалами, например, для активации реакции и уничтожения патогенов и/или симптомов заболевания полностью. Могут применяться одинаковые соединения или разные соединения. Лекарственное средство также может применяться для снижения вероятности развития расстройства, или даже предотвращения инициации расстройств, связанных с активностью OGA, заранее, или для лечения возникающих и продолжающихся симптомов. Расстройствами, рассматриваемыми в данном изобретении, предпочтительно являются нейродегенеративные заболевания, диабет, рак и стресс.

В данном изобретении профилактическое лечение рекомендуется, если пациент имеет какие-либо предпосылки для указанных выше физиологических или патологических состояний, такие как наследственная предрасположенность, генетический дефект или ранее перенесенное заболевание.

Другим объектом данного изобретения является способ лечения заболеваний, которые вызваны, медируются и/или репродуцированы активностью OGA, где эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или его физиологически приемлемые соли вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Другим предпочтительным объектом данного изобретения является способ лечения нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса, предпочтительно таупатии, где эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением и/или его физиологически приемлемых солей вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Предпочтительным лечением является пероральное введение.

Представленные выше в данном описании идеи и их варианты действительны и применимы без ограничений к способам лечения, если это целесообразно.

В объеме данного изобретения соединения формулы (I) представлены в первый раз. Низкомолекулярные соединения в соответствии с данным изобретением являются сильными и селективными ингибиторами гликозидазы с улучшенной пассивной проницаемостью, обеспечиваемой более липофильными группами в положении C-6. O-GlcNAцилирование ядерных и цитоплазматических белков является одной из наиболее часто встречающихся посттрансляционных модификаций у животных и растений. O-GlcNAцилизация модулирует множество клеточных процессов, и имеется доказательство того, что дисрегуляция O-GlcNAцилирования играет роль в этиологии некоторых заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. O-GlcNAцилирование (OGT) и O-GlcNAцилаза (OGA) являются двумя ферментами, которые регулируют O-GlcNAцилизацию. Появившиеся данные позволяют предположить, что ингибиторы, которые блокируют OGA, могут помочь поддерживать здоровые уровни O-GlcNAцилирования у пациентов с болезнью Альцгеймера и, таким образом, ингибируют образование нейрофибрилярных клубков. Следовательно, данное изобретение включает применение соединений формулы (I) в регулировании, модулировании и/или ингибировании сигнального каскада гликозидазы, который может предпочтительно применяться в качестве инструмента для исследований, для диагностики и/или при лечении любых расстройств, которые отвечают за подачу сигналов и ингибирование OGA.

Низкомолекулярные ингибиторы могут применяться сами по себе и/или в сочетании с физическими измерениями для диагностики эффективности лечения. Лекарственные средства и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и применение таких соединений для лечения медирован-

ных гликозидазой состояний является многообещающим новым подходом для широкого спектра терапий, вызывающих прямое и немедленное улучшение состояния здоровья человека или животного. Упор делается на особую пользу при эффективной борьбе с болезнью Альцгеймера либо отдельно, либо в сочетании с другими нейродегенеративными методами лечения.

Из-за неожиданно значительного ингибирующего действия на OGA, вместе с пассивной проницаемостью, соединения в соответствии с данным изобретением могут предпочтительно вводиться в более низких дозах по сравнению с другими менее мощными или селективными ингибиторами известного уровня техники для достижения эквивалентного или даже превосходящего желаемого биологического действия. Кроме того, такое снижение дозы предпочтительно приводит к меньшим или даже отсутствию медицинских побочных эффектов.

Соединения формулы (I), их соли, изомеры, таутомеры, энантиомерные формы, диастереомеры, рацематы, производные, пролекарства и/или метаболиты характеризуются высокой селективностью и стабильностью, низкими затратами на производство и удобством обращения. Эти характеристики образуют основу для воспроизводимого действия, куда включено отсутствие кросс-реакционноспособности, и для надежного и безопасного взаимодействия с целевой структурой.

Все представленные здесь ссылки включены в качестве ссылок в описание данного изобретения.

Должно быть понятно, что данное изобретение не ограничено конкретными соединениями, фармацевтическими композициями, применением и способами, описанными здесь, так как они, конечно, могут варьироваться. Также должно быть понятно, что терминология, применяемая здесь, дана только для целей описания конкретных вариантов и не ограничивает объем данного изобретения, который определен формулой изобретения. В данном описании, включая формулу изобретения, формы в единственном числе включают соответствующие формы во множественном числе, если в контексте явно не указано иначе. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает одно или несколько разных соединений, и ссылка на "способ" включает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные специалисту в данной области техники, и так далее. Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые здесь, имеют те же значения, которые применяются обычно специалистами в данной области техники, к которой принадлежит изобретение.

Методики, которые существенны с точки зрения данного изобретения, описаны подробно в описании. Другие методики, которые не описаны подробно, соответствуют известным стандартным методам, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, или методики более подробно описаны в процитированных ссылках, заявках на патенты или стандартной литературе. Хотя методы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны здесь, могут применяться в практике или тестировании данного изобретения, подходящие примеры описаны ниже. Представленные ниже примеры даны для иллюстрации и не являются ограничивающими. В примерах применяют стандартные реагенты и буферы, которые не оказывают загрязняющее действие (когда бы ни применялись). Примеры составлены так, что они не ограничивают точно продемонстрированные сочетания характеристик, но представленные в примерах характеристики могут неограниченно объединяться опять, если решена техническая проблема данного изобретения. Также, характеристики любого пункта формулы изобретения могут быть объединены с характеристиками одного или более других пунктов формулы изобретения.

В представленных ниже примерах "обычная обработка" означает: добавление воды, при необходимости, корректировку pH, при необходимости, до значения от 2 до 10, в зависимости от составляющих конечного продукта, экстрагирование смеси этилацетатом или дихлорметаном, разделение фаз, сушка органической фазы над сульфатом натрия и выпаривание, и очистку продукта хроматографией на силикагеле и/или кристаллизацией. Значения R_f определяют на силикагеле. Элюентом является этилацетат/метанол 9:1.

ЖХМС и ВЭЖХ анализ, а также ^1H ЯМР проводят следующим образом:

ЖХМС-анализ:

Метод А: А - 0,1% ТФК в H_2O , В - 0,1% ТФК в АСН; поток - 0,8 мл/мин.

Градиент: 5-95% В за 3,5 мин; Длина волны: 254 нм; Масс скан: 100-900 Да.

Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 5 мкм).

Метод В: А - 10 мМ NH_4HCO_3 в H_2O , В - АСН; поток - 1,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

ВЭЖХ: Анализ:

Метод А: А - 0,1% ТФК в H_2O , В - 0,1% ТФК в АСН; Поток - 2,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод В: А - 10 мМ NH_4HCO_3 в H_2O , В - АСН; Поток - 1,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

ВУ: время удерживания

^1H ЯМР записывают на Jeol 400 МГц или Varian 500 МГц спектрометре с применением остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) записывают в ч./млн относительно остаточного сигнала растворителя ($\delta=2,49$ ч./млн. для ^1H ЯМР в ДМСО-

d6). ^1H ЯМР данные представляют следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, константы сочетания и количество атомов водорода). Мультиплетность указывают аббревиатурами следующим образом: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ш (широкий).

Пример 1: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-[(4-пиридин-2-ил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 7).

В 5-мл герметично закрытую колбу, оборудованную мешалкой, мембраной, добавляют (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(азидометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (40,00 мг; 0,15 ммоль; 1,00 экв.), медь без подложки ACD (65,10 мг; 1,02 ммоль; 7,00 экв.) и пентагидрат сульфата меди (2+) (7,31 мг; 0,03 ммоль; 0,20 экв.). Колбу вакуумируют и заполняют N_2 . Эту процедуру повторяют дважды, затем этанол (0,40 мл)/воду (0,60 мл)/2-метилпропан-2-ол (1,00 мл) и 2-этинилпиридин (0,03 мл; 0,29 ммоль; 2,00 экв.) добавляют в смесь. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем в смеси добавляют 3 мл H_2O и сушат лиофилизацией. Смесь очищают с помощью Yamazen C1 кислых условий с получением 14,4 мг (20,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (ВЭЖХ 99%, время удерживания=1,73 мин) при лиофилизации.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,60 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (ддд, J=7,6, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 5,27 (шир.с, 1H), 4,76 (дд, J=14,4, 2,4 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=14,4, 8,4 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 3,86 (дт, J=4,8, 4,8 Гц, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,14 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-[(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 2).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением этинилбензола (0,01 мл; 0,11 ммоль; 1,50 экв.). Смесь очищают с помощью Yamazen Channel 2 (нейтральные условия) с получением 8,4 мг (31%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,48 (дд, J=7,2, 7,2 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 6,21 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=14,8, 8,0 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=4,8, 4,8 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=9,6, 4,8 Гц, 1H), 3,20 (м, 2H), 1,09 (т, J=8,8 Гц, 3H);

МС (m/z): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(4-бензил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 14).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением проп-2-ин-1-илбензола (0,03 мл; 0,27 ммоль; 2,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ (скорость потока 40 мл/мин, желаемый выход продукта при $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}=64/36$) с получением 26,3 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (D_2O) δ 7,82 (с, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 6,47 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=12,4, 4,4 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,47 (дд, J=9,6, 6,8 Гц, 1H), 3,37 (кв.д, J=7,2, 2,4 Гц, 2H), 1,21 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (m/z): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-[[4-(2-фенилэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 6).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением бут-3-ин-1-илбензола (0,03 мл; 0,22 ммоль; 1,50 экв.). Смесь очищают с помощью Yamazen Channel 1 (нейтральные условия, 35g Interchim C18 колонка, скорость потока 30 мл/мин, желаемый продукт показан при $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}=60/40$) с получением 35,3 мг (47%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (D_2O) δ 7,42 (с, 1H), 7,01-7,22 (м, 4H), 6,05 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,36 (дд, J=12,4, 12,0 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=4,8, 4,8 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=4,0, 4,0 Гц, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,32 (дд, J=6,8, 3,6 Гц, 1H), 3,09 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 1,00 (т, J=5,6 Гц, 3H);

МС (m/z): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-[[4-(3-фенилпропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 30).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением пент-4-ин-1-илбензола (120,2 мкл; 0,787 ммоль; 4,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ (скорость потока 60 мл/мин, желаемый выход продукта при $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}=53/47$) с получением 11,1 мг (11%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ 7,73 (с, 1H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 3H), 6,50 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=14,8, 7,2 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=4,8, 4,8 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=6,4 Гц, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,94 (дд, J=4,0, 4,0 Гц, 1H), 3,41 (м, 3H), 2,70 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 2H), 2,64 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6: Метил 1-{{(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (соединение № 10).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением метилпропиолата (0,03 мл; 0,35 ммоль; 2,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ с получением 12,1 мг (15%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (D_2O) δ 8,56 (с, 1H), 6,53 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,22 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,12 (м, 1H), 4,02 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,46 (дд, J=9,2, 6,4 Гц, 1H), 3,38 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (m/z): 358 [M+H]⁺.

Пример 7: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-{{4-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил}-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение 11).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением 3-метоксипроп-1-ина (0,03 мл; 0,35 ммоль; 2,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ с получением 8,2 мг (10%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (D_2O) δ 8,16 (шир.с, 1H), 6,49 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (шир.с, 2H), 4,19 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,99 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,26-3,45 (м, 6H), 2,68 (с, 1H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (m/z): 344 [M+H]⁺.

Пример 8: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-{{4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил}-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 57).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением 1-проп-2-ин-1-ил-1H-1,2,3-бензотриазола (100,66 мкл; 0,66 ммоль; 3,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ с получением 32,6 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде светло-голубой пены при лиофилизации.

^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ 7,81-8,08 (м, 3H), 7,47 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,35 (шир.с, 1H), 6,41 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,55 (дд, J=11,6, 5,6 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=4,8, 4,8 Гц, 1H), 3,33 (м, 3H), 1,16 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 1H);

МС (m/z): 431 [M+H]⁺.

Пример 9: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-{{4-(феноксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил}-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 58).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением (проп-2-ин-1-илокси)бензола (112,81 мкл; 0,88 ммоль; 3,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ с получением 33,1 мг (28%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены при лиофилизации.

^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ 7,95 (с, 1H), 7,18 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 2H), 6,90 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,86 (дд, J=6,4, 6,4 Гц, 1H), 6,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,59 (дд, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 1H), 3,31 (м, 3H), 1,17 (т, J=6,0 Гц, 3H);

МС (m/z): 406 [M+H]⁺.

Пример 10: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(азидометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 50).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением проп-2-ин-1-илциклогексана (127,16 мкл; 0,88 ммоль; 3,00 экв.). Смесь очищают с помощью Waters пре-ВЭЖХ (выход продукта при $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}=53/47$) с получением 45,2 мг (39,0%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены при лиофилизации.

^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ 7,60 (с, 1H), 6,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (дд, J=12,0, 2,0 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=2,0, 5,6, 5,6 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=5,2, 5,2 Гц, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,47 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,44-1,63 (м, 7H), 1,05-1,22 (м, 5H), 0,88 (м, 2H);

МС (m/z): 396 [M+H]⁺.

Пример 11: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(хлорметил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 32).

В 5-мл герметично закрытую колбу, оборудованную мешалкой, добавляют (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (30,00 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.) и 1-хлорпирролидин-2,5-дион (24,20 мг; 0,18 ммоль; 1,50 экв.) в N,N-диметилформамиде (1,00 мл) затем трифенилфосфине (63,38 мг; 0,24 ммоль; 2,00 экв.). Затем прозрачный раствор перемешивают при 50°C в течение 2 ч, после чего цвет становится винным. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, затем ее концентрируют и растворяют в 2 мл MeOH. Yamazen ВЭЖХ ChanneM (кислые условия, 220 нм, 55 г Interchim колонка, выход продукта при $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}=75/25$) применяют для выделения 5,4 мг (12%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

^1H ЯМР (D_2O) δ 6,60 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=6,8 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,75 (дд, J=7,6 Гц, 1H), 3,41 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H);

МС (m/z): 267 [M+H]⁺.

Пример 12: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(бромметил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 5).

Указанное в заголовке соединение получают описанным выше способом с применением 1-бромпиетролин-2,5-диона (69,89 мг; 0,39 ммоль; 1,50 экв.). Смесь очищают на Yamazen C1 (кислые условия, 55 г C18 колонка от Interchim 30 мкм, скорость потока 20 мл/мин, желаемый выход продукта при (H₂O/ACN=65/35)) с выделением 23,3 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества при лиофилизации.

¹H ЯМР (D₂O) δ 6,56 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=6,8 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,6 Гц, 3H);

МС (m/z): 312 [M+H]⁺.

Пример 13: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбальдегид (соединение № 47).

В сухую герметично закрытую колбу добавляют (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-метокси-N-метил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (70,00 мг; 0,23 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (1,00 мл) и тетрагидрофуране (1,00 мл). Прозрачный раствор охлаждают до -78°C, затем медленно добавляют гидридо(диизобутил)алюминий (962,81 мкл; 1,00 М; 0,96 ммоль; 4,20 экв.). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 3 ч, затем реакцию гасят добавлением 1 мл H₂O при -78°C. Полученную смесь перемешивают при этой температуре в течение 5 мин., затем ее нагревают до комнатной температуры. Смесь фильтруют и полученный фильтрат сушат с лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (D₂O) δ 6,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,02 (дд, J=3,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=6,0 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=4,5 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=9,5, 5,0 Гц, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 1,02 (т, J=6,5 Гц, 3H);

МС (m/z): 247 [M+H]⁺; 265 [M+H+18]⁺.

Пример 14: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-[этил(метил)амино]-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновая кислота (соединение № 36).

В 5-мл герметично закрытую колбу добавляют (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновую кислоту (53,00 мг; 0,20 ммоль; 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,00 мл), затем карбонат дикалия (55,85 мг; 0,40 ммоль; 2,00 экв.) и йодметан (29,69 мкл; 0,40 ммоль; 2,00 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем ее концентрируют, очищают Yamazen C1 (40 г колонка, 220 нм) и сушат с лиофилизацией с получением 7,3 мг (9,3%) монометилированного соединения в виде белого твердого вещества, и для ряда пиков найдены при ЯМР, отношение=3:1.

¹H ЯМР (D₂O) основного пика δ 6,41 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=6,0 Гц, 1H), 4,223 (дд, J=6,5 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=6,5 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,41 (м, 2H), 1,24 (т, J=9,0 Гц, 3H);

МС (m/z): 277 [M+H]⁺.

Пример 16: метил-(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксилат (соединение № 103).

В сухую герметично закрытую колбу добавляют (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновую кислоту (600,00 мг; 2,17 ммоль; 1,00 экв.), дикарбонат ди-трет-бутила (568,69 мг; 2,61 ммоль; 1,20 экв.) и tBuOH (4,00 мл). Прозрачный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрируют, разбавляют ДХМ, очищают на 40 г Interchim HP колонке (30 мкм). Определяют только один пик, выход из EtOAc/Hex=55:45, конец при EtOAc/Hex=65:35. Собранный раствор концентрируют и лиофилизируют с получением 535,0 мг (66%) указанного в заголовке соединения в виде смеси частично липкой белой пены и белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO) δ 6,01 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=4,5 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,5 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=5,5 Гц, 1H), 3,91-3,97 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,54 (с, 9H), 1,18 (т, J=7,0 Гц, 3H);

МС (m/z): 377 [M+H]⁺.

Пример 17: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(азидометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 1).

В 2,5-мл герметично закрытую колбу, оборудованную мешалкой, добавляют (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидрокси-метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (150,00 мг; 0,60 ммоль; 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл), затем трифенилфосфин (316,90 мг; 1,21 ммоль; 2,00 экв.), изопропил (Z)-(изопропоксиацетил)диазенкарбоксилат (0,25 мл; 1,21 ммоль; 2,00 экв.). Дифенилазидофосфат (0,26 мл; 1,21 ммоль; 2,00 экв.) затем добавляют по каплям в течение 15 мин. Во время добавления вышеупомянутый полученный зелено-желтый раствор медленно превращается в мутный и, наконец, снова становится прозрачным. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь очищают на Yamazen channel 2 и лиофилизируют с получением 134,6 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (D₂O) δ 6,27 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=6,4 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=4,8 Гц, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,56-3,64 (м, 2H), 3,49 (дд, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,21 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (m/z): 289 [M+H]⁺.

Пример 18: (2E)-N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]бут-2-енамид (соединение № 19).

В 10-мл реакционную колбу добавляют диацетат (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(ацетилокси)метил]-2-[(2E)-бут-2-еноиламино]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (40,00 мг; 0,10 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле (2,00 мл), затем метанолят натрия (0,00 мл; 0,01 ммоль; 0,10 экв.). Полученный прозрачный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХМС показала сильный пик SM плюс желаемый продукт и побочный продукт (m/z=331). Через 5 ч ЖХМС показала только пик продукта. Раствор разбавляют 10 мл MeOH, затем его переносят в 50-мл круглодонную колбу. Добавляют половину ложки полимера (Dowex 50WX8). Смесь осторожно перемешивают в течение 10 с затем фильтруют. 30 мл MeOH применяют для промывания лепешки. Полученный раствор концентрируют и лиофилизируют с получением 90,6% указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (MeOH) δ 6,22 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,69 (д, J=0,8 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=6,0 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=6,0 Гц, 1H), 3,80-3,82 (м, 1H), 3,70 (дд, J=12,4, 6,0 Гц, 1H), 3,58 (м, 2H), 1,93 (с, 3H);

МС (m/z): 274 [M+H]⁺.

Пример 19: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(аминометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 61).

К (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(азидометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диолу (40,00 мг; 0,15 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле (1,00 мл) добавляют уксусную кислоту (10,00 мкл). Смесь пропускают через H-куб инструмент (20% Pd(OH)₂) картридж, полный H₂, при 40°C, непрерывно в течение 1 ч. Смесь концентрируют. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, от 0 до 80% MeOH/ДХМ) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(аминометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола, (10,9 мг, 30%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,29 (д, J=6,4, 1H), 4,06 (т, J=6,1, 1H), 3,93 (т, J=5,4, 1H), 3,55 (ддд, J=9,2, 7,9, 3,0, 1H), 3,39 (дд, J=9,2, 5,1, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,97 (дд, J=13,4, 3,0, 1H), 2,73 (дд, J=13,5, 7,6, 1H), 1,17 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 247; 248 [M+H]⁺.

Пример 20: трет-бутил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]метилкарбонат (соединение № 3).

К (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диолу (50,00 мг; 0,20 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) и ДМФ (0,05 мл) под азотом добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (52,74 мг; 0,24 ммоль; 1,20 экв.), 4-(диметиламино)пиридин (4,92 мг; 0,04 ммоль; 0,20 экв.) и триэтиламин (0,03 мл; 0,24 ммоль; 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляют еще 1 экв. Вос₂O и 0,2 экв. ДМАП и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи (общее время перемешивания 40 ч). Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, от 0 до 20% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]метилкарбоната (5,30 мг, 8%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,23 (д, J=6,3, 1H), 4,28 (дд, J=11,7, 2,3, 1H), 4,16 (дд, J=11,8, 6,5, 1H), 4,06 (т, J=6,1, 1H), 3,93 (т, J=5,5, 1H), 3,75 (т, J=7,0, 1H), 3,48 (дд, J=9,5, 5,2, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,16 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 348; 349 [M+H]⁺.

Пример 21: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(фторметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 4).

К (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диолу (100,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляют трифторид (диэтиламино)серы (0,08 мл; 0,80 ммоль; 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, от 0 до 15% MeOH/EtOAc 15CV). Получают продукт, которые еще не до конца чистый, и его повторно очищают флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, от 0 до 15% MeOH/EtOAc 15CV) снова с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(фторметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (6,03 мг, 6%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,26 (д, J=6,4, 1H), 4,59 (д, J=3,5, 1H), 4,49 (д, J=3,5, 1H), 4,06 (дд, J=11,2, 5,2, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,51 (ддд, J=15,0, 9,3, 5,8, 1H), 3,29-3,16 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 3H);

МС (m/z): 250; 251 [M+H]⁺.

Пример 22: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензилокси)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 8).

К (3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-(этиламино)-7-фенил-3a,4a,5,8a,9,9a-гексагидро[1,3]диоксино[4',5':5,6]-

пирано[3,2-d][1,3]тиазол-9-олу (50,00 мг; 0,15 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (1 мл) и молекулярным ситам (4 Å) добавляют цианоборгидрид натрия (37,36 мг; 0,59 ммоль; 4,00 экв.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до 0°C и медленно добавляют гидрохлорид (0,37 мл; 2,00 М; 0,74 ммоль; 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин и затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит, промывают ДХМ, концентрируют, снова разбавляют ДХМ и промывают NaHCO₃. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют, концентрируют. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензилокси)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (12 мг, 24%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,38-7,20 (м, 5H), 6,26 (д, J=6,4, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,07 (т, J=6,0, 1H), 3,93 (т, J=5,4, 1H), 3,73 (д, J=9,9, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,52 (дд, J=9,0, 5,3, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 1,16 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 338; 339 [M+H]⁺.

Пример 23: трет-бутил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамат (соединение № 12).

К (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (100,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) в tBuOH (2,00 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (105,47 мг; 0,48 ммоль; 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Желаемый продукт выделяют преп. ВЭЖХ (0-15% В, 25 мин, 220 нм, нейтральные условия) с получением трет-бутил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамата (83,5 мг, 60%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,09 (д, J=7,3, 1H), 4,13 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,99-3,82 (м, 2H), 3,75 (д, J=11,6, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,18 (т, J=6,9, 3H);

МС (m/z): 348; 349 [M+H]⁺.

Пример 24: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-7-метокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6-ол (соединение № 15).

К трет-бутил этил[(3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-9-метокси-7-фенил-3a,4a,5,8a,9,9a-гексагидро[1,3]диоксино[4',5':5,6]пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]карбамату (30,00 мг; 0,07 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (50,00 мкл; 0,67 ммоль; 10,11 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, 10-20% EtOAc/MeOH) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-7-метокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6-ола (13,7 мг, 78%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,21 (д, J=6,4, 1H), 4,18 (т, J=5,8, 1H), 3,77 (д, J=11,0, 1H), 3,66-3,54 (м, 4H), 3,54-3,49 (м, 3H), 3,29-3,17 (м, 2H), 1,16 (т, J=7,2, 3H); МС (m/z): 262; 263 [M+H]⁺.

Пример 25: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-N-этил-6,7-диметокси-5-(метоксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-амин (соединение № 13).

К трет-бутил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-диметокси-5-(метоксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамату (22,30 мг; 0,06 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (10,00 мкл; 0,13 ммоль; 2,36 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, 10-50% EtOAc/Hex) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-N-этил-6,7-диметокси-5-(метоксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-амин (13,1 мг, 79%) в виде бесцветного масла (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,13 (д, J=6,5, 1H), 4,38 (дд, J=5,3, 3,8, 1H), 3,86 (дд, J=3,3, 2,0, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,47 (дд, J=11,0, 6,0, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,30-3,16 (м, 2H), 1,16 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 290; 291 [M+H]⁺.

Пример 26: трет-бутил {(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензилокси)метил]-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил}этилкарбамат (соединение № 16).

К (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензилокси)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (100,00 мг; 0,30 ммоль; 1,00 экв.) в tBuOH (2,00 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (70,94 мг; 0,33 ммоль; 1,10 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 37°C в течение ночи. Желаемый продукт выделяют преп. ВЭЖХ (нейтральные условия, 20-60% В, 20 мин, 220 нм) с получением трет-бутил {(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензилокси)метил]-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил}этилкарбамата (48,4 мг, 37%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,42-7,19 (м, 5H), 6,08 (д, J=6,6, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,13 (д, J=7,0, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,70 (д, J=10,9, 1H), 3,67-3,52 (м, 3H), 1,54 (с, 9H), 1,18 (т, J=7,0, 3H);

МС (m/z): 439; 440 [M+H]⁺.

Пример 27: метансульфонат (3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]-7-фенил-3a,4a,5,8a,9,9a-гексагидро[1,3]диоксино[4',5':5,6]пирано[3,2-d][1,3]тиазол-9-ила (соединение № 29).

К трет-бутил этил[(3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-9-гидрокси-7-фенил-3a,4a,5,8a,9,9a-гексагидро[1,3]диоксино[4',5':5,6]пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]карбамату (199,00 мг; 0,46 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют метансульфонилхлорид (0,05 мл; 0,68 ммоль; 1,50 экв.) и N,N-диэтилэтанамин (0,09 мл; 0,68 ммоль; 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией (KPNH, от 20 до 75% EtOAc/Hex) с получением метансульфоната (3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]-7-фенил-3a,4a,5,8a,9,9a-гексагидро[1,3]диоксино[4',5':5,6]пирано[3,2-d][1,3]тиазол-9-ила (90 мг, 38%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,48 (с, 2H), 7,42-7,21 (м, 3H), 6,33 (д, J=7,4, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,98-3,73 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 1,55 (с, 9H), 1,19 (т, J=7,0, 3H);

МС (m/z): 515; 537 [M+Na]⁺.

Пример 28: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-N-(2-бифенил-4-илэтил)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (соединение № 23).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоте (70,00 мг; 0,27 ммоль; 1,00 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляют 1-гидроксибензотриазол (72,13 мг; 0,53 ммоль; 2,00 экв.), гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида (102,33 мг; 0,53 ммоль; 2,00 экв.) и 2-(4-бифенил)этиламин (105,30 мг; 0,53 ммоль; 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (KPNH колонка, 0-20% MeOH/EtOAc) с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-N-(2-бифенил-4-илэтил)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (20,9 мг, 18%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,56 (дд, J=20,6, 7,9, 4H), 7,41 (т, J=7,7, 2H), 7,30 (д, J=8,0, 3H), 6,21 (д, J=6,2, 1H), 4,15 (т, J=5,6, 1H), 4,04 (т, J=4,7, 1H), 3,91 (д, J=8,7, 1H), 3,77 (дд, J=8,3, 3,9, 1H), 3,48 (т, J=6,2, 2H), 3,29-3,16 (м, 2H), 2,85 (т, J=7,1, 2H), 1,16 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 442; 443 [M+H]⁺.

Пример 29: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (соединение № 28).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоте (70,00 мг; 0,27 ммоль; 1,00 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляют 1-гидроксибензотриазол (72,13 мг; 0,53 ммоль; 2,00 экв.), гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида (102,33 мг; 0,53 ммоль; 2,00 экв.), гидрохлорид диметиламина (43,53 мг; 0,53 ммоль; 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл; 0,53 ммоль; 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Желаемый продукт выделяют преп. ВЭЖХ (0% В в течение 10 мин, затем до 30% В в течение 10 мин, 220 нм, 0,1% ТФК) с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N,N-диметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (6,4 мг, 6%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,61 (д, J=4,6, 1H), 4,54 (д, J=6,8, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,79-3,66 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,27-3,18 (м, 3H), 1,29 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 289; 290 [M+H]⁺.

Пример 30: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (соединение № 31).

По методике примера 28 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид получают из (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (100,00 мг; 0,38 ммоль; 1,00 экв.) и анилина (0,05 мл; 0,57 ммоль; 1,50 экв.). Выделяют 9,3 мг (5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,60 (д, J=8,6, 2H), 7,33 (т, J=7,6, 2H), 7,15 (д, J=7,3, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,25 (д, J=8,2, 1H), 3,97 (д, J=28,3, 2H), 3,45 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 337; 338 [M+H]⁺.

Пример 31: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-[2-(4-феноксифенил)этил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (соединение № 33).

По методике примера 28 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-[2-(4-феноксифенил)этил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид получают из (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (100,00 мг; 0,38 ммоль; 1,00 экв.) и 2-(4-феноксифенил)этанамин (0,11 мл; 0,57 ммоль; 1,50 экв.). Выделяют 7,3 мг (4%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,02 (с, 1H), 7,23 (т, J=7,7, 2H), 7,12 (д, J=8,3, 2H), 6,98 (т, J=7,0, 1H), 6,83 (дд, J=16,6, 8,5, 3H), 6,46 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,93 (д, J=8,3, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,43-3,26 (м, 4H), 2,72 (т, J=7,2, 2H), 1,19 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 458; 458 [M]⁺.

Пример 32: Метил-(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксилат (соединение № 42).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоте (100,00 мг; 0,38 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле (1,00 мл) добавляют тионилхлорид (0,05 мл; 0,76 ммоль; 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией на колонке (колонка с силикагелем, от 0 до 50% MeOH/ДХМ, 15CV) с получением метил (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксилата (81,4 мг, 77%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,30 (д, J=4,8, 1H), 4,24 (д, J=5,6, 1H), 4,15 (т, J=4,6, 1H), 4,08 (т, J=4,5, 1H), 3,98 (т, J=5,2, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,43-3,32 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 276; 277 [M+H]⁺.

Пример 33: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-метокси-N-метил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (соединение № 45).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоте (2,00 г; 7,63 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФ (10,00 мл) добавляют гидрохлорид п,о-диметилгидроксиламина (1115,70 мг; 11,44 ммоль; 1,50 экв.), п,п-диизопропилэтиламин (3,33 мл; 19,06 ммоль; 2,50 экв.) и затем 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (3,37 мг; 11,44 ммоль; 1,50 экв.) (ТЗР). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревают до 65°C для полного растворения исходного материала. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, концентрируют до пониженного объема ДМФ до 2-3 мл и желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, от 0 до 50% MeOH/ДХМ) с получением (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-метокси-N-метил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (1,23 г, 52%) в виде желтого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,26 (д, J=6,0, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,36-3,33 (м, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 305; 306 [M+H]⁺.

Пример 34: метансульфонат (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(этиламино)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-7-ила (соединение № 46).

К метансульфонату (3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(трет-бутоксикарбонил)этил]амино]-7-фенил-3a,4a,5,8a,9,9a-гексагидро[1,3]диоксидино[4',5':5,6]пирано[3,2-d][1,3]тиазол-9-ила (30,00 мг; 0,06 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (100,00 мкл) добавляют трифторуксусную кислоту (10,00 мкл; 0,13 ммоль; 2,31 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией (KPNH, от 0 до 50% MeOH/ДХМ). Получают метансульфонат (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(этиламино)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-7-ила (19,2 мг, 64%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,33 (д, J=6,4, 1H), 4,89 (т, J=5,6, 1H), 4,27 (т, J=6,1, 1H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,36-3,33 (м, 2H), 3,25 (дд, J=13,9, 6,7, 1H), 3,22-3,18 (м, 3H), 1,16 (дд, J=8,8, 5,7, 3H);

МС (m/z): 326; 327 [M+H]⁺.

Пример 35: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензиламино)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 48).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбальдегиду (76,00 мг; 0,31 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле (1,00 мл) добавляют бензиламин (0,05 мл; 0,46 ммоль; 1,50 экв.) и цианоборгидрид натрия (9,70 мг; 0,15 ммоль; 0,50 экв.) в 0,5 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Желаемый продукт выделяют преп. ВЭЖХ (0% В в течение 10 мин, затем от 0 до 30% В в течение 10 мин, 0,1% ТФК, 220 нм) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(бензиламино)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (12,2 мг, 12%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,57-7,38 (м, 5H), 6,63 (д, J=6,4, 1H), 4,29 (д, J=2,6, 2H), 4,24 (дд, J=11,9, 5,1, 1H), 4,02 (т, J=9,1, 1H), 3,90 (т, J=6,6, 1H), 3,55 (д, J=13,3, 1H), 3,44 (дт, J=13,0, 6,7, 3H), 3,26 (дд, J=13,2, 9,7, 1H), 1,30 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 337; 338 [M+H]⁺.

Пример 36: Метил-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамат (соединение № 49).

К (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-

d][1,3]тиазол-6,7-диолу (100,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) в сухом ТГФ (12 мл) добавляют N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,09 мл; 0,52 ммоль; 1,30 экв.). Смесь охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют метилхлороформиат (0,05 мл, 0,60 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией (КРПН колонка, от 10 до 100% MeOH/ДХМ) с получением метил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамата (19,6 мг, 16%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,13 (д, J=6,8, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 4,06 (т, J=4,7, 1H), 3,98 (дд, J=28,5, 13,7, 6,9, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,64 (дд, J=12,1, 6,2, 1H), 3,56 (дд, J=9,2, 4,5, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,0, 3H);

МС (m/z): 306; 307 [M+H]⁺.

Пример 37: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(диметиламино)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 51).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбальдегиду (40,00 мг; 0,16 ммоль; 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) добавляют гидрохлорид диметиламина (15,89 мг; 0,19 ммоль; 1,20 экв.) и цианоборгидрид натрия (5,10 мг; 0,08 ммоль; 0,50 экв.) в 0,5 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Желаемый продукт выделяют флэш-хроматографией (КРПН колонка, от 0 до 100% MeOH/ДХМ, 15CV) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(диметиламино)метил]-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (9,6 мг, 21%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,24 (д, J=6,5, 1H), 4,11 (т, J=5,8, 1H), 3,98 (т, J=4,8, 1H), 3,71 (тд, J=9,0, 2,0, 1H), 3,25 (дд, J=18,0, 10,1, 6,2, 3H), 2,71 (дд, J=13,3, 2,1, 1H), 2,51 (дд, J=13,2, 9,0, 1H), 2,28 (с, 6H), 1,16 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 275; 276 [M+H]⁺.

Пример 38: 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-3-фенилпропан-1-он (соединение № 59).

К (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-метокси-N-метил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамиду (100,00 мг; 0,33 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют по каплям бромид фенэтилмагния (1,96 мл; 1,00 М; 1,96 ммоль; 6,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем снова медленно добавляют бромид фенэтилмагния (1,96 мл; 1,00 М; 1,96 ммоль; 6,00 экв.) и смесь продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют еще бромид фенэтилмагния (1,96 мл; 1,00 М; 1,96 ммоль; 6,00 экв.), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду, концентрируют, добавляют еще воду и лиофилизируют. Половину продукта используют неочищенным на следующей стадии. Другую половину очищают на преп. ВЭЖХ (10% В в течение 5 мин, затем вплоть до 40% В в течение 20 мин, 0,1% ТФК, 220 нм) с получением 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-3-фенилпропан-1-она (12,7 мг, 8%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,08 (м, 5H), 6,52 (д, J=6,3, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,92 (с, 1H), 3,41 (д, J=6,6, 2H), 2,92 (дд, J=18,5, 5,9, 4H), 1,28 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 350; 351 [M+H]⁺.

Пример 39: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-этиламино-5-((S)-1-гидрокси-3-фенилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (соединение № 53).

К неочищенному 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-3-фенилпропан-1-ону (200,00 мг; 0,57 ммоль; 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляют боргидрид натрия (21,59 мг; 0,57 ммоль; 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Желаемый продукт выделяют преп. ВЭЖХ (0% В в течение 10 мин, затем вплоть до 30% В в течение 10 мин, 0,1% ТФК, 220 нм) с получением (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-этиламино-5-((S)-1-гидрокси-3-фенилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (1,9 мг, 1%) в виде белого твердого вещества (при лиофилизации).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,29-7,18 (м, 4H), 7,15 (т, J=7,2, 1H), 6,62 (д, J=6,5, 1H), 4,21 (т, J=6,4, 1H), 3,91 (т, J=6,1, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,71-2,56 (м, 1H), 1,92 (д, J=9,1, 1H), 1,78 (с, 1H), 1,28 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 352; 353 [M+H]⁺.

Произвольно заданная стереохимия 6-спирта.

Пример 40: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-этиламино-5-((R)-1-гидрокси-3-фенилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (соединение № 54).

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-этиламино-5-((R)-1-гидрокси-3-фенилпропил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол представляет собой другой изомер, выделенный из 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-3-фенилпропан-1-она (1,5 мг, 1%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,19-7,08 (м, 4H), 7,05 (т, J=7,2, 1H), 6,49 (д, J=6,7, 1H), 4,15 (т, J=6,3, 1H), 3,83 (т, J=5,5, 1H), 3,75 (д, J=9,5, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,37-3,26 (м, 2H), 2,82-2,66 (м, 1H), 2,55 (ддд, J=13,5, 9,7, 6,9, 1H), 1,86-1,56 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,3, 3H);
МС (m/z): 352; 353 [M+H]⁺.

Произвольно заданная стереохимия 6-спирта.

Пример 41: 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-4-фенилбутан-1-он (соединение № 60).

По методике примера 38 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-4-фенилбутан-1-он получают из 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-N-метокси-N-метил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксамид (100,00 мг; 0,33 ммоль; 1,00 экв.) и бромида 3-(фенил)пропилмагния (1,96 мл; 1,00 M; 1,96 ммоль; 6,00 экв.) в виде белого липкого твердого вещества (при лиофилизации) (16,5 мг, 11%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,26 (т, J=7,6, 2H), 7,17 (д, J=6,7, 3H), 6,53 (д, J=6,2, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,09 (д, J=7,4, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,41 (д, J=7,1, 2H), 2,62 (т, J=7,5, 4H), 1,91 (дд, J=15,1, 7,4, 2H), 1,29 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 364; 365 [M+H]⁺.

Пример 42: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)1-гидрокси-4-фенилбутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 55).

По методике примера 39 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((R)1-гидрокси-4-фенилбутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол получают в виде бесцветного масла из 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-3-фенилпропан-1-она (200,00 мг; 0,57 ммоль; 1,00 экв.) (4 мг, 2%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,39-7,03 (м, 5H), 6,59 (д, J=6,6, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,62 (д, J=3,2, 2H), 3,51-3,37 (м, 2H), 2,81-2,53 (м, 2H), 1,87 (с, 1H), 1,80-1,44 (м, 3H), 1,28 (т, J=7,3, 3H);

МС (m/z): 366; 367 [M+H]⁺.

Произвольно заданная стереохимия 6-спирта.

Пример 43: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)1-гидрокси-4-фенилбутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (соединение № 56).

По методике примера 38 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-((S)1-гидрокси-4-фенилбутил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол получают в виде бесцветного масла из 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-5-ил]-3-фенилпропан-1-она (200,00 мг; 0,57 ммоль; 1,00 экв.) (2,4 мг, 1%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,24 (д, J=7,6, 3H), 7,19 (с, 2H), 6,61 (д, J=6,5, 1H), 4,18 (т, J=6,5, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,84-3,70 (м, 1H), 3,51-3,38 (м, 3H), 2,64 (с, 2H), 1,78 (дд, J=16,7, 9,3, 1H), 1,58 (д, J=6,3, 1, 3H), 1,28 (т, J=7,2, 3H);

МС (m/z): 366; 367 [M+H]⁺.

Произвольно заданная стереохимия 6-спирта.

Пример 44: фенил-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамат (соединение № 63).

По методике примера 36 фенил-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамат получают из (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (100,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) и фенилхлоридокарбоната (0,05 мл; 0,40 ммоль; 1,00 экв.), 96 мг (65%) указанного в заголовке соединения выделяют в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,43 (т, J=7,8, 2H), 7,28 (т, J=7,4, 1H), 7,18 (д, J=8,4, 2H), 6,17 (д, J=6,9, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 4,09 (т, J=4,7, 1H), 3,76 (дд, J=12,0, 2,2, 1H), 3,64 (дд, J=12,0, 6,2, 1H), 3,58 (дд, J=9,0, 4,3, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 1,34 (т, J=6,9, 3H);

МС (m/z): 368; 369 [M+H]⁺.

Пример 45: бензил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамат (соединение № 62).

По методике примера 36 бензил [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-2-ил]этилкарбамат получают из (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диола (100,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) бензилхлоридокарбоната (0,06 мл, 0,40 ммоль; 1,00 экв.), 69 мг (45%) указанного в заголовке соединения выделяют в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,43 (т, J=7,8, 2H), 7,28 (т, J=7,4, 1H), 7,18 (д, J=8,4, 2H), 6,17 (д, J=6,9, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 4,09 (т, J=4,7, 1H), 3,76 (дд, J=12,0, 2,2, 1H), 3,64 (дд, J=12,0, 6,2, 1H), 3,58 (дд, J=9,0, 4,3, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 1,34 (т, J=6,9, 3H);

МС (m/z): 382; 383 [M+H]⁺.

Пример 46: N-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-гидроксиметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)-N-этил-3,3-диметилбутирамид (соединение № 104).

N-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-гидроксиметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-2-ил)-N-этил-3,3-диметилбутирамид получают из (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-этиламино-5-гидроксиметил-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (200,00 мг; 0,81 ммоль; 1,00 экв.) и 3,3-диметилмасляной кислоты (0,12 мл; 0,97 ммоль; 1,20 экв.). 40,0 мг (10,8%) указанного в заголовке соединения выделяют в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,26 (д, J=7,1, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,07 (т, J=5,1, 1H), 3,99 (дт, J=14,8, 7,7, 2H), 3,78 (дд, J=12,0, 2,2, 1H), 3,67 (дд, J=12,1, 6,2, 1H), 3,57 (дд, J=9,0, 4,7, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 2,62 (кв., J=16,1, 2H), 1,29 (т, J=7,1, 3H), 1,09 (с, 9H);

МС (m/z): 346; 347 [M+H]⁺.

Пример 47: 2-этиламино-5-[4-(1-гидрокси-1-фенилэтил)-[1,2,3]триазол-1-илметил]-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диол (соединение № 67).

В 10-мл круглодонную колбу добавляют (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(азидометил)-2-(этиламино)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d][1,3]тиазол-6,7-диол (40 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), медную стружку (66 мг; 1,05 ммоль; 7,00 экв.) и пентагидрат сульфата меди(II) (7,5 мг; 0,03 ммоль; 0,20 экв.). Колбу вакуумируют и заполняют азотом. Эту процедуру повторяют дважды, затем в смесь добавляют этанол (0,5 мл)/воду (0,7 мл)/2-метилпропан-2-ол (1,3 мл) и 2-фенилбут-3-ин-2-ол (22 мг; 0,45 ммоль; 3,00 экв.) и перемешивают в течение 24 ч с получением реакционной смеси. Образование продукта подтверждают ЖХМС. Раствор разбавляют 2 мл H₂O, сушат и разделяют преп. ВЭЖХ на основе массы с получением желаемого продукта.

Выход: 21% (16 мг, беловатое твердое вещество).

Представленные ниже соединения получают данным методом.

Соединение № 95

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 10,41 (с, 1H), 7,37-8,09 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 5,70-5,79 (м, 4H), 4,32-4,71 (м, 3H), 4,04-4,06 (м, 1H), 3,74-3,78 (м, 2H), 3,25-3,44 (м, 3H), 1,05 (т, J=7,13 Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 498,0 (М+Н), КТ 2,65 мин., 99,1 % (Мах), 99,3 % (254 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,64 мин., 99,41 % (Мах), 99,21 % (254 нм).

Соединение № 65

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 7,88 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,50-4,71 (м, 2H), 4,11-4,14 (м, 1H), 3,36-3,44 (м, 7H), 2,17 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,81 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,12 Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 422,2 (М+Н-ТФА), КТ 1,86 мин., 91,11 % (Мах), 93,37 % (220 нм).

Соединение № 96

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 10,49 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,49-6,50 (м, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,30-5,36 (м, 2H), 4,51-4,75 (м, 2H), 4,11-4,14 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 2H), 3,41-3,48 (м, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,11 (с, 1H), 1,13 (с, 1H).

ЖХМС: (Метод В) 409,3 (М+Н), КТ 2,82 мин., 95,76 % (Мах), 93,66 % (254 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,82 мин., 96,99 % (Мах), 96,51 % (220 нм).

Соединение № 97

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 10,42 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,26-7,85 (м, 5H), 6,50 (д, J=6,52 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 4,72-4,77 (м, 1H), 4,54-4,60 (м, 1H), 4,10-4,13 (м, 1H), 3,50-3,88 (м, 2H), 3,34-3,37 (м, 2H), 1,16 (т, J=Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 462,0 (М+Н), КТ 1,46 мин., 96,39 % (Мах), 95,56 % (254 нм).

ВЭЖХ: (Метод В) КТ 3,61 мин., 98,15 % (Мах), 97,65 % (220 нм).

Соединение № 66

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,12 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 6,76-6,77 (м, 2Н), 6,16 (с, 1Н), 5,96-5,97 (м, 2Н), 5,23-5,27 (м, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 4,62-4,66 (м, 1Н), 4,38-4,44 (м, 1Н), 3,97 (т, J=5,92 Гц, 1Н), 3,79-3,82 (м, 1Н), 3,65-3,69 (м, 1Н), 3,10-3,15 (м, 2Н), 1,04 (т, J=7,18 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 479,0 (М+Н), КТ 2,11 мин., 96,40 % (Мах), 97,40 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,08 мин., 96,98 % (Мах), 96,57 % (220 нм).

Соединение № 67

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 10,42 (с, 1Н), 10,10 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,18-7,44 (м, 5Н), 6,52-6,53 (м, 1Н), 5,85-5,87 (м, 3Н), 4,68-4,72 (м, 1Н), 4,52-4,54 (м, 1Н), 4,11-4,14 (м, 1Н), 3,87-3,89 (м, 1Н), 3,78-3,81 (м, 1Н), 3,34-3,40 (м, 2Н), 1,79 (с, 3Н), 1,14 (т, J=7,04 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 420,3 (М+Н-ТФА), КТ 2,21 мин., 91,36 % (Мах), 91,49 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,28 мин., 95,50 % (Мах), 95,05 % (220 нм).

Соединение № 68

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 7,73 (с, 1Н), 7,23-7,39 (м, 5Н), 6,17 (с, 1Н), 5,94-5,97 (м, 1Н), 5,75-5,79 (м, 1Н), 5,21 (с, 2Н), 4,60-4,64 (м, 1Н), 4,40-4,42 (м, 1Н), 3,99 (с, 1Н), 3,81-3,82 (м, 1Н), 3,12-3,73 (м, 1Н), 3,46-3,48 (м, 1Н), 3,40-3,42 (м, 1Н), 3,12-3,24 (м, 2Н), 1,04 (т, J=Гц, J=7,18 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 406,2 (М+Н), КТ 1,97 мин., 96,77 % (Мах), 96,00 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 1,98 мин., 96,70 % (Мах), 96,73 % (220 нм).

Соединение № 69

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,12-8,21 (м, 3Н), 7,93 (с, 1Н), 7,45-7,47 (м, 2Н), 7,43-7,43 (м, 2Н), 7,18-7,21 (м, 2Н), 6,05 (д, J=6,20 Гц, 1Н), 5,64 (с, 2Н), 5,09-5,15 (м, 2Н), 4,53-4,57 (м,

1H), 4,29-4,33 (м, 1H), 3,90-3,93 (м, 1H), 3,76-3,77 (м, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,04-3,09 (м, 2H), 1,00 (т, J=7,16 Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 479,3 (M+N), КТ 3,54 мин., 99,26% (Max), 99,20% (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,63 мин., 98,78 % (Max), 99,17 % (220 нм).

Соединение № 98

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,58 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,00-8,21 (м, 1H), 7,58-7,71 (м, 3H), 7,35-7,45 (м, 5H), 6,51 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 5,23-5,42 (м, 2H), 4,73-4,77 (м, 1H), 4,53-4,55 (м, 1H), 4,00-4,02 (м, 1H), 3,39-3,41 (м, 1H), 3,13-3,14 (м, 2H), 1,04 (т, J=7,12 Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 555,0 (M+N), КТ 3,802 мин., 97,82 % (Max), 98,36 % (254 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,78 мин., 99,12 % (Max), 98,58 % (254 нм).

Соединение № 99

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 10,33 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,23-7,33 (м, 2H), 6,49 (д, J=6,52 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,63-4,67 (м, 1H), 3,79-4,49 (м, 4H), 1,23-1,35 (м, 2H), 1,12-1,16 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,00 Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 416,0 (M+N), КТ 2,98 мин., 94,30 % (Max), 94,52 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,97 мин., 95,23 % (Max), 95,12 % (220 нм).

Соединение № 100

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 10,23 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,13-7,30 (м, 5H), 6,53 (с, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,10-4,69 (м, 3H), 3,24-3,81 (м, 5H), 2,50-2,50 (м, 2H), 2,03-2,06 (м, 2H), 1,69-1,71 (м, 2H), 1,53-1,55 (м, 2H), 1,10 (т, J=7,20 Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 444,3 (M+N), КТ 3,35 мин., 98,21 % (Max), 97,86 % (254 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,35 мин., 98,84 % (Max), 98,87 % (220 нм).

Соединение № 70

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, J=3,76 Гц, 1H),

7,56-7,59 (м, 2Н), 7,41-7,47 (м, 1Н), 7,36-7,41 (м, 3Н), 6,13-6,13 (м, 1Н), 5,28-5,32 (м, 2Н), 4,69-4,73 (м, 1Н), 4,47-4,53 (м, 1Н), 3,96-3,99 (м, 1Н), 3,79-3,81 (м, 1Н), 3,64-3,64 (м, 1Н), 3,14 (кв., J=7,08 Гц, 2Н), 1,04 (т, J=6,64 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 474,0 (М+Н), КТ 2,88 мин., 96,13 % (Мах), 95,61 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,05 мин., 96,05 % (Мах), 95,31 % (220 нм).

Соединение № 71

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 7,75 (с, 1Н), 7,12-7,16 (м, 2Н), 6,78-6,80 (м, 2Н), 6,60-6,63 (м, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 4,53-4,63 (м, 3Н), 4,37-4,39 (м, 1Н), 3,11-3,96 (м, 6Н), 2,92 (с, 3Н), 2,49 (с, 1Н), 1,04 (т, J=7,12 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 419,3 (М+Н), КТ 1,72 мин., 98,06 % (Мах), 98,21% (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 1,72 мин., 98,02 % (Мах), 97,98 % (220 нм).

Соединение № 72

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,12 (с, 1Н), 7,23-7,28 (м, 2Н), 7,13-7,15 (м, 2Н), 7,03-7,06 (м, 1Н), 6,21-6,35 (м, 1Н), 5,29-5,40 (м, 2Н), 5,15 (с, 2Н), 4,68-4,72 (м, 1Н), 4,50-4,52 (м, 1Н), 4,01-4,02 (м, 1Н), 3,76-3,82 (м, 2Н), 3,17-3,19 (м, 2Н), 1,07 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 484,0 (М+Н), КТ, 3,19 мин., 97,31 % (Мах), 97,72 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,22 мин., 98,55 % (Мах), 98,65 % (220 нм).

Соединение № 73

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,12 (с, 1Н), 7,36-7,56 (м, 4Н), 6,28 (с, 1Н), 5,40 (с, 2Н), 5,20 (с, 2Н), 4,68-4,72 (м, 1Н), 4,46-4,52 (м, 1Н), 4,01-4,11 (м, 1Н), 3,75-3,83 (м, 2Н), 3,32 (с, 1Н), 3,17-3,17 (м, 2Н), 1,06 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 431,3 (М+Н), КТ 2,55 мин., 97,26 % (Мах), 97,44 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,58 мин., 96,52 % (Мах), 96,44 % (220 нм).

Соединение № 74

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,10-8,13 (м, 1Н), 7,31-7,34 (м, 2Н), 7,06 (д, J=8,96 Гц, 2Н), 6,19 (с, 1Н), 5,32 (с, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 4,67-4,70 (м, 1Н), 4,44-4,49 (м, 1Н), 4,00 (т, J=5,20 Гц, 1Н), 3,81 (д, J=4,40 Гц, 1Н), 3,70-3,72 (м, 1Н), 3,12-3,14 (м, 2Н), 1,05 (т, J=7,20 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 422,0 (М+Н), КТ 2,09 мин., 98,95 % (Мах), 98,60 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,13 мин., 98,35 % (Мах), 98,44 % (220 нм).

Соединение № 75

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,10 (с, 1Н), 7,21-7,25 (м, 1Н), 6,87-6,96 (м, 3Н), 6,24 (с, 1Н), 5,40-5,43 (м, 2Н), 5,16-5,19 (м, 1Н), 4,71 (д, J=2,28 Гц, 2Н), 4,45-4,68 (м, 3Н), 3,99-4,02 (м, 1Н), 3,73-3,83 (м, 3Н), 3,16-3,37 (м, 3Н), 1,04 (т, J=Гц, J=7,18 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 436,3 (М+Н), КТ 2,02 мин., 98,91 % (Мах), 98,75 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,13 мин., 98,60 % (Мах), 98,98 % (220 нм).

Соединение № 76

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,13 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,20-7,24 (м, 1Н), 6,86-6,98 (м, 3Н), 6,17 (д, J=5,68 Гц, 2Н), 5,10-5,28 (м, 5Н), 4,66-4,70 (м, 2Н), 4,43-4,49 (м, 1Н), 3,97-4,00 (м, 1Н), 3,41-3,74 (м, 2Н), 3,11-3,41 (м, 3Н), 1,30 (д, J=6,44 Гц, 3Н), 1,06 (т, J=Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 450,0 (М+Н), КТ 2,26 мин., 95,99 % (Мах), 97,05 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,27 мин., 97,61 % (Мах), 97,24 % (220 нм).

Соединение № 101

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,14 (с, 1Н), 6,95-7,08 (м, 1Н), 6,51-6,52 (м, 1Н), 6,32-6,34 (м, 2Н), 5,85 (с, 2Н), 5,02 (с, 2Н), 4,74-4,77 (м, 1Н), 4,56-4,62 (м, 1Н), 3,37-4,16 (м, 7Н), 1,14 (т, J=7,10 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод В) 421,0 (М+Н-ТФА), КТ 3,49 мин., 90,91 %

(Мах), 91,70 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод В) КТ 3,60 мин., 93,91 % (Мах), 93,29 % (254 нм).

Соединение № 77

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,09 (с, 1Н), 7,14-7,18 (м, 1Н), 6,75-6,84 (м, 3Н), 6,26 (с, 1Н), 5,21-5,40 (м, 2Н), 5,08 (с, 2Н), 4,68-4,72 (м, 1Н), 4,46-4,52 (м, 1Н), 4,02 (с, 1Н), 3,74-3,81 (м, 2Н), 3,17-3,31 (м, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,07 (т, J=7,12 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 420,0 (М+Н), КТ 2,98 мин., 98,18 % (Мах), 98,30 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,98 мин., 97,94 % (Мах), 97,94 % (220 нм).

Соединение № 78

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,11 (с, 1Н), 7,29-7,33 (м, 1Н), 6,99-7,15 (м, 3Н), 6,20 (с, 1Н), 5,33-5,42 (м, 2Н), 5,15 (с, 2Н), 4,67-4,71 (м, 1Н), 4,44-4,50 (м, 1Н), 3,98-4,01 (м, 1Н), 3,71-3,82 (м, 2Н), 3,14-3,15 (м, 2Н), 1,03 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 440,0 (М+Н), КТ 3,10 мин., 99,03 % (Мах), 99,09 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,23 мин., 97,75 % (Мах), 97,80 % (220 нм).

Соединение № 79

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,13 (с, 1Н), 7,29-7,35 (м, 1Н), 6,85-6,96 (м, 1Н), 6,75-6,80 (м, 2Н), 6,23 (с, 1Н), 5,23-5,39 (м, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 4,67-4,72 (м, 1Н), 4,49-4,51 (м, 1Н), 3,99-4,01 (м, 1Н), 3,74-3,81 (м, 2Н), 3,15-3,35 (м, 3Н), 1,06 (с, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 424,3 (М+Н), РТ, 2,80 мин., 97,86 % (Мах), 97,89 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,94 мин., 97,98 % (Мах), 97,64 % (220 нм).

Соединение № 80

400 МГц, ДМСО- d_6 : δ 8,09 (с, 1Н), 7,16-7,20 (м, 1Н), 6,51-6,62 (м, 3Н), 6,19 (с, 1Н), 5,25-5,30 (м, 2Н), 5,09 (с, 2Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,44-4,49 (м, 1Н), 3,97-4,00 (м, 1Н), 3,75-

3,81 (м, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 3,12-3,31 (м, 3Н), 1,06 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 436,0 (М+Н), КТ 2,69 мин., 97,54 % (Мах), 97,45 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,72 мин., 97,47 % (Мах), 97,85 % (220 нм).

Соединение № 81

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,21 (с, 1Н), 7,38-7,60 (м, 4Н), 6,13 (д, J=6,24 Гц, 1Н), 5,24 (с, 3Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,43-4,48 (м, 1Н), 3,69-3,82 (м, 3Н), 3,56 (с, 1Н), 3,08-3,32 (м, 6Н), 1,03 (т, J=7,20 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 484,0 (М+Н), КТ 2,16 мин., 97,59% (Мах), 97,27 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,14 мин., 97,49 % (Мах), 97,73 % (220 нм).

Соединение № 82

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 10,39 (с, 1Н), 10,06 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,46-7,74 (м, 4Н), 7,09-7,13 (м, 1Н), 6,50-6,52 (м, 1Н), 5,84 (с, 2Н), 5,33 (с, 2Н), 4,77-4,80 (м, 1Н), 4,58-4,64 (м, 1Н), 3,35-4,16 (м, 5Н), 1,14 (т, J=7,11 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 431,3 (М+Н), КТ 2,55 мин., 97,92 % (Мах), 97,59 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,56 мин., 97,37 % (Мах), 97,39 % (220 нм).

Соединение № 102

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 10,54 (с, 1Н), 10,17 (с, 1Н), 8,13-8,22 (м, 4Н), 6,99-7,41 (м, 4Н), 6,52 (д, J=6,28 Гц, 1Н), 5,89 (с, 2Н), 5,25 (с, 2Н), 4,74-4,79 (м, 1Н), 4,56-4,61 (м, 1Н), 3,81-4,14 (м, 5Н), 1,16 (т, J=7,12 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 435,3 (М+Н), КТ 1,69 мин., 95,12 % (Мах), 95,13 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 1,70 мин., 96,42 % (Мах), 96,51 % (220 нм).

Соединение № 83

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,57 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,29-7,42 (м, 3Н), 7,02-7,05 (м, 1Н), 6,51-6,57 (м, 1Н), 5,99 (с, 1Н),

5,87 (с, 1Н), 5,26 (д, J=3,36 Гц, 2Н), 4,60-4,80 (м, 2Н), 4,06-4,27 (м, 3Н), 2,52-2,58 (м, 2Н), 1,16 (т, J=7,13 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 449,3 (М+Н), КТ 1,81 мин., 94,91 % (Мах), 95,54 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 1,79 мин., 94,46 % (Мах), 94,54 % (220 нм).

Соединение № 84

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 9,02 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 6,71-7,06 (м, 4Н), 6,19 (д, J=5,48 Гц, 1Н), 5,11-5,31 (м, 2Н), 5,09 (с, 2Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,44-4,50 (м, 1Н), 3,97-4,00 (м, 1Н), 3,41-3,82 (м, 3Н), 3,14 (кв., J=7,04 Гц, 2Н), 1,05 (т, J=6,80 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 422,0 (М+Н), КТ 2,23 мин., 95,82 % (Мах), 96,66 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,20 мин., 96,51 % (Мах), 96,26 % (220 нм).

Соединение № 85

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,08 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,42-7,44 (м, 1Н), 6,92-7,20 (м, 3Н), 6,92-6,96 (м, 1Н), 6,16 (д, J=5,04 Гц, 1Н), 5,13-5,41 (м, 4Н), 4,93-4,96 (м, 2Н), 4,67-4,71 (м, 1Н), 4,46-4,48 (м, 1Н), 3,11-4,21 (м, 6Н), 1,22 (д, J=6,04 Гц, 3Н), 1,04 (т, J=7,08 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 450,3 (М+Н), КТ 2,35 мин., 95,58 % (Мах), 95,57 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,47 мин., 97,29 % (Мах), 97,24 % (220 нм).

Соединение № 86

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,11 (с, 1Н), 7,29-7,43 (м, 3Н), 6,94-6,99 (м, 1Н), 6,53 (с, 1Н), 6,15-6,17 (м, 1Н), 5,22-5,41 (м, 4Н), 4,67-4,71 (м, 1Н), 4,47-4,49 (м, 1Н), 3,96-3,98 (м, 1Н), 3,80-3,82 (м, 1Н), 3,38 (с, 1Н), 3,12 (кв., J=6,68 Гц, 2Н), 1,04 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 440,0 (М+Н), КТ 2,94 мин., 98,26 % (Мах), 98,21 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,10 мин., 98,12 % (Мах), 98,13 % (220 нм).

Соединение № 87

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,07 (с, 1Н), 7,09-7,17 (м, 3Н), 6,83-6,87 (м, 1Н), 6,15 (с, 1Н), 5,12-5,34 (м, 4Н), 4,67-4,70 (м, 1Н), 4,42-4,48 (м, 1Н), 3,98-4,01 (м, 1Н), 3,80-3,83 (м, 1Н), 3,70-3,72 (м, 1Н), 3,32 (с, 1Н), 2,11 (с, 3Н), 1,04 (т, J=7,12 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 420,3 (М+Н), КТ 2,96 мин., 98,43 % (Мах), 98,19 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,98 мин., 97,54 % (Мах), 97,51 % (220 нм).

Соединение № 88

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,10 (с, 1Н), 6,86-7,12 (м, 4Н), 6,17 (с, 1Н), 5,13-5,31 (м, 2Н), 5,07 (с, 2Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,43-4,49 (м, 1Н), 3,72-3,98 (м, 6Н), 3,35-3,36 (м, 1Н), 3,13 (кв., J=7,16 Гц, 2Н), 1,04 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 436,0 (М+Н), КТ 2,52 мин., 98,68 % (Мах), 98,77 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,49 мин., 98,98 % (Мах), 98,82 % (220 нм).

Соединение № 89

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,13 (с, 1Н), 7,11-7,36 (м, 4Н), 6,12-6,14 (м, 1Н), 5,19-5,21 (м, 2Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,42-4,48 (м, 1Н), 3,69-4,12 (м, 3Н), 3,10-3,12 (м, 2Н), 1,03 (т, J=7,12 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 424,0 (М+Н), КТ 2,70 мин., 96,44 % (Мах), 96,59 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,71 мин., 98,53% (Мах), 98,49 % (220 нм).

Соединение № 90

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,10 (с, 1Н), 7,24 (д, J=8,52 Гц, 2Н), 6,95 (кв., J=8,72 Гц, 2Н), 6,29 (с, 1Н), 5,48-5,61 (м, 2Н), 5,09 (с, 2Н), 5,01-5,02 (м, 1Н), 4,64-4,72 (м, 3Н), 4,47-4,53 (м, 1Н), 4,02-4,05 (м, 2Н), 3,35 (с, 1Н), 3,19-3,21 (м, 2Н), 1,29 (д, J=6,22 Гц, 3Н), 1,03 (т, J=7,20 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 450,0 (М+Н), КТ 2,14 мин., 91,11 % (Мах), 93,37 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,14 мин., 94,18% (Мах), 94,06 % (220 нм).

Соединение № 91

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,13 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,08 (д, J=8,24 Гц, 2Н), 6,90 (д, J=8,60 Гц, 2Н), 6,18 (с, 1Н), 5,26-5,33 (м, 2Н), 4,43-4,69 (м, 2Н), 3,97-3,99 (м, 1Н), 3,70-3,82 (м, 2Н), 3,11-3,17 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 1,05 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 420,0 (М+Н), КТ 2,97 мин., 98,63 % (Мах), 98,27 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,06 мин., 98,62 % (Мах), 98,64 % (220 нм).

Соединение № 92

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,10 (с, 1Н), 7,31-7,34 (м, 2Н), 7,04-7,07 (м, 2Н), 6,19 (с, 1Н), 5,30-5,39 (м, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,44-4,49 (м, 1Н), 3,98-4,01 (м, 1Н), 3,70-3,82 (м, 1Н), 3,12-3,15 (м, 2Н), 1,07 (т, J=7,18 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 440,0 (М+Н), КТ 3,11 мин., 96,14 % (Мах), 97,82 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,13 мин., 98,16 % (Мах), 98,14 % (220 нм).

Соединение № 93

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,09 (с, 1Н), 7,02-7,14 (м, 4Н), 6,20 (с, 1Н), 5,21-5,50 (м, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 4,66-4,70 (м, 1Н), 4,44-4,49 (м, 1Н), 3,99-4,00 (м, 1Н), 3,70-3,32 (м, 3Н), 3,14-3,16 (м, 2Н), 1,05 (т, J=7,16 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 424,3 (М+Н), КТ 2,73 мин., 99,27 % (Мах), 99,37 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 2,76 мин., 99,26 % (Мах), 99,03 % (220 нм).

Соединение № 94

400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,08 (с, 1Н), 7,29 (дд, J=2,16, 6,74 Гц, 2Н), 6,94 (дд, J=2,12, 6,72 Гц, 2Н), 6,19 (с, 1Н), 5,28 (с, 2Н), 5,08 (с, 2Н), 4,66-4,69 (м, 1Н), 4,44-4,49 (м, 1Н), 3,73-3,99 (м, 3Н), 3,32-0,00 (м, 1Н), 3,16-0,00 (м, 2Н), 1,24 (с, 9Н), 1,05 (т, J=7,24 Гц, 3Н).

ЖХМС: (Метод А) 462,3 (М+Н), КТ 3,87 мин., 98,04 % (Мах), 98,10 % (220 нм).

ВЭЖХ: (Метод А) КТ 3,86 мин., 97,12 % (Мах), 97,35% (220 нм).

Пример 48: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-6,7-дигидрокси-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение карбоновой кислоты со схем 1-3 синтезируют следующим образом: к суспензии (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(этиламино)-5-(гидроксиметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-3aH-пирано[3,2-d]тиазол-6,7-диола (23 г, 93 ммоль) в 1:1 ТГФ/водном NaHCO₃ (1200 мл) добавляют ТЕМПО (3,2 г, 20 ммоль) и бромид калия (3,5 г, 30 ммоль). Смесь затем охлаждают до 0°C и раствор гипохлорита натрия (190 мл, 9% активное хлорное основание) добавляют, по каплям. Через 1 ч добавляют еще раствор гипохлорита натрия (95 мл) и ТЕМПО (1,6 г, 10 ммоль). После анализа ТСХ, который показал завершение

реакции, реакционный раствор экстрагируют диэтиловым эфиром (2×250 мл). Водный слой подкисляют 5н. HCl до pH 5-6 и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол/дихлорметан (от 1 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (23 г). МС (m/z): 263 [M+H]⁺.

Пример 49: Анализ ингибирования человеческого фермента O-GlcNAcазы.

В инструмент для обработки жидкости TTP LabTech Mosquito добавляют пипеткой 100 нл раствора ингибитора в подходящей концентрации в 100% ДМСО (для расчета кривой доза-эффект) в каждую лунку 384-луночного планшета (Aurora Biotechnologies, Part # 30311). Следующие реакционные компоненты добавляют до конечного объема 10 мкл в буфере McIlvaine's Buffer (pH 6,5):

20 нМ His-Tagged hOGA и 10 мкМ флуоросцеина моно-бета-D-(2-деокси-2-N-ацетил)глюкопиранозида (FL-GlcNAc; Marker Gene Technologies Inc, Part # M1485). Планшет инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре и затем реакцию останавливают 10 мкл останавливающего буфера (200 мМ глицина, pH 10,75). Планшет считывают на платформе Envision во флуоресцентном формате с применением верхнего зеркала с 485 нм + гасителем в качестве параметра фильтрации возбуждения и 520 нм в качестве параметра фильтрации эмиссии. Измеренное количество флуоресценции наносят на график относительно концентрации ингибитора с получением сигмоидальной кривой доза-эффект, из которой рассчитывают IC₅₀.

Пример 50: анализ определения клеточной активности для соединений, которые ингибируют активность O-GlcNAcазы.

Ингибирование O-GlcNAcазы, которая удаляет O-GlcNAc из клеточных белков, приводит к повышению уровня O-GlcNAцилированных белков в клетках. Повышение O-GlcNAцилирования клеточных белков может быть измерено антителом, таким как CTD110.6, которое связывает O-GlcNAцилированные белки. Количество O-GlcNAцилированного белка может быть определено фермент-связанным иммуносорбентным анализом (ELISA).

Могут применяться колонии клеток, таких как клетки крысы В35, клетки крысы PC-12 и клетки человека SH-SY5Y, экспрессирующих эндогенные уровни O-GlcNAcазы. Клетки помещают в 96-луночные планшеты с плотностью приблизительно 10000 клеток/лунку. Тестируемые соединения растворяют в ДМСО в виде 10 мМ маточного раствора, и затем разводят сначала ДМСО, затем культуральной средой с применением рабочей станции Bravo. Клетки обрабатывают разведенными соединениями в течение приблизительно 16 ч. Обычно восемь 4-кратных стадий разведения, начиная с 25 мкМ, используют для достижения конечной концентрации ингибитора, желаемой для измерения зависимой от концентрации соединения реакции в клетках. Для получения лизата клеток среду из обработанных соединений клеток удаляют и клетки промывают один раз физиологическим раствором, буферированным фосфатным буфером Дульбекко (DPBS) и затем лизируют в течение 30 мин в 100 мкл/лунку ледяного буфера RIPA, содержащего коктейль ингибитора протеазы.

ELISA часть анализа проводят на EIA/RIA планшетах, которые покрывают в течение ночи при 4°C 80 мкл/лунку клеточным лизатом. На следующий день лунки промывают 6 раз 200 мкл промывочного буфера (0,05% Tween20 в DPBS). Лунки блокируют 200 мкл блокирующего буфера (1% АБС, 0,05% Tween20 в DPBS) в течение 1 ч при комнатной температуре. Каждую лунку затем промывают 6 раз 200 мкл промывочного буфера. Анти-O-GlcNAc антитело CTD110.6 (Covance, Princeton, NJ) добавляют в количестве 100 мкл/лунку в концентрации 10 мкг/мл. Планшеты инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки затем промывают 6 раз 200 мкл/лунку промывочного буфера. Для определения связывания CTD110.6 с клеточным лизатом, конъюгированный со щелочной фосфатазой козий антимышинный IgM (разведенный 1:500 в блокирующем буфере) добавляют в количестве 100 мкл/лунку и инкубируют в течение 45 мин при комнатной температуре. Каждую лунку затем промывают 6 раз 200 мкл/лунку промывочным буфером. PNPP таблетки растворяют в буфере на диэтанолминовом субстрате, и 100 мкл/лунку добавляют в качестве определяющего реагента. Реакционную смесь для определения инкубируют в течение 25 мин при комнатной температуре и абсорбцию считывают при 405 нм.

Количество O-GlcNAцилированного белка, определенного анализом ELISA, наносят для каждой концентрации тестируемого соединения с применением алгоритмов. Определяют значения для 4-параметровой логистической кривой данных, где точка перегиба кривой является значением эффективности для тестируемого соединения.

Пример 51: фармацевтические препараты.

(А) Флаконы для инъекций: раствор 100 г активного ингредиента в соответствии с данным изобретением и 5 г гидрофосфата натрия в 3 л бидистиллированной воды доводят до pH 6,5 с применением 2н. хлористо-водородной кислоты, фильтруют в стерильных условиях, переносят во флаконы для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и герметично закрывают в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержит 5 мг активного ингредиента.

(В) Суппозитории: смесь 20 г активного ингредиента в соответствии с данным изобретением плавят со 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, выливают в формы и охлаждают. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного ингредиента.

(С) Раствор: раствор получают из 1 г активного ингредиента в соответствии с данным изобретением

ем, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г хлорида бензалкония в 940 мл бидистиллированной воды. pH доводят до 6,8 и раствор доводят до объема 1 л и стерилизуют облучением. Этот раствор может применяться в качестве глазных капель.

(D) Мазь: 500 мг активного ингредиента в соответствии с данным изобретением смешивают с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

(E) Таблетки: смесь 1 кг активного ингредиента в соответствии с данным изобретением, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния прессуют с получением таблеток обычным способом так, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного ингредиента.

(F) Таблетки в оболочке: таблетки прессуют аналогично примеру E и затем обычным способом покрывают оболочкой из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

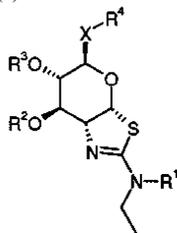
(G) Капсулы: 2 кг активного ингредиента в соответствии с данным изобретением засыпают в твердые желатиновые капсулы обычным способом так, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного ингредиента.

(H) Ампулы: раствор 1 кг активного ингредиента в соответствии с данным изобретением в 60 л бидистиллированной воды фильтруют в стерильных условиях, переносят в ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и герметично закрывают в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного ингредиента.

I) Спрей для ингаляций: 14 г активного ингредиента в соответствии с данным изобретением растворяют в 10 л изотонического раствора NaCl и раствор переносят в коммерчески доступные контейнеры для распыления с насосом. Раствор может распыляться в рот или нос. Одно распыление (около 0,1 мл) соответствует дозе около 0,14 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

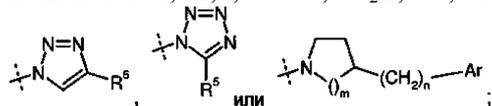


(I)

где R^1 является Y, COA, COOA, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_n\text{-Cус}$;

R^2 , R^3 являются независимо друг от друга Y или SO_2Y ;

R^4 является Cl, Br, I, COOY, SO_2Y , CN, CAr_3 , $(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}$,



R^5 является $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Cус}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CY(OH)-Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-Ar}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{-NY-Ar}$;

X является CH_2 , CO или CH(OH) ;

Y является H или A;

A является неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-10 атомов C, где 1-7 атомов H могут быть заменены независимо друг от друга Hal и/или где одна CH_2 группа может быть заменена $-\text{CH}=\text{CH}-$ группой;

Сус является циклоалкилом, имеющим 3-7 атомов C, где 1-4 атома H могут быть заменены независимо друг от друга Hal и/или могут быть замещены Ar;

Ar является ненасыщенным или ароматическим моно- или бициклическим карбоциклом, имеющим 3-12 атомов C, который может быть замещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(\text{CY}_2)_n\text{-OY}$, $(\text{CY}_2)_n\text{-NYY}$, COOY, CONYY, NHCOY, SO_2Y , CN и фенокси;

Het является ненасыщенным или ароматическим моно-, би- или трициклическим гетероциклом, имеющим 1-12 атома C и 1-4 атома N, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(\text{CY}_2)_n\text{-OY}$, $(\text{CY}_2)_n\text{-NYY}$, COOY, CONYY, NHCOY, SO_2Y , SO_2Ar , CN и тиофенила;

Hal является F, Cl, Br или I;

m равно 1, 2 или 3;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

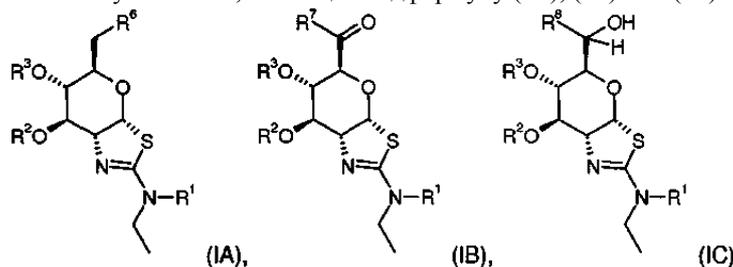
и/или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R^1 , R^2 , R^3 являются независимо друг от друга H или A, предпочтительно

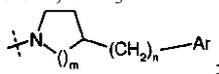
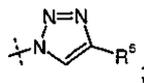
Н.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^5 является $(CH_2)_n$ -Ar, $(CH_2)_n$ -Cус, $(CH_2)_n$ -Het, $(CH_2)_n$ -O-Ar или $CY(OH)$ -Ar.

4. Соединение по любому из пп.1-3, имеющее подформулу (IA), (IB) или (IC)



где R^6 является Cl, Br, I, COOY, CAr_3 или

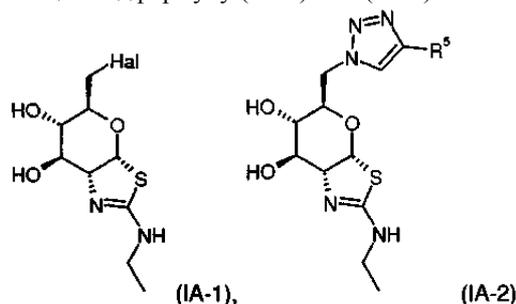


R^7 является $(CH_2)_m$ -Ar или

R^8 является $(CH_2)_m$ -Ar;

$R^1, R^2, R^3, R^5, Y, Ar, Het, m$ и n имеют значения, указанные в пп.1-3; и/или его физиологически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, имеющее подформулу (IA-1) или (IA-2)



где Hal является Cl, Br или I;

R^5 и Y имеют значения, указанные в п.4;

и/или его физиологически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где

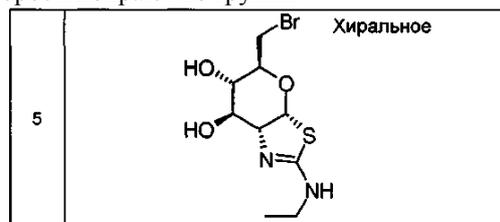
A является неразветвленным или разветвленным алкилом, имеющим 1-6 атомов C, где 1-4 атома H могут быть заменены независимо друг от друга Hal;

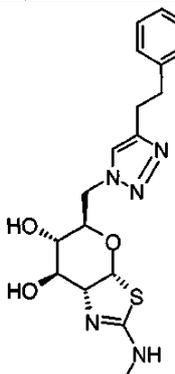
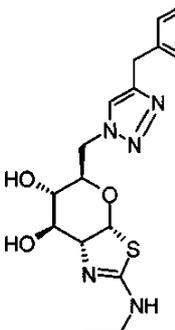
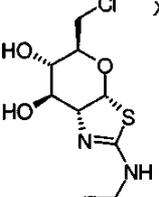
Ar является ароматическим моно- или бициклическим карбоциклом, имеющим 3-12 атомов C, которые могут быть замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CY_2)_n$ -OY, $(CY_2)_n$ -NYY, SO_2Y , CN и фенокси;

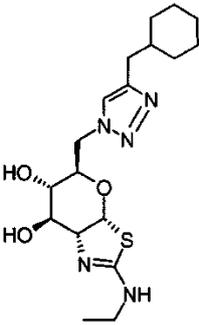
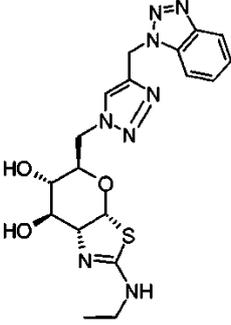
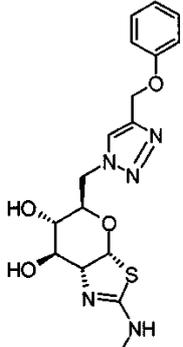
Het является ненасыщенным или ароматическим моно-, би- или трициклическим гетероциклом, имеющим 2-12 атомов C и 1-3 атома N, который может быть моно-, ди- или тризамещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, $(CH_2)_n$ -OY, $(CY_2)_n$ -NYY, SO_2Y , SO_2Ar , CN и тиофенил; и/или

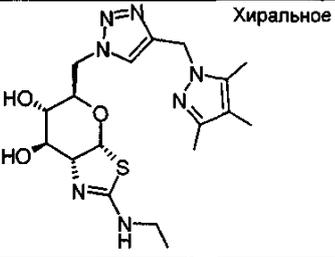
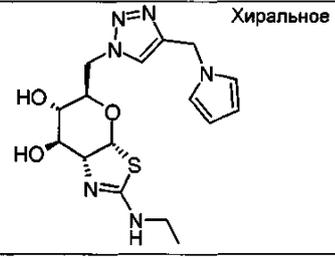
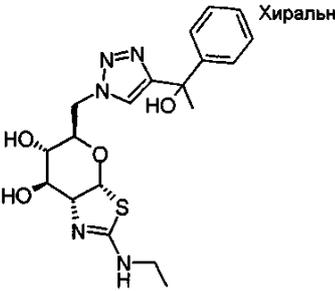
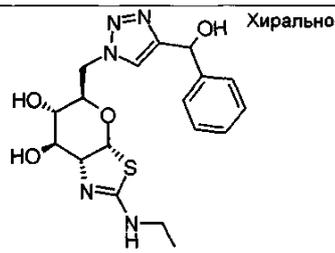
n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

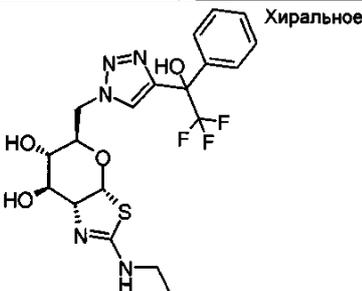
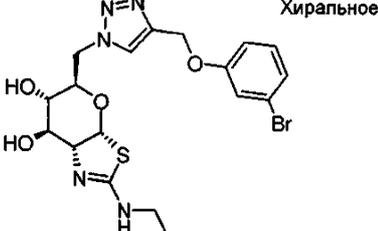
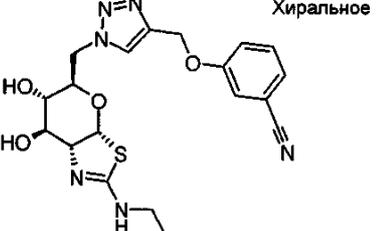
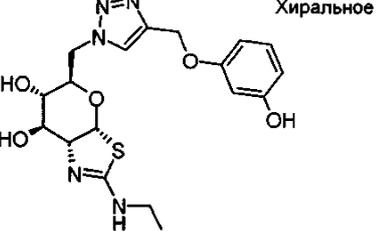
7. Соединение по п.1, которое выбирают из группы

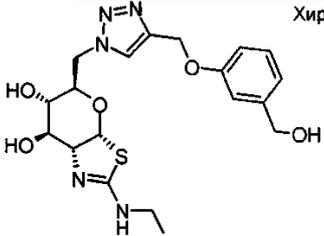
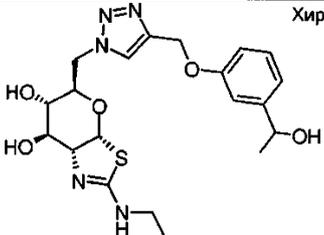
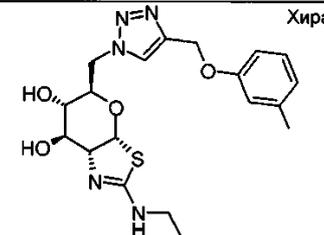
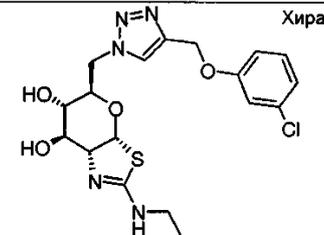


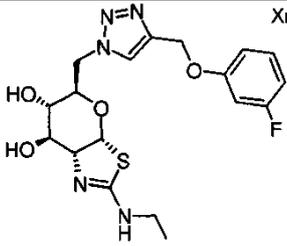
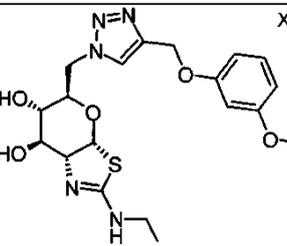
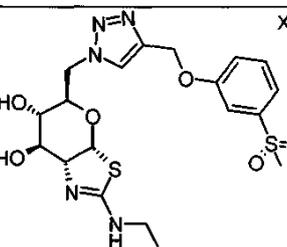
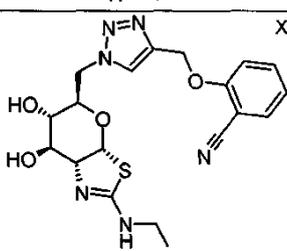
6	 <p>Хиральное</p>
14	 <p>Хиральное</p>
32	 <p>Хиральное</p>

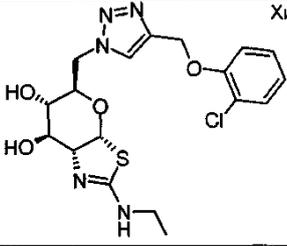
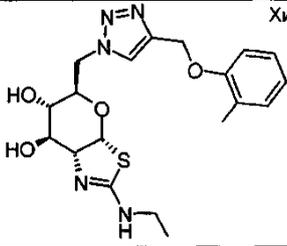
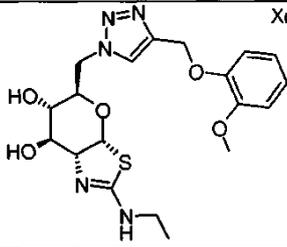
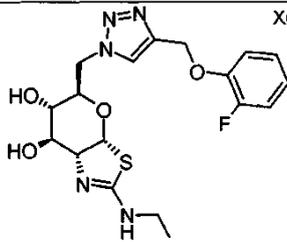
50	 <p>Хиральное</p>
57	 <p>Хиральное</p>
58	 <p>Хиральное</p>

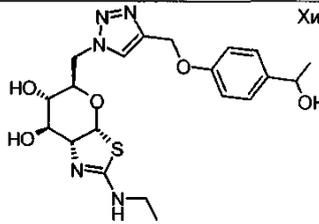
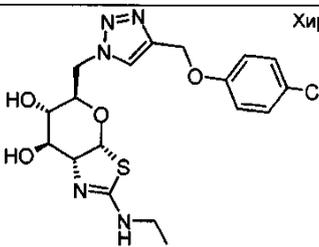
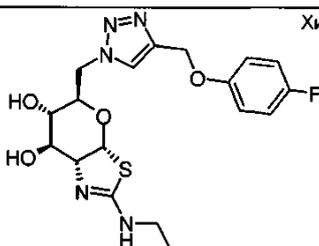
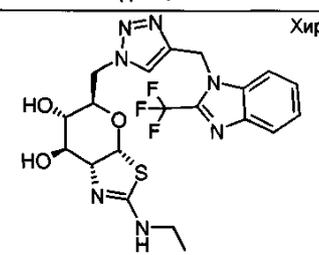
65	 <p>Хиральное</p>
66	 <p>Хиральное</p>
67	 <p>Хиральное</p>
68	 <p>Хиральное</p>

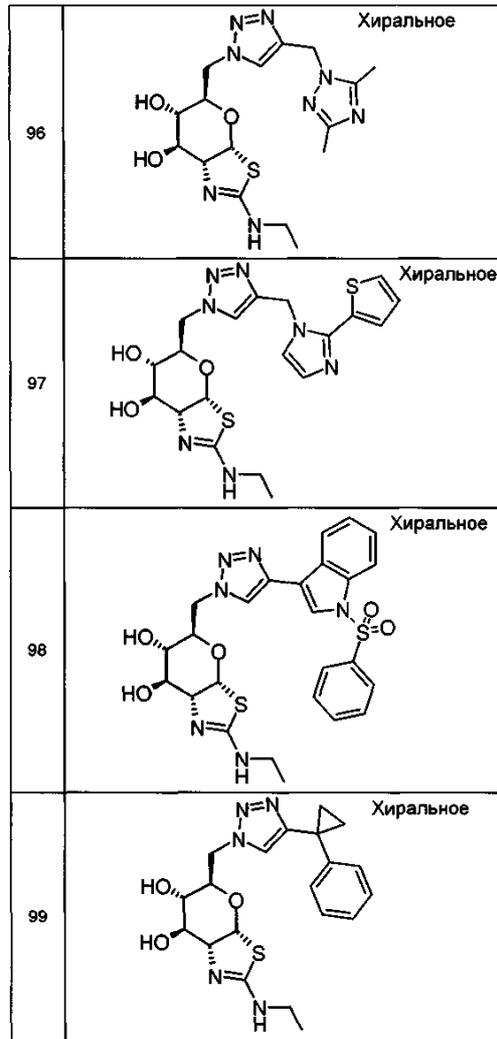
70	 <p>Хиральное</p>
72	 <p>Хиральное</p>
73	 <p>Хиральное</p>
74	 <p>Хиральное</p>

75	 <p>Хиральное</p>
76	 <p>Хиральное</p>
77	 <p>Хиральное</p>
78	 <p>Хиральное</p>

79	 <p>Хиральное</p>
80	 <p>Хиральное</p>
81	 <p>Хиральное</p>
82	 <p>Хиральное</p>

86	 <p>Хиральное</p>
87	 <p>Хиральное</p>
88	 <p>Хиральное</p>
89	 <p>Хиральное</p>

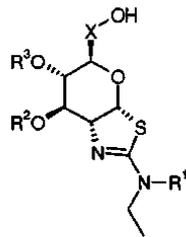
90	 <p>Хиральное</p>
92	 <p>Хиральное</p>
93	 <p>Хиральное</p>
95	 <p>Хиральное</p>



и/или его физиологически приемлемая соль.

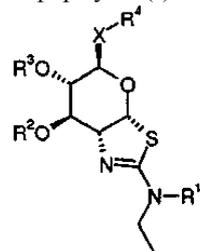
8. Способ получения соединения формулы (I), включающий стадии:

(а) проведение одnoreакторного или мультиреакторного синтеза путем взаимодействия соединения формулы (II) в присутствии растворителя



(II) ,

где R^1 - R^3 и X имеют значения, определенные в п.1,
с получением соединения формулы (I)



(I) ,

где R^1 - R^4 и X имеют значения, определенные в п.1,

и необязательно

(b) превращение основания или кислоты соединения формулы (I) в его соль.

9. Лекарственное средство, содержащее по крайней мере одно соединение по любому из пп.1-7 и/или его физиологически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента эффективное количество по крайней мере одного соединения по любому из пп.1-7 и/или его физиологически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемыми адъювантами, необязательно в сочетании по крайней мере с одним вторым активным фармацевтическим ингредиентом.

11. Применение соединения по любому из пп.1-7 и/или его физиологически приемлемой соли в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинге состояния, выбранного из группы нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса.

12. Применение по п.11, где состояние выбирают из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза (ALS), амиотрофического бокового склероза с ухудшением познавательной способности (ALSci), аргирофильного зернового слабоумия, болезни Блота, кортикобазальной дегенерации (CBP), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцинозом, синдрома Дауна, наследственного британского слабоумия, наследственного датского слабоумия, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Герстманна-Стросслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлевордена-Спатца (нейродегенерация с аккумуляцией железа в мозге типа 1), множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, липоидного гистиоцитоза (типа C), паллидо-понтонигральной дегенерации, комплекса паркинсонизма-слабоумия Гуама, болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных болезней, включая болезнь Крейтцфельда-Якоба (GJD), вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), спорадической смертельной бессонницы, Куру, прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), синдрома Ричардсона, подострого склерозирующего лейкоэнцефалита, слабоумия Тангла, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона, предпочтительно болезни Альцгеймера.

13. Способ лечения таупатии, где эффективное количество по крайней мере одного соединения по любому из пп.1-7 и/или его физиологически приемлемой соли вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

14. Способ ингибирования гликозидазы, где клетки, экспрессирующие указанную гликозидазу, контактируют по крайней мере с одним соединением по любому из пп.1-7 и/или его физиологически приемлемой солью в условиях, при которых указанная гликозидаза ингибируется.

15. Способ по п.14, где гликозидазу контактируют по крайней мере с одним соединением, селективно ингибирующим O-GlcNAc трансферазу и предпочтительно имеющим IC₅₀ менее 0,1 мкМ.

