

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038744

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.13

(21) Номер заявки
201791011

(22) Дата подачи заявки
2015.12.03

(51) Int. Cl. C07H 19/24 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(54) 3-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-АМИНО-6Н-ТИАЗОЛО[4,5-d]ПИРИМИДИН-2,7-ДИОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА TLR7, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) PCT/CN2014/093224;
PCT/CN2015/086987

(32) 2014.12.08; 2015.08.14

(33) CN

(43) 2017.10.31

(86) PCT/EP2015/078439

(87) WO 2016/091698 2016.06.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

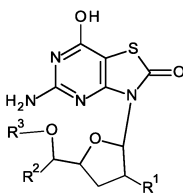
(72) Изобретатель:
Чэнь Дундун, Фэн Сун, Гао Лу, Ли
Чао, Ван Баося (CN), Ван Лиша (CH),
Юнь Хунин, Чжэн Сюфан (CN)

(74) Представитель:
Хмара М.В., Новоселова С.В.,
Липатова И.И., Дощечкина В.В.,
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)

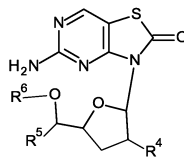
(56) WO-A1-2006066080
WO-A1-2009026292
US-A-5041426

PAUL A. ROETHLE ET AL.: "Identification and Optimization of Pteridinone Toll-like Receptor 7 (TLR7) Agonists for the Oral Treatment of Viral Hepatitis", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 18, 26 September 2013 (2013-09-26), pages 7324-7333, XP055226722, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm400815m cited in the application Page 7324, right column, 2nd paragraph, 1st sentence.; figure 1; compound 1
WO-A2-2007150002

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и формулы (II)



(I)



(II)

где R¹-R⁶ являются такими, как описано в данном документе, и их фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам и диастереомерам. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению указанных соединений в качестве терапевтически активного вещества, обладающего агонистической активностью в отношении Toll-подобного рецептора TLR7.

B1

038744

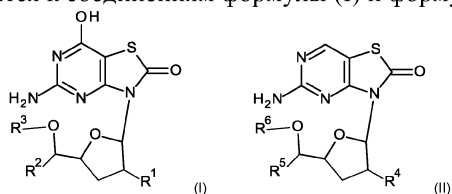
038744

B1

Данное изобретение относится к новым 3-замещенным 5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дионовым соединениям, которые обладают агонистической активностью в отношении Toll-подобных рецепторов, таких как TLR7, и к их фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам и диастереомерам, а также к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в качестве терапевтически активного вещества, обладающего агонистической активностью в отношении Toll-подобного рецептора TLR7.

Область изобретения

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и формулы (II)



где R¹-R⁶ являются такими, как описано в данном документе, и их фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам и диастереомерам.

Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) обнаруживают широкий спектр консервативных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP). Они играют важную роль в восприятии вторгающихся патогенов и в последующем инициировании врожденных иммунных реакций. У человека известно 10 членов семейства TLR, которые представляют собой трансмембранные белки I типа, содержащие внеклеточный лейцин-богатый домен и цитоплазматический хвост, который содержит консервативный домен Toll/интерлейкин (ИЛ)-1-рецептор (TIR). В этом семействе TLR3, TLR7 TLR8 и TLR9 расположены внутри эндосом. TLR7 может активироваться при связывании со специфическим низкомолекулярным лигандом (т.е. агонистом TLR7) или его нативным лигандом (т.е. одноцепочечной РНК, single-stranded RNA, ssRNA). Считается, что после связывания ssRNA с TLR7 рецептор в его димеризованной форме подвергается структурному изменению, приводящему к последующему привлечению адапторных белков к его цитоплазматическому домену, включая белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). После инициирования рецепторного сигнального каскада по пути MyD88 активируются цитоплазматические факторы транскрипции, такие как регуляторный фактор интерферона 7 (IRF-7) и ядерный фактор каппа В (NF-κB). Эти транскрипционные факторы затем транслоцируются в ядро и инициируют транскрипцию различных генов, например, генов ИФН-α (интерферон-α) и других противовирусных цитокинов. TLR7 преимущественно экспрессируется на плазматических клетках, а также на В-клетках. Измененная чувствительность иммунных клеток может способствовать уменьшению врожденных иммунных реакций при хронических вирусных инфекциях. Таким образом, индуцированная агонистами активация TLR7 может представлять собой новый подход к лечению хронических вирусных инфекций (D. J. Connolly and L. A. O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518, P. A. Roethlisberger et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333).

В настоящее время терапия хронической инфекции вирусом гепатита В (HBV, от англ hepatitis B virus) основана на двух разных типах лекарственных препаратов: традиционных противовирусных аналогах нуклеозидов (нуклеотидов) и более позднего пэгилированного интерферона-α (ПЭГ-ИФН-α). Пероральные аналоги нуклеозидов (нуклеотидов) действуют путем подавления репликации HBV. Они представляют собой курс лечения на протяжении всей жизни, в ходе которого часто возникает лекарственная резистентность. В качестве альтернативного варианта пэгилированный интерферон-α (ПЭГ-ИФН-α) применяли для лечения некоторых пациентов с хронической инфекцией HBV в ходе терапии конечной длительности. Хотя он позволил добиться сероконверсии в HBeAg по меньшей мере у небольшого процента пациентов с HBV, побочные эффекты делают его плохо переносимым. Примечательно, что функциональное излечение, определяемое как сероконверсия HBsAg, очень редко встречается при обоих подходах к лечению, имеющихся в настоящее время. Поэтому существует срочная необходимость в создании нового терапевтического подхода к лечению пациентов с HBV для функционального излечения. Лечение пероральным агонистом TLR7 представляет собой многообещающее решение для обеспечения большей эффективности с лучшей переносимостью. Пэгилированный интерферон-α (ПЭГ-ИФН-α) в настоящее время используется для лечения хронического HBV и является альтернативой потенциально пожизненной терапии противовирусными аналогами нуклеозидов (нуклеотидов). В подгруппе пациентов с хроническим HBV терапия ПЭГ-ИФН-α может индуцировать длительный иммунологический контроль вируса с последующей терапией с конечной продолжительностью. Тем не менее, процент пациентов с HBV, которые добиваются сероконверсии путем терапии интерферонами, является низким (до 27% для HBeAg-положительных пациентов), и лечение обычно плохо переносится. Кроме того, функциональное излечение (определяемое как потеря HBsAg и сероконверсия) также является очень редким как при лечении ПЭГ-ИФН-α, так и при лечении нуклеозидами (нуклеотидами). Учитывая эти ограничения, существует срочная потребность в улучшенных терапевтических вариантах лечения и индуцирования функционального излечения хронического HBV. Лечение пероральным низкомолекулярным агонистом TLR7

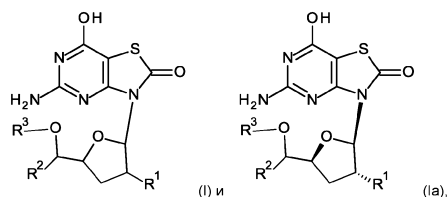
является многообещающим подходом, который может повысить эффективность и переносимость (T. As-selah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

Фактически, несколько идентифицированных агонистов TLR7 рассматривались в терапевтических целях. В настоящее время имиквимод (ALDARA™) является одобренным управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) США лекарственным препаратом-агонистом TLR7 для местного применения для лечения поражений кожи папилломавирусом человека. Двойной агонист TLR7/8 резиквимод (R-848) и TLR7-агонист 852A оценивали для лечения генитального герпеса человека и устойчивой к химиотерапии метастатической меланомы, соответственно. ANA773 является пероральным пролекарством агониста TLR7, разработанным для лечения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С (HCV) и хронической инфекцией вирусом гепатита В. GS-9620 является перорально доступным агонистом TLR7. Исследование в фазе Ib показало, что лечение GS-9620 является безопасным, хорошо переносится и приводит к дозозависимой индукции мПНК ISG15 у пациентов с хроническим гепатитом В (E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Таким образом, существует высокая неудовлетворенная клиническая потребность в разработке мощных и безопасных агонистов TLR7, таких как новое лечение HBV, для предложения большего числа терапевтических решений или замены существующего частично эффективного лечения.

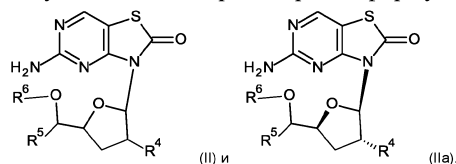
Сущность изобретения

Данное изобретение предлагает серию новых 3-замещенных 5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дионовых соединений, которые обладают агонистической активностью в отношении Toll-подобных рецепторов. Данное изобретение также предлагает использовать биологическую активность таких соединений для индукции повышения уровня SEAP путем активации Toll-подобных рецепторов, таких как TLR7-рецептор, для метаболического превращения пролекарств в исходные соединения в присутствии гепатоцитов человека, а также предлагает применение таких соединений и их фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, для лечения или профилактики инфекционных заболеваний, таких как HBV или вирус гепатита С (HCV). Данное изобретение также относится к соединениям с повышенной активностью.

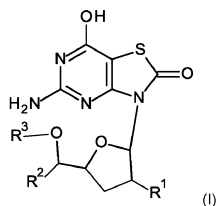
Соединения формулы (I) и (Ia) показывают хорошую растворимость и фармакокинетические профили.



Также в настоящем документе упоминаются пролекарства формулы (II) и (IIa)



В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где

R¹ представляет собой гидрокси, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилкарбонил-O-, C₁₋₆алкил-S-, азидо или C₂₋₆алкенил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил, C₂₋₆алкенил, бензил и тиофенил;

R³ представляет собой водород или C₁₋₆алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру или диастереомеру.

В одном из частных воплощений изобретения R¹ представляет собой гидрокси, метил, пропил, ацетил, метилсульфанил, азидо или аллил; R² представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, цикlopentил, винил, аллил, бензил, этинил, 1-пропинил, метоксиметил или тиофенил; R³ представляет собой водород, ацетил или изобутирил.

В одном из частных воплощений изобретения R¹ представляет собой гидрокси, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-

S-, азидо или C₂₋₆алкенил.

В одном из частных воплощений изобретения R¹ представляет собой гидроксид, метил, н-пропил, метилсульфанил, азидо или аллил.

В одном из частных воплощений изобретения R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил или C₂₋₆алкенил.

В одном из частных воплощений изобретения R² представляет собой метил, этил, н-пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил.

В одном из частных воплощений изобретения R³ представляет собой водород или изобутирил.

В одном из частных воплощений изобретения R¹ представляет собой гидроксид, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-S-, азидо или C₂₋₆алкенил; R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил или C₂₋₆алкенил; R³ представляет собой водород или C₁₋₆алкилкарбонил;

В одном из частных воплощений изобретения R¹ представляет собой гидроксид, метил, пропил, метилсульфанил, азидо или аллил; R² представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил; R³ представляет собой водород или изобутирил;

В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из следующих:

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат;

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидроксид-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]ацетат;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(циклопентил(гидроксид)метил]-3-гидроксид-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксид-2-фенилэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксид-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(циклопропил(гидроксид)метил]-3-гидроксид-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидроксид-тетрагидрофуран-2-ил]-циклопропил-метил]ацетат;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-(1-гидроксипропил-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксид-5-[(гидроксид)(2-тиенил)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксис-5-(1-гидроксис-2-метокси-этил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксис-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-((S)-1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-(3H,6H)-дион;
3-[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропил(гидроксис)метил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]метансульфонамид;
N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-морфолино-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(1-пиперидил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-фтор-1-метил-этил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-3-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион
 и [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат;
 или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров.

В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из следующих:

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1-гидроксипропил)гидроксиметил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)-2-инил]тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)-2-инил]тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-азидо-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксиаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;
 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-циклопропил(гидрокси)метил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

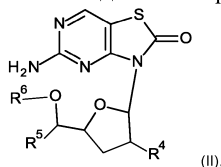
5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил]-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанил]-тетрагидрофуран-2-ил]-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион;

и [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат;

или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (II)



(II).

где R^4 представляет собой гидроксиль, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-S-, азида или C_{2-6} алкенил;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкинил или C_{2-6} алкенил;

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру или диастереомеру.

В одном из частных воплощений изобретения R^4 представляет собой гидроксиль, метил, пропил, метилсульфанил, азида или аллил; R^5 представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил; R^6 представляет собой водород или изобутирил.

В одном из частных воплощений изобретения R^4 представляет собой гидроксиль; R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил; R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкилкарбонил.

В одном из частных воплощений изобретения R^4 представляет собой гидроксиль; R^5 представляет собой этил или циклопропил; R^6 представляет собой водород или ацетил.

В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из следующих:

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-он;

[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат;

1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетат;

[(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-циклопропил-метил]ацетат;

и 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(циклопропил(гидрокси)метил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-он;

или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров по изобретению в качестве терапевтически активного вещества, обладающего агонистической активностью в отношении Toll-подобного рецептора TLR7.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению и терапевтически инертный носитель.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области, к которой относится данное изобретение. Кроме того, далее изложены определения для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, используемых в настоящем описании.

Определения

Используемый в данном документе термин " C_{1-6} алкил" обозначает алкил-группу с насыщенной линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6, в частности от 1 до 4, атомов углерода, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил и т.п. Конкретными " C_{1-6} алкил"-группами являются метил, этил и н-пропил.

Термины "галоген" и "гало" используются взаимозаменяемо в данном документе и обозначают фтор, хлор, бром или йод.

Термин "галоген- C_{1-6} алкил" относится к алкилгруппе, где по меньшей мере один из атомов водорода алкилгруппы был заменен таким же или отличающимся атомом галогена, в частности, атомами фтора. Примеры галоген- C_{1-6} алкила включают монофтор-, дифтор- или трифторметил, -этил или -пропил, например 3,3,3-трифторпропил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, фторметил, дифторметил и трифторметил.

Термин "гетероциклическое" кольцо обозначает моновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 3-10 кольцевых атомов, содержащую от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, выбранных среди N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы являются углеродами. В конкретных воплощениях гетероциклическое кольцо представляет собой моновалентную насыщенную моноциклическую кольцевую систему из 4-7 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных среди N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы являются углеродами. Примерами моноциклического насыщенного гетероциклического кольца являются азиридины, оксиранины, азетидины, оксетаны, пирролидины, тетрагидрофураны, тетрагидротиены, пиазолидины, имидазолидины, оксазолидины, изоксазолидины, тиазолидины, пиперидины, тетрагидропиранины, тетрагидротиопиранины, пиперазины, морфолины, тиоморфолины, 1,1-диоксотииоморфолин-4-ил, азепаны, диазепаны, гомопиперазины и оксазепаны. Примерами бициклического насыщенного гетероциклического кольца являются 8-азабицикло[3,2,1]октил, хинуклидин, 8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октил, 9-азабицикло[3,3,1]нон, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон и 3-тиа-9-азабицикло[3,3,1]нон. Примерами частично ненасыщенного гетероциклического кольца являются дигидрофуры, имидазолины, дигидрооксазолины, тетрагидропиридины и дигидропиранины.

Термин "гетероциклический амин" обозначает аминогруппу с атомом азота на гетероциклическом кольце.

Термин " C_{2-6} алкенил" обозначает алкенилгруппу с ненасыщенной линейной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 6, в частности от 2 до 4, атомов углерода, например винил, пропенил, аллил, бутенил и т.п. Конкретными " C_{2-6} алкенил"-группами являются аллил и винил.

Термин " C_{2-6} алкинил" обозначает алкинил-группу с ненасыщенной линейной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 6, в частности от 2 до 4, атомов углерода, например этинил, 1-пропилил, пропаргил, бутинил и т.п. Конкретными " C_{2-6} алкинил"-группами являются этинил и 1-пропилил.

Термин " C_{3-7} циклоалкил", один или в комбинации, относится к насыщенному углеродному кольцу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода, в частности от 3 до 6 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Конкретной " C_{3-7} циклоалкил"-группой является циклопропил.

Термин "карбонил", один или в комбинации, относится к группе $-C(O)-$.

Термин " C_{1-6} алкилкарбонил" относится к группе C_{1-6} алкил- $C(O)-$, где " C_{1-6} алкил" является таким, как определено выше. Конкретной " C_{1-6} алкилкарбонил"-группой является ацетил.

Термин "энантиомер" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не накладываются друг на друга.

Термин "диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более чем одним центром хиральности, молекулы которого не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереоизомеры имеют различные физические свойства, например, точки плавления, точки кипения, спектральные свойства и реактивности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Фармацевтически приемлемые соли включают как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания.

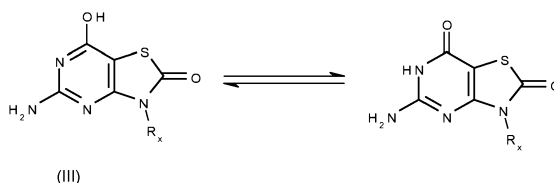
Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" обозначает фармацевтически приемлемые соли, которые образованы неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота, и органическими кислотами, выбранными среди алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, антралиновая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, эмбоновая кислота, фенилуксусная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" обозначает фармацевтиче-

ски приемлемые соли, которые образованы органическим или неорганическим основанием. Примеры приемлемых неорганических оснований включают соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и полиаминные смолы.

Соединения общей формулы (I) или (Ia) и их пролекарства, которые содержат один или несколько хиральных центров, могут присутствовать в виде рацематов, диастереомерных смесей или оптически активных одиночных изомеров. Рацематы могут быть разделены в соответствии с известными способами на энантиомеры. В частности, диастереомерные соли, которые могут быть отделены путем кристаллизации, получают из рацемических смесей реакцией с оптически активной кислотой, такой как, например, D- или L-винная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или камфорсульфоновая кислота.

Описанные соединения могут проявлять феномен таутомерии. Хотя графические изображения формул не могут определенно изобразить все возможные таутомерные формы, следует понимать, что они предназначены для представления любой таутомерной формы изображенного соединения и не должны ограничиваться только конкретной формой соединения, приведенной на графических изображениях формулы. Например, для формулы (III) следует понимать, что независимо от того, показаны или не показаны заместители в енольной или кетоформе, они представляют собой одно и то же соединение (как показано в примере ниже).



R_x относится к любому выполнимому заместителю.

Некоторые из соединений могут существовать в виде отдельных стереоизомеров (т.е. по существу не содержащих других стереоизомеров), рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Предполагается, что все такие отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем данного изобретения. Предпочтительно, соединения согласно данному описанию, которые являются оптически активными, используются в оптически чистой форме. Как понятно специалистам в данной области, оптически чистым соединением, имеющим один хиральный центр (т.е. один асимметричный атом углерода), является то соединение, которое содержит по существу один из двух возможных энантиомеров (т.е. является энантиомерно чистым), а оптически чистым соединением, имеющим более одного хирального центра, является то соединение, которое является как диастереомерно чистым, так и энантиомерно чистым. Предпочтительно, соединения согласно данному описанию используются в форме, которая по меньшей мере на 90% является оптически чистой, т.е. в форме, которая содержит по меньшей мере 90% одного изомера (80% энантиомерного избытка (enantiomeric excess, "e.e.") или диастереомерного избытка (diastereomeric excess, "d.e."), более предпочтительно по меньшей мере 95% (90% e.e. или d.e.), еще более предпочтительно по меньшей мере 97,5% (95% e.e. или d.e.), и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% (98% e.e. или d.e.). Кроме того, предполагается, что соединения формулы (I) и (Ia) и их пролекарства, формул (II) и (IIa), а также другие соединения охватывают сольватированные, а также несольватированные формы идентифицированных структур. Например, формула (I) или (Ia) включает соединения указанной структуры как в гидратированных, так и в негидратированных формах. Другие примеры сольватов включают структуры в комбинации с изопропанолом, этанолом, метанолом, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетатом, уксусной кислотой или этаноламином.

Термин "пролекарство" обозначает форму или производное соединения, которое после введения метаболизируется *in vivo*, например, биологическими жидкостями или ферментами субъекта, в фармакологически активную форму соединения для того, чтобы проявить желаемый фармакологический эффект. Пролекарства описаны, например, в "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, pp. 497-558.

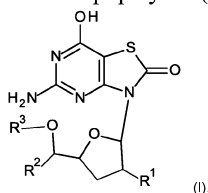
"Фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт, полученный в результате метаболизма в организме конкретного соединения или его соли. После поступления в организм большинство лекарственных препаратов являются субстратами для химических реакций, которые могут изменять их физические свойства и биологические эффекты. Эти метаболические превращения, которые обычно влияют на полярность соединений согласно данному изобретению, изменяют характер распределения и выведения лекарственных препаратов из организма. Тем не менее, в некоторых случаях метаболизм лекарственного препарата необходим для терапевтического эффекта.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения или молекулы согласно данному изобретению, которое при введении субъекту (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) ослабляет, облегчает или устраняет один или более чем один из симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предотвращает или задерживает начало одного или более чем одного из симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в данном документе. Терапевтически эффективное количество будет варьировать в зависимости от соединения, состояния заболевания, которое подвергается лечению, тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья пациента, способа и формы введения, оценки лечащего врача или ветеринара и других факторов.

Термин "фармацевтическая композиция" обозначает смесь или раствор, содержащий терапевтически эффективное количество активного фармацевтического ингредиента вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, подлежащими введению млекопитающему, например человеку, нуждающемуся в этом.

Агонист TLR7 и его пролекарство

Данное изобретение относится к соединению формулы (I)



где R^1 представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилкарбонил-О-, C_{1-6} алкил-S-, азидо или C_{2-6} алкенил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкинил, C_{2-6} алкенил, бензил и тиофенил;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкилкарбонил; или к его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру или диастереомеру.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

R^1 представляет собой гидроксигруппу, метил, пропил, ацетилокси, метилсульфанил, азидо или аллил;

R^2 представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, цикlopентил, винил, аллил, бензил, этинил, 1-пропинил, метоксиметил или тиофенил;

R^3 представляет собой водород, ацетил или изобутирил;

или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^1 представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-S-, азидо или C_{2-6} алкенил, или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^1 представляет собой гидроксигруппу, метил, н-пропил, метилсульфанил, азидо или аллил; или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкинил или C_{2-6} алкенил.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^2 представляет собой метил, этил, н-пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^3 представляет собой водород или изобутирил.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^1 представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-S-, азидо или C_{2-6} алкенил; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкинил или C_{2-6} алкенил; R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкилкарбонил.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^1 представляет собой гидроксигруппу, метил, пропил, метилсульфанил, азидо или аллил; R^2 представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил; R^3 представляет собой водород или изобутирил.

Другое воплощение данного изобретения заключается в том, что конкретное соединение является следующим:

[illegible]

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил]-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион;
N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]метансульфонамид;
N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-морфолино-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(1-пиперидил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион;
(2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанил]-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метил-этил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион;
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-2,7-дион
и [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-*c*]пиримидин-3-ил)-4-гидроксо-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат;
или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером или диастереомером.

Другое воплощение данного изобретения заключается в том, что конкретное соединение является следующим:

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-3-гидроксипропил}-1-(гидроксипропили)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-3-гидроксипропил}-1-(гидроксипропил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[циклопропил(гидроксиметил)]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-3-гидроксипропил}-1-(гидроксипропил)-2-инили тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-3-гидроксипропил}-1-(гидроксипропил)-2-инили тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанил}-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксипропил)тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-3-гидроксипропил}-5-(1-гидроксиллил)тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

3-{[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрахидрофуран-2-ил]}-5-амино-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

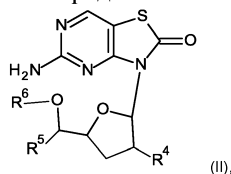
5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-{(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрахидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

и [(1S)-1-{(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-дioxo-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидроксипропил}тетрахидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропанат;

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером или диастереомером.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (II)



(II).

где R⁴ представляет собой гидрокси, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-S-, азидо или C₂₋₆алкенил;

R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил или C₂₋₆алкенил;

R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (II), где

R⁴ представляет собой гидрокси, метил, пропил, метилсульфанил, азидо или аллил;

R⁵ представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил;

R⁶ представляет собой водород или изобутирил;

или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (II), где

R⁴ представляет собой гидрокси;

R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₇циклоалкил;

R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения представляет собой соединение формулы (II), где:

R⁴ представляет собой гидрокси;

R⁵ представляет собой этил или циклопропил;

R⁶ представляет собой водород или ацетил;

или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер или диастереомер.

Другое воплощение данного изобретения заключается в том, что конкретное соединение является следующим:

5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-он;

[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат;

1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетат;

[(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-циклопропил-метил]ацетат;

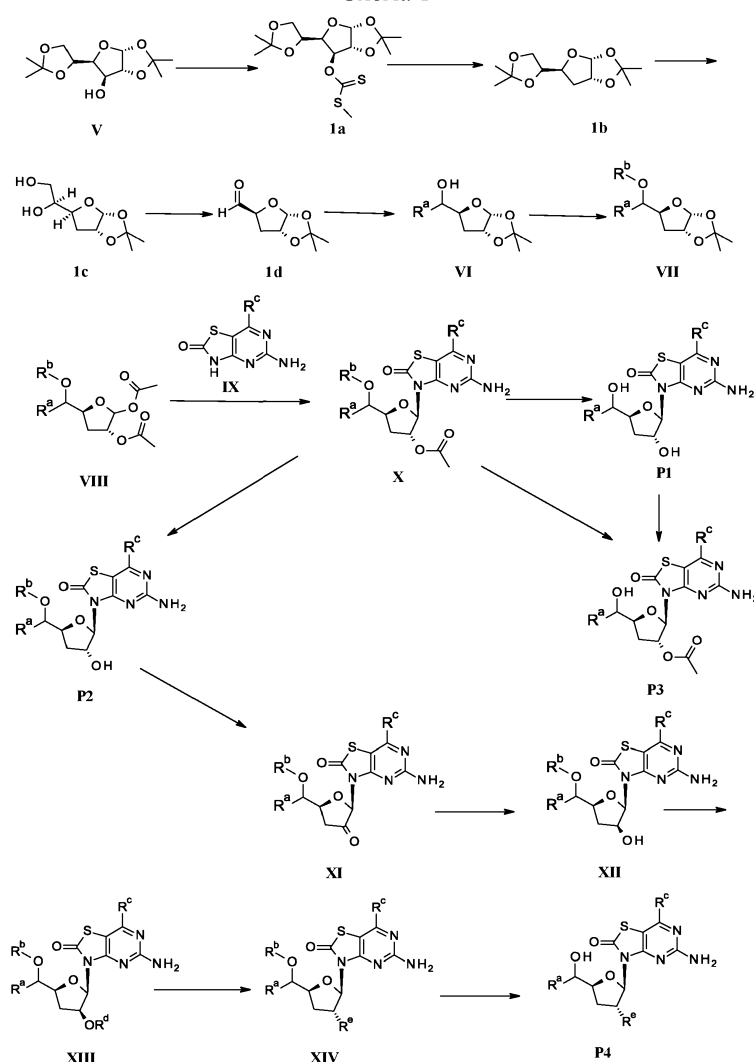
и 5-амино-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[циклопропил(гидрокси)метил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-он;

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером или диастереомером.

Синтез

Соединения согласно данному изобретению могут быть получены любыми общепринятыми способами. Подходящие способы синтеза этих соединений, а также исходные материалы представлены в схемах ниже и в примерах. Все заместители, в частности с R¹ по R¹¹, имеют значения, определенные выше, если не указано иное. Кроме того, и если явно не указано иное, то все реакции, условия реакций, сокращения и символы имеют значения, хорошо известные специалистам в области органической химии.

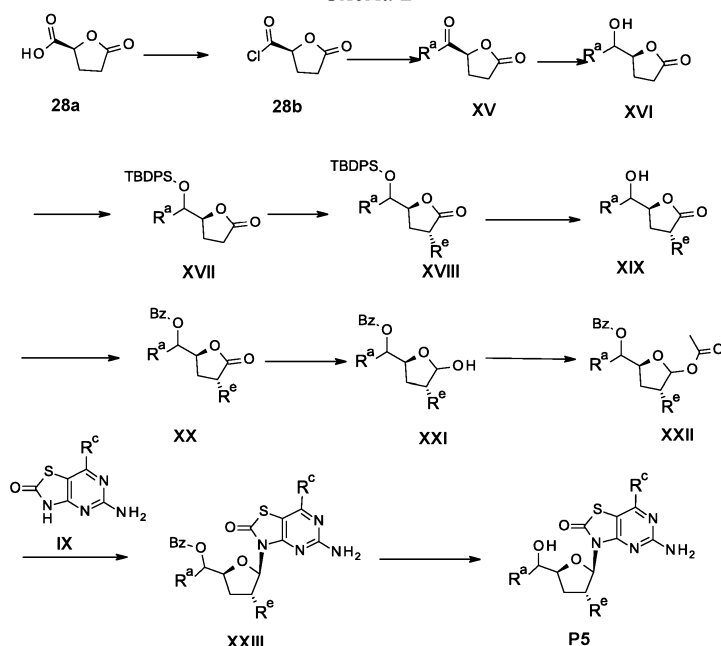
Схема 1



R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^b представляет собой ацил, бензоил, трет-бутил(диметил)силил или трет-бутил(дифенил)силил; R^c представляет собой водород или гидрокси; R^d представляет собой трифторметилсульфонил или пара-толилсульфонил; R^e представляет собой R^1 или R^4 .

Обработка соединения V дисульфидом углерода и йодметаном в присутствии соответствующего основания, такого как NaH, дает метилсульфанилметантиоат 1a. Деокисление метилсульфанилметантиоата 1a соответствующим реагентом, таким как три-н-бутилтин гидрид, дает 1b. Снятие защиты с 1b соответствующей кислотой, такой как уксусная кислота, дает диол 1c. Окисление 1c окислителем, таким как натрия метапериодат, дает альдегид 1d. Обработка альдегида 1d соответствующим нуклеофильным реагентом, таким как реагент Гриньяра, дает спирт VI. Защита спирта VI соответствующим кислотным ангидридом или кислым хлоридом, таким как хлорид уксусной кислоты или бензойный ангидрид, дает сложный эфир VII. Обработка сложного эфира VII уксусной кислотой и ангидридом уксусной кислоты в присутствии соответствующей кислоты, такой как конденсированная серная кислота, дает сложный эфир VIII. Сочетание сложного эфира VIII и IX в присутствии соответствующего кремниевого этерификационного агента, такого как N,O-бис(триметилсилил)ацетамид, и кислоты Льюиса, такой как TMSOTf, дает промежуточный продукт X. Снятие защиты с промежуточного продукта X с помощью соответствующего реагента, такого как K_2CO_3 или фторид тетрабутиламмония (TBAF), и очистка путем препаративной ВЭЖХ дает нужные соединения P1, P2 или P3. Защита соединения P1 соответствующим кислотным ангидридом или кислым хлоридом, таким как хлорид уксусной кислоты или ангидрид уксусной кислоты, дает соединение P3. Окисление P2 соответствующим окислителем, таким как периодинан Десс-Мартина, дает кетон XI. Восстановление кетона XI соответствующим восстановителем, таким как трет-бутоксисилилгидрид, дает спирт XII. Обработка спирта XII сульфоновым ангидридом или сульфониохлоридом дает промежуточный продукт XIII. Обработка промежуточного продукта XIII соответствующим нуклеофильным реагентом, таким как натрия азид, дает соединение XIV. Снятие защиты с XIV соответствующим основанием, таким как K_2CO_3 , или соответствующим фторидным реагентом, таким как TBAF, и очистка путем препаративной ВЭЖХ дает соединение P4.

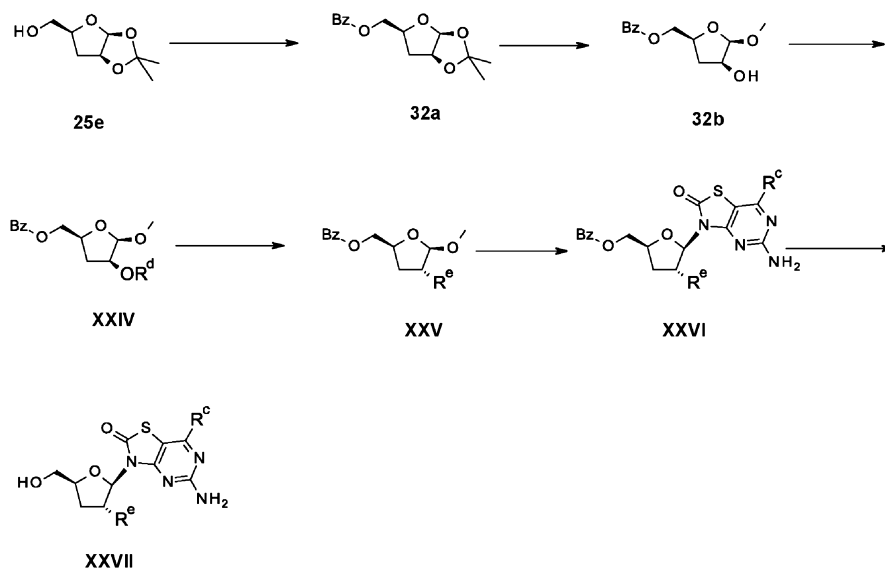
Схема 2



R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^e представляет собой R^1 или R^4 .

Кислота 28a превращают в ацилхлорид 28b с помощью соответствующего реагента, такого как оксалилхлорид. Ацилхлорид 28b обрабатывают соответствующим нуклеофильным реагентом, таким как реагент Гриньяра, получая кетон XV. Восстановление кетона XV соответствующим восстановителем, таким как L-селектрид, дает спирт XVI. Защита XVI трет-бутилхлордифенилсианом дает промежуточный продукт XVII. Алкилирование XVII алкилирующим реагентом, таким как йодметан, в присутствии соответствующего основания, такого как лития диизопропиламид, дает промежуточный продукт XVIII. Снятие защиты XVIII соответствующим реагентом, таким как TBAF, дает спирт XIX. Защита спирта XIX бензоилхлоридом дает сложный эфир XX. Восстановление сложного эфира XX соответствующим восстановителем, таким как диизобутилалюминия гидрид, дает спирт XXI. Эстерификация спирта XXI хлоридом уксусной кислоты или ангидридом уксусной кислоты дает XXII. Сочетание XXII и IX в присутствии соответствующего кремниевого этерификационного агента, такого как N,O-бис(триметилсилил)ацетамид, и кислоты Льюиса дает XXIII. Снятие защиты с XXIII соответствующим основанием, таким как K_2CO_3 , и очистка путем препаративной ВЭЖХ дает соединение P5.

Схема 3

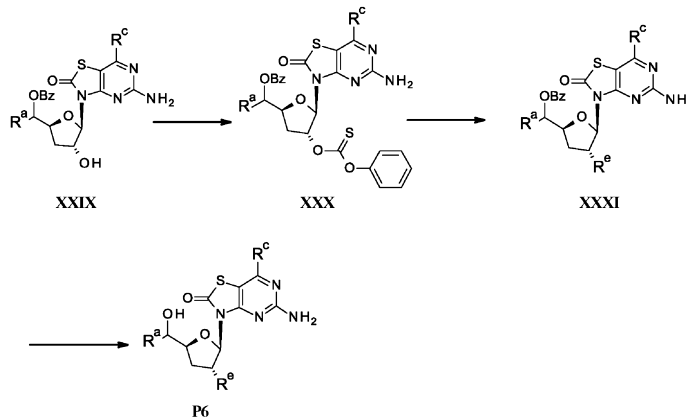


R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^d представляет собой трифторметилсульфонил или пара-толилсульфонил; R^e представляет собой R^1 или R^4 .

Защита спирта 25e бензоилхлоридом дает промежуточный продукт 32a. Снятие защиты с 32a соответствующей кислотой, такой как гидрохлорид, в присутствии соответствующего растворителя, такого как метанол, дает промежуточный продукт 32b. Обработка 32b сульфоновым ангидридом или сульфо-

нилхлоридом дает промежуточный продукт XXIV. Обработка XXIV нуклеофильным реагентом, таким как натрия азид и амины, дает промежуточный продукт XXV. Сочетание XXV и IX в присутствии соответствующего кремниевого этерификационного агента, такого как N,O-бис(триметилсилил)ацетамид, и кислоты Льюиса дает XXVI. Снятие защиты с XXVI соответствующим основанием, таким как K_2CO_3 , и очистка путем препаративной ВЭЖХ дает соединение XXVII.

Схема 4

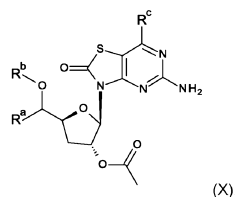


R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^e представляет собой R^1 или R^4 .

Обработка XXIX соответствующим реагентом, таким как O-фенилхлорметантиоат, в присутствии соответствующего основания, такого как DMAP, дает промежуточный продукт XXX. Обработка промежуточного продукта XXX органостаннанным реагентом, таким как аллил(три-н-бутил)станнан, дает промежуточный продукт XXXI. Снятие защиты с XXXI соответствующим основанием, таким как K_2CO_3 , и очистка путем препаративной ВЭЖХ дает соединение P6.

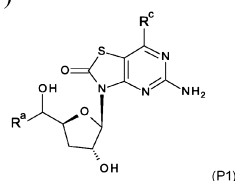
В настоящем описании также раскрыт способ получения соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), включающий следующие реакции:

(a) реакция соединения формулы (X)

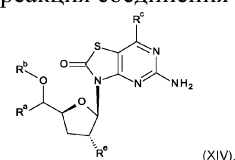


с основанием или фторидным реагентом, где R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^b представляет собой ацил, бензоил, трет-бутил(диметил)силил или трет-бутил(дифенил)силил; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу;

(b) реакция соединения формулы (P1)

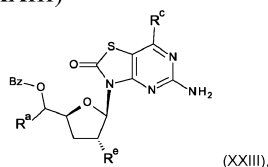


с кислотным ангидридом или кислотным хлоридом, где R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; (c) реакция соединения формулы (XIV)

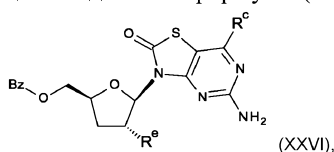


с основанием или фторидным реагентом, где R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^b представляет собой ацил, бензоил, трет-бутил(дифенил)силил; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^d представляет собой трифторметилсульфонил или пара-толилсульфонил; R^e представляет собой R^1 или R^4 ;

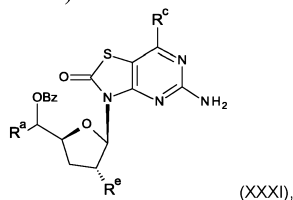
(d) реакция соединения формулы (XXIII)



с основанием, где R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^e представляет собой R^1 или R^4 ; (e) реакция соединения формулы (XXVI)



с основанием, где R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^e представляет собой R^1 или R^4 ; (f) реакция соединения формулы (XXXI)



с основанием, где R^a представляет собой R^2 или R^5 ; R^c представляет собой водород или гидроксильную группу; R^e представляет собой R^1 или R^4 ; или

где R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как определено выше.

На этапе (a) основание может представлять собой, например, K_2CO_3 , а фторидный реагент может представлять собой, например, TBAF.

На этапе (b) кислотный ангидрид или кислотный хлорид может представлять собой, например, хлорид уксусной кислоты или ангидрид уксусной кислоты.

На этапе (c), (d), (e) и (f) основание может представлять собой, например, K_2CO_3 , а фторидный реагент может представлять собой, например, TBAF.

Фармацевтические композиции и введение

Раскрыты фармацевтические композиции или медикаменты, содержащие соединения согласно данному изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способы использования соединений согласно данному изобретению для изготовления таких композиций и медикаментов. В одном примере соединения формулы (I) или (Ia) или их пролекарства можно собрать в состав путем смешивания при температуре окружающей среды, при соответствующем pH и с желаемой степенью чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях в галеновой вводимой форме. pH состава зависит в основном от конкретного применения и концентрации соединения, но предпочтительно находится в пределах от примерно 3 до примерно 8. В одном примере соединения формулы (I) или (Ia) или их пролекарства собраны в состав в ацетатном буфере при pH 5. Соединения формулы (I) или (Ia) или их пролекарства могут быть стерильными. Соединение можно хранить, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизированного состава или в виде водного раствора.

Композиции собирают, дозируют и вводят в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, подлежащие рассмотрению в этом контексте, включают конкретное нарушение, которое лечат, конкретное заболевание, которое подвергается лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам. "Эффективное количество" вводимого соединения будет определяться такими соображениями и является минимальным количеством, необходимым для активации рецептора TLR7 и приводящим к продукции $INF-\alpha$ и других цитокинов, которое может использоваться, но не ограничиваясь этим, для лечения или профилактики пациентов, инфицированных вирусом гепатита В и/или С.

В одном примере фармацевтически эффективное количество соединения согласно данному изобретению, вводимое парентерально в одной дозе, будет находиться в диапазоне примерно от 0,1 до 50 мг/кг, альтернативно примерно от 0,1 до 30 мг/кг массы тела пациента в день, при этом типичный исходный диапазон используемого соединения составляет от 0,3 до 15 мг/кг/день. В другом воплощении пероральные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, предпочтительно содержат от примерно 20 до примерно 1000 мг соединения согласно данному изобретению.

Соединения согласно данному изобретению можно вводить любыми подходящими способами, включая пероральное, местное (в том числе трансбуккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное, трансдермальное, парентеральное, подкожное, внутривенное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, внутрикожное, интратекальное эпидуральное и интраназальное, а также внутриочаговое введение, если желательно местное лечение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение.

Соединения согласно данному изобретению можно вводить в любой удобной для введения форме, такой как таблетки, порошки, капсулы, растворы, дисперсии, суспензии, сиропы, спреи, суппозитории, гели, эмульсии, пластыри и т.д. Такие композиции могут содержать компоненты, обычно используемые

в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, увеличивающие объем агенты и дополнительные активные агенты.

Типичный состав получают путем смешивания соединения согласно данному изобретению с носителем или эксципиентом. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Данные составы также могут включать один или более чем один из буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, опалесцирующих агентов, агентов, обеспечивающих скольжение, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения изящного представления лекарственного средства (т.е. соединения согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции) или содействия производству фармацевтического продукта (т.е. медикамента).

Примером подходящей пероральной дозированной формы является таблетка, содержащая примерно от 20 до 1000 мг соединения согласно данному изобретению, состоящая примерно из 30-90 мг безводной лактозы, примерно 5-40 мг натрия кроскармеллозы, примерно 5-30 мг поливинилпирролидона (PVP) K30 и примерно 1-10 мг стеарата магния. Порошкообразные ингредиенты сначала смешивают вместе, а затем смешивают с раствором PVP. Полученную композицию можно высушить, гранулировать, смешать со стеаратом магния и спрессовать в таблетированную форму с использованием обычного оборудования. Пример аэрозольного состава может быть получен путем растворения соединения согласно данному изобретению, например, от 20 до 1000 мг, в подходящем буферном растворе, например, фосфатном буфере, добавления агента, модифицирующего тоничность, например, соли, такой как хлорид натрия, если это необходимо. Раствор может быть профильтрован, например, с использованием фильтра с размером пор 0,2 мкм, для удаления примесей и загрязнителей.

Следовательно, одно воплощение включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры или диастереоизомеры, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры или диастереоизомеры для использования в лечении инфекции вирусом гепатита В.

Показания и способы лечения

Описание также относится к способам лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита В и/или инфекции вирусом гепатита С у пациента, нуждающегося в этом.

Описание также относится к способам введения терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) или (Ia) или их пролекарств или других описанных соединений в кровоток пациента при лечении и/или профилактике инфекции вирусом гепатита В и/или С.

Способы особенно хорошо подходят для людей. В частности, способы и дозы согласно данному изобретению могут быть использованы для пациентов, инфицированных HBV и/или HCV, но не ограничиваясь ими. Способы и дозы также могут быть использованы для пациентов, подвергающихся другому противовирусному лечению. Способы профилактики, в частности, могут быть использованы для пациентов с риском вирусной инфекции. К таким пациентам относятся, но не ограничиваясь ими, медицинские работники, например врачи, медсестры, работники хосписов; военнослужащие; учителя; работники по уходу за детьми; пациенты, путешествующие или проживающие за рубежом, в частности, в странах третьего мира, включая работников социальной помощи, миссионеров и иностранных дипломатов. Наконец, данные способы и композиции включают лечение резистентных пациентов или пациентов с устойчивостью к лечению, такой как устойчивость к ингибиторам обратной транскриптазы, ингибиторам протеаз и т.д.

Описан также способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита В и/или инфекции вирусом гепатита С у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, при этом данный способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или их энантиомеров, диастереомеров, пролекарств или фармацевтически приемлемых солей.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - пример 1-A активирует мышинный TLR7 в анализе HEK-Blue-mTLR. Клетки инкубировали с соединением примера 1-A и положительным контролем GS-9620 в указанных концентрациях в течение 20 часов. Активацию мышинного TLR7 измеряли, используя анализ Quanti-Blue.

Фиг. 2 - индукция цитокинов *in vitro* соединением примера 1-A в мышинных PBMC. Мышинные PBMC стимулировали соединением примера 1-A в указанных концентрациях. Супернатанты собирали через 24 часа после обработки и оценивали уровни цитокинов в супернатантах с помощью мультиплексного анализа.

Фиг. 3 - ДНК HBV и HBsAg у инфицированных AAV-HBV мышей, получивших носитель, соединение примера 6-А в низкой дозе 30 мг/кг и соединение примера 6-А в высокой дозе 100 мг/кг. Лечение начали после инфицирования мышей AAV-HBV в течение 29 дней. Им проводили лечение в течение 42 дней и измеряли ДНК HBV и HBsAg в мышинной сыворотке в указанные моменты времени с помощью количественной ПЦР с детекцией в реальном времени (RT-qPCR) и HBsAg CLIA, соответственно. Результаты представлены в виде среднего значения плюс/минус стандартная ошибка среднего значения (SEM, англ. standard error of the mean). LLQ (англ. lower limit of quantification): нижний предел количественной оценки.

Примеры

Данное изобретение можно понять более полно благодаря ссылке на следующие примеры. Тем не менее, они не должны толковаться как ограничивающие объем данного изобретения.

Сокращения

ACN:	ацетонитрил
DMAp:	4-диметиламинопиридин
CDCl ₃ :	дейтерированный хлороформ
ДХМ:	дихлорметан
ДМФА:	диметилформамид
EtOAc:	этилацетат
FBS:	фетальная телячья сыворотка
ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
MS (ESI):	масс-спектрометрия (электронная ионизация распылением)
BSA:	N,O-бис(триметилсилил)ацетамид
ЯМР:	ядерно-магнитный резонанс
наблюд.:	наблюдаемый
NaBH ₄ :	натрия борогидрид
TBAF:	тетрабутиламмония фторид
EC ₅₀ :	молярная концентрация агониста, которая дает 50% максимально возможного ответа для этого агониста
TEA:	триэтиламин
TMSOTf:	триметилсилилтрифторметансульфонат

Общие экспериментальные условия

Промежуточные продукты и конечные соединения очищали путем флеш-хроматографии с использованием одного из следующих инструментов: i) система Biotage SP1 и модуль Quad 12/25 Cartridge, ii) инструмент для комбинированной флеш-хроматографии ISCO. Марка силикагеля и размер пор: i) KP-SIL 60 A, размер частиц: 40-60 мкм; ii) CAS рег. №: силикагель: 63231-67-4, размер частиц: силикагель 47-60 микрон; iii) ZCX от Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, размер пор: 200-300 или 300-400.

Промежуточные продукты и конечные соединения очищали путем препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки X Bridge™ Perp C₁₈ (5 мкм, OBD™ 30×100 мм) или колонки SunFire™ Perp C₁₈ (5 мкм, OBD™ 30×100 мм).

Спектры жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC/MS) получали с использованием Waters UPLC-SQD Mass. Стандартные условия LC/MS были следующими (время работы 3 мин).

Кислые условия: А: 0,1% муравьиная кислота и 1% ацетонитрил в H₂O; В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле.

Основные условия: 0,05% NH₃ в H₂O; В: ацетонитрил.

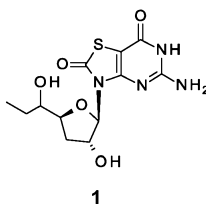
Масс-спектры (MS): обычно показаны только ионы, которые указывают на исходную массу, и если не отмечено иное, то ион указанной массы представляет собой ион положительной массы (M+H)⁺.

Спектры ЯМР получали с использованием Bruker Avance 400 МГц.

Все реакции, связанные с чувствительными к воздуху реагентами, проводили в атмосфере аргона. Реактивы использовали в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков без дальнейшей очистки, если не указано иное.

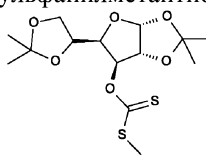
Примеры получения

Пример 1. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



1

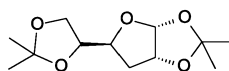
Получение O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил] метилсульфанилметантиоата

**1a**

К суспензии NaN (60% в минеральном масле, 4 г, 100 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (80 мл) по каплям добавляли раствор диацетон- α -D-глюкозы (10,5 г, 40 ммоль) и имидазол (136 мг, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Сформированную смесь встряхивали при 10°C в течение 15 мин. К предыдущей смеси добавляли углерод дисульфид (14,8 г, 200 ммоль) и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли йодметан (24,6 г, 200 ммоль) и встряхивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч, затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl (70 мл) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 EtOAc в петролейном эфире), получая 14,6 г O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил]метилсульфанилметантиоата (соединение 1a) в виде бесцветного масла.

Соединение 1a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,89-5,97 (m, 2H), 4,65-4,73 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 2H), 4,04-4,17 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (d, $J=4,02$ Hz, 6H).

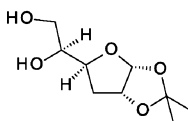
Получение (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксола

**1b**

К раствору O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил]метилсульфанилметантиоата (соединение 1a, 14 г, 40 ммоль) в толуоле добавляли три-н-бутилтингидрид (23,2 г, 80 ммоль) и азодиизобутиронитрил (82 мг, 0,5 ммоль), сформированную смесь нагревали при 130°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 EtOAc в петролейном эфире), получая 8,2 г (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксола (соединение 1b) в виде масла.

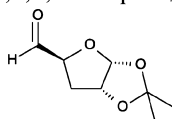
Соединение 1b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,82 (d, $J=3,76$ Hz, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). MS наблюд. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 262.

Получение (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]этан-1,2-диола

**1c**

Раствор (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксола (соединение 1b, 10,0 г, 40,9 ммоль) в 60% HOAc в воде (20 мл) встряхивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH примерно 8-8,5 насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой объединяли и концентрировали, осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 5,2 г (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]этан-1,2-диола (соединение 1c). MS наблюд. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 222.

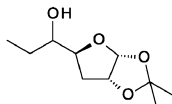
Получение (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегида

**1d**

К раствору (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]этан-1,2-диола (соединение 1c, 18 г, 90 ммоль) в MeOH (250 мл), охлажденному на ледяной бане, добав-

ляли натрия метапериодат (23,1 г, 108 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 часов полученную суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 14 г (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегида (соединение 1d). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 190.

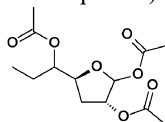
Получение 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола



1e

К раствору (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегида (соединение 1d, 296 мг, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли этилмагния бромид (2М в ТГФ, 2 мл, 2 ммоль) при -20°C в атмосфере аргона. После встряхивания при -20°C в течение 20 ч реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и три раза экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный продукт 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ол (соединение 1e), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 316.

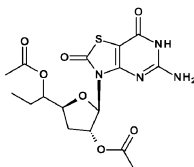
Получение [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



1f

К раствору 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 1e, неочищенное, полученное выше) в смеси уксусной кислоты (2 мл) и ангидрида уксусной кислоты (2 мл) добавляли H₂SO₄ (0,2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 24 ч раствор разводили с помощью EtOAc (40 мл) и доводили до pH 5,0 насыщенным раствором NaHCO₃. Отделенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 510 мг [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1f). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 316.

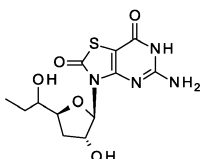
Получение [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



1g

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (CAS № 30161-97-8, кат. № J92-094790, коммерчески доступный от J&K Scientific, 276 мг, 1,5 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли BSA (913,5 мг, 4,5 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 70°C в течение 0,5 ч в атмосфере аргона, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 1f, 450 мг, 1,6 ммоль) и TMSOTf (510 мг, 2,3 ммоль). После нагревания при 70°C в течение 14 часов растворитель выпаривали *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой собирали и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*, получая 412 мг неочищенного продукта [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1g), который использовали на следующем этапе без очистки. MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁻]: 411.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



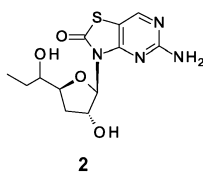
1

К раствору [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1g, неочищенный, 412 мг) в метаноле (25 мл) добавляли K_2CO_3 (272 мг, 2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь доводили до pH 8,2 путем добавления HOAc (120 мг, 2 ммоль) и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 133,1 мг соединения примера 1-А и 118,2 мг соединения примера 1-В в виде белого твердого вещества.

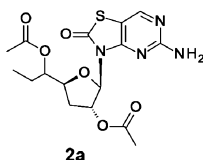
Пример 1-А: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-6,00 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 1H), 1,01 (t, $J=7,40$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI $^+$) [(M-H) $^-$]: 327.

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

Пример 2. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-он

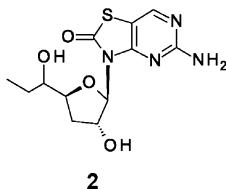


Получение [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксотиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



К суспензии 5-амино-3Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-она (CAS № 848691-22-5, кат. № SY028954, коммерчески доступный от Shanghai Shaoyuan Co. Ltd., 326 мг, 2 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли BSA (1,2 г, 6 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере аргона, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 1f, 432 мг, 1,5 ммоль) и TMSOTf (666 мг, 3 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель выпаривали *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:1 EtOAc в петролейном эфире), получая 310 мг [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 2a).

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-она



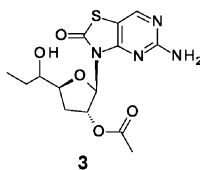
К раствору [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 2a, 180 мг, 0,5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли K_2CO_3 (136 мг, 1 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь доводили до pH 7,0 путем добавления HOAc (120 мг, 2 ммоль) и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 9,5 мг соединения примера 2-А и 2,8 мг соединения примера 2-В в виде белого твердого вещества.

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

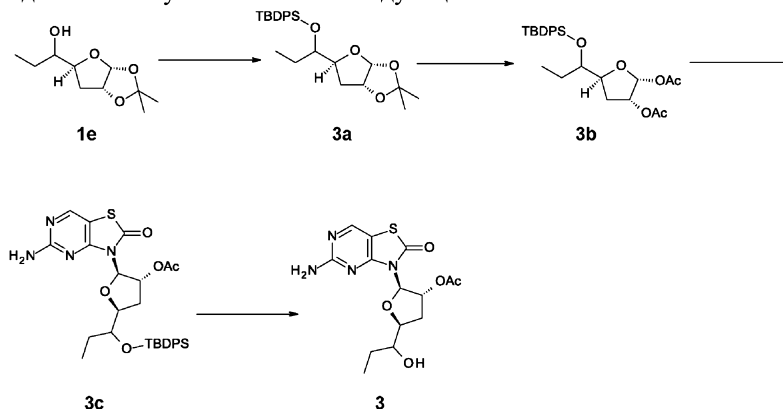
Пример 2-В: 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,79-5,88 (m, 1H), 5,37-5,54 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 3,87-4,01 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H),

1,86 (ddd, $J=2,76, 6,21, 12,61$ Hz, 1H), 1,49 (ddd, $J=3,26, 7,47, 13,61$ Hz, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,86 (t, $J=7,40$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

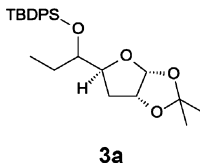
Пример 3. [(2R,3R,5S)-2-(5-Амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат



Названное соединение получали согласно следующей схеме:



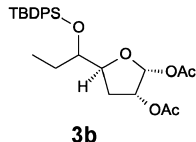
Получение 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропокси-трет-бутилдифенилсилана



К раствору 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 1e, 2,02 г, 10 ммоль) в ДМФА (30 мл) в условиях перемешивания добавляли имидазол (6,5 г, 100 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (8,22 г, 30 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор разводили с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 EtOAc в петролейном эфире), получая 3,6 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропокси-трет-бутилдифенилсилана (соединение 3a).

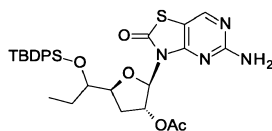
Соединение 3a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,65-7,79 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 6H), 5,52-5,81 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,67-4,01 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,74-1,94 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,07 (d, $J=1,25$ Hz, 9H), 0,72-0,83 (m, 3H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 458.

Получение [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-[1-трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



К раствору 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропокси-трет-бутилдифенилсилана (соединение 3a, 3,6 г, 8,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли уксусную кислоту (15 мл), ангидрид уксусной кислоты (15 мл) и H_2SO_4 (0,8 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 24 ч к реакционной смеси добавляли TEA (5 мл). Полученный раствор разводили ДХМ (30 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным соевым раствором и сушили над MgSO_4 . Органический слой концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:30 EtOAc в петролейном эфире), получая 3,7 г [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-[1-трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 3b). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 502.

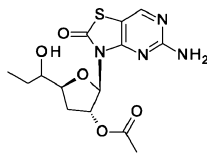
Получение [(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-[1-трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



3c

К суспензии 5-амино-3Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-она (1,08 г, 6 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли BSA (3,6 г, 18 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере аргона, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-[1-трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 3b, 1,45 г, 3 ммоль) и TMSOTf (2,0 г, 9 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:1 EtOAc в петролейном эфире), получая 1,04 г [(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-[1-трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 3c). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 593.

Получение [(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



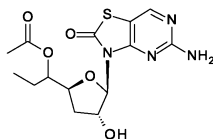
3

К раствору [(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-[1-трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-3-ила (соединение 3c, 1,04 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) в условиях перемешивания добавляли раствор TBAF (1М в ТГФ, 6 мл, 6 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 620 мг [(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (пример 3), который далее очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 112,8 мг соединения примера 3-А и 99,8 мг соединения примера 3-В в виде белого твердого вещества.

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

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

Пример 4. 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-Амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетат



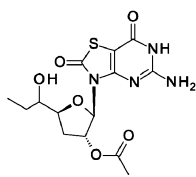
4

К раствору [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 2a, 150 мг, 0,4 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли K₂CO₃ (14 мг, 0,1 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч реакционную смесь доводили до pH 7,0 путем добавления HOAc (12,6 мг, 0,2 ммоль) и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 17,5 мг соединения примера 4-А и 8,5 мг соединения примера 4-В в виде белого твердого вещества.

Пример 4-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 5,98-6,08 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 1H), 4,31-4,42 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,54-1,78 (m, 1H), 0,93 (t, J=7,53 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Пример 4-В: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ppm: 8,28-8,39 (m, 1H), 6,81-6,92 (br. s., 1H), 5,76-5,86 (m, 1H), 5,46-5,58 (br. s, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 4,79-4,89 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 0,82 (t, J=7,40 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Пример 5. [(2R,3R,5S)-2-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат



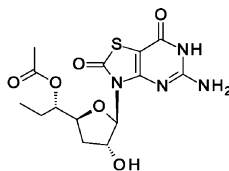
5

К раствору 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (пример 1, 328 мг, 1 ммоль) в ДХМ (15 мл) в условиях перемешивания добавляли TEA (404 мг, 4 ммоль) и ангидрид уксусной кислоты (48 мг, 1 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор гасили уксусной кислотой (240 мг, 4 ммоль), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 31,5 мг соединения примера 5-А и 20,0 мг соединения примера 5-В в виде белого твердого вещества.

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

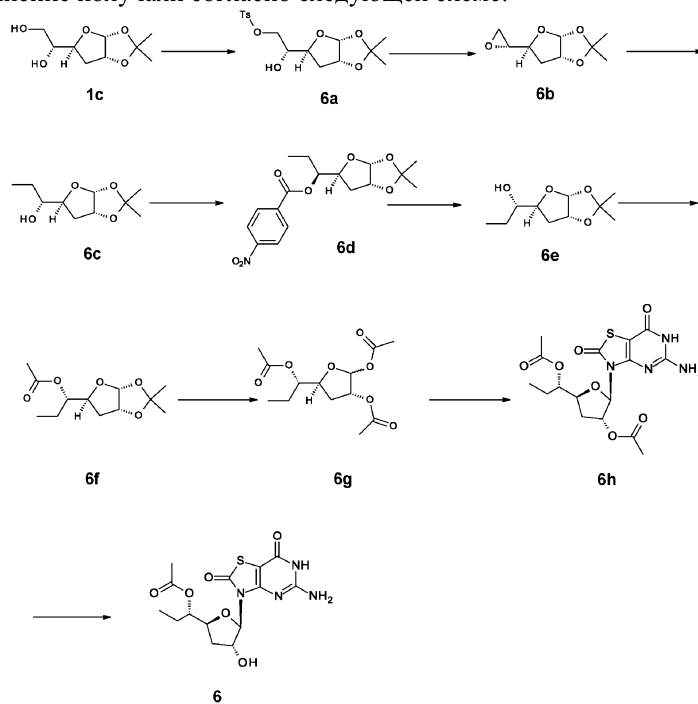
Пример 5-В: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,95 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 5,68-5,77 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,09 (s, 4H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,01 (t, $J=7,40$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI $^+$) [(M-H) $^+$]: 369.

Пример 6. [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]ацетат



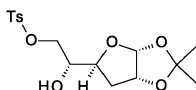
6

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



6

Получение [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-гидроксиэтил]-4-метилбензолсульфоната

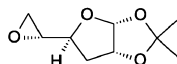


6a

К раствору (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]этан-1,2-диола (100 г, 490 ммоль) в сухом пиридине (1000 мл) добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (139 г, 735 ммоль) при 0°C. После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч полученный раствор гасили водой (100 мл) и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:10 до 1:3), получая 130 г [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-гидрокси-этил]-4-метилбензолсульфоната (соединение 6a) в виде светло-желтого масла.

Соединение 6a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,82 (d, $J=8,00$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=8,00$ Hz, 2H), 5,78 (d, $J=3,76$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J=4,00$ Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, $J=3,51$ Hz, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Получение (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиран-2-ил]-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксила

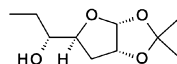


6b

К раствору [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-гидроксиэтил]-4-метилбензолсульфоната (соединение 6a, 100 г, 280 ммоль) в безводном ТГФ (1500 мл), охлажденному до -70°C, добавляли калия бис(триметилсилил)амид (340 мл, 340 ммоль, 1M в ТГФ) в атмосфере N_2 . После встряхивания при -70°C в течение 1 ч реакционную смесь переливали в насыщенный раствор NH_4Cl . Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 40,5 г (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиран-2-ил]-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксила (соединение 6b) в виде светло-желтого масла.

Соединение 6b: ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,87 (d, $J=3,76$ Hz, 1H), 4,77 (t, $J=4,00$, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,63 (dd, $J=5,00$, 2,80 Hz, 1H), 2,09 (dd, $J=12,00$, 4,00 Hz, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Получение (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола

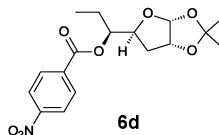


6c

К суспензии CuI (19,3 г, 107 ммоль) в сухом ТГФ (2000 мл) в атмосфере N_2 добавляли метилмагния бромид (3M в диэтиловом эфире, 537 мл, 1,61 моль) при -70°C. После встряхивания при этой температуре в течение 1 ч к реакционной смеси по каплям добавляли раствор (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиран-2-ил]-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксила (соединение 6b, 100 г, 537 ммоль, растворенное в 200 мл безводного ТГФ). После встряхивания при -70°C в течение еще 2 ч реакционную смесь переливали в насыщенный раствор NH_4Cl . Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 82 г (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 6c) в виде светло-желтого твердого вещества.

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

Получение [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]-4-нитробензоата

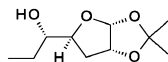


6d

К встряхиваемому раствору (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 6c, 50 г, 245 ммоль), трифенилфосфина (195 г, 743 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (124 г, 743 ммоль) в ТГФ (1200 мл) по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (130 г, 743 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . После встряхивания при 18°C в течение 10 ч смесь гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 61 г [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]-4-нитробензоата (соединение 6d) в виде светло-желтого твердого вещества.

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

Получение (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола

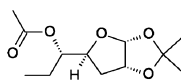


6e

К раствору [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]-4-нитробензоата (соединение 6d, 100 г, 285 ммоль) в метаноле (1200 мл) добавляли K_2CO_3 (78,7 г, 570 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 10 мин полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:8 EtOAc в петролейном эфире), получая 54,7 г (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 6e) в виде светло-желтого твердого вещества.

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

Получение [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]ацетата

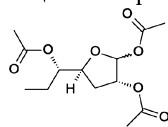


6f

К встряхиваемому раствору (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 6e, 13,5 г, 67 ммоль), TEA (81 г, 804 ммоль), DMAP (1,6 г, 13 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) добавляли ангидрид уксусной кислоты (62 г, 603 ммоль). После встряхивания при 22°C в течение 10 ч реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:8 EtOAc в петролейном эфире), получая 13 г [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]ацетата (соединение 6f) в виде бесцветного масла.

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

Получение [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[(1S)-1-ацетоксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата

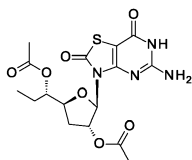


6g

К раствору [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]ацетата (соединение 6f, 4,8 г, 20 ммоль), уксусной кислоты (12,2 г, 200 ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (10,2 г, 100 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (0,5 мл) при 0°C. После встряхивания при 22°C в течение 3 ч реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали на колонке с силикагелем (элюируя с помощью 1:8 EtOAc в петролейном эфире), получая 2,3 г [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[(1S)-1-ацетоксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 6g) в виде бесцветного масла.

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

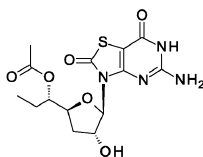
Получение [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-ацетоксипропил]-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



6h

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (1,4 г, 7,5 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли BSA (7,7 г, 38 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 70°C в течение 0,5 ч в атмосфере аргона, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[(1S)-1-ацетоксипропил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 6g, 720 мг, 2,5 ммоль) и TMSOTf (8,3 г, 38 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, получая 470 мг [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-ацетоксипропил]-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 6h) в виде светло-желтого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 411.

Получение [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]ацетата

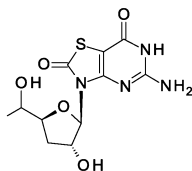


6

К раствору [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-ацетоксипропил]-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 6h, 210 мг, 0,5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли K₂CO₃ (136 мг, 1 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 10 мин реакционную смесь доводили до pH 7,0 путем добавления HOAc (120 мг, 2 ммоль), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 66,7 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]ацетата (пример 6) в виде белого твердого вещества.

Пример 6: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,94 (d, J=1,51 Hz, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 1H), 0,93 (t, J=7,40 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 369.

Пример 7. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



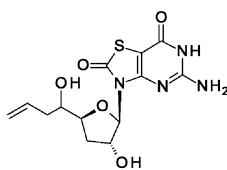
7

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя метилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 7 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 7-А и соединение примера 7-В в виде белого твердого вещества.

Пример 7-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,91-5,97 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,53 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 313.

Пример 7-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,97 (d, J=2,76 Hz, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,27 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 313.

Пример 8. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



8

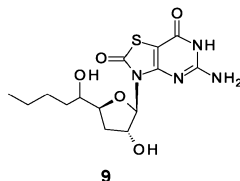
Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя аллилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 8 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 8-А и соединение примера 8-В в виде белого твердого вещества.

Пример 8-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,94-5,99 (m, 1H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,05-5,15 (m,

3H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 1H), 1,95 (m, 1H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 339.

Пример 8-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,83-5,99 (m, 1H), 4,96-5,21 (m, 3H), 4,17 (d, J=5,02 Hz, 1H), 3,80 (d, J=3,76 Hz, 1H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,19 (td, J=7,06, 14,24 Hz, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 339.

Пример 9. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипентил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



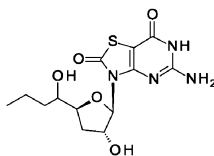
9

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя бутилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 9 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 9-А и соединение примера 9-В в виде белого твердого вещества.

Пример 9-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,95 (d, J=3,26 Hz, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 0,87-0,98 (m, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 355.

Пример 9-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,90-5,95 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 1H), 1,29-1,44 (m, 4H), 0,91-0,97 (m, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 355.

Пример 10. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипентил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



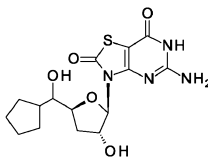
10

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя пропилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 10 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 10-А и соединение примера 10-В в виде белого твердого вещества.

Пример 10-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 3H), 0,91-1,01 (m, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 341.

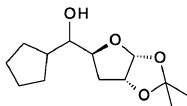
Пример 10-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,90-5,96 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H), 0,96 (t, J=6,90 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 341.

Пример 11. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гидроксиметил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



11

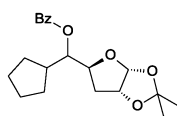
Получение [(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]циклопентилметанола



11a

К раствору (3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегида (4,0 г, 23,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли циклопентилмагния бромид (1М в ТГФ, 30 мл, 30 ммоль) при -20°C в атмосфере аргона. После встряхивания при -20°C в течение 20 ч реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь три раза экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали in vacuo, получая 1,2 г неочищенного продукта [(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]циклопентилметанола (соединение 11a) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 243.

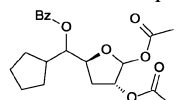
Получение [[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]циклопентилметил]бензоата



11b

К раствору [(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]циклопентилметанола (соединение 11a, 1,2 г, 5,0 ммоль), TEA (3,2 г, 31,2 ммоль) и DMAP (100 мг) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли бензоилхлорид (1,4 г, 10,0 ммоль) при 0°C. Смесь встряхивали при 25°C в течение 4 ч и затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:20 до 1:5), получая 1,4 г [[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]циклопентилметил]бензоата (соединение 11b) в виде бесцветного масла.

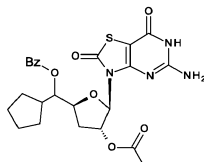
Получение [циклопентил-[(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]метил]бензоата



11c

К раствору [[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]циклопентилметил]бензоата (соединение 11b, 800 мг, 2,3 ммоль) в смеси уксусной кислоты (2 мл) и ангидрида уксусной кислоты (2 мл) добавляли H₂SO₄ (0,2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 24 ч раствор разводили с помощью EtOAc (40 мл) и доводили до pH 5,0 путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой разделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 480 мг [циклопентил-[(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]метил]бензоата (соединение 11c).

Получение [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-циклопентилметил]бензоата



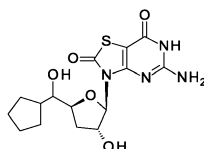
11d

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (370 мг, 2,0 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли BSA (2,1 г, 10 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в течение 0,5 ч в атмосфере аргона, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [циклопентил-[(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]метил]бензоат (соединение 11c, 400 мг, 1,0 ммоль) и TMSOTf (2,25 г, 10 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель выпаривали in vacuo. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой собирали и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:1 EtOAc в петролейном эфире), получая 160 мг [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-циклопентилметил]бензоата (соединение 11d).

Соединение 11d: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,96-7,99 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 5,82-5,93 (m, 1H), 5,23-5,26 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 2,41-2,43 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,31-1,89 (m, 8H).

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гидрокси)метил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

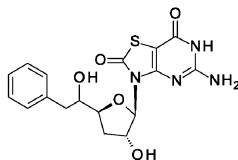


11

К раствору [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-циклопентилметилбензоата (соединение 11d, 70 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли K_2CO_3 (136 мг, 1 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь доводили до pH 7,0 путем добавления HOAc (120 мг, 2 ммоль), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 4,7 мг 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гидрокси)метил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (пример 11) в виде белого твердого вещества.

Пример 11: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,91-5,93 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,31-1,72 (m, 8H). MS наблюд. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 369.

Пример 12. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-фенилэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



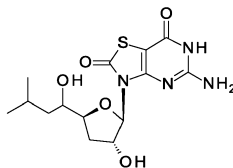
12

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя бензилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 12 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 12-А и соединение примера 12-В в виде белого твердого вещества.

Пример 12-А: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 7,24-7,33 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 1H), 5,93-5,98 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 4,22 (dt, $J=4,02, 7,53$ Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 1H), 2,60 (td, $J=7,53, 13,05$ Hz, 1H), 1,97 (m, 1H). MS наблюд. (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 389.

Пример 12-В: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 7,51-7,57 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 5,91-5,96 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 4,93-5,00 (m, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H). MS наблюд. (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 389.

Пример 13. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-3-метилбутил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



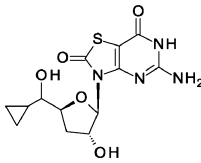
13

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя изобутилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 13 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 13-А и соединение примера 13-В в виде белого твердого вещества.

Пример 13-А: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 1,81-1,98 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H), 0,95 (t, $J=6,78$ Hz, 6H). MS наблюд. (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 355.

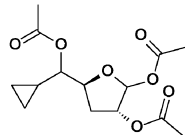
Пример 13-В: 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,23-1,40 (m, 1H), 0,94 (dd, $J=6,65, 14,18$ Hz, 6H). MS наблюд. (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 355.

Пример 14. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропил(гидрокси)метил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



14

Получение [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[ацетокси(циклопропил)метил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетата

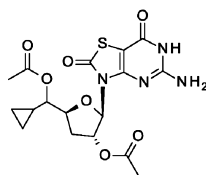


14a

Соединение 14a получали по аналогии с [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетатом (соединение 1f), используя циклопропилмагния бромид вместо этилмагния бромида.

Получение [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропил)метил]-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-

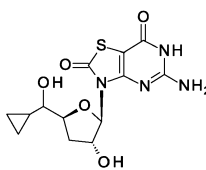
d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



14b

Соединение 14b получали по аналогии с [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетатом (соединение 1g), используя [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[ацетокси(циклопропил)метил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 14a) вместо [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1f). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 441.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропил(гидрокс)метил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



14

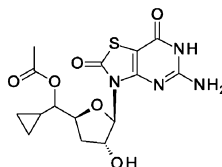
Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропил)метил]-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 14b) вместо [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1d). Соединение примера 14 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 14-А и соединение примера 14-В в виде белого твердого вещества.

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

Пример 14-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,96 (m, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 1H),

0,81-0,92 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 1H), 0,25-0,33 (m, 1H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 339.

Пример 15. [(2S,4R,5R)-5-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]циклопропилметил]ацетат



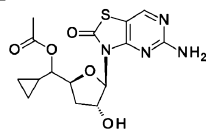
15

К раствору [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропил)метил]-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 14b, неочищенное, 220 мг, 0,5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли K₂CO₃ (136 мг, 1 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь доводили до pH 7,0 путем добавления HOAc (120 мг, 2 ммоль), концентрировали in vacuo и осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 7,5 мг соединения примера 15-А и 7,5 мг соединения примера 15-В в виде белого твердого вещества.

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

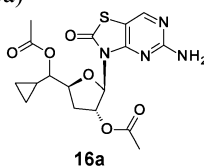
Пример 15-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 1H), 0,58-0,66 (m, 1H), 0,46-0,53 (m, 1H), 0,36 (m, 2H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 381.

Пример 16. [(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-Амино-2-оксотиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]циклопропилметил]ацетат



16

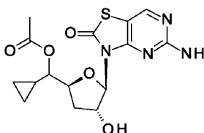
Получение [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропил)метил]-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (16a)



16a

Соединение 16a получали по аналогии с [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетатом (соединение 2a), используя [(3R,5S)-2-ацетокси-5-[ацетокси(циклопропил)метил]тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 14a) вместо [(3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетоксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1f).

Получение [(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]циклопропилметил]ацетата



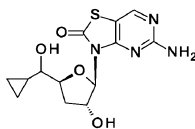
16

Названное соединение получали по аналогии с примером 4, используя [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропил)метил]-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 16a) вместо [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 2a). Соединение примера 16 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 16-А и соединение примера 16-В в виде белого твердого вещества.

Пример 16-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 6,06 (d, $J=1,51$ Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,38-4,52 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,02-1,12 (m, 1H), 0,59-0,67 (m, 1H), 0,49-0,55 (m, 1H), 0,36-0,48 (m, 2H). MS наблюд. (ESI^-) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

Пример 16-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,18-8,25 (m, 1H), 5,98-6,07 (m, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94-2,00 (m, 1H), 0,96-1,09 (m, 1H), 0,58-0,68 (m, 1H), 0,44-0,55 (m, 1H), 0,27-0,41 (m, 2H). MS наблюд. $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

Пример 17. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропил(гидрокси)метил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-он



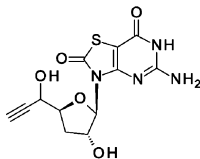
17

Названное соединение получали по аналогии с примером 2, используя [(2R,3R,5S)-5-[ацетокси(циклопропил)метил]-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 16a) вместо [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 2a). Соединение примера 17 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 17-А и соединение примера 17-В в виде белого твердого вещества.

Пример 17-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,22 (s, 1H), 6,07 (d, $J=3,01$ Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 0,89-0,98 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H). MS наблюд. (ESI^-) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 325.

Пример 17-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,23 (s, 1H), 5,99-6,06 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 0,83-0,92 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 1H), 0,36-0,42 (m, 1H), 0,26-0,33 (m, 1H). MS наблюд. $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 325.

Пример 18. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипроп-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



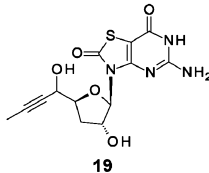
18

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя этинилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 18 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 18-А и соединение примера 18-В в виде белого твердого вещества.

Пример 18-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,00 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H). MS наблюд. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 323.

Пример 18-В: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ ppm: 11,26-11,41 (br. s, 1H), 6,90-7,07 (br. s, 1H), 5,71-5,77 (m, 1H), 5,56-5,64 (m, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,78-4,86 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H). MS наблюд. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 323.

Пример 19. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропан-2-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

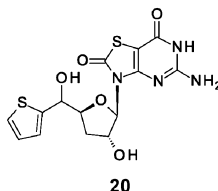


Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя пропинилмагния бромид вместо этилмагния бромида. Соединение примера 19 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 19-А и соединение примера 19-В в виде белого твердого вещества.

Пример 19-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,97-6,03 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,84 (d, $J=2,26$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 337.

Пример 19-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,93-5,98 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,83 (d, $J=2,01$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 337.

Пример 20. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-[гидрокси(2-тиенил)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

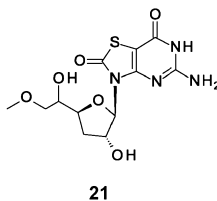


Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя 2-тиениллитий вместо этилмагния бромида. Соединение примера 20 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 20-А и соединение примера 20-В в виде белого твердого вещества.

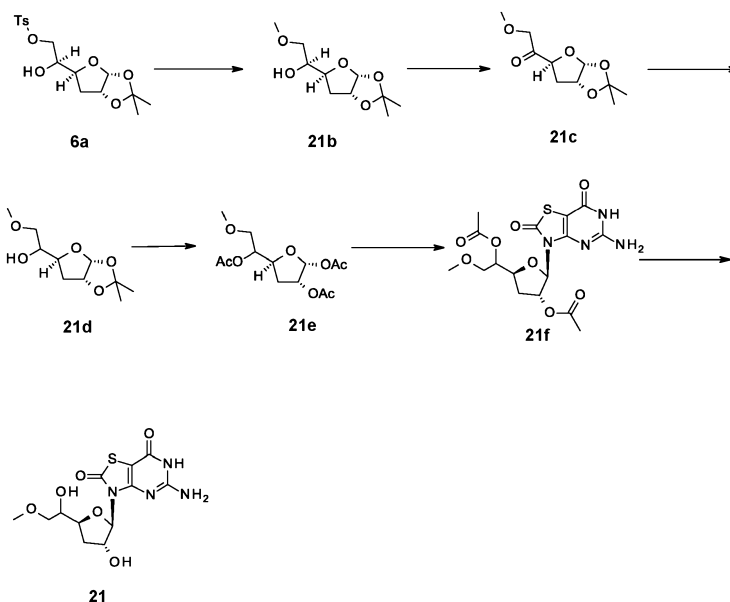
Пример 20-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 7,33-7,39 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H). MS наблюд. (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 381.

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

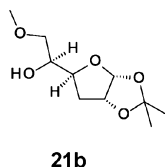
Пример 21. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



Названное соединение получали согласно следующей схеме:



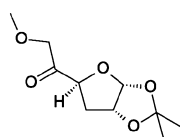
Получение (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола



К встряхиваемому раствору [(2S)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-гидрокси-этил]-4-метилбензолсульфоната (соединение 6a, 3,2 г, 8,9 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли K_2CO_3 (5,4 г, 40 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 EtOAc в петролейном эфире), получая 1,62 г (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола (соединение 21b) в виде бесцветного масла.

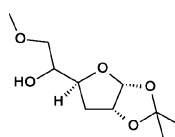
Соединение 21b: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 5,76-5,83 (m, 1H), 4,67-4,77 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,46 (d, $J=3,76$ Hz, 1H), 3,31-3,42 (m, 4H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Получение 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола



К раствору (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола (соединение 21b, 1,62 г, 7,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (4,7 г, 11 ммоль) в условиях перемешивания. После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 1,4 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола (соединение 21c) в виде бесцветного масла. MS наблюд. (ESI^+) $[(M+NH_4)^+]$: 234.

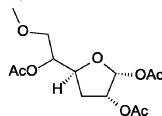
Получение 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола



К встряхиваемому раствору 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола (соединение 21c, 1,4 г, 6,5 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли натрия боро-

гидрид (494 мг, 13 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор гасили насыщенным раствором NH_4Cl и концентрировали *in vacuo*. Осадок суспендировали в EtOAc и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая 1,24 г неочищенного продукта 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола (соединение 21d) в виде бесцветного масла. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 236.

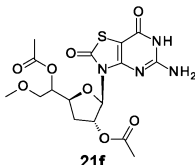
Получение [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетокси-2-метоксиэтил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



21e

К раствору 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]-2-метоксиэтанола (соединение 21d, 1,24 г, 5,7 ммоль) в смеси уксусной кислоты (4 мл) и ангидрида уксусной кислоты (4 мл) добавляли H_2SO_4 (0,3 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 24 ч раствор развели с помощью EtOAc (40 мл) и доводили до pH 8,0 путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Органический слой разделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 1,5 г [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетокси-2-метокси-этил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 21e) в виде бесцветного масла. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 322.

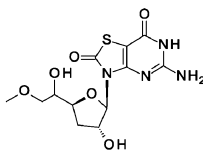
Получение [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетокси-2-метоксиэтил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата



21f

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (368 мг, 2,0 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли BSA (1,2 мг, 6,0 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 70°C в течение 0,5 ч в атмосфере аргона, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(2R,3R,5S)-2-ацетокси-5-(1-ацетокси-2-метокси-этил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат (соединение 21e, 304 мг, 1,0 ммоль) и TMSOTf (666 мг, 3,0 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая 320 мг неочищенного продукта [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетокси-2-метокси-этил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 21f), который использовали на следующем этапе без очистки. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 427.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-метокси-этил)тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



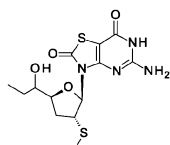
21

К раствору [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетокси-2-метоксиэтил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 21f, получен ранее) в метаноле (25 мл) добавляли K_2CO_3 (272 мг, 2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь доводили до pH 7-8 путем добавления HOAc (240 мг, 4 ммоль), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 22,6 мг соединения примера 21-A и 22,3 мг соединения примера 21-B в виде белого твердого вещества.

Пример 21-A: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,92-5,98 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 343.

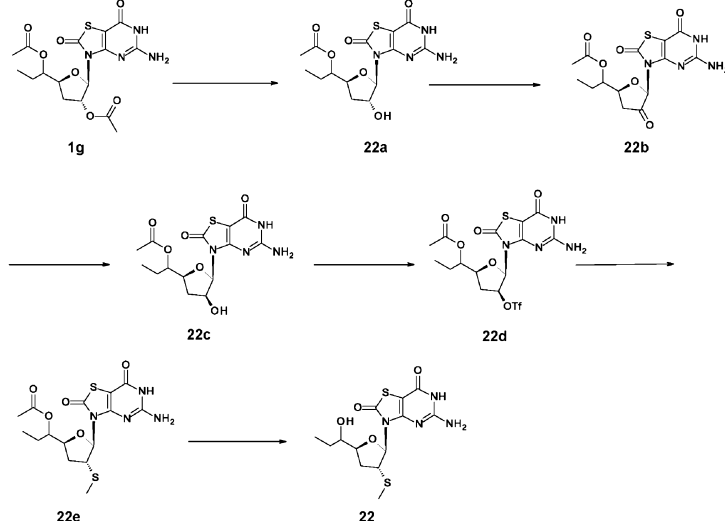
Пример 21-B: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,91-5,96 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 343.

Пример 22. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

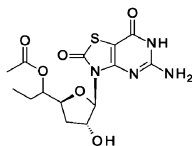


22

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



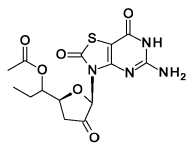
Получение 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата



22a

К раствору [(2R,3R,5S)-5-(1-ацетоксипропил)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетата (соединение 1g, 7,0 г, 16,9 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли K_2CO_3 (1,18 г, 8,5 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь доводили до pH 6,0 путем добавления HOAc (1,2 г, 17 ммоль), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 2,8 г 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22a) в виде желтого твердого вещества. MS наблюд. (ESI) [(M-H)⁻]: 369.

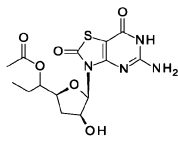
Получение 1-[(2S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-оксотетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата



22b

К встряхиваемому раствору 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22a, 2,8 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли периодинан Десс-Мартин (4,8 г, 11,3 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 метанола в ДХМ), получая 2,8 г неочищенного продукта 1-[(2S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-оксо-тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22b). MS наблюд. (ESI) [(M-H)⁻]: 367.

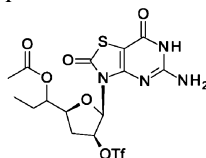
Получение 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата



22c

К встряхиваемому раствору 1-[(2S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-оксо-тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22b, 2,8 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли лития три-трет-бутоксид алюминия гидрид (1М в ТГФ, 15 мл, 15 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор гасили насыщенным раствором NH_4Cl и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 метанола в ДХМ), получая 1,76 г неочищенного продукта 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22c). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 369. (См. *Tetrahedron* 1984, 40, 125-135).

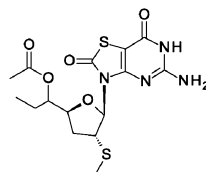
Получение 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата



22d

К встряхиваемому раствору 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22c, 1,76 г, 0,46 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли пиридин (154 мг, 1,9 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (197 мг, 0,7 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 EtOAc в петролейном эфире), получая 420 мг 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22d). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 502.

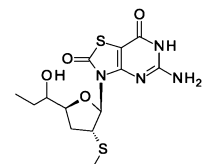
Получение 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата



22e

К встряхиваемому раствору 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22d, 420 мг, 0,83 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли натрия тиометоксид (84 мг, 1,2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор разводили с помощью EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный продукт 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]пропилацетат (соединение 22e), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 399.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



22

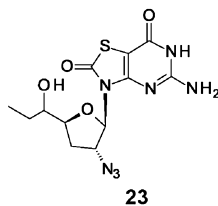
К раствору 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]пропилацетата (соединение 22e, 200 мг, 0,5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли K_2CO_3 (272 мг, 2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь доводили до pH 7,0 путем добавления HOAc (120 мг, 2 ммоль), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 4,7 мг соединения примера 22-А и 1,8 мг соединения примера 22-В в виде белого твердого вещества.

Пример 22-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,09-6,16 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 1H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 357.

Пример 22-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,05-6,12 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,52-1,65 (m, 1H), 1,31-1,47 (m, 1H), 1,01 (t, J=7,2 Hz,

3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 357.

Пример 23. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



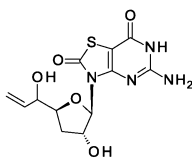
23

Названное соединение получали по аналогии с примером 22, используя натрия азид вместо натрия тиометоксида. Соединение примера 23 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 23-А и соединение примера 23-В в виде белого твердого вещества.

Пример 23-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,01 (t, J=7,40 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 352.

Пример 23-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,92-5,97 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,00 (t, J=7,40 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 352.

Пример 24. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксиаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



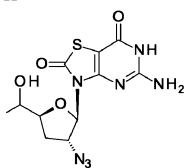
24

Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя этиленмагния бромид вместо этилмагния. Соединение примера 24 очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 24-А и соединение примера 24-В в виде белого твердого вещества.

Пример 24-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,96-6,01 (m, 1H), 5,86-5,96 (m, 1H), 5,33-5,43 (m, 1H), 5,16-5,22 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 357.

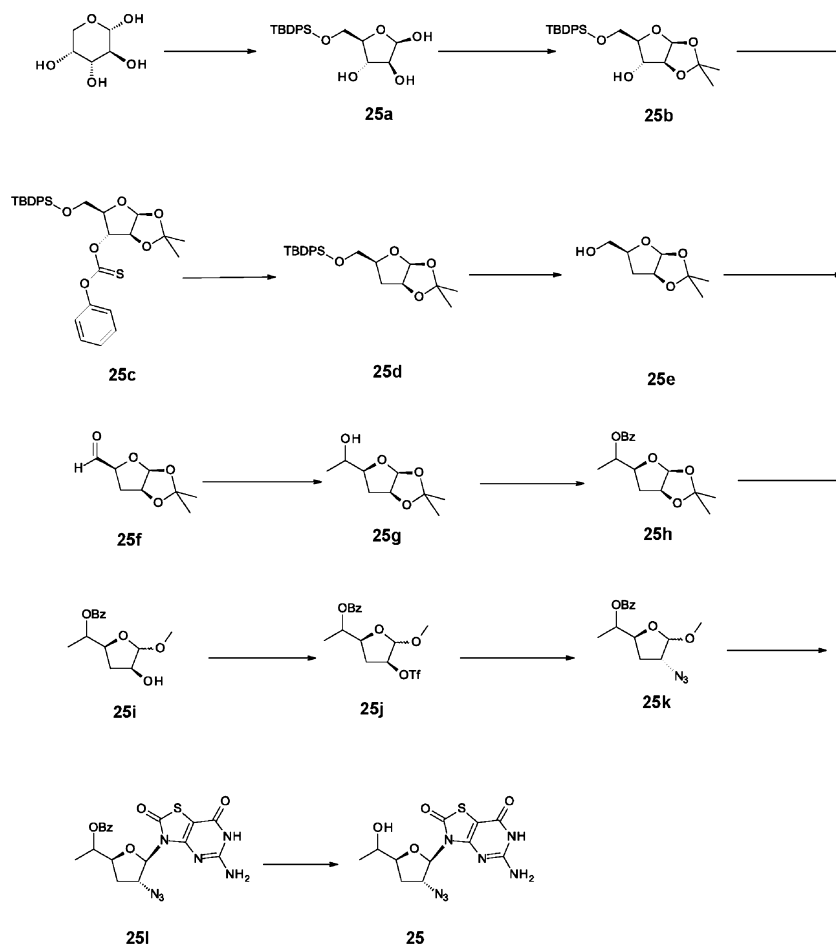
Пример 24-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 5,93-5,95 (m, 1H), 5,84-5,92 (m, 1H), 5,37 (td, J=1,76, 17,32 Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,29 (br. s., 1H), 4,22 (d, J=4,52 Hz, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 357.

Пример 25. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-((S)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7(3H,6H)-дион

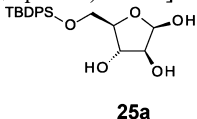


25

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



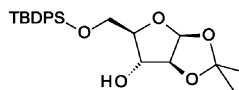
Получение (2R,3S,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-2,3,4-триола



К встряхиваемому раствору D-арабинозы (50 г, 0,33 моль) в ДМФА (500 мл) добавляли имидазол (45 г, 0,66 моль) и трет-бутилхлордифенилсилан (109 г, 0,4 моль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 часов полученный раствор разводили с помощью EtOAc (2000 мл), промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:11 EtOAc в петролейном эфире), получая 33 г (2R,3S,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-2,3,4-триола (соединение 25a).

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

Получение (3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола

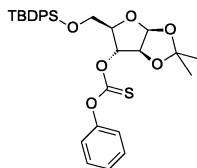


К встряхиваемому раствору (2R,3S,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-2,3,4-триола (соединение 25a, 33 г, 85 ммоль) в ацетоне (250 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (13,2 г, 127 ммоль) и пара-толуолсульфоновую кислоту (1 г, 5,8 ммоль). После встряхивания при 60°C в течение 2 ч полученный раствор доводили до pH 7,0 путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:11 EtOAc в петролейном эфире), получая 20 г (3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (соединение 25b).

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

3H), 1,09 (s, 9H).

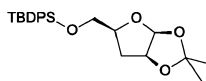
Получение [(3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил]оксифеноксиметантиона



25c

К раствору (3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (соединение 25b, 23 г, 50 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли О-фенилхлорметантионат (10,3 г, 60 ммоль) и пиридин (7,9 г, 100 ммоль) в ДХМ. После встряхивания при комнатной температуре в течение ночи полученную смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 20 г [(3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил]оксифеноксиметантиона (соединение 25c). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 582.

Получение [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метокси-трет-бутилдифенилсилана

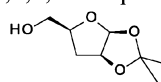


25d

К раствору [(3aS,5R,6aS)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ил]оксифеноксиметантиона (соединение 25c, 17 г, 30 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли три(триметилсилил)силан (16,4 г, 66 ммоль) и азодиизобутиронитрил (98 мг, 0,6 ммоль), смесь нагревали при 130°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали in vacuo и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 EtOAc в петролейном эфире), получая 11 г [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метокси-трет-бутилдифенилсилана (соединение 25d).

Соединение 25d: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,70 (qd, $J=1,89, 5,87$ Hz, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 5,78-5,83 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,84 (d, $J=6,78$ Hz, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Получение [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метанола

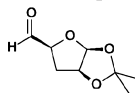


25e

К раствору [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метокси-трет-бутилдифенилсилана (соединение 25d, 11 г, 26,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли раствор TBAF (1M в ТГФ, 6 мл, 6 ммоль) в условиях перемешивания. После встряхивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционный раствор промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над Na_2SO_4 , концентрировали in vacuo и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:2 EtOAc в петролейном эфире), получая 5,8 г [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метанола (соединение 25e).

Соединение 25e: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 5,81-5,89 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,57-1,59 (s, 6H).

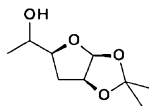
Получение (3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегида



25f

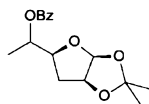
К встряхиваемому раствору [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метанола (соединение 25e, 2 г, 11,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (7,2 г, 17,2 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 1,2 г (3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбальдегида (соединение 25f). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 190.

Получение 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]этанола

**25g**

К раствору (3аS,5S,6аS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофуро[2,3-д][1,3]диоксол-5-карбальдегида (соединение 25f, 800 мг, 1 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли метилмагния бромид (2М в ТГФ, 0,7 мл, 1,4 ммоль) при -20°C в атмосфере аргона. После встряхивания при -20°C в течение 20 ч реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , три раза экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали *in vacuo*, получая 400 мг неочищенного продукта 1-[(3аS,5S,6аS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофуро[2,3-д][1,3]диоксол-5-ил]этанола (соединение 25g), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 206.

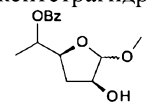
Получение 1-[(3аS,5S,6аS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофуро[2,3-д][1,3]диоксол-5-ил]этилбензоата

**25h**

К охлажденному раствору 1-[(3аS,5S,6аS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофуро[2,3-д][1,3]диоксол-5-ил]этанола (соединение 25d, 200 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли бензоилхлорид (178 мг, 1,28 ммоль) и DMAP (259 мг, 2 ммоль). После добавления смесь согрели естественным образом до комнатной температуры и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь развели с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 170 мг 1-[(3аS,5S,6аS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофуро[2,3-д][1,3]диоксол-5-ил]этилбензоата (соединение 25h).

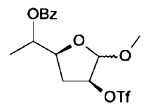
Соединение 25h: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,05 (s, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,85 (d, $J=4,02$ Hz, 1H), 5,38-5,52 (m, 1H), 4,73-4,83 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 2,22 (d, $J=4,77$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,46 (d, $J=6,27$ Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).

Получение 1-[(2S,4S)-4-гидрокси-5-метокситетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата

**25i**

Раствор 1-[(3аS,5S,6аS)-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидрофуро[2,3-д][1,3]диоксол-5-ил]этилбензоата (соединение 25h, 170 мг, 18 ммоль) в растворе HCl (0,1 н в MeOH, 3 мл) встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь нейтрализовали аммоний гидроксидом и концентрировали *in vacuo*. Осадок суспендировали в EtOAc и затем фильтровали, фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая 148 мг неочищенного продукта 1-[(2S,4S)-4-гидрокси-5-метокси-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25i), который использовали на следующем этапе напрямую. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 267.

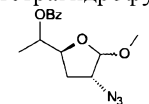
Получение 1-[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата

**25j**

К раствору 1-[(2S,4S)-4-гидрокси-5-метокси-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25i, 483 мг) и DMAP (885 мг, 7,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (665 мг, 2,36 ммоль) при 0°C. После встряхивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ три раза.

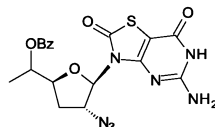
Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая 740 мг неочищенного продукта 1-[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25j) в виде масла, которое использовали на следующем этапе напрямую без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 400.

Получение 1-[(2S,4R)-4-азидо-5-метокситетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата

**25k**

К раствору 1-[(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25j, 400 мг, 1 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли натрия азид (65 мг, 1,05 ммоль) при комнатной температуре и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O, органический слой разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*, получая 600 мг неочищенного продукта 1-[(2S,4R)-4-азидо-5-метокси-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25k), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

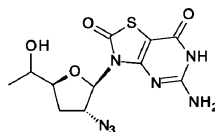
Получение 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-азидо-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата



251

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (186 мг, 1 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли BSA (630 мг, 3 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 0,5 ч, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли 1-[(2S,4R)-4-азидо-5-метокси-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоат (соединение 25k, 300 мг, 1,0 ммоль) и TMSOTf (1,15 г, 5 ммоль). После нагревания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*, получая 600 мг неочищенного продукта 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-азидо-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25l), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

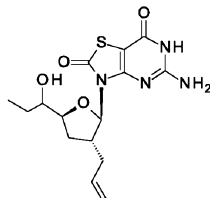


25

К раствору 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-азидо-тетрагидрофуран-2-ил]этилбензоата (соединение 25l, 600 мг, неочищенное) в MeOH (8 мл) добавляли K₂CO₃ (187 мг, 1,4 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 30 мг 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (пример 25) в виде белого твердого вещества.

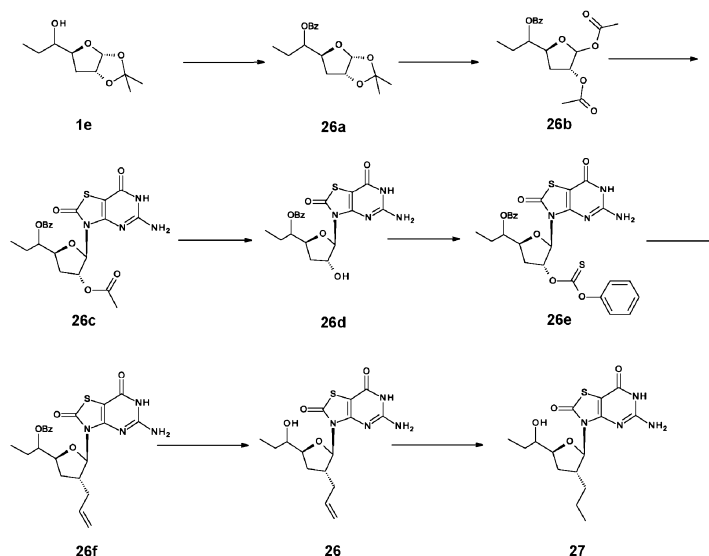
Пример 25: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ppm: 11,26 (s, 1H), 6,96 (br. s., 2H), 5,76 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, J=7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,80 (dt, J=9,2, 6,1 Hz, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 1H), 2,04 (ddd, J=13,2, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 1,05 (d, J=6,3 Hz, 3H). MS наблюд. (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 338.

Пример 26. 3-[(2R,3R,5S)-3-Аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

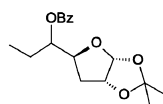


26

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



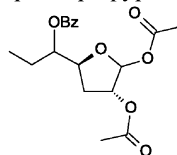
Получение 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропилбензоата



26a

К встряхиваемому раствору неочищенного 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 1e, 8,08 г, 40,0 ммоль) и пиридина (16,1 мл, 200 ммоль) в ДХМ по каплям добавляли бензоилхлорид (5,0 мл, 43,0 ммоль) при 0°C. После добавления смесь согревали до комнатной температуры и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь промывали 1н. соляной кислотой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 6,86 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропилбензоата (соединение 26a).

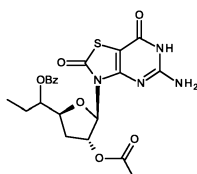
Получение 1-[(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата



26b

К встряхиваемому раствору 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофуру[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропилбензоата (соединение 26a, 6,73 г, 22,0 ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (11 мл) в уксусной кислоте (44 мл) и хлороформе (11 мл) по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (200 мкл). После встряхивания при комнатной температуре в течение ночи полученную смесь развели с помощью EtOAc (100 мл) и три раза промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:20 до 1:10), получая 5,1 г 1-[(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26b) в виде вязкого масла.

Получение 1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата

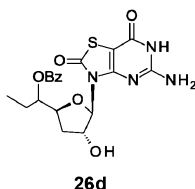


26c

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (2,82 г, 16,8 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли BSA (10,4 мл, 42 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 0,5 ч, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли 1-[(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-

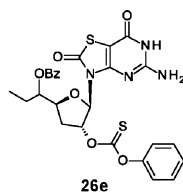
ил]пропилбензоат (соединение 26b, 4,9 г, 14,0 ммоль) и TMSOTf (4,7 мл, 2,3 21 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:200 метанола в ДХМ), получая 5,27 г неочищенного продукта 1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26c) в виде светло-желтого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

Получение 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата



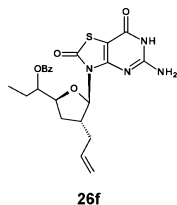
К раствору 1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26c, 4,98 г, 10,5 ммоль) в метаноле (105 мл) добавляли K₂CO₃ (1,38 г, 10,0 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакцию смесь доводили до pH 7,0 с помощью HOAc (1,2 г, 20,0 ммоль), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:200 метанола в ДХМ), получая 4,5 г 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26d) в виде желто-коричневого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 433.

Получение 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-феноксикарботиоилокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата



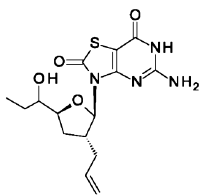
К раствору 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26d, 4,32 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (60 мл) в условиях перемешивания добавляли DMAP (2,44 г, 20 ммоль) и О-фенил хлорметантиоат (1,6 мл, 12,0 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:10 до 1:1), получая 1,9 г 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-феноксикарботиоилокси-тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26e). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 569.

Получение 1-[(2S,4R,5R)-4-аллил-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата



Смесь 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-феноксикарботиоилокситетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26e, 1,14 г, 2,0 ммоль), 2,2'-азобисизобутиронитрила (168 мг, 1 ммоль) и аллил(трибутил)станнана (3,08 мл, 10 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) дегазировали с помощью аргона и затем нагревали в условиях перемешивания при 80°C в течение 4 ч. Полученную смесь встряхивали с насыщенным раствором водным NH₄F при комнатной температуре в течение 2 ч и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:3 EtOAc в петролейном эфире), получая 820 мг 1-[(2S,4R,5R)-4-аллил-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26f) в виде коричневого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 457.

Получение 3-[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



26

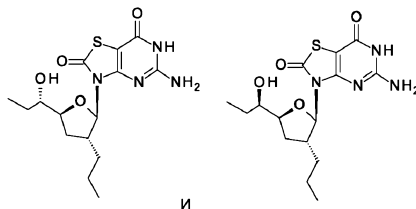
К раствору 1-[(2S,4R,5R)-4-аллил-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропилбензоата (соединение 26f, 800 мг, 1,75 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли K_2CO_3 (483 мг, 3,5 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь развели насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 200 мг 3-[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение примера 26). Далее 100 мг соединения примера 26 разделяли путем сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), получая 32,0 мг соединения примера 26-А и 30,8 мг соединения примера 26-В в виде белого твердого вещества.

Пример 26: 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,32 (br. s., 1H), 6,89 (br. s., 1H), 5,64-5,81 (m, 1H), 4,92-5,10 (m, 1H), 4,45-4,63 (m, 1H), 3,74-3,93 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,97-3,14 (m, 1H), 2,12-2,39 (m, 3H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 1H), 1,14-1,29 (m, 1H), 0,88 (q, $J=7,36$ Hz, 3H) MS наблюд. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 353.

Пример 26-А: 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,24 (br. s., 1H), 6,87 (br. s., 1H), 5,66-5,80 (m, 1H), 4,95-5,11 (m, 1H), 4,45 (d, $J=6,53$ Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 3H), 1,66 (ddd, $J=4,89, 7,09, 12,11$ Hz, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 1,18-1,33 (m, 1H), 0,88 (t, $J=7,28$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 353.

Пример 26-В: 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,28 (br. s., 1H), 6,87 (br. s., 1H), 5,65-5,79 (m, 1H), 4,92-5,10 (m, 1H), 4,57 (d, $J=4,77$ Hz, 1H), 3,78 (q, $J=6,78$ Hz, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,35 (ddd, $J=5,77, 8,66, 12,42$ Hz, 1H), 2,16 (t, $J=7,15$ Hz, 2H), 1,73 (td, $J=7,34, 12,42$ Hz, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,87 (t, $J=7,28$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 353.

Пример 27. Соединение примера 27-А и соединение примера 27-В: 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион и 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гидроксипропил]-3-пропил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



и

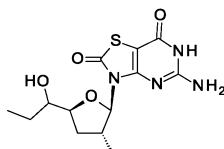
Раствор соединения примера 26-А (50 мг, 0,15 ммоль) в метаноле встряхивали с PtO_2 (10 мг) в атмосфере водорода в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали для удаления PtO_2 . Фильтрат концентрировали *in vacuo* и осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 32,1 мг соединения примера 27-А в виде белого твердого вещества.

Пример 27-А: 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 10,86-11,27 (br. s., 1H), 6,81-7,00 (br. s., 1H), 5,64-5,72 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,34-1,50 (m, 4H), 1,22-1,34 (m, 4H), 0,79-0,94 (m, 6H). MS наблюд. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 355.

Пример 27-В получали по аналогии с примером 27-А, используя соединение примера 26-В вместо примера 26-А.

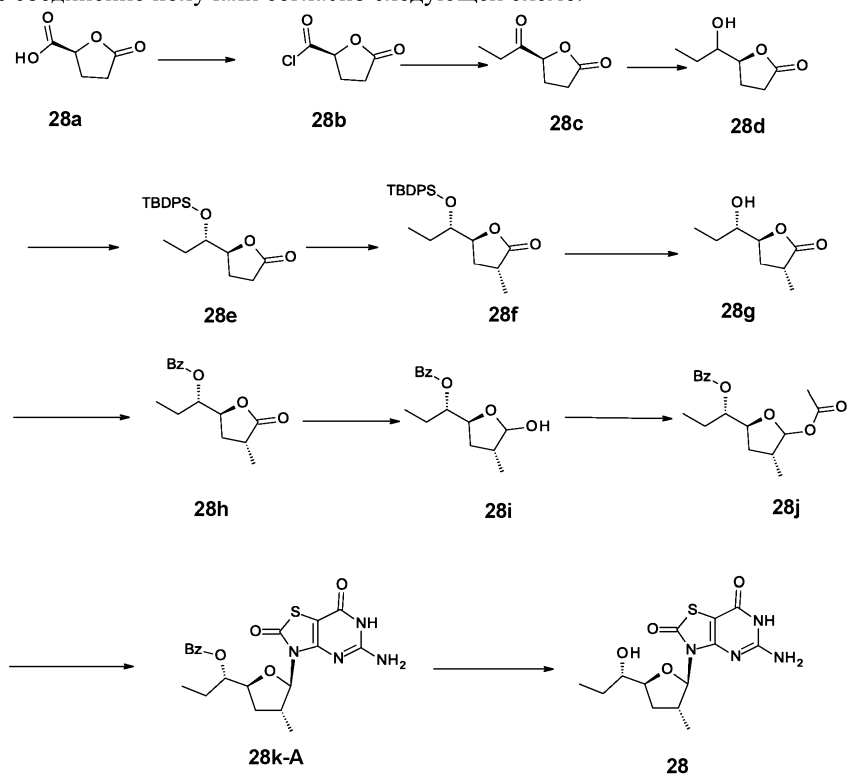
Пример 27-В: 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,18-11,47 (br. s., 1H), 6,79-7,02 (br. s., 1H), 5,61-5,75 (m, 1H), 4,57 (d, $J=4,27$ Hz, 1H), 3,69-3,85 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,12-1,31 (m, 3H), 0,69-0,95 (m, 6H). MS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

Пример 28. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

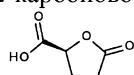


28

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



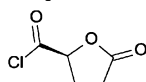
Получение (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты



28a

К раствору (S)-2-аминопентандиовой кислоты (100 г, 680 ммоль) в H_2O (500 мл) добавляли HCl (140 мл, 1,6 моль), и затем медленно добавляли NaNO_2 (70,4 г, 1,02 моль) в H_2O (100 мл) при -5°C – 0°C , и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель концентрировали *in vacuo* при температуре ниже 50°C . Осадок суспендировали в EtOAc (500 мл) и фильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая 56 г неочищенного продукта (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (соединение 28a) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

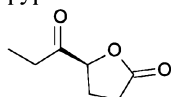
Получение (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбонилхлорида



28b

К раствору (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (соединение 28a, 70 г, 539 ммоль) и капле ДМФА в безводном ДХМ (500 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (137 г, 1,07 моль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, получая 70 г неочищенного продукта (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбонилхлорида (соединение 28b), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

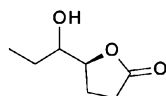
Получение (5S)-5-пропаноилтетрагидрофуран-2-она



28c

К раствору (2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбонилхлорида (соединение 28b, 70 г, 473 ммоль) в сухом ТГФ (400 мл) медленно добавляли этилмагния бромид (173 мл, 520 ммоль, 3М в ТГФ) при -78°C в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь встряхивали при -78°C в течение еще 2 ч. Затем смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петroleйном эфире от 1:7 до 1:3), получая 35 г (5S)-

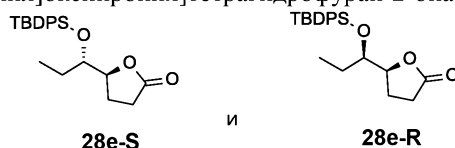
5-пропаноилтетрагидрофуран-2-она (соединение 28с) в виде светло-желтого масла. Получение (5S)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-она



28d

К раствору (5S)-5-пропаноилтетрагидрофуран-2-она (соединение 28с, 35 г, 246,5 ммоль) добавляли L-селектрид (320 мл, 320 ммоль, 1М в ТГФ) при -78°C в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь встряхивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью 2н. HCl (200 мл) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:7 до 1:3), получая 20 г (5S)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-она (соединение 28d) в виде желтого масла, (см. Eur. J. Med. Спет. 1997, 32, 617-623).

Получение (5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-2-она и (5S)-5-[(1R)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-2-она



28e-S

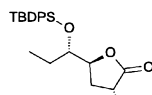
28e-R

К раствору (5S)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-она (соединение 28d, 9 г, 62,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (42,8 г, 156 ммоль) и имидазол (10,6 г, 156 ммоль) в атмосфере N_2 . После встряхивания при 50°C в течение 12 ч смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:20 до 1:3), получая 18 г (5S)-5-[1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-2-она. 10 г смеси далее очищали и разделяли путем SFC, получая 5,6 г (5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-2-она (соединение 28e-S) и 2 г (5S)-5-[(1R)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-2-она (соединение 28e-R). (См. Tempahedron. 1997, 53, 6281-6294).

Соединение 28e-S: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ ppm: 7,73-7,69 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 6H), 4,56 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 9H), 0,82-0,73 (t, 3H).

Соединение 28e-R: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ ppm: 7,72-7,69 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 6H), 4,54 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,74-0,72 (t, 3H).

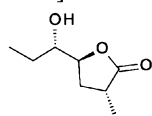
Получение (3R,5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она



28f

К раствору (5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]тетрагидрофуран-2-она (соединение 28e-S, 3,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78°C по каплям добавляли лития диизопропиламид (2М в ТГФ, 5,9 мл, 11,8 ммоль). После добавления реакционную смесь встряхивали при -78°C в течение 1 ч. К смеси добавляли йодметан (5,5 г, 39 ммоль) и смесь встряхивали при -78°C в течение еще 1 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл), дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:20 до 1:10), получая 2,7 г (3R,5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-она (соединение 28f) в виде бесцветного масла. (См. Tempahedron. 1997, 53, 6281-6294).

Получение (3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она

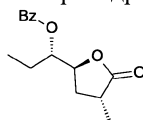


28g

К раствору (3R,5S)-5-[(1S)-1-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-она (соединение 28f, 2,7 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (1М в ТГФ, 13,6 мл, 13,6 ммоль) и

смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:30 до 1:20), получая 1,02 г (3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она (соединение 28д) в виде бесцветного масла.

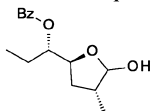
Получение [(1S)-1-[(2S,4R)-4-метил-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата



28h

К раствору (3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-она (соединение 28г, 1,0 г, 6,3 ммоль), TEA (3,2 г, 31,2 ммоль) и DMAP (100 мг) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли бензоилхлорид (1,8 г, 12,6 ммоль) при 0°C. Смесь встряхивали при 25°C в течение 4 ч и затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃, дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:20 до 1:5), получая 1,4 г [(1S)-1-[(2S,4R)-4-метил-5-оксо-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28h) в виде бесцветного масла.

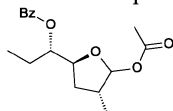
Получение [(1S)-1-[(2S,4R)-5-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата



28i

К раствору [(1S)-1-[(2S,4R)-4-метил-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28h, 1,3 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли диизобутилалюминия гидрид (11 мл, 11 ммоль) при -78°C и смесь встряхивали при -78°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (5 мл) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*, получая 1,2 г неочищенного продукта [(1S)-1-[(2S,4R)-5-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28i), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

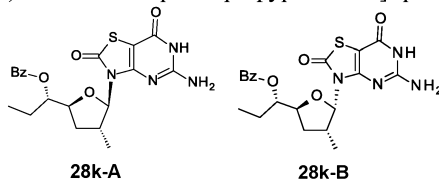
Получение [(1S)-1-[(2S,4R)-5-ацетокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата



28j

К раствору [(1S)-1-[(2S,4R)-5-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28i, неочищенный, 1,2 г, 4,5 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли ангидрид уксусной кислоты (0,918 г, 9 ммоль) и DMAP (200 мг) в условиях перемешивания. После встряхивания 25°C в течение 2 ч смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc в петролейном эфире от 1:20 до 1:5), получая 1,0 г [(1S)-1-[(2S,4R)-5-ацетокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28j) в виде бесцветного масла.

Получение [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28k-A) и [(1R)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28k-B)



28k-A

28k-B

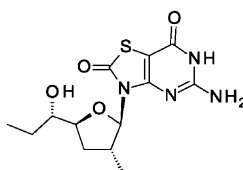
К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (872 мг, 4,7 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли BSA (913,5 мг, 4,5 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 2 часов, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(1S)-1-[(2S,4R)-5-ацетокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоат (соединение 28j, 294 мг, 0,95 ммоль) и TMSOTf (1,44 г, 6,6 ммоль). После встряхивания в условиях перемешивания при 20°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли

между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали и разделяли путем препаративной ВЭЖХ, получая 9,7 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метилтетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28k-A) и 8,4 мг [(1R)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метилтетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28k-B) в виде белого твердого вещества.

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

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

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

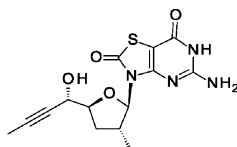


28

К раствору соединения [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]пропил]бензоата (соединение 28k-A, 120 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли K_2CO_3 (58 мг, 0,42 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь доводили до pH 7 путем пропускания CO_2 и затем концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 24 мг 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (пример 28) в виде белого твердого вещества.

Пример 28: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,81 (d, $J=7,03$ Hz, 1H), 4,03-4,18 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,40-1,62 (m, 2 H), 1,11 (d, $J=6,78$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J=7,40$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 327.

Пример 29. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

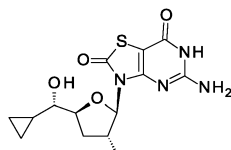


29

Названное соединение получали по аналогии с примером 28, используя 1-пропинилмагния бромид вместо этилмагния бромида. После очищения путем препаративной ВЭЖХ 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 29) получали в виде белого твердого вещества.

Пример 29: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,83-5,85 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 3,15-3,17 (m, 1H), 1,87-1,89 (m, 1H), 1,83-1,84 (m, 3H), 1,10-1,12 (m, 3H). MS наблюд. (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 337.

Пример 30. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропил(гидрокси)метил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

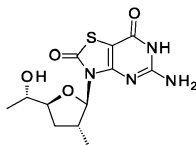


30

Названное соединение получали по аналогии с примером 28, используя циклопропилмагния бромид вместо этилмагния бромида. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропил(гидрокси)метил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 30) в виде белого твердого вещества.

Пример 30: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,82 (d, $J=6,78$ Hz, 1H), 4,20 (dt, $J=7,87, 5,22$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J=7,78$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J=8,34, 4,58$ Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 1,83 (dt, $J=12,39, 7,73$ Hz, 1H), 1,10 (d, $J=6,90$ Hz, 3H), 0,87-0,98 (m, 1H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,26-0,39 (m, 2H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 339.

Пример 31. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксиэтил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

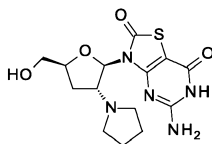


31

Названное соединение получали по аналогии с примером 29, используя метилмагния бромид вместо этилмагния бромида. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксиэтил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 31) в виде белого твердого вещества.

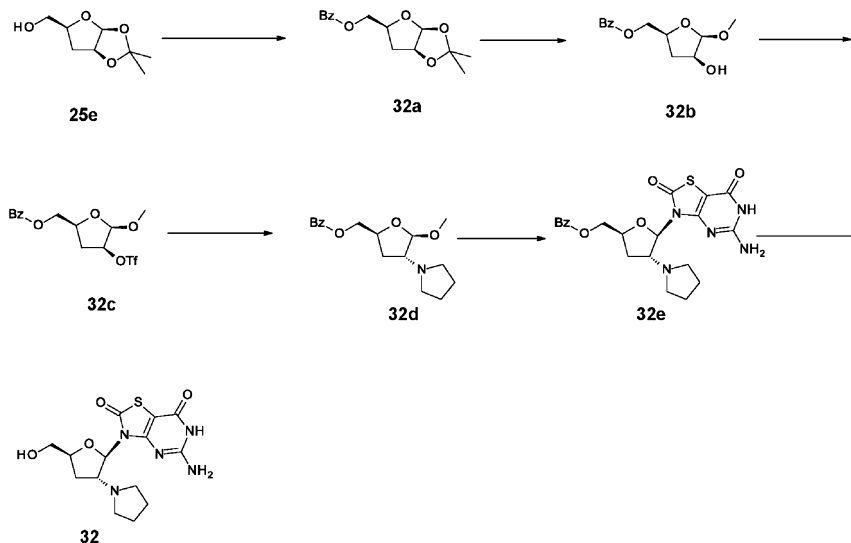
Пример 31: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,81 (d, $J=6,52$ Hz, 1H), 3,90-4,06 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 2,97-3,16 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 1H), 1,15 (d, $J=6,40$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J=6,90$ Hz, 3H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

Пример 32. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион



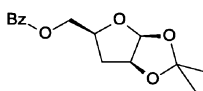
32

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



Получение
ил]метилбензоата

[(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-

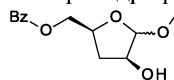


32a

К охлажденному раствору неочищенного [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метанола (соединение 25e, 7,6 г, 43,6 ммоль) и ТЕА (8,6 г, 109 ммоль) в ДХМ по каплям добавляли бензоилхлорид (9,1 г, 65,5 ммоль) при 0°C в условиях перемешивания. После добавления смесь согревали естественным образом до комнатной температуры и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь промывали 1н. соляной кислотой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 5,8 г 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропилбензоата (соединение 32a).

Соединение 32a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,06-8,16 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 1H), 5,88 (d, $J=3,76$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J=1,00$ Hz, 1H), 4,51-4,65 (m, 2H), 4,46 (dd, $J=4,64, 10,16$ Hz, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

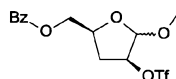
Получение [(2S,4S)-4-гидрокси-5-метокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



32b

К раствору [(3aS,5S,6aS)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]метилбензоата (соединение 32a, 5,1 г, 18 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли H_2SO_4 (0,5 мл) при комнатной температуре. После встряхивания при 80°C в течение 0,5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали твердым NaHCO_3 и концентрировали *in vacuo*. Осадок повторно растворяли в EtOAc, дважды промывали водой. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая 4,1 г неочищенного продукта [(2S,4S)-4-гидрокси-5-метокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32b) в виде масла, которое напрямую использовали на следующем этапе. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 270.

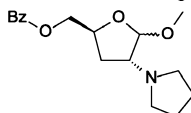
Получение [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



32c

К раствору [(2S,4S)-4-гидрокси-5-метокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32b, 4,1 г, 17 ммоль), пиридина (4,8 г, 60 ммоль) и DMAP (300 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (8,5 г, 30 ммоль) при -30°C . После встряхивания при -30°C - 0°C в течение 2 ч реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 6,6 г неочищенного продукта [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32c) в виде масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 385.

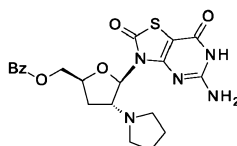
Получение [(2S,4R)-5-метокси-4-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



32d

К раствору [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32c, 400 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли пирролидин (142 мг, 2,0 ммоль) при комнатной температуре и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, органические слои объединяли и концентрировали *in vacuo*, получая 230 мг неочищенного продукта [(2S,4R)-5-метокси-4-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32d) в виде масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 306.

Получение [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата

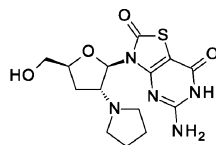


32e

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (138 мг, 0,75 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли BSA (535 мг, 2,6 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 0,5 часа, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(2S,4R)-5-метокси-4-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат (соединение 32d, 230 мг, 0,75 ммоль) и TMSOTf (832 мг, 3,75 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая 250 мг неочищенного продукта [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-пирро-

лидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32е) в виде желтого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 458.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

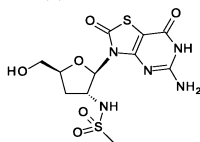


32

К раствору соединения [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32е, 250 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли K₂CO₃ (138 мг, 1,0 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 10,0 мг 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (пример 32) в виде белого твердого вещества.

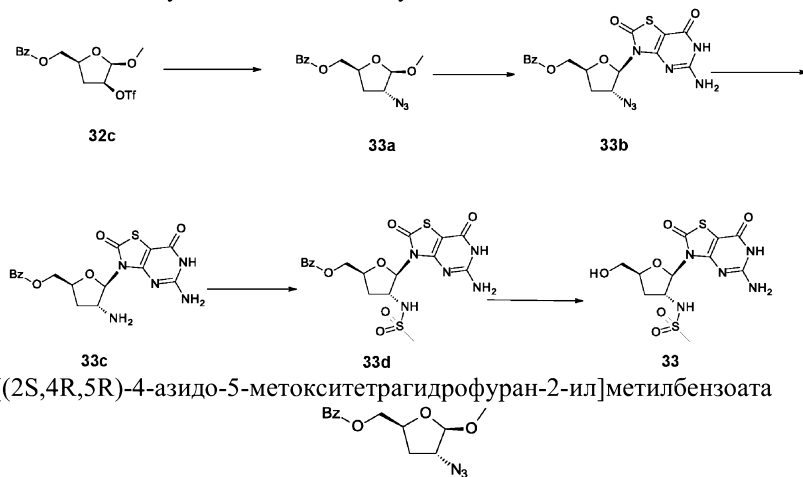
Пример 32: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 6,08 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,79 (m, 4H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

Пример 33. N-[(2R,3R,5S)-2-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]метансульфонамид



33

Названное соединение получали согласно следующей схеме:

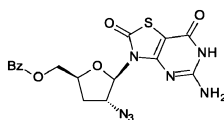


Получение [(2S,4R,5R)-4-азидо-5-метокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата

33a

К раствору [(2S,4S)-5-метокси-4-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 32с, 1,1 г, 2,8 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли азид натрия (372 мг, 5,7 ммоль) при комнатной температуре и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, органические слои объединяли и концентрировали *in vacuo*, получая 1,1 г неочищенного продукта [(2S,4R,5R)-4-азидо-5-метокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33а) в виде масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Получение [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-азидотетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата

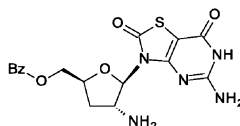


33b

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (730 мг, 3,97 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли BSA (2,8 мг, 13,8 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при

70°C в атмосфере аргона в течение 0,5 ч, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(2S,4R,5R)-4-азидо-5-метокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат (соединение 33a, неочищенное, 1,1 г, 3,97 ммоль) и TMSOTf (4,4 г, 19,5 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*, получая 500 мг неочищенного продукта [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-азидо-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33b) в виде желтого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 430.

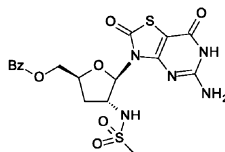
Получение [(2S,4R,5R)-4-амино-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил) тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



33c

К раствору соединения [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-азидотетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33b, 200 мг, 0,466 ммоль) и трифенилфосфина (364 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли воду (0,5 мл). После встряхивания при 80°C в течение 1 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая 80 мг неочищенного продукта [(2S,4R,5R)-4-амино-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33c), который напрямую использовали на следующем этапе. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 404.

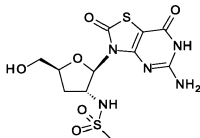
Получение [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(метансульфонамидо)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



33d

К раствору соединения [(2S,4R,5R)-4-амино-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33c, неочищенное, 80 мг, 0,198 ммоль) в ДХМ (10 мл) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли ТЕА (44 мг, 0,436 ммоль) и метансульфонилхлорид (27 мг, 0,237 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разводили ДХМ, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*, получая 80 мг неочищенного продукта [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(метансульфонамидо)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33d), который напрямую использовали на следующем этапе. MS наблюд. (ESI⁺) [(M-H)⁻]: 480.

Получение N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]метансульфонамида

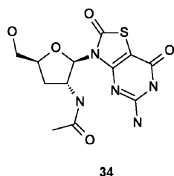


33

К раствору [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(метансульфонамидо)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 33d, неочищенное, 80 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли K₂CO₃ (80 мг, 0,6 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 8,0 мг N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]метансульфонамида (пример 33) в виде белого твердого вещества.

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

Пример 34. N-[(2R,3R,5S)-2-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид

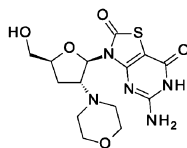


34

Названное соединение получали по аналогии с примером 33, используя ацилхлорид вместо метилсульфонилхлорида. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид (пример 34) в виде белого твердого вещества.

Пример 34: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ ppm: 6,09 (dd, $J=9,0, 5,8$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,66 (dd, $J=11,4, 6,1$ Hz, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,23-1,38 (m, 1H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 1H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 342.

Пример 35. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-морфолинотетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

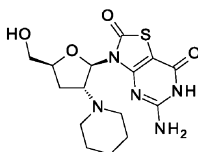


35

Названное соединение получали по аналогии с примером 32, используя морфолин вместо пирролидина. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-морфолинотетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 35) в виде белого твердого вещества.

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

Пример 36. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(1-пиперидил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

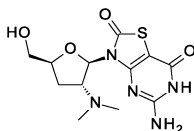


36

Названное соединение получали по аналогии с примером 32, используя пиперидин вместо пирролидина. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(1-пиперидил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 36) в виде белого твердого вещества.

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

Пример 37. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

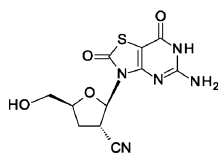


37

Названное соединение получали по аналогии с примером 32, используя диметиламин вместо пирролидина. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 37) в виде белого твердого вещества.

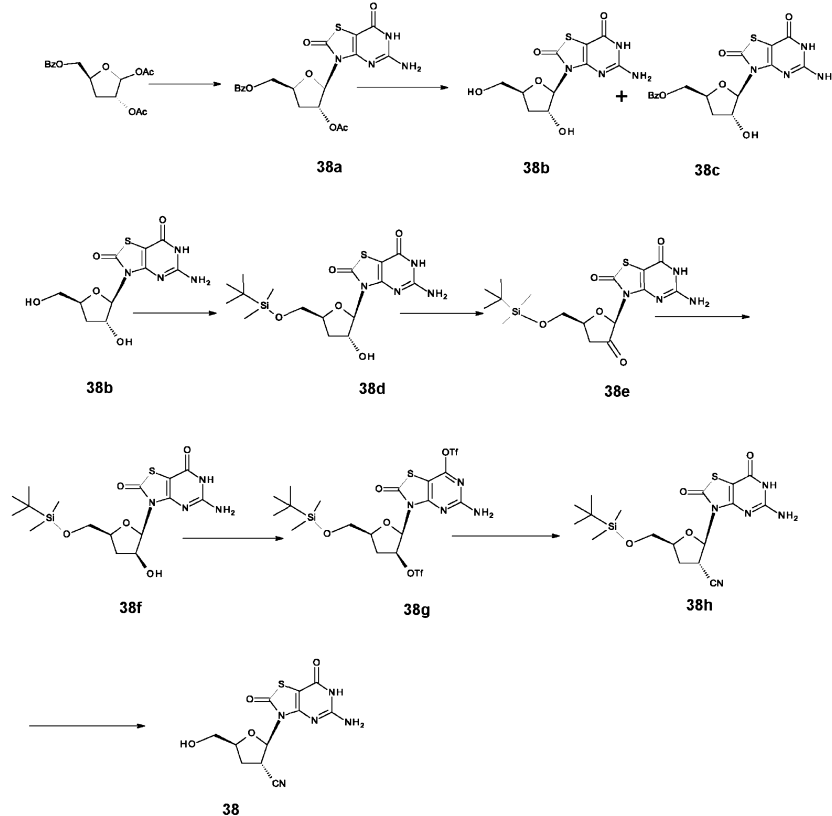
Пример 37: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 6,08 (d, $J=6,52$ Hz, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,77 (dd, $J=11,92, 2,89$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J=11,92, 3,64$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J=13,11, 8,47, 5,02$ Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (ddd, $J=12,89, 8,63, 7,59$ Hz, 1H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: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

Пример 38. (2R,3S,5S)-2-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил



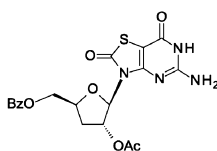
38

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



38

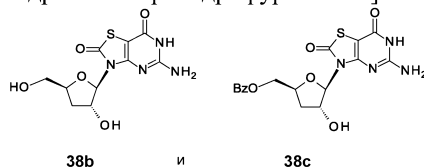
Получение [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



38a

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (4,42 г, 24,0 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли BSA (14,8 мл, 60,0 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 0,5 ч, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(2S,4R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоат (CAS № 4613-71-2, кат. № MD04725, коммерчески доступный от Carbosynth Limited, 6,45 г, 20,0 ммоль) и TMSOTf (5,5 мл, 30,0 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч растворитель удаляли in vacuo. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, получая 5,7 г [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 38a) в виде светло-желтого твердого вещества.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38b) и [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 38c)



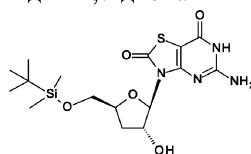
38b

и

38c

Смесь [(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 38a, 4,72 г, 10,6 ммоль) и калия карбоната (1,46 г, 10,6 ммоль) в метаноле (106 мл) встряхивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакцию гасили добавлением уксусной кислоты (1,5 мл). Полученную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления растворителя и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-5% метанола в ДХМ), получая 1,0 г 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38b) и 2,8 г [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 38c) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

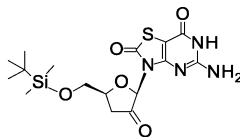


38d

К раствору 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38b, 3,8 г, 12,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли имидазол (2,6 г, 38 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (4,2 г, 28 ммоль) в условиях перемешивания. После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор развели с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:5 EtOAc в петролейном эфире), получая 3,3 г 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38d).

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

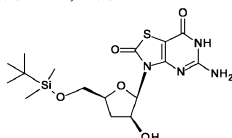
Получение 5-амино-3-[(2R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-оксо-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



38e

К раствору 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38d, 3,3 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (3,68 г, 8,76 ммоль) в условиях перемешивания. После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 метанола в ДХМ), получая 2,4 г неочищенного продукта 5-амино-3-[(2R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-окситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38e). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

Получение 5-амино-3-[(2R,3S,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

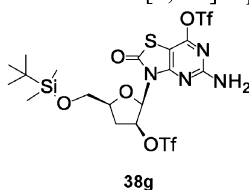


38f

К встряхиваемому раствору 5-амино-3-[(2R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-оксо-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38e, 1,0 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор лития три-трет-бутоксид алюминия гидрида (1М в ТГФ, 2,7 мл, 2,7 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор гасили насыщенным раствором NH₄Cl и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 1:10 метанола в ДХМ), получая 750 мг неочищенного продукта 5-амино-3-[(2R,3S,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38f). (См. Tempahedron 1984, 40, 125-135).

Соединение 38f: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 7,00 (br. s., 2H), 6,08 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,70 (dd, $J=10,5, 4,3$ Hz, 1H), 2,11 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 0,84-0,86 (m, 9H), 0,84-0,88 (m, 10H), 0,84-0,86 (m, 9H), 0,01 (d, $J=2,3$ Hz, 6H).

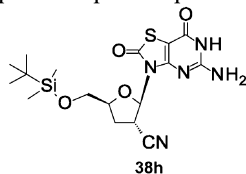
Получение [5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]-2-оксотиазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил]трифторметансульфоната



38g

К встряхиваемому раствору 5-амино-3-[(2R,3S,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (соединение 38f, 100 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли DMAP (147 мг, 1,2 ммоль) и трифторметансульфонилхлорид (122 мг, 0,7 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали *in vacuo*, получая 120 мг неочищенного продукта [5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил]трифторметансульфоната (соединение 38д), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 679.

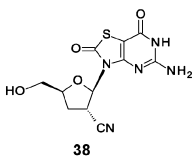
Получение (2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-3-карбонитрила



38h

К встряхиваемому раствору [5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-(трифторметилсульфонилокси)тетрагидрофуран-2-ил]-2-оксо-тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил]трифторметансульфоната (соединение 38д, неочищенное, 120 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли цианид натрия (100 мг, 2,3 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор разводили с помощью EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, получая 100 мг неочищенного продукта (2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-3-карбонитрила (соединение 38h), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 424.

Получение (2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрила

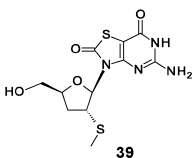


38

К встряхиваемому раствору (2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-3-карбонитрила (соединение 38h, неочищенное, 100 мг) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор TBAF (1М в ТГФ, 6 мл, 6 ммоль) при 0°C. После встряхивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционный раствор промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 9 мг (2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрила (пример 38) в виде белого твердого вещества.

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

Пример 39. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

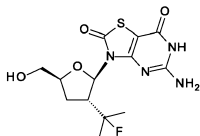


39

Названное соединение получали по аналогии с примером 38, используя натрия метилсульфид вместо натрия цианида. После очищения путем препаративной ВЭЖХ получали 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион (пример 39) в виде белого твердого вещества.

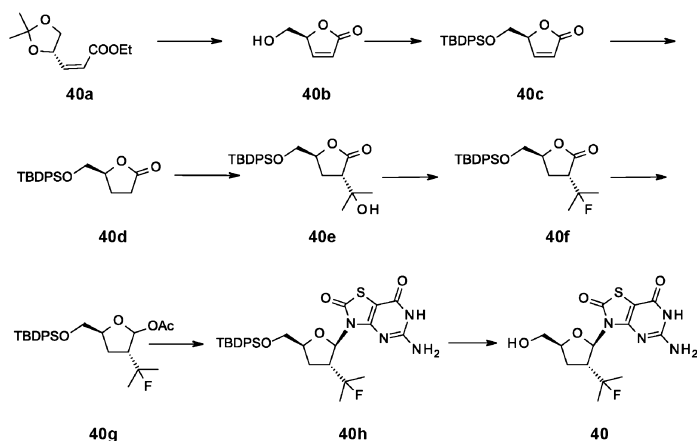
Пример 39: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,37-11,55 (br. s., 1H), 6,91-7,10 (br. s., 1H), 5,94 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (ddd, $J=12,8$, 6,8, 4,8 Hz, 1H). MS наблюд. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 331

Пример 40. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион

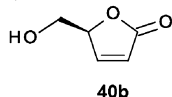


40

Названное соединение получали согласно следующей схеме:



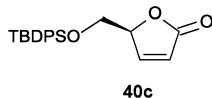
Получение (2S)-2-(гидроксиметил)-2Н-фуран-5-она



40b

К раствору этил-(Z)-3-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]проп-2-эноата (CAS № 91926-90-8, кат. № PB1131897, коммерчески доступен от Pharma Block (Nanjing) R&D Co., Ltd, 4,0 г, 20,0 ммоль) в метаноле добавляли каталитическое количество концентрированной серной кислоты (25 мкл 10% концентрированной серной кислоты в метаноле). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-10% метанола в ДХМ), получая 2,25 г (2S)-2-(гидроксиметил)-2Н-фуран-5-она (соединение 40b) в виде вязкого масла.

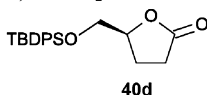
Получение (2S)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2Н-фуран-5-она



40c

К раствору 2,25 г (2S)-2-(гидроксиметил)-2Н-фуран-5-она (соединение 40b, 2,11 г, 16,0 ммоль) и имидазола (1,63 г, 24,0 ммоль) в ДХМ по каплям добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (5,2 мл, 20,0 ммоль). Полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором. Водный слой экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, промывали 1н. соляной кислотой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 4,6 г (2S)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2Н-фуран-5-она (соединение 40c) в виде белого твердого вещества. MS наблюд. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 353.

Получение (5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-2-она

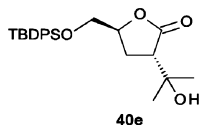


40d

Раствор (2S)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2Н-фуран-5-она (соединение 40c, 2,8 г, 8,0 ммоль) в EtOAc (40 мл) встряхивали с 10% палладием на углеороде (280 мг) в атмосфере водорода в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая 2,7 г (5S)-5-

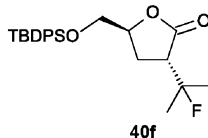
[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-2-она (соединение 40d) в виде вязкого масла. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Получение (3S,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-она



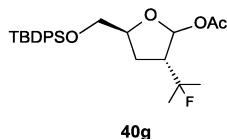
К охлажденному раствору (5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]тетрагидрофуран-2-она (соединение 40d, 5,00 г, 14,0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (28 мл) добавляли раствор лития бис(триметилсилил)азанида (1,3 М в ТГФ, 11,8 мл, 15,4 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере аргона. После добавления смесь встряхивали при -78°C в течение 1 ч. Затем к смеси по каплям добавляли дистиллированный ацетон (1,23 мл, 15,4 ммоль) и полученную смесь встряхивали при -78°C в течение еще 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) три раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 5,7 г (3S,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)тетрагидрофуран-2-она (соединение 40e) в виде светло-желтого масла. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 430. (Синтез см. в: Tetrahedron 1997,53, 6281-6294).

Получение (3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метилэтил)тетрагидрофуран-2-она



К раствору диэтиламиносеры трифторида (414 мкл, 3,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор (3S,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)тетрагидрофуран-2-она (соединение 40e, 1,03 г, 2,5 ммоль) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь согревали до комнатной температуры и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали in vacuo и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-20% EtOAc в петролейном эфире), получая 820 мг (3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метилэтил)тетрагидрофуран-2-она (соединение 40f) в виде вязкого масла. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415.

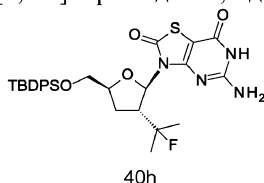
Получение [(3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-ил]ацетата



К охлажденному раствору (3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-она (соединение 40f, 820 мг, 1,92 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) при -78°C по каплям добавляли диизобутиллалюминия гидрид (1,0 М в толуоле, 6,0 мл, 6,0 ммоль). Полученную смесь встряхивали при -78°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли пиридин (790 мг, 10 ммоль), ангидрид уксусной кислоты (0,93 мл, 10,0 ммоль) и DMAP (732 мг, 6,0 ммоль). Реакционную смесь медленно доводили до -20°C и встряхивали при -20°C в течение нескольких часов до завершения реакции.

Полученную смесь гасили насыщенным соевым раствором и три раза экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-20% EtOAc в петролейном эфире), получая 360 мг [(3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-ил]ацетата (соединение 40g) в виде вязкого масла. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 459.

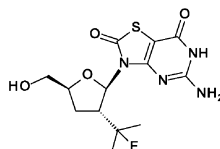
Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона



Смесь 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (162 мг, 0,87 ммоль) и бис(триме-

тилсилил)ацетамида (527 мг, 2,61 ммоль) нагревали в условиях перемешивания при 75°C в атмосфере аргона до тех пор, пока смесь не становилась прозрачной. Смесь охлаждали до комнатной температуры. В предыдущую реакционную смесь вводили [(3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-ил]ацетат (соединение 40д, 280 мг, 1,02 ммоль) и триметилсилил-трифторметансульфонат (290 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь нагревали при 75°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Затем полученную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления растворителя и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-5% метанола в ДХМ), получая 225 мг 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-диона (соединение 40h) в виде коричневого твердого вещества. MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 583.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-диона

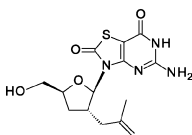


40

Смесь 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-(1-фтор-1-метилэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-диона (соединение 40h, 66 мг, 0,12 ммоль) и NH₄F (133 мг, 3,6 ммоль) в метаноле нагревали в условиях обратного холодильника в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 10 мг 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метил-этил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-диона (пример 40) в виде белого твердого вещества.

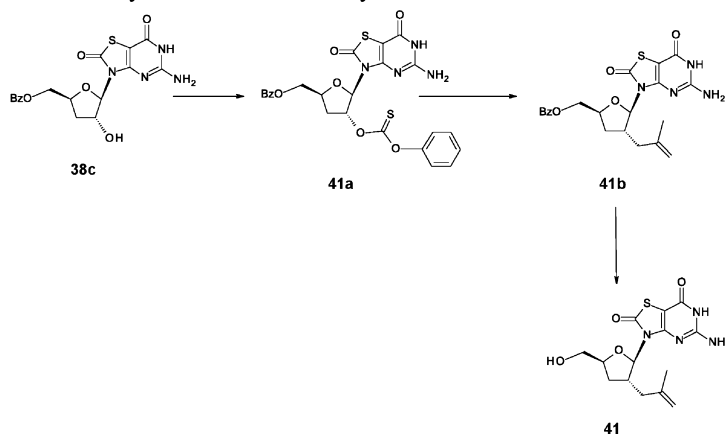
Пример 40: ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ppm: 11,27-11,40 (br. s., 1H), 6,90-7,08 (br. s., 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,19-1,42 (m, 6H). MS наблюд. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Пример 41. 5-Амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2,7-дион

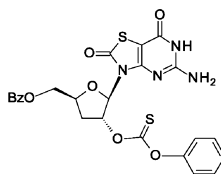


41

Названное соединение получали согласно следующей схеме.



Получение [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-феноксикарбонил-окситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата

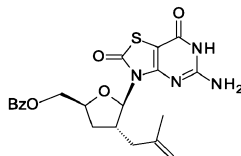


41a

Смесь [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 38с, 2,08 г, 5,0 ммоль), О-фенилхлорметантиоата (0,80 мл) и DMAP (1,22 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) встряхивали при комнатной температуре в течение ночи.

Полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 2,20 г [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-феноксикарботиоилокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 41a) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS наблюд. (ESI^+) [(M-H) $^-$]: 539.

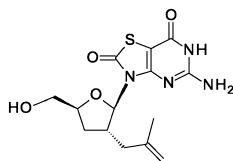
Получение [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата



41b

Смесь [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-феноксикарботиоилокситетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 41 а, 324 мг, 0,60 ммоль), 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (50 мг, 0,30 ммоль) и трибутил(2-метилаллил)станнана (0,70 мл, 3,0 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) дегазировали с помощью аргона и затем нагревали в условиях перемешивания при 80°C в течение 4 ч. Полученную смесь встряхивали с насыщенным водным раствором NH_4F при комнатной температуре в течение 2 ч и затем дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 190 мг [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 41b) в виде коричневого твердого вещества. MS наблюд. (ESI^+) [(M-H) $^+$]: 441.

Получение 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона

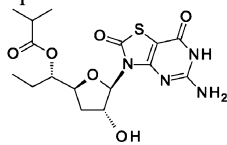


41

Раствор [(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]метилбензоата (соединение 41b, 180 мг, 0,41 ммоль) в метаноле встряхивали с K_2CO_3 (150 мг, 1,09 ммоль) при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасили добавлением уксусной кислоты и полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 41 мг 3-[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (пример 41) в виде белого порошка.

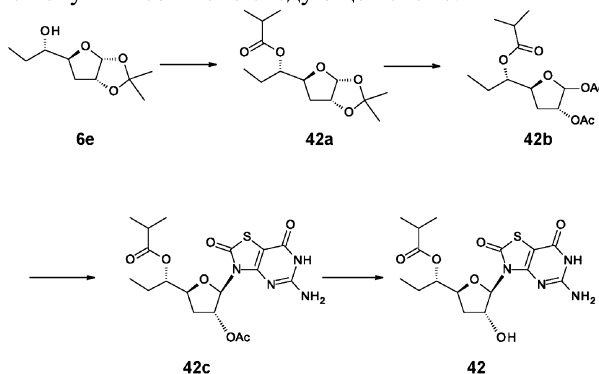
Пример 41: ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ ppm: 11,03-11,29 (m, 1H), 6,76-7,04 (m, 1H), 5,68 (d, $J=6,02$ Hz, 1H), 4,62-4,70 (m, 3H), 3,96-4,10 (m, 1H), 3,47 (t, $J=5,27$ Hz, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,13 (d, $J=7,53$ Hz, 2H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,62 (s, 3H). MS наблюд. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 339.

Пример 42. [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-Амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат

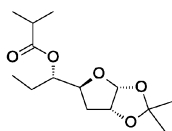


42

Названное соединение получали согласно следующей схеме.



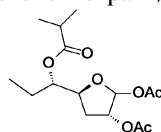
Получение [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]-2-метилпропаноата



42a

К охлажденному раствору (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропан-1-ола (соединение 6e, 505,6 мг, 2,5 ммоль) в пиридине по каплям добавляли изобутирилхлорид (0,39 мл, 3,72 ммоль) в условиях охлаждения на ледяной бане. После добавления смесь согревали до комнатной температуры и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разводили с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая 470 мг [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]-2-метилпропаноата (соединение 42a).

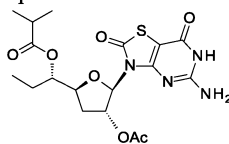
Получение [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата



42b

К встряхиваемому раствору [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил]пропил]-2-метилпропаноата (соединение 42a, 470 мг, 1,73 ммоль), ангидрида уксусной кислоты (0,81 мл, 8,64 ммоль) и уксусной кислоты (0,51 мл, 8,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (18,4 мкл, 0,17 ммоль). Полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-20% EtOAc в петролейном эфире), получая 105 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата (соединение 42b).

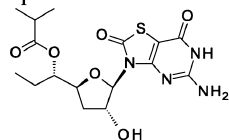
Получение [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата



42c

К суспензии 5-амино-3,6-дигидротиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-диона (63 мг, 0,34 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли BSA (252 мкл, 1,02 ммоль). Затем полученную реакционную смесь встряхивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 0,5 часа, формируя прозрачный раствор. После охлаждения раствора до комнатной температуры последовательно добавляли [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-диацетокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат (соединение 42b, 105 мг, 0,34 ммоль) и TMSOTf (113 мкл, 0,51 ммоль). После нагревания в условиях перемешивания при 70°C в течение 14 ч полученную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления растворителя и осадок очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 0-5% метанола в ДХМ), получая 75 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата (соединение 42c) в виде светло-желтого твердого вещества.

Получение [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата



42

Смесь [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-ацетокси-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)тетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата (соединение 42c, 70 мг, 0,16 ммоль) и K_2CO_3 (13,2 мг, 0,096 ммоль) в метаноле (0,5 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили добавлением уксусной кислоты (1 капля). Полученную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления растворителей и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая 18,2 мг [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6H-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата.

гидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноата (пример 42) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Пример 42: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm: 5,89-5,95 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 1H), 1,15 (dd, $J=4,02, 7,03$ Hz, 6H), 0,88-0,95 (m, 3H). MS наблюд. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 399.

Пример 43. Анализ клеток HEK293-Blue-hTLR-7.

Стабильная линия клеток HEK293-Blue-hTLR-7 была приобретена у InvivoGen (кат. № Hkb-hltr7, Сан-Диего, Калифорния, США). Эти клетки были разработаны для изучения стимуляции TLR7 человека путем мониторинга активации NF- κ B. Репортерный ген SEAP (секретированной эмбриональной щелочной фосфатазы) помещали под контроль минимального промотора ИФН- β , слитого с пятью сайтами связывания NF- κ B и AP-1. SEAP индуцировали активированием NF- κ B и AP-1 посредством стимуляции клеток hEK-Blue hTLR7 лигандами TLR7. Таким образом, экспрессию репортера регулировали промотором NF- κ B при стимуляции человеческого TLR7 в течение 20 ч. Активность репортера SEAP в супернатанте клеточной культуры определяли с помощью набора QUANTI-Blue™ (кат. № rep-qb1, Invivogen, Сан-Диего, Калифорния, США) при длине волны 640 нм в среде для обнаружения, которая становится фиолетовой или синей в присутствии щелочной фосфатазы.

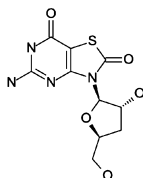
Клетки HEK293-Blue-hTLR7 инкубировали при плотности 250000-450000 клеток/мл в объеме 180 мкл в 96-луночном планшете в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM), содержащей 4,5 г/л глюкозы, 50 Ед/мл пенициллина, 50 мг/мл стрептомицина, 100 мг/мл нормоцина, 2 мМ L-глутамина, 10% (об./об.) инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки в течение 24 ч. Затем клетки HEK293-Blue-hTLR-7 инкубировали с добавлением 20 мкл анализируемого соединения в серийном разведении в присутствии ДМСО в конечной концентрации 1% и проводили инкубацию при 37°C в CO_2 -инкубаторе в течение 20 часов. Затем 20 мкл супернатанта из каждой лунки инкубировали с 180 мкл раствора субстрата Quanti-blue при 37°C в течение 2 ч и считывали оптическую плотность при 620-655 нм с помощью спектрофотометра. Путь передачи сигналов, который активирует TLR7, приводит к последующей активации NF- κ B, и поэтому аналогичный репортерный анализ также широко используется для оценки агонистов TLR7 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329.sci; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196-200 (2002)).

Агонистическая активность TLR7 в анализе HEK293-hTLR-7 соединений данного изобретения приведена в таблице 1. Эти примеры анализировали в указанном выше анализе и обнаружили, что EC_{50} составляет от примерно 10 мкМ до примерно 90 мкМ.

Таблица 1. Активность соединений в анализе HEK293-hTLR-7

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

Референсное соединение, описанное в патенте WO 2006066080(A1) как соединение 122 (в данном документе названо ANA-122), также было проанализировано на агонистическую активность TLR7 в описанном выше анализе HEK293-hTLR-7, и было обнаружено, что EC_{50} ANA-122 составляет 446 мкМ.



(ANA-122)

Пример 44. Метаболизм пролекарств: формула (II) или формула (IIa).

Было проведено исследование для оценки метаболического превращения пролекарств, формулы (II) или формулы (IIa), в соединения формулы (I) или формулы (Ia) согласно данному изобретению. Пролекарства, формулы (II) или формулы (IIa), могут быть метаболизированы в активное соединение формулы (I) или формулы (Ia) и в другие соединения согласно данному изобретению в организме, если они выступают в качестве пролекарств. Гепатоциты часто используются для оценки степени метаболического превращения пролекарств в организме животного или человека.

Было проведено исследование для оценки метаболической конверсии пролекарств, пример 2-А, пример 3-А, пример 4-А, пример 16-А и пример 17-А, в соответствующие активные формы, пример 1-А и пример 14-А, в присутствии гепатоцитов человека. В данном исследовании изучали формирование активных форм, пример 1-А и пример 14-А. Для сравнения также оценивали метаболическое превращение фамцикловира в пенцикловир.

Суспензия гепатоцитов.

Среда для посева криоконсервированных гепатоцитов (кат. № PY-HMD-01) была приобретена у Научно-исследовательского института заболеваний печени RILD (Шанхай) Co. Ltd. Криоконсервированные человеческие гепатоциты (кат. № X008005, лот № VRR) были приобретены у Vitro Technologies (Балтимор, Мэриленд, США).

Стоковую суспензию гепатоцитов получали из криоконсервированных гепатоцитов в среде для посева с концентрацией $1,8 \times 10^6$ клеток/мл.

Рабочие растворы соединений.

Соединения растворяли в ДМСО, получая 50 мМ стоковые растворы. 10 мкл стокового раствора разводили до 5 мл средой для посева, получая 100 мкМ рабочий раствор.

Инкубации.

Реакционные суспензии готовили в 24-луночной планшете для клеточных культур путем смешивания 200 мкл суспензии гепатоцитов (обезьяны или человека) и 200 мкл рабочего раствора. Конечная инкубация содержала $0,9 \times 10^6$ клеток/мл и 50 мкМ соединения. Указанные выше смеси инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ со скоростью встряхивания 150 об/мин.

Подготовка образцов для анализа.

После 180-минутной инкубации 200 мкл инкубационной смеси переносили в 1,5 мл пробирку и гасили 400 мкл стоп-раствора (ледяной ацетонитрил с 0,2 мкМ толбуамидом в качестве внутреннего стандарта). Образцы центрифугировали со скоростью 12000 об/мин в течение 10 минут, и полученные супернатанты подвергали LC-MS/MS-анализу.

Калибровочные кривые получали следующим образом. К 200 мкл клеточной суспензии (плотность клеток 1,8 млн клеток/мл) добавляли 198 мкл среды для посева гепатоцитов и 2 мкл соответствующей концентрации соединения в ДМСО. Образцы тщательно перемешивали и 200 мкл смеси переносили к 400 мкл стоп-раствора (см. выше). Стандартный диапазон кривой составляет от 1 мкМ до 25 мкМ.

Биоанализ.

Соединения количественно оценивали на приборе API5500 LC-MS/MS в режиме ESI-Positive MRM. Результаты превращения пролекарств и образования метаболитов суммированы в табл. 2.

Таблица 2. Концентрация метаболитов, образовавшихся в гепатоцитах человека после 3-часовой инкубации с 50 мкМ пролекарствами

Пример №	Метаболизированный продукт	Концентрация продукта в гепатоцитах человека (мкМ)
2-А	1-А	8,7
3-А	1-А	19,3
4-А	1-А	10,3
16-А	14-А	7,3
17-А	14-А	7,3
Фамцикловир	Пенцикловир	23,5

В гепатоцитах человека соединения примера 2-А, примера 3-А, примера 4-А, примера 16-А и примера 17-А, а также фамцикловир метаболизировались с образованием соответствующих активных метаболитов примера 1-А, примера 14-А и пенцикловира, соответственно.

Пример 45. Агонист TLR7 примера 1-А активирует мышинный TLR7.

Активность агониста TLR7 примера 1-А, активирующего мышинный TLR7, оценивали с помощью стабильной клеточной линии HEK293-Blue-mTLR7, доступной от InvivoGen (кат. № hkb-mtlr7, Сан-Диего, Калифорния, США). Подобно HEK293-Blue-hTLR7, как описано в примере 43, HEK293-Blue-mTLR7 предназначен для изучения стимуляции мышинного TLR7 путем мониторинга активации NF-κB. Репортерный ген SEAP помещали под контроль минимального промотора ИФН-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Экспрессию SEAP индуцировали активацией NF-κB и AP-1 посредством стимуляции мышинного TLR7 лигандами TLR7. Экспрессию SEAP в супернатанте клеточной культуры определяли с помощью набора QUANTI-Blue™ (кат. № rep-qbl, Invivogen, Сан-Диего, Калифорния, США) в среде для обнаружения, которая становится фиолетовой или синей в присутствии щелочной фосфатазы, при длине волны 655 нм.

Клетки HEK293-Blue-mTLR7 инкубировали при плотности 250000-450000 клеток/мл в объеме 180 мкл в 96-луночном планшете в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM), содержащей 4,5 г/л глюкозы, 50 Ед/мл пенициллина, 50 мг/мл стрептомицина, 100 мг/мл нормоцина, 2 мМ L-глутамин, 10% (об./об.) инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки в течение 24 часов. Затем клетки HEK293 инкубировали с добавлением 20 мкл анализируемого соединения в серийном разведении в присутствии ДМСО в конечной концентрации 1% и проводили инкубацию при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 20 ч. Затем 20 мкл супернатанта из каждой лунки инкубировали с 180 мкл раствора субстрата Quanti-blue при 37°C в течение 2 ч и измеряли абсорбцию при 655 нм с помощью спектрофотометра.

Как показано на фиг. 1, соединение примера 1-А активирует мышинный TLR7 дозозависимым образом, при этом EC₅₀ составляет 71,8 мкМ.

Пример 46. Агонист TLR7 примера 1-А индуцирует противовирусные цитокины в мононуклеарных клетках периферической крови мыши (PBMC) *in vitro*.

Чтобы продемонстрировать активацию TLR7 на лейкоцитах под влиянием соединения согласно данному изобретению, мышинные PBMC (доступные от ALLCells, LLC) подвергали стимуляции соединением примера 1-А. 70 миллионов мышинных PBMC (линии C57bl/6) высевали в каждую лунку 24-луночного планшета в концентрации 2×10⁶/мл в 1,5 мл среды RPMI-1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. Высеванные PBMC инкубировали с соединением примера 1-А в диапазоне концентраций от 2 до 10 мкМ в течение 24 ч. 50 мкл клеточной культуральной среды собирали и анализировали с помощью набора 3plex Procarta multiplex (ebioscience EPX360-26092-901, eBioscience), который измерял уровни 15 анализируемых цитокинов в соответствии с инструкцией производителя.

Как показано на фиг. 2, были обнаружены высокие уровни ИФН-α, ИФН-γ индуцируемый протеин (IP10), фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) и ИЛ-6, индуцированные соединением примера 1-А дозозависимым образом. Повышенные уровни этих цитокинов в стимулированных PBMC показывают, что агонист TLR7 примера 1-А индуцирует иммунную активацию и обладает потенциалом для лечения инфекционных заболеваний.

Пример 47.

Соединение примера 4-А уменьшает ДНК HBV и HBsAg в модели AAV-HBV. Соединение примера 4-А оценивали на предмет его противовирусной эффективности *in vivo* с использованием мышинной модели AAV-HBV. Эта мышинная модель для HBV-инфекции была получена путем введения мышам C57BL/6 рекомбинантного аденоассоциированного вируса (AAV), несущего реплицируемый геном HBV (вируса гепатита В) (AAV-HBV). Через 2-3 недели после инфицирования в сыворотке инфицированных мышей выявлялись высокие уровни вирусных маркеров HBV, таких как геномная ДНК HBV и HBsAg (поверхностный антиген HBV). При стойкой виремии HBV и полностью компетентной иммунной системе модель AAV-HBV подходит для исследования эффективности *in vivo* соединения примера 4-А.

Было проведено два независимых исследования *in vivo* для оценки противовирусной активности соединения примера 4-А в дозе 100 мг/кг и 300 мг/кг, соответственно. Для каждого исследования десять лабораторных мышей C57BL/6 в возрасте 4-5 недель, свободных от специфических патогенов, получали из Шанхайского центра лабораторных животных Академии Наук Китая (SLAC) и размещали в отделении для животных в индивидуально вентилируемых клетках при контролируемой температуре и в соответствии с руководствами по уходу за животными. Сток вируса AAV-HBV был приобретен у Пекинского института молекулярной медицины Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute (Пекин, Китай). Мышам C57BL/6 вводили 200 мкл рекомбинантного вируса в солевом буфере путем инъекции в хвостовую вену. На день 14 после инъекции у мышей отбирали кровь для контроля уровней HBsAg, HBeAg и геномной ДНК HBV в сыворотке и случайным образом группировали на основе уровней этих биомаркеров HBV. Затем сгруппированным мышам вводили соединения согласно схеме исследования, как показано в табл. 3.

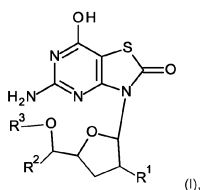
Таблица 3. Исследование in vivo на мышинной модели AAV-HBV

Исследование №	Группа №	Мышь №	Лечение		
			Соединение	Доза (мг/кг)	Доставка препарата
1	1	5	Носитель	0	перорально, QOD, 42D
	2	5	Пример 4-А	100	
2	3	5	Носитель	0	
	4	5	Пример 4-А	300	

Мышам в группах 1 и 3 вводили плацебо (2% Klucel LF, 0,1% полисорбат 80 и 0,1% парабены в воде); мышам в группах 2 и 4 перорально вводили соединения примера 4-А в дозе 100 и 300 мг/кг, соответственно, через день (QOD). Всем мышам вводили соединения в общей сложности в течение 6 недель. Образцы сыворотки собирали два раза в неделю, чтобы контролировать уровни биомаркеров HBV. Сывороточный HBsAg измеряли с помощью наборов CLIA (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Чжэнчжоу, Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Нижний предел количественного определения (LLQ) для HBsAg составлял 0,1 нг/мл. Разведение сыворотки в 500 раз (для HBsAg) использовали для получения значений в линейном диапазоне стандартной кривой. ДНК сывороточного HBV выделяли с помощью набора MagNA Pure 96 DNA и Viral NA Small Volume Kit (Roche) в соответствии с инструкциями производителя. Образцы ДНК анализировали с помощью количественной ПЦР в реальном времени (qPCR) с использованием специфичного для HBV праймера и набора зондов для специфической амплификации и обнаружения области генома HBV длиной 128 bp от нуклеотида 2969 до нуклеотида 3096. LLQ для ДНК HBV составлял 20 копий/мкл. Как показано на фиг. 3, после 6-недельного введения соединения примера 4-А в дозе 100 мг/кг индуцировало более чем 2-log-снижение ДНК HBV и 1,5-log-снижение HBsAg. При более высокой дозе 300 мг/кг соединение примера 4-А вызывало более чем 3-log-уменьшение ДНК HBV и 2,7-log-уменьшение HBsAg в конце введения. Результаты этого исследования ясно демонстрируют противовирусную эффективность соединения примера 4-А in vivo и подчеркивают возможность использования соединений данного изобретения для разработки новой терапии инфекционных заболеваний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой гидроксиль, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилкарбонил-О-, C₁₋₆алкил-S-, азио или C₂₋₆алкенил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил, C₂₋₆алкенил, бензил и тиофенил;

R³ представляет собой водород или C₁₋₆алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

2. Соединение по п.1, где

R¹ представляет собой гидроксиль, метил, пропил, ацетилокси, метилсульфанил, азио или аллил;

R² представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, циклопентил, винил, аллил, бензил, этинил, 1-пропинил, метоксиметил или тиофенил;

R³ представляет собой водород, ацетил или изобутирил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

3. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой гидроксиль, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-S-, азио или C₂₋₆алкенил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R¹ представляет собой гидроксиль, метил, н-пропил, метилсульфанил, азио или аллил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил или C₂₋₆алкенил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R² представляет собой метил, этил, н-пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R³ представляет собой водород или изобутирил.

8. Соединение по п.1, где

R¹ представляет собой гидроксиль, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-S-, азио или C₂₋₆алкенил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкинил или C₂₋₆алкенил;

R³ представляет собой водород или C₁₋₆алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где

R¹ представляет собой гидрокси, метил, пропил, метилсульфанил, азидо или аллил;

R² представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил;

R³ представляет собой водород или изобутирил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

10. Соединение, выбранное среди следующих:

- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- [(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат;
- [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]ацетат;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксибут-3-енил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипентил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксибутил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопентил(гидрокси)метил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-фенил-этил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-3-метил-бутил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[циклопропил(гидрокси)метил]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- [[2-(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]циклопропилметил]ацетат;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипроп-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксибут-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-[гидрокси(2-тиенил)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксиаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-((S)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7(3Н,6Н)-дион;
- 3-[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-пропилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гидроксипропил]-3-пропилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксибут-2-инил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-циклопропил(гидрокси)метил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксиэтил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;
- 5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-ил-тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-

тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]метансульфонамид;

N-[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-морфолинотетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(1-пиперидил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(диметиламино)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

(2R,3S,5S)-2-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-(2-метилаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион и

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат;

или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров.

11. Соединение, выбранное среди следующих:

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-пропилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипроп-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксипроп-2-инил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-гидроксипропил)-3-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-азидо-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидрокси-5-(1-гидроксиаллил)тетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

3-[(2R,3R,5S)-3-аллил-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-амино-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-пропилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-гидроксипропил]-3-пропилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-гидроксипропил]-3-метилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

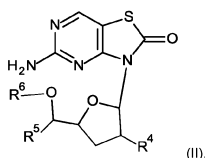
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-пирролидин-1-илтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион;

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-(гидроксиметил)-3-метилсульфанилтетрагидрофуран-2-ил]-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-2,7-дион и

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2,7-диоксо-6Н-тиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропил]-2-метилпропаноат;

или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров.

12. Соединение формулы (II)



где R^4 представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-S-, азидо или C_{2-6} алкенил;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкинил или C_{2-6} алкенил;

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

13. Соединение по п.12, где

R^4 представляет собой гидроксигруппу, метил, пропил, метилсульфанил, азидо или аллил;

R^5 представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, винил, этинил или 1-пропинил;

R^6 представляет собой водород или изобутирил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

14. Соединение по п.12, где

R^4 представляет собой гидроксигруппу;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкилкарбонил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

15. Соединение по п.12, где

R^4 представляет собой гидроксигруппу;

R^5 представляет собой этил или циклопропил;

R^6 представляет собой водород или ацетил;

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер или диастереомер.

16. Соединение, выбранное среди следующих:

5-амино-3-[(2R,3R,5S)-3-гидроксигруппы-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-он;

[(2R,3R,5S)-2-(5-амино-2-оксотиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-5-(1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3-ил]ацетат;

1-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2-оксотиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]пропилацетат;

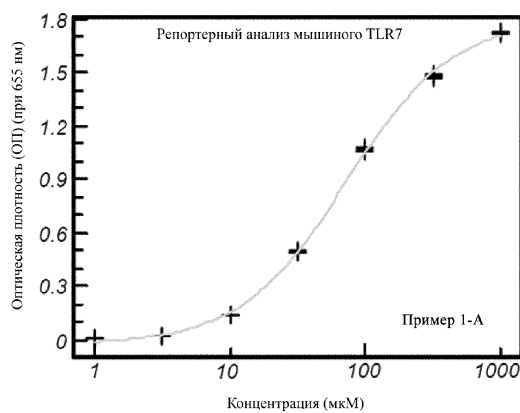
[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-амино-2-оксотиазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]циклопропилметил]ацетат и

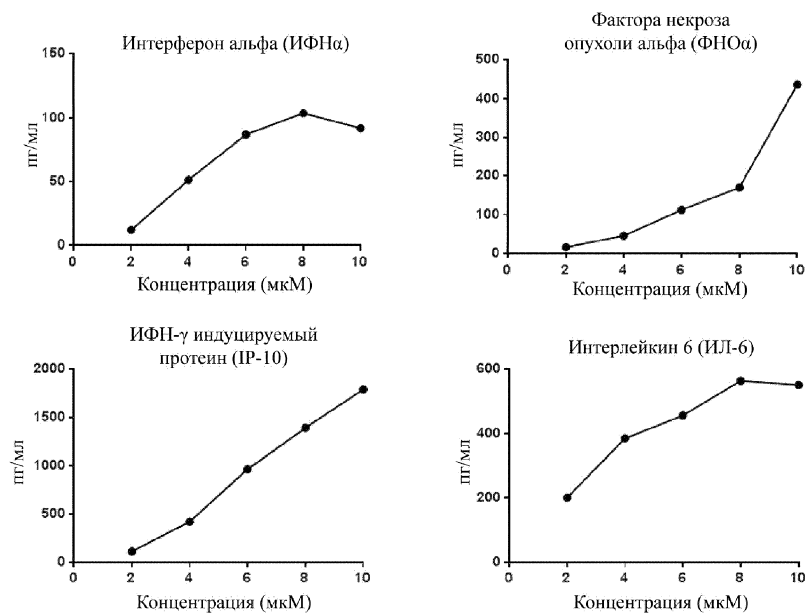
5-амино-3-[(2R,3R,5S)-5-[(циклопропил(гидроксигруппы)метил)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-он;

или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров.

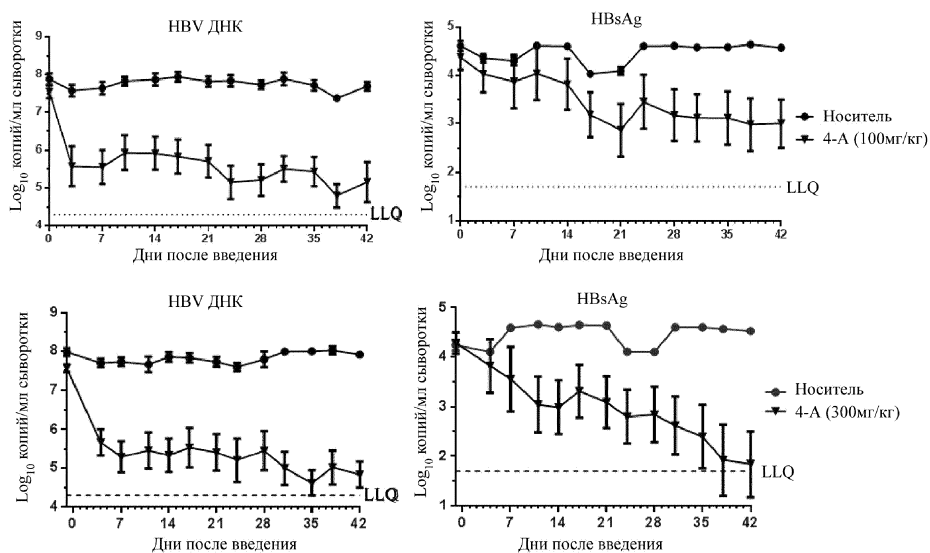
17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров или диастереомеров по любому из пп.1-16 в качестве терапевтически активного вещества, обладающего агонистической активностью в отношении Toll-подобного рецептора TLR7.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-16 и терапевтически инертный носитель.





Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2