

Цей винахід стосується нових сполук, способу їх одержання, їх використання та фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки. Нові сполуки є корисними для терапії, і зокрема, для запобігання агрегації тромбоцитів.

Ряд взаємопов'язаних процесів призводить до агрегації тромбоцитів. Яким би не був початковий стимул, кінцевим загальним результатом є перехресне зшивання тромбоцитів шляхом зв'язування фібриногену із зв'язувальним сайтом мембрани - глікопротеїном IIb/IIIa GPIIb/IIIa). Високу антитромбоцитну ефективність антитіл або антагоністів GPIIb/IIIa можна пояснити їх впливом на кінцевий загальний результат. Однак, ця ефективність також може пояснити проблеми кровотечі, які спостерігалися при використанні агента цього класу.

Тромбін може здійснювати агрегацію тромбоцитів значною мірою незалежно від інших процесів, але істотні кількості тромбіну навряд чи повинні бути присутніми без попередньої активації тромбоцитів іншими механізмами. Інгібітори тромбіну, такі як гірудин, є високоефективними антитромботичними засобами, але знов-таки можуть призводити до надлишкової кровотечі, оскільки вони діють як антитромбоцити, так само як і антикоагулянти. (Investigators TIMI 9a (1994), Circulation 90, pp. 1624-1630; The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators (GUSTO) Circulation 90, pp. 1631-1637; Neuhaus, et al. (1994) Circulation 90, pp. 1638-1642).

Аспірін, який, як відомо, справляє сприятливий вплив на агрегацію тромбоцитів (дивись, наприклад, Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), Br. Med. J. 308, pp. 81-106; Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), Br. Med. J. 308, pp. 159-168), не впливає на агрегацію, створювану іншими джерелами АДФ, такими як пошкоджені клітини або АДФ, що виділяється в умовах турбулентного потоку крові. Кардинальна роль АДФ підтверджується тим фактом, що інші засоби, такі як адреналін та 5-гідрокситриптамін (5-HT, серотонін), здійснюють агрегацію лише у присутності АДФ.

У цьому винаході виходили з того, що антагоніст дії АДФ на його рецептор мембрани тромбоцита, P<sub>2T</sub>-пуриноцетптор, буде забезпечувати більш ефективний антитромботичний засіб, ніж аспірін, але за менш сильної дії на кровотечу, ніж у антагоністів рецептора фібриногену.

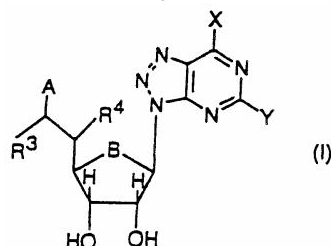
В патенті США 4 543 255 розкрито карбоциклічні аналоги 2-аміно-6-заміщених-пурин-2'-дезоксирибозуриданозидів та 2-аміно-6-заміщених-8-азапурин-2'-дезоксирибозуриданозидів. Сполуки, що їх описано в цьому патенті, показано, як такі, що справляють інгібуючий вплив проти вірусу герпеса.

В патенті WO 90/06671 розкрито використання карбоциклічних аналогів різних нуклеозидів для лікування захворювань, викликаних вірусом Гепатиту В.

Завданням, що лежить в основі цього винаходу, є пошук нових сполук, що мають покращену антагоністичну активність щодо P<sub>2T</sub>-рецептора та значні переваги порівняно з відомими антитромботичними засобами, такі як покращена ефективність, зменшені побічні ефекти, відсутність токсичності та краща селективність до P<sub>2T</sub>-рецептора.

Назване вище завдання вирішено шляхом одержання нових сполук, які є 5,7-дизаміщеними 1,2,3-триазоло[4,5-d]-піримідин-3-іл похідними, що їх описано далі.

Нові сполуки цього винаходу описано загальною формулою (I)



у якій

В являє собою O або CH<sub>2</sub>;

Х являє собою NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, SR<sup>1</sup> та C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл;

У являє собою SR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> та C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл;

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> кожен незалежно являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, необов'язково заміщений на або у алкільному ланцюзі одним чи кількома атомами O, S, N або галогену;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> - обидва представляють H або R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> разом утворюють зв'язок;

А являє собою COOH, C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOH, C(O)N[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>COOH]<sub>2</sub>, C(O)NHCH(COOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>COOH або 5-тетразоліл, де p, q та r кожен незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

Термін "алкіл" включає прямий розгалужений та циклічний алкільні ланцюги, а також насичений та ненасичений алкільні ланцюги.

Замісники O, S та N можуть бути замісниками на або в алкільному ланцюзі, що означає C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, в якому один метилен в ланцюзі може бути замінено O, S або NH, та в якому алкільний ланцюг може бути замінено однією чи кількома групами OH, SH, NH<sub>2</sub> або галогеном.

Галоген включає хлор та фтор.

До обсягу винаходу входять також фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I), а також пролікі, такі як ефіри та аміді сполук.

Також до обсягу винаходу входять сполуки формули (I) в таутомерній, енантіомерній та діастереомерній формах.

Більш прийнятними сполуками винаходу є сполуки формули (I), в якій

Х являє собою NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

У являє собою SR<sup>1</sup>;

А являє собою C(O)NHCH(COOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>COOH;

і в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та r визначено вище.

Особливо прийнятними сполуками винаходу є сполуки формули (I), в якій

Х являє собою NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, де R<sup>1</sup> являє собою водень та R<sup>2</sup> визначено вище;

У являє собою  $SR^1$ , де  $R^1$  являє собою  $C_1$ - $C_5$ -алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома галогенами; та

А являє собою  $C(O)NHCH(COOH)CH_2COOH$ .

Найбільш прийнятними сполуками винаходу є (E)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибо-гепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота;

[1R-(1α,2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]пропаноіл]-L-аспарагінова кислота;

[1R-(1α(E),2β,3β,4α)]-N-(3-[4-[7-(гексиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота; та

[1R-(1α(E),2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-трифторпропіл)тіо]-7-[2-(метилтіо)-етиламіно]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль.

Нові сполуки цього винаходу є корисними для терапії, зокрема, для запобігання агрегації тромбоцитів. Сполуки цього винаходу, отже, є корисними як антитромботичні засоби і, отже, корисні для лікування або профілактики нестійкої стенокардії, пластичної операції на коронарних судинах та інфаркту міокарда.

Сполуки цього винаходу також є корисними для лікування або профілактики первинних артеріальних тромботичних ускладнень атеросклерозу, таких як тромботичний удар, захворювання периферійних судин, інфаркт міокарда (тобто, без тромболізу).

Подальшими показаннями, коли корисними є сполуки винаходу, є лікування або профілактика артеріальних тромботичних ускладнень, спричинених втручанням в атеросклеротичні захворювання, таким як пластична операція на судинах, ендартеректомія, введення стенту, хірургія трансплантата коронарних та інших судин.

Подальшими показаннями, коли корисними є сполуки винаходу, є лікування або профілактика тромботичних ускладнень при хірургічному або механічному пошкодженнях таких як врятування тканини після травми внаслідок хірургічного втручання або аварії, пластична хірургія, включаючи шматки шкіри, та "відновна" хірургія, така як відновлення грудей.

Сполуки винаходу також корисні для запобігання механічно спричиненій активації тромбоцитів *in vivo*, такий як штучний кровообіг (відвертання мікротромбоемболії), відвертання механічно викликаній активації тромбоцитів *in vitro*, такої як використання сполук для консервації продуктів крові, наприклад, концентратів тромбоцитів, запобігання закупорці шунта, такий як гемодіаліз та плазмаферез, тромбоз, вторинний відносно пошкодження/запалення судин, такий як васкуліт, артеріїт, гломерулонефрит та відторгнення органу-трансплантата.

Подальшими показаннями для використання сполук винаходу, є компонент дифузної тромботичної/тромбоцитної витрати, такий як дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, тромботична пурпура, гемолітичний уремійний синдром, тромботичні ускладнення, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, антифосфоліпідний синдром, тромбоцитопенія, викликана гепарином, та прееклампсія/еклампсія.

Подальшими показаннями для використання сполуки винаходу, є лікування або профілактика тромбозу вен, такого як тромбозілефліт, венооклюзивні захворювання, гематологічні стани, такі як тромбоцитемія та поліцитемія і мігрень.

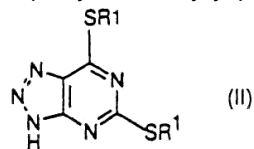
В особливо прийнятному варіанті цього винаходу сполуки використовують для лікування нестійкої стенокардії, пластичної операції на коронарних судинах та для лікування інфаркту міокарда.

В іншому особливо прийнятному варіанті винаходу сполуки цього винаходу є корисними як додаткова терапія при запобіганні коронарному артеріальному тромбозу під час лікування нестійкої стенокардії, при пластичній операції на коронарних судинах та гострому інфаркті міокарда, тобто, перитромболізі. Можна використовувати засоби, що як правило застосовуються як додаткова терапія при лікуванні тромботичних захворювань, наприклад, гепарин та/або аспірин, причому названо лише деякі з них.

Сполуки цього винаходу можна одержати у такі способи.

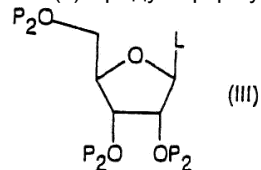
А)

(i) Вихідний матеріал, 4,5-діаміно-2,6-димеркаптопіримідин, алкілюють з подальшим діазотуванням, отримуючи сполуку формули (II)



у якій  $R^1$  визначають як в формулі (I).

(ii) Продукт формули (II) стадії (i) реагує з сполукою формули (III)



у якій  $P_2$  являє собою захисну групу; та L являє собою групу, що відходить;

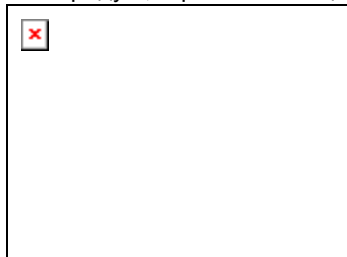
в інертному розчиннику та в присутності основи. Розчинники, що можуть використовуватись, включають ДМФ, а основи, що можуть використовуватись, включають амід натрію. Реакцію проводять при температурах від -20 до 50°C. Більш прийнятно, реакцію проводять при температурі доквілля, розчинником є ацетонітрил та основа являє собою гідрід натрію. Підхожа захисна група включає ацильну групу, таку як бензоіл, а підхожа група, що відходить, включає галоген, такий як бром.

Реагент формули (III), який використовується на цій стадії, одержують шляхом галогенування відповідно захищеної рибози.

Таким чином, групу  $X=NR^1R^2$ , у якій  $R^1$  та  $R^2$  визначено в формулі (I) вище, може бути введено реакцією з сполукою формули  $HNR^1R^2$ , у якій  $R^1$  та  $R^2$  визначено в формулі (I) вище, в інертному розчиннику при температурі від 0 до 150°C. Більш прийнятним розчинником є 1,4-діоксан та температура 100°C.

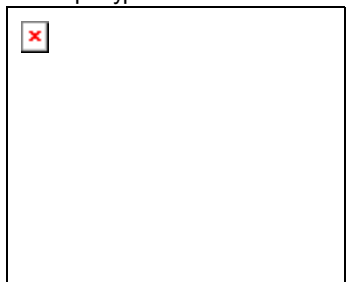
Захисні групи  $P_2$  може бути вилучено шляхом обробки нуклеофілом, наприклад, алкоксидом в спиртовому розчиннику, більш прийнятно метоксидом натрію в метанолі при 60°C.

Продукт, отриманий на цій стадії, являє собою сполуку формули (IV)



у якій  $X$  являє собою  $NR^1R^2$ ;  $Y$  являє собою  $SR^1$ ; і де  $R^1$  та  $R^2$  визначено в формулі (I) вище,

(iii) Продукт формули (IV) стадії (ii) реагує з відповідною карбонільною сполукою або ортоєфіром в інертному розчиннику та в присутності як кислотного каталізатора неорганічної або органічної кислоти при температурі між -15 та 100°C з одержанням сполуки формули (V)

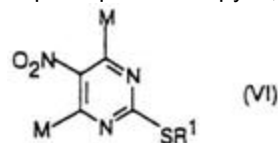


у якій  $X$  являє собою  $NR^1R^2$ ;  $Y$  являє собою  $SR^1$ ;  $B$  являє собою  $O$ , та  $P_1$  являє собою захисну групу, більш прийнятно  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце.

Більш прийнятно  $P_1/P_1$  являє собою етоксиметиліден, що вводиться з використанням триетилортоформіату в 1,4-діоксані при 50°C та в присутності трихлороцтової кислоти.

B)

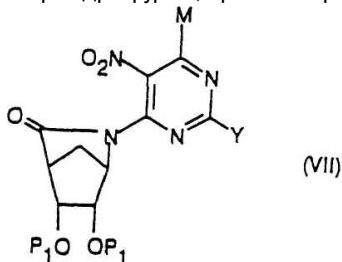
(i) 4,6-дигідрокси-2-меркаптопіримідин алкілюють, потім нітрують, таким чином два спирти перетворюють на групи, що відходять, одержуючи сполуки формули (VI)



у якій  $R^1$  визначено в формулі (I); та  $M$  являє собою групу, що відходить.

Прикладами груп, що відходять, які можуть використовуватись, є галогени.

Сполука формули (VI) реагує з відповідним чином захищеним 5,6-дигідрокси-2-азабіцикло[2,2,1]гептан-3-оном, більш прийнятно [3aS-(2aα,4β,7β,7aβ)]-тетрагідро-2,2-диметил-4,7-метано-1,3-діоксол[4,5-с]піридин-6(3aH)-оном, в присутності основи, такої як бутиллітій, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурах 10-100°C з одержанням сполуки формули (VII)



у якій  $Y$  являє собою  $SR^1$ ;  $R^1$  визначено в формулі (I);  $M$  являє собою групу, що відходить; та  $P_1$  являє собою захисну групу.

Більш прийнятно  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце, таке як ізопропиліден, та більш прийнятно група, що відходить, є хлором.

Більш прийнятно, основою є гідрид натрію, розчинником - ДМФ та реакцію проводять при температурі доквілля.

(ii) Нітрогрупу та лактам в продукті формули (VII) стадії (i) відновлюють з подальшою циклізацією, одержуючи триазол.

Способи відновлення нітрогрупи, що їх можна зазначити, включають гідрування з використанням як каталізаторів перехідних металів, таких як паладій на вугіллі в атмосфері водню при тиску 1-5атм в підходящому розчиннику, наприклад, етанолі. Більш прийнятно використовують залізо в кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота, при температурах між 20 та 150°C, найбільш прийнятно при температурі 100°C.

Способи відновлення, що їх можна назвати, включають використання комплексних гідридів металів, таких як літіялюмінійгідрид в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурах від 0 до

100°C. Більш прийнятно використовують натрійборгидрид в метанолі при температурі 0-30°C.

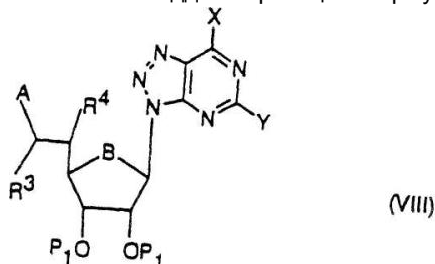
Діаміноспирт, отриманий таким чином, циклізують реакцією діазотування, використовуючи нітрити металів або алкілнітрити в підходящому розчиннику, наприклад, використовують нітрит натрію в розбавленій водній HCl при температурі від -20 до 100°C. Більш прийнятно використовують ізоамілнітрит в ацетонітрилі при 80°C.

Групу  $X=NR^1R^2$  вводять реакцією з сполукою формули  $HNR^1R^2$  в інертному розчиннику при температурі від 0 до 150°C, одержуючи сполуку формули (V), у якій X являє собою  $NR^1R^2$ ; Y являє собою  $SR^1$ ;  $R^1$  та  $R^2$  визначено в формулі (I); B являє собою  $CH_2$ ; та  $P_1$  є захисною групою.

Більш прийнятно як розчинник використовують 1,4-діоксан та реакцію проводять при температурі 100°C. Більш прийнятно  $P_1/P_2$  разом утворюють кільце, причому найбільш прийнятно  $P_1/P_2$  являє собою ізопропіліден.

C)

(i) Продукт стадій A) та B), тобто, сполуку формули (V), отриману в стадії A) та B), відповідно, окиснюють та піддають реакції олефінування, одержуючи сполуку формули (VIII)



у якій B являє собою O або  $CH_2$ , X, Y та  $P_1$  визначено в формулі (V) на стадіях A) та B), відповідно; A являє собою  $COOR^{11}$ , у якій  $R^{11}$  являє собою нижчий (ар)алкіл; та  $R^3$  і  $R^4$  разом утворюють зв'язок.

Способи окиснення, що можна назвати, включають реакцію Сверна (Swern) та використання реагенту Десс Мартіна (Dess Martin) у відповідних розчинниках при температурі між -78 та 120°C. Більш прийнятно використовують окиснення Пфітцнера-Мофатта (Pfitzner-Mofatt) в ДМСО як розчиннику при температурі докільця, а захисні групи  $P_1/P_2$  разом утворюють кільце, найбільш прийнятним є випадок, коли  $P_1/P_2$  являє собою ізопропіліден. Способи олефінування, що їх можна згадати, включають реакцію Петерсона (Peterson) та реакцію Хорнера-Емонса (Horner-Emmons). Більш прийнятно використовують реакцію Витига з ілідом фосфору, таким як (карбоксиметил)ен) трифенілфосфоран, особливо прийнятним є (трет-бутоксикарбонілметил)ен)трифенілфосфоран.

(ii)  $R^{11}$  вилучають деетерифікацією, використовуючи кислотні або лужні умови гідрогенлізу та, нарешті, вилучають захист, одержуючи сполуку формули (I), у якій X являє собою  $NR^1R^2$ ; Y являє собою  $SR^1$ ; B являє собою O або  $CH_2$ ,  $R^1$  та  $R^2$  визначено в формулі (I);  $R^3$  та  $R^4$  разом утворюють зв'язок; та A являє собою  $COOH$ .

Групи  $R^{11}$ , що їх можна згадати, включають метил, етил, ізопропіл, трет-бутил та бензил. Групи  $R^{11}$  може бути вилучено гідролізом в кислотних або основних умовах. Основний гідроліз може бути проведено з використанням гідроксидів металів або гідроксидів четвертинного амонію, таких як гідроксид натрію в розчиннику, такому як водний етанол, при температурі між 10 та 100°C. Більш прийнятно, гідроксид літію в водному тетрагідрофурані при температурі докільця. Кислотний гідроліз може бути проведено з використанням неорганічної кислоти, такої як HCl, або сильної органічної кислоти, такої як трифтороцтова кислота в підходящому розчиннику, наприклад, в водному 1,4-діоксані. Бензильні групи може бути усунуто гідрогенолізом з використанням як каталізаторів перехідних металів, наприклад, паладію на вугіллі, в атмосфері водню при тиску 1-5атм в підходящому розчиннику, такому як оцтова кислота. Більш прийнятно  $R^{11}$  являє собою трет-бутил та гідроліз проводять з використанням трифтороцтової кислоти в дихлорметані.

Захисні групи в випадку ацила та бензила може бути усунуто як описано для  $R^{11}$  вище, сильніні захисні групи може бути усунуто з використанням, наприклад, фториду іону. Нижчі алкільні групи може бути усунуто з використанням, наприклад, трибромиду бора. Метиліден та етоксиметиліден може бути усунуто з використанням, наприклад, неорганічної або органічної кислоти. Всі ці способи може бути проведено при температурі між -80 та 150°C. Більш прийнятно  $R^{11}$  являє собою трет-бутил та  $P_1/P_2$  являє собою ізопропіліден, причому обидві групи вилучають водночас, використовуючи трифтороцтову кислоту в дихлорметане при температурі докільця.

D)

Сполуку формули (I), в якій X являє собою  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1-C_7$ -алкіл; Y являє собою  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$ ,  $C_1-C_7$ -алкіл;  $R^1$  та  $R^2$  визначені в формулі (I); B являє собою O або  $CH_2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  представляють водень або разом утворюють зв'язок; s A являє собою  $COOH$ ; вводять в реакцію з сполукою структури  $NH_2(CH_2)_pCOOR^{11}$ ,  $NH[(CH_2)_qCOOR^{11}]_2$  або  $NH_2CH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$ , де p, q і r дорівнюють 1, 2 чи 3 та  $R^{11}$  являє собою нижчий (ар)алкіл;

з використанням методів, що застосовуються в пептидному синтезі, наприклад, використовуючи агент сполучення. Агенти сполучення, що можуть використовуватись, включають 1,1-карбонілдімідазол та N-етоксикарбоніл-2-етокси-1,2-дигідрохіолін.

На цій стадії одержують сполуку формули (I), у якій X являє собою  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1-C_7$ -алкіл; Y являє собою  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1-C_7$ -алкіл; B являє собою O або  $CH_2$ ;  $R^3$  та  $R^4$  представляють водень або разом утворюють зв'язок; та A являє собою  $C(O)NH(CH_2)_pCOOR^{11}$ ,  $C(O)N[(CH_2)_qCOOR^{11}]_2$  або  $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$ , в яких p, q та r дорівнюють 1, 2 або 3 та  $R^{11}$  являє собою нижчий (ар)алкіл;

Групи  $R^{11}$ , що можуть використовуватись, включають метил, етил, ізопропіл, трет-бутил та бензил. Реакцію сполучення проводять в підходящому розчиннику при температурі між -15 та 120°C. Більш прийнятно використовують дициклогексилкарбодімід або гексафторфосфат бромтриспіролідинофосфонію в N,N-диметилформамиде (ДМФ) при температурі між 0°C та кімнатною температурою.

(ii) Продукт формули (I) стадії (i) деетерифікують, одержуючи сполуку формули (I), у якій

В являє собою О або  $\text{CH}_2$ ; Х являє собою  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{SR}^1$  або  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -алкіл; Y являє собою  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{SR}^1$  або  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -алкіл;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  кожний незалежно являє собою Н або  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -алкіл, необов'язково заміщений на або в алкільному ланцюзі одним чи кількома О, S, N або галогеном;  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  обидва представляють водень або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  утворюють зв'язок; і А являє собою  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_q\text{COOH}]_2$  або  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_r\text{COOH}$ , де p, q та r дорівнюють 1, 2 або 3.

Групи  $\text{R}^{11}$ , що можуть використовуватись, включають метил, етил, ізопропил, трет-бутил та бензил. Групи  $\text{R}^{11}$  можуть бути усунені гідролізом в кислотних або основних умовах. Основний гідроліз може бути проведено з використанням гідроксидів металів або гідроксидів четвертинного амонію, таких як гідроксид натрію в розчиннику, такому як водний етанол, при температурі між 10 та 100°C. Більш прийнятно гідроксид літію в водному тетрагідрофурані при температурі доквілля. Кислотний гідроліз може бути проведено з використанням неорганічної кислоти, такої як HCl, або сильної органічної кислоти, такої як трифтороцтова кислота, в підходящому розчиннику, наприклад, в водному 1,4-діоксані. Бензильні групи може бути усунуто гідрогенолізом з використанням як каталізаторів перехідних металів, наприклад, паладію на вугіллі, в атмосфері водню при тиску 1-5атм в підходящому розчиннику, такому як оцтова кислота. Більш прийнятно  $\text{R}^{11}$  являє собою трет-бутил та гідроліз з використанням трифтороцтової кислоти в дихлорметані.

Е)

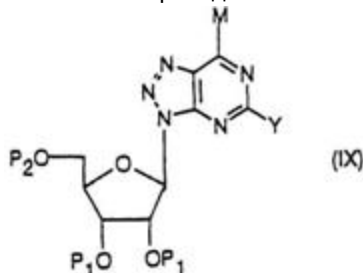
Продукт, отриманий в стадії С (ii) відновлюють, одержуючи сполуку формули (I), де В, Х, Y,  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  визначені на стадії С (ii) вище; А являє собою  $\text{COOH}$ ; та  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  обидва представляють водень.

Способи відновлення, що можуть використовуватись, включають гідрогеноліз з використанням як каталізаторів перехідних металів, наприклад, паладію на вугіллі, в атмосфері водню в підходящому розчиннику, такому як оцтова кислота, при тиску 1-5атм. Більш прийнятно використовують ді-імід, отриманий з підходящого попередника, такого як 2,4,6-триізопропилбензолсульфонілгідрозид, при температурі між 60 та 100°C в розчиннику тетрагідрофурані (ТГФ).

Ф)

(i) Відповідно захищений

5-аміно-1-( $\beta$ -D-рибо-фуранозил)-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, більш прийнятно 5-аміно-1-[2,3-O-(1-метилетиліден)- $\beta$ -D-рибо-фуранозил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, обробляють основою, з подальшою обробкою складним ефіром формули  $\text{R}^1\text{COOR}^5$ , де  $\text{R}^1$  визначено в формулі (I) та  $\text{R}^5$  являє собою нижчий алкіл. Потім проводять захист і одержують сполуку формули (IX)



де Y являє собою  $\text{C}_x\text{-C}_y$ -алкіл;  $\text{P}_1$  являє собою захисну групу та більш прийнятно  $\text{P}_1/\text{P}_1$  разом утворюють кільце;  $\text{P}_2$  являє собою захисну групу; та М являє собою OH.

Захисні групи  $\text{P}_2$ , що можуть використовуватись, включають нижчий алкіл або ацил. Більш прийнятно  $\text{P}_2$  являє собою ацетил, що вводять обробкою ацетилхлоридом та триетиламіном в підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані, при температурі доквілля. Найбільш прийнятно  $\text{P}_1/\text{P}_1$  являє собою ізопропиліден та  $\text{P}_2$  являє собою ацетил.

(ii) Сполуку формули (IX), де М являє собою OH, галогенують та вводять групу  $\text{X}=\text{NR}^1\text{R}^2$  вводять обробкою сполукою формули  $\text{NR}^1\text{R}^2$  в інертному розчиннику при температурі від 0 до 150°C. Потім вилучають захисну групу  $\text{P}_2$  та одержують сполуку формули Y, в якій Х являє собою  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  визначено в формулі (I); Y являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -алкіл; В являє собою О; та  $\text{P}_1$  являє собою захисну групу та більш прийнятно  $\text{P}_1/\text{P}_1$  разом утворюють кільце. Найбільш прийнятно  $\text{P}_1/\text{P}_1$  представляє ізопропиліден.

Галогенуючі реагенти, що можуть використовуватись, включають галогеніди Р (III) або Р (V) або S (II) або S (IV), такі як трихлорид фосфору, при температурі від 0 до 150°C. Реакцію можна проводити в галогенуючому реагенті, що використовується як розчинник або в інертному розчиннику, такому як метиленхлорид. Більш прийнятно тіонілхлорид в ДМФ/хлороформі при кип'ятінні з зворотним холодильником.

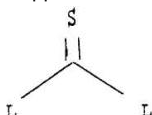
Більш прийнятним розчинником, що використовуються для введення групи  $\text{X}=\text{NR}^1\text{R}^2$  є 1,4-діоксан при температурі 100°C. Захисну групу  $\text{P}_2$  може бути усунено за тих самих умов. Альтернативно її може бути усунено з використанням кислотного або основного гідролізу.

Більш прийнятно застосовують аміак в метанолі при температурі доквілля.

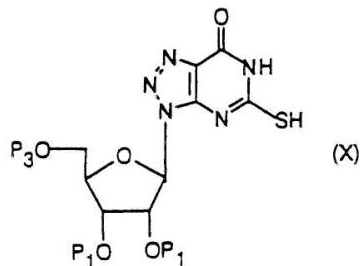
(iii) Продукт формули (V) стадії (ii) вводять в ті самі реакції, що описано в стадії С(i) та (ii), одержуючи сполуку формули (I), у якій Х являє собою  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  визначені в формулі (I); В являє собою О; Y являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -алкіл; А являє собою  $\text{COOH}$ ; та  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  разом утворюють зв'язок.

Г)

(i) Підхожу захисну групу  $\text{P}_3$  вводять в захищений 5-аміно-1-( $\beta$ -D-рибо-фуранозил)-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, більш прийнятно 5-аміно-1-[2,3-O-(1-метилетиліден)- $\beta$ -D-рибо-фуранозил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамід. Отриманий напівпродукт обробляють основою, більш прийнятно гідрідом натрію, з подальшою обробкою реагентом формули



де L являє собою групу, що відходить, більш прийнятно імідазоліл, одержуючи сполуку формули (X)



у якій  $P_1$  являє собою захисну групу, більш прийнятно коли  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце; та  $P_3$  являє собою захисну групу, більш прийнятно силільну групу. Найбільш прийнятним є випадок, коли  $P_1/P_1$  являє собою ізопропиліден та  $P_3$  являє собою трет-бутилдиметилсиліл.

(ii) Продукт формули (X) стадії (i) обробляли основою, такою як бутиллітій, в інертному розчиннику, такому як ТГФ, при температурі між  $-20$  та  $50^\circ\text{C}$ , з наступною обробкою алкілувальним реагентом  $R^1G$ , де G являє собою групу, що відходить, таку як галоген, і де  $R^1$  визначений в формулі (I).

Більш прийнятно як основу використовують гідрид натрію в ДМФ при температурі доквілля, та G являє собою йод.

Потім  $P_3$  вилучають з сполуки, наведеної вище, та заміщують на нову захисну групу  $P_2$ . Більш прийнятно  $P_2$  являє собою ацил.

Більш прийнятно  $P_3$  являє собою силільну групу, що її вилучають обробкою фторидіоном та заміщують на ацил. Найбільш прийнятно  $P_3$  являє собою трет-бутилдиметилсиліл, який вилучають реакцією з фторидом тетра-н-бутиламмонію в ТГФ, з подальшим введенням захисної групи  $P_2$  реакцією з ацетилхлоридом в дихлорметані при температурі доквілля.

В кінці проводять галогенування та одержують сполуки формули (IX), у якій M являє собою групу, що відходить, наприклад, галоген та більш прийнятно, хлор;  $P_1$  являє собою захисну групу, більш прийнятно  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце; та  $P_2$  являє собою захисну групу, більш прийнятно ацетил; і Y являє собою  $SR^1$ .

Галогенувальні реагенти, що можуть використовуватись, включають галогеніди P (III) або P (V) або S (II) або S (IV), такі як трихлорид фосфору, при температурах від  $0$  до  $150^\circ\text{C}$ . Реакцію можна проводити в галогенувальному реагенті, що використовується як розчинника або в інертному розчиннику, такому як метиленхлорид. Більш прийнятно використовують тіонілхлорид в ДМФ/хлороформі при кип'ятінні з зворотним холодильником.

(iii) Продукт стадії (ii) вводили в реакцію з нуклеофільним алкілом, наприклад, реагентом Грин'єра, в інертному розчиннику, такому як ТГФ, при температурі між  $-20$  та  $150^\circ\text{C}$ . Більш прийнятно нуклеофільним алкілом є сполука алкілолова, яка використовується в присутності Pd (II) каталізатора. Потім захисну групу  $P_2$  вилучали та одержували сполуку формули (V), у якій X являє собою  $C_1$ - $C_7$ -алкіл; Y являє собою  $SR^1$ ;  $R^1$  визначений в формулі (I); B являє собою O; та  $P_1$  являє собою захисну групу, більш прийнятно  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце, яке найбільш прийнятно є ізопропиліденом.

Захисну групу  $P_2$  може бути вилучено кислотним або основним гідролізом. Більш прийнятно  $P_2$  являє собою ацетил, який вилучають реакцією з аміаком в метанолі при температурі доквілля.

H)

(i) Сполука формули (I), у якій

X являє собою  $NR^1R^2$ , Y являє собою  $SR^1$ ;  $R^1$  та  $R^2$  визначені в формулі (I); B являє собою O;  $R^3$  та  $R^4$  обидва представляють водень; та A являє собою  $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$ , в якому r дорівнює 1, 2 або 3 та  $R^{11}$  визначено вище;

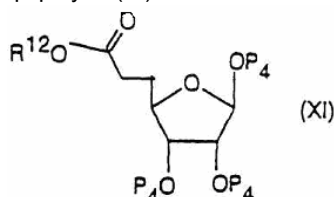
обробляли окислювачем, таким як монопероксифталат магнію, в інертному розчиннику, такому як ТГФ, при температурі між  $-20$  та  $100^\circ\text{C}$ , з наступною обробкою сполукою формули  $HNR^1R^2$  в інертному розчиннику при температурі від  $0$  до  $150^\circ\text{C}$ , одержуючи сполуку формули (I), у якій X являє собою  $NR^1N^2$ ; Y являє собою  $NR^1N^2$ ; B являє собою O;  $R^3$  та  $R^4$  обидва представляють водень; та A являє собою  $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$ , в якому r дорівнює 1, 2 або 3 та  $R^{11}$  визначено на стадії D) вище.

Більш прийнятно як окислювач використовують M-хлорпероксибензойну кислоту в розчиннику етанолі при температурі доквілля, та заміщення проводять в 1,4-діоксані при  $100^\circ\text{C}$ .

I)

Сполуку формули (I), у якій X являє собою  $SR^1$ ; Y являє собою  $SR^1$ , B являє собою O,  $R_7$  та  $R_8$  обидва представляють водень; A являє собою  $COOH$ ;

може бути отримано реакцією сполуки формули (II), у якій  $R^1$  визначено в формулі (I), з сполукою формули (XI)



у якій  $R^{12}$  являє собою нижчий (ар)алкіл та  $P_4$  являє собою захисну групу, таку як ацетил.

Реакцію може бути проведено нагріванням сполук разом в присутності кислоти, такої як трихлороцтова кислота, при пониженому тиску та температурі між  $50$  та  $175^\circ\text{C}$ . Більш прийнятно  $R^{12}$  являє собою етил,  $P_4$  являє собою ацетил та реакцію проводять при  $140^\circ\text{C}$  в присутності п-толуолсульфокислоти в вакуумі водоструминного насосу.

Захисні групи та групу  $R^{12}$  потім може бути усунуто гідролізом в кислотних або основних умовах з

отриманням сполуки формули (I), у якій X являє собою  $SR^1$ ; Y представляє  $SR^1$ ;  $R^1$  визначено в формулі (I); B являє собою O;  $R^3$  та  $R^4$  обидва представляють водень; A являє собою  $COOH$ ;

Прикладами реагентів та умов, що можуть використовуватись для гідролізу є алкоксиди металів в спирті при температурі між 0 та  $100^\circ C$ , або, альтернативно, може бути використана трифтороцтова кислота в дихлорметані. Більш прийнятно використовують  $R^{12}$ -етил та  $P_4$ -ацетил та гідроксид літію в водному тетрагідрофурані при температурі доквілля.

Сполуку формули (XI), що є одним з вихідних матеріалів в цій реакційній стадії, спочатку одержують з етилового ефіру (E)-метил-5,6-дидезокси-2,3-O-(1-метилетиліден)- $\beta$ -D-рибо-гепт-5-енофуранозидуронової кислоти гідролізом водною кислотою, наприклад, водною оцтовою кислотою, та реакцією з ацилувальним реагентом, таким як ацетилхлорид, в присутності основи, наприклад, піридину, та підходячого розчинника, наприклад, метиленхлориду, з подальшим відновленням, наприклад, гідруванням з використанням як каталізаторів перехідних металів, таких як паладій на вугіллі, в атмосфері водню в підходящому розчиннику, наприклад, етанолі при тиску між 1 та 3 атм.

J)

Сполуку формули (I), у якій

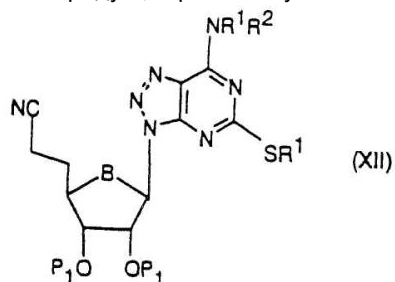
X являє собою  $NR^1R^2$ , Y являє собою  $SR^1$ ;  $R^1$  та  $R^2$  визначено в формулі (I); B являє собою O або  $CH_2$ ;  $R^3$  та  $R^4$  обидва представляють водень; та A являє собою 5-тетразоліл;

одержували таким чином.

Продукт стадії A (iii) або продукт стадії B (ii), наприклад, сполуку формули (V), у якій B являє собою O або  $CH_2$  та X та Y визначені в формулі (V) вище і  $P_1$  являє собою захисну групу, більш прийнятно  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце, окиснювали з наступною реакцією олефінування та з подальшим відновленням.

Способи окиснення, що можуть використовуватись, включають реакцію Сверна (Swern) та використання реагенту Десс Мартіна (Dess Martin) у відповідних розчинниках при температурах між  $-78$  та  $120^\circ C$ . Більш прийнятно використовують окислення Пфітцнера-Мофатта (Pfitzner-Mofatt) в ДМСО як розчиннику при температурі доквілля, використовуючи сполуку формули (V), в якій  $P_1/P_2$  являє собою ізопропіліден. Способи олефінування, що можуть використовуватись, включають реакцію Петерсона (Peterson) та реакцію Хорнера-Еммонса (Horner-Emmons). Більш прийнятна реакція Віттига з ілідом фосфору-(трифенілфосфораніліден) ацетонітрилом. Способи відновлення, що можуть використовуватись, включають гідрування з використанням як каталізаторів перехідних металів, таких як платина, в атмосфері водню, в підходящому розчиннику, наприклад, оцтовій кислоті, при температурах між 0 та  $100^\circ C$ . Більш прийнятним є використання паладію на вугіллі при тиску 4 атм в етанолі при температурі навколишнього середовища.

Продукт, отриманий у такий спосіб, являє собою сполуку формули (XII)



у якій B являє собою O або  $CH_2$ ;  $P_1$  являє собою захисну групу, більш прийнятно  $P_1/P_1$  разом утворюють кільце та найбільш прийнятно  $P_1/P_1$  являє собою ізопропіліден; і  $R^1$  та  $R^2$  визначені в формулі (I).

Ця сполука формули (XII) реагує з азидом, таким як азид натрію, в інертному розчиннику, наприклад, ДМФ, при температурі між 0 та  $175^\circ C$ . Ізопропіліден є більш прийнятною захисною групою. Більш прийнятно використовують трибутилоловоазид в толуолі при температурі  $110^\circ C$ .

Захисні групи потім вилучають шляхом обробки неорганічною або органічною кислотою в інертному розчиннику при температурі між 0 та  $100^\circ C$ . Більш прийнятно використовують трифтороцтову кислоту в дихлорметані при температурі доквілля.

Таким чином одержують продукт формули (I), у якій X являє собою  $NR^1R^2$ ; Y являє собою  $SR^1$ ;  $R^1$  та  $R^2$  визначені в формулі (I), B являє собою O або  $CH_2$ ;  $R^3$  та  $R^4$  представляють обидва водень; та A являє собою 5-тетразоліл.

K)

Сполуку формули (I), у якій

X являє собою  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1$ - $C_7$ -алкіл; Y являє собою  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1$ - $C_7$ -алкіл;  $R^1$  та  $R^2$  визначені в формулі (I); B являє собою  $CH_2$  або O;  $R^3$  та  $R^4$  разом утворюють зв'язок; та A являє собою  $COOR^{11}$ , у якій  $R^{11}$  визначений в формулі (I) вище;

відновлюють, одержуючи сполуку формули (VIII), у якій  $R^3$  та  $R^4$  представляють водень; X, Y, B, A,  $R^{11}$  та  $P_1$  визначено вище.

Способи відновлення, що можуть використовуватись, включають гідрування з використанням як каталізаторів перехідних металів, наприклад, паладію на вугіллі, в атмосфері водню в підходящому розчиннику, такому як оцтова кислота, при тиску 1-5 атм. Більш прийнятно використовують діїмід, отриманий з підходячого попередника, такого як 2,4,6-триізопропілбензолсульфонілгідразид, при температурі між 60 та  $100^\circ C$  в розчиннику тетрагідрофурані.

(ii) Продукт стадії (i) вводять в ту саму реакцію, що її описано для стадії D

(ii), одержуючи сполуку формули (I), у якій

X представляє  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1$ - $C_7$ -алкіл; Y представляє  $SR^1$ ,  $NR^1R^2$  або  $C_1$ - $C_7$ -алкіл;  $R^1$  та  $R^2$  визначені в формулі (I), B являє собою  $CH_2$  або O; та A являє собою  $COOH$ .

Сполуки формули (I), а також їх солі та проліки, такі як ефіри або аміді, можуть бути виділені з реакційних сумішей звичайними методами.

Солі сполуки формули (I) можуть бути отримані реакцією вільної кислоти чи її солі або вільної основи чи її солі або похідного з одним чи кількома еквівалентами відповідної основи або кислоти. Реакцію може бути проведено в розчиннику або середовищі, в якому сіль не є розчинною, або в розчиннику, в якому сіль є розчинною, наприклад, воді, етанолі, тетрагідрофурані або діетиловому ефірі, які можна усунути в вакуумі або сушкою виморожуванням. Реакція також може бути обмінним процесом або її може бути проведено на іонообмінній смолі. Більш прийнятні нетоксичні фізіологічно прийнятні солі, хоча можуть бути корисні та інші солі, наприклад, для виділення або очистки продукту.

Фармацевтично прийнятні ефіри сполук формули I можуть бути отримані звичайними методами, наприклад, етерифікацією та переетерифікацією.

Фармацевтично прийнятні ефіри сполук формули 1 можуть бути отримані звичайними методами, наприклад, реакцією ефіру відповідної кислоти з аміаком або відповідним аміном.

Винахід далі описано більш докладно з допомогою прикладів, які не повинні тлумачитись, як такі, що обмежують обсяг винаходу. Температуру подано в Прикладах в градусах Цельсія, якщо спеціально не вказане. Скорочення: МС-масс-спектрометрія, ЕІ-ЕУ (електронний удар), АРСІ-ФІ (фото-іонізація), ЕІ-Пі (поверхнева іонізація), FАВ-БША (бомбардування швидкими атомами).

#### ПРИКЛАДИ

##### Приклад 1

Натрієва сіль [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-а]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенової кислоти

А) 2-(Пропилтіо)-4,6(1Н,5Н)-піримідиндіон

Пропиліодид (136мл) додавали до суспензії 4,6-дигідрокси-2-меркаптопіримідину (200г) в воді (800мл), що містить гідроксид натрію (55,6г). Реакційну суміш перемішували протягом 2 тижнів, потім концентрували до половини обсягу, додавали 2N хлористоводневу кислоту та продукт виділяли фільтруванням (167г).

МС (ЕУ): 186 (М<sup>+</sup>, 100%).

б) 6-Гідрокси-5-нітро-2-(пропилтіо)-4,6 (1Н)-піримідинон

Продукт стадії а) (70г) поволі додавали до охолодженої льодом димлячої азотної кислоти (323мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім виливали на лід та продукт виділяли фільтруванням (65г).

МС (ЕУ): 231 (М<sup>+</sup>), 41 (100%).

С) 4,6-Дихлор-6-нітро-2-(пропилтіо)піримідин

N,N-диетиламілін (150мл) додавали краплями до суспензії продукту стадії б) (134г), яку перемішували, в фосфорилхлориді (500мл) та отриманий розчин нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджену реакційну суміш виливали на лід, потім екстрагували диетиловим ефіром (3x500мл). Об'єднані екстракти сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, ізогексан: діетиловий ефір 19: 1 як елюент) давала цільову сполуку, зазначену в заголовку (128г).

МС (ЕУ): 271, 269, 267 (М<sup>+</sup>), 41 (100%).

д) [3aS-(3 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 7 $\beta$ , 7 $\alpha$ )]-5-[6-хлор-5-нітро-2-(пропилтіо) піримідин-4-іл] тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1, 3-діоксол-4,5-с] піридин-6 (3aH)-он

Гідрид натрію (60%, 4,00г) додавали порціями до [3aS-(3 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 7 $\beta$ , 7 $\alpha$ )] тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1, 3-діоксол-4,5-с] піридин-6 (3aH)-ону (18,3г) в ТГФ (500мл). При перемішуванні протягом 1 години розчин додавали краплями до продукту стадії с) (54,0г) в ТГФ (500мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, потім концентрували та очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: ізогексан 3: 2 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (79,2г).

МС (ФІ): 417, 415 (Х+Н<sup>+</sup>), 415 (100%).

е) [3aS-(3 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 7 $\beta$  7 $\alpha$ )]-5-[5-Аміно-6-хлор-2-(пропилтіо) піримідин-4-іл] тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1, 3-діоксол-4,5-с] піридин-6 (3aH)-он

Відновлений порошок заліза (50г) додавали до розчину продукту стадії д) (50,0г) в ледяной оцтовій кислоті (1,8л) та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні з зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Охолоджену реакційну суміш концентрували та залишок екстрагували ефіром (2л), потім промивали розчином бікарбонату натрію (2x1л) Органічну фазу сушили та концентрували, одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (42,6г).

МС (ФІ): 387, 385 (М+Н), 385 (100%).

ф) [3aR-(3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )]-6-[5-аміно-6-хлор-2-(пропилтіо) піримідин-4-іламіно] тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксол-4-метанол.

Боргідрид натрію (8,37г) додавали до охолодженого льодом розчину продукту стадії е) (42,6г) в метанолі (1,3л). Після перемішування протягом 1 години розчин виливали в воду (2л) та екстрагували диетиловим ефіром (2x1л). Об'єднані екстракти сушили та концентрували. Очистка (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 1: 1 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (36,1г).

МС (ФІ): 419, 417 (М+Н<sup>+</sup>), 417 (100%). 3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксол-4-метанол

Ізоамілінітрил (24,9мл) додавали до розчину продукту стадії Е) (36,0г) в ацетонітрилі (80мл) та розчин нагрівали протягом 1 години при 70°C. Охолоджену реакційну суміш концентрували та очищали (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 4: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (33,6г).

МС (ЕУ): 401, 399 (М+Н<sup>+</sup>), 43 (100%).

[3aR-(3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )]-6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d піримідин-3-іл] тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксол-4-метанол

Продукт стадії g) (16,75г) та бутиламін (30мл) в 1,4-діоксані (500мл) нагрівали при кип'ятінні з зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 4: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (17,8г).

МС (ФІ): 437 (М+Н<sup>+</sup>, 100%).

ф) [3aR-(3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ (E), 6 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )]-3-[6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксол-4-іл]-2-пропенова кислота, 1,1-диметилетиловий ефір



Перемішуваємий розчин продукту стадії h) (0,5г), піридину (0,093мл) та трифтороцтової кислоти (0,048мл) в ДМСО (25мл) обробляли 1,3-дициклогексилкарбодімідом (0,72г) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали трет-бутоксикарбонілметилентрифенілфосфоран (0,69г) та реакцію перемішували ще протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, розбавляли етилацетатом (100мл) та додавали щавелеву кислоту (0,51г). Через 30хв суміш фільтрували та фільтрат промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл), сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 5: 1 як елюент) давала сполуки, зазначені в заголовку (0,55г).

МС (БША): 533 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

j) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота, натрієва сіль

Розчин продукту стадії o) (0,8г) в 50% водній трифтороцтової кислоти (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували та продукт перекристалізовували з етилацетата (30мл). Вільну кислоту розчиняли в суміші метанол: вода (2: 3, 30мл) та пропускали через іонообмінну смолу Dowex 50x100 (натрієва форма), елюючи водою. Ліофілізація дає сіль цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,43г).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-ДМСО): 6,59 (1H, дд), 5,89 (1H, д), 4,94 (1H, м), 4,45 (1H, т), 4,12 (1H, т), 3,45 (2H, м), 2,83 (3H, м), 2,47 (1H, м), 2,00 (1H, м), 1,5 (4H, м), 1,20 (2H, м), 0,82 (3H, т), 0,71 (3H, т).

Приклад 2

[1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-N-[3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1; 1-диметилетиловий) ефір

а) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетиловий) ефір

Гідрохлорид ди-трет-бутилового ефіру L-аспарагінової кислоти (0,46г) та триетиламін (0,23мл) додавали до розчину сполуки Прикладу 1 (0,6г) в ДМФ (25мл). Додавали 1-гідроксибензотриазол (0,22г) та розчин охолоджували на ледяній бані перед доданням 1,3-дициклогексилкарбодіміда (0,34г). Реакційну суміш перемішували протягом 30хв при 0°C, потім при кімнатній температурі протягом 3 днів. Після вилучення розчинника хроматографія (SiO<sub>2</sub>, хлороформ: метанол 40: 1 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (0,63г).

МС (БША): 664 (M+H<sup>+</sup>), 57 (100%).

б) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, динатрієва сіль

Розчин продукту стадії а) (0,60г) в дихлорметані (30мл), що містить трифтороцтову кислоту (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин концентрували та залишок очищали (ВЕРХ, колонка Nova-Pak<sup>®</sup> C18, 0,1% водний ацетат амонію: метанол від 50: 50 до 0: 100 за 15хв як елюент) давав сіль, зазначену в заголовку, як безбарвної твердої речовини (0,19г).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-ДМСО): 6,74 (1H, дд), 6,12 (1H, д), 5,07 (1H, м), 4,38 (1H, м), 4,05 (1H, т), 3,95 (2H, м), 3,12 (2H, т), 2,85 (1H, м), 2,49 (1H, м), 2,30-2,45 (2H, м), 2,0 (1H, м), 1,75 (2H, м), 1,52 (2H, м), 1,47 (2H, м), 1,0 (3H, т), 0,98 (3H, т).

Приклад 3

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентанпропанова кислота, натрієва сіль

а) [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота, етиловий ефір

Розчин продукту Прикладу 1 h) (0,6г), який перемішують, піридину (0,112мл) та трифтороцтової кислоти (0,058мл) в ДМСО (25мл) обробляли 1,3-дициклогексилкарбодімідом (0,87г) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали карбоетоксиметилентрифенілфосфоран (0,90г) та реакцію перемішували ще протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, розбавляли етилацетатом (100мл) та додавали щавелеву кислоту (0,51 г). Через 30хв суміш фільтрували та фільтрат промивали насиченим розчином бікарбоната натрію (100мл), сушили та концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (50мл)/трифтороцтової кислоті (50мл) та перемішували протягом ночі. Розчинник вилучали та залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 1: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (0,36г).

МС (БША): 465 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

б) [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентанпропанова кислота, етиловий ефір

2,4,6-Триізопропилбензолсульфоногідрозид (0,50г) додавали до розчину продукту стадії а) (0,35г) в сухому ТГФ (175мл) та отриманий розчин нагрівали протягом 3 годин при 70°C. Охолоджену реакційну суміш очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 1: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (0,16г).

МС (EY): 466 (M), 43 (100%)

с) [1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентанпропанова кислота, натрієва сіль

Моногідрат гідроксиду літію (14мг) додавали до розчину продукту стадії b) (0,16г) в ТГФ (10мл)/вода (10мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім розчинник вилучали в вакуумі. Очистка (ВЕРХ, колонка Nova-Pak<sup>®</sup> C18, 0,1% водний ацетат амонію: метанол від 50: 50 до 0: 100 за 15хв як елюент) давала кислоту, яку розчиняли в метанолі (2мл) та додавали 1N розчин гідроксиду натрію (0,28мл). Розчин концентрували та одержували сіль, зазначену в заголовку (0,13г).

МС (PI): 439 (M-Na+H<sup>+</sup>, 100%).

ЯМР  $\delta$  H (D<sub>2</sub>O): 5,07 (1H, м), 4,65 (1H, Т), 4,08 (1H, т), 3,49 (2H, т), 3,05 (2H, м), 2,62 (1H, м), 2,36 (2H, м), 2,17 (1H, м), 2,00 (1H, м), 1,70 (2H, м), 1,65 (2H, м), 1,61 (2H, м), 1,40 (2H, м), 1,00 (3H, т), 0,97 (3H, т).

Приклад 4

[1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пентилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-

дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота, натрієва сіль

а) 2-(Фенілтіо)-4,6 (1Н, 5Н)-піримідиндіон

До розчину 4,6-дигідрокси-2-меркаптопіримідину (14,4г) в 2Н розчині гідроксиду натрію: (100мл) додавали пентиліодид (15,6мл) в етанолі (25мл) та отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Етанол вилучали при пониженому тиску, додавали N,N-диметил-формамід (80мл) та пентиліодид (1,56мл) та реакційну суміш перемішували ще протягом 16 годин. Розчин підкислювали доданням 2Н розчину HCl та водний шар декантували. Смолу, що залишалася, розчиняли в метанолі та упарювали досуха, потім проводили азеотропну перегонку з толуолом (x2). Тверду речовину розтирали з ефіром, фільтрували, сушили та одержували сполуку, зазначену в заголовку у вигляді білої твердої речовини (11,9г).

МС (ЕУ): 214 (М+), 144 (100%).

б) 6-Гідрокси-5-нітро-2-(фенілтіо)-4 (1Н)-піримідинон

Отримано за методикою Прикладу 1 б) з використанням продукту стадії а).

МС (ЕУ): 259 (М+), 43 (100%).

с) 4,6-Дихлор-5-нітро-2-(фенілтіо) піримідин

Отримано за методикою Прикладу 1 с) з використанням продукту стадії б).

МС (БША): 295, 297, 299 (М+Н): 41 (100%).

д) [3aS-(3aα, 4β, 7β, 7aα)]-5-(6-Хлор-5-нітро-2-(пентилтіо)піримідин-4-іл)тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1, 3-діоксо-4-[4, 5-с] піридин-6 (3aН)-он

Одержано за методикою Прикладу 1 д) з використанням продукту стадії с).

МС (БША): 445, 443 (М+Н+), 443 (100%).

е) [3aS-(3aα, 4β, 7β, 7aα)]-5-[5-Аміно-6-хлор-2-(пентилтіо) піримідин-4-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1, 3-діоксо-4-[4, 5-с] піридин-6 (3aН)-он

Одержано за методикою Прикладу 1с) з використанням продукту стадії д).

МС (ЕУ): 414, 412 (М+), 412 (100%).

ф) [3aR-(3aα, 4β, 6β, 6aα)]-6-[5-Аміно-6-хлор-2-(пентилтіо)піримідин-4-іламіно]тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксо-4-метанол.

Одержано за методикою Прикладу 1ф) з використанням продукту стадії е).

МС (ЕІ): 418, 416 (М+), 327 (100%).

г) [3aR-(3aα, 4β, 6β, 6aα)]-6-(7-Хлор-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксо-4-метанол

Одержано за методикою Прикладу 1г) з використанням продукту стадії ф).

МС (ФІ): 430, 428 (М+Н+), 338 (100%).

h) [3aR-(3aα, 4α, 6α, 6aα)]-6-[7-(Бутиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксо-4-метанол

Одержано за методикою Прикладу 1h) з використанням продукту стадії г).

МС (БША): 465 (М+Н+, 100%).

с) [3aR-(3aα, 4α, 6α, 6aα)]-3-[6-[7-(Бутиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксо-4-іл]-2-пропенова кислота, 1,1-диметил етиловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1с) з використанням продукту стадії h).

МС (БША): 561 (М+Н+), 505 (100%).

і) [1R-(1α(E), 2β, 3β, 4α)]-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота, натрієва сіль

Отримано за методикою Прикладу 1 і) з використанням продукту стадії і).

ІС (БША): 487 (М+Na+H+), 465 (100%).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 9,00 (1Н, т), 6,43 (1Н, дд), 5,70 (1Н, д), 4,97 (1Н, кв), 4,32 (1Н, т), 3,87 (1Н, т), 3,50-3,47 (2Н, х), 3,12-3,04 (2Н, м), 2,68 (1Н, м), 2,38-2,34 (1Н, м), 1,93-1,89 (1Н, м), 1,64 (2Н, м), 1,62 (2Н, м), 1,37-1,30 (6Н, м), 0,91 (3Н, т), 0,87 (3Н, т).

Приклад 5

Названі діла сполуки одержували за методикою Прикладу 4:

[1R-(1α(E), 2β, 3β, 4α)]-3-[4-[7-(Етиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота, натрієва сіль

а) [3aR-(3aα, 4α, 6α, 6aα)]-6-[7-(Етиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксо-4-метанол

МС (БША): 437 (М+Н+, 100%).

б) [3aR-(3aα, 4α(E): 6α, 6aα)]-3-[6-[7-(Етиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4Н-циклопента-1, 3-діоксо-4-іл]-2-пропенова кислота, 1,1-диметилетиловий ефір

МС (БША): 533 (М+Н+), 477 (100%).

с) [1R-(1α(E), 2β, 3β, 4α)]-3-[4-[7-(Етиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота, натрієва сіль

МС (БША): 459 (М+Na+H+), 437 (100%).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,99 (1Н, т), 6,55 (1Н, дд), 5,76 (1Н, д), 4,98 (1Н, кв), 4,32 (1Н, т), 3,90 (1Н, т), 3,81-3,50 (2Н, м), 3,16-3,08 (2Н, м), 2,74-2,70 (1Н, м), 2,46-2,37 (1Н, м), 1,98 -1,89 (1Н, м), 1,71-1,67 (2Н, м), 1,62 (2Н, м), 1,37-1,24 (4Н, м), 1,19 (3Н, т), 0,86 (3Н, т).

Приклад 6

[1S-(1α, 2β, 3β, 4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пентилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентапропенова кислота, натрієва сіль

Отримана за методикою Прикладу 3b) з використанням продукту Прикладу 4.

МС (ФІ): 467 (М+Н+), 295 (100%).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,95 (1Н, т), 4,93-4, 86 (1Н, м), 4,32 (1Н, т), 3,88 (1Н, т), 3,49-3,45 (2Н, м), 3,07-3,05 (2Н, м), 2,74-2,70 (1Н, м), 2,28-2,08 (1Н, м), 2,01-1,92 (3Н, м), 1,74-1,55 (7Н, м), 1,37-1,33 (6Н, м), 0,90 (3Н, т),

0,86 (3H, т).

Приклад 7

(1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ ))-4-[7-(Етиламіно)-5-(пентилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентанпропанова кислота, натрієва сіль

Одержано за методикою Прикладу 3b) з використанням продукту Прикладу 5.

МС (БША): 461 (M+Na+H+), 154 (100%).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,96 (1H, т), 4,91 (1H, кв), 4,33 (1H, т), 3,75 (1H, т), 3,51 (2H, м), 3,08-3,06 (2H, м), 2,30-2,24 (1H, м), 2,06-1,93 (3H, м), 1,75-1,55 (5H, м), 1,37-1,09 (4H, м), 1,15 (3H, т), 0,87 (3H, т).

Приклад 8

[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 5 $\beta$ ))-3-(7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-[2-(1H-тетразол-5-іл)етил]-1,2-циклопентандіол

а) [3aR-(3 $\alpha\alpha$ , 4 $\alpha$ (E), 6 $\alpha$ , 6 $\alpha\alpha$ ))-3-[6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,2-диметилтетрагідро-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-2-пропенонітрил

Одержано за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту прикладу 1h) та (трифенілфосфоранілілен)ацетонітрила.

МС (ЕУ): 457 (M+), 414 (100%).

б) [3aR-(3 $\alpha\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6 $\alpha\alpha$ ))-3-[6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,2-диметилтетрагідро-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-2-пропанонітрил

Продукт стадії а) (0,75г) в етанолі (300мл), що містить 10% паладій на вугіллі (0,37г), перемішували 48 годин при 4атм водню. Каталізатор вилучали фільтруванням та фільтрат концентрували, одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (0,34г).

МС (БША): 460 (M+H+, 100%).

с) [3aR-(3 $\alpha\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6 $\alpha\alpha$ ))-N-бутил-5-(пропилтіо)-3-[6-[2-(1H-тетразол-5-іл)-етил]тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-3H-1,2,3-триазоло 4,5-d]тримідин-7-амін

Продукт стадії б) (0,40г) та трибутилоловоазид (0,70г) в толуолі нагрівали при кип'ятінні з зворотним холодильником протягом 48 годин, потім концентрували. Очистка хроматографією (SiO<sub>2</sub>, диіхлорметан: метанол 95: 5 як елюент) давала сполуку, указану в заголовку (0,19г).

МС (БША): 503 (M+H+, 100%).

д) [1R-(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 5 $\beta$ ))-3-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-[2-(1H-тетразол-5-іл)етил]-1,2-циклопентандіол

Одержано за методикою Прикладу 1) з використанням продукту стадії с).

МС (БША): 463 (M+H, 100%).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,64 (1H, т), 5,11 (1H, м), 4,96 (1H, м), 4,85 (1H, м), 4,38 (1H, м), 3,38 (1H, м), 3,50 (2H, м), 3,07 (2H, м), 2,97 (2H, м), 2,41 (1H, м), 2,00 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,69 (2H, м), 1,61 (2H, м), 1,35 (2H, м), 0,97 (3H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 9

[1R-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ ))-N-[3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота

А) [1R-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ ))-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил-2-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетиловий) ефір

N,N-диізопропілетиламінін етил амін (0,35мл) додавали до розчину гідрохлориду ди-трет-бутилового ефіру L-аспарагінової кислоти (0,28г), гексафторфосфат бромтрис (піролідино) фосфонія (0,44г) та продукту Прикладу 3 (0,44г) в ДМФ (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, етилацетат як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (0,49г).

МС (ФІ): 666 (M+H+, 100%).

б) [1R-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ ))-3-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота

Отримана за методикою прикладу 2b) з використанням продукту стадії а).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-ДМСО): 9,03 (1H, 1Hс), 7,79 (1H, д), 4,92 (1H, м), 4,35 (1H, м), 4,19 (1H, т), 3,75 (2H, м), 3,49 (2H, т), 3,08 (2H, м), 2,43 (1H, м), 2,32 (1H, м), 2,18 (3H, м), 1,91 (1H, м), 1,73 (3H, м), 1,58 (2H, м), 1,34 (2H, м), 1,0 (3H, т), 0,98 (3H, т).

Приклад 10

[1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ ))-N-[3-[4-[7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота

г) [3aR-(3 $\alpha\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6 $\alpha\alpha$ ))-6-[7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-a]піримідин-3-іл]тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Боргідрид натрію (1,16 г) додавали до охолодженого льодом розчину продукту стадії 1e) (5,90г) в метанолі (200мл). Після перемішування протягом 1 години розчин концентрували та залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, діетиловий ефір як елюент). Отриманий напівпродукт розчиняли в ацетонітрилі (300мл) та додавали ізоамілінітрил (2,8мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при 60°C, концентрували та залишок розчиняли в 1,4-діоксані (300мл). Додавали гексил-амін (20мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, залишок очищали (SiO<sub>2</sub>, диетиловий ефір як елюент) та одержували сполуку, зазначену в заголовку (4,69г).

МС (ФІ): 465 (M+H+, 100%).

б) [1R-(1 $\alpha$  (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ ))-3-[4-[7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідрокси-циклопентил]-2-пропенова кислота

Отримана за методикою прикладу 1s) та наступної методики із застосуванням продукту стадії а).

ЯМР  $\delta$ H (D<sub>2</sub>O): 9,03 (1H, т), 6,96 (1H, дд), 5,89 (1H, д), 5,31 (1H, с), 5,10 (1H, с), 5,00 (1H, м), 4,29 (1H, т), 4,02 (1H, т), 3,49 (2H, м), 3,01 (2H, м), 2,83 (2H, м), 2,49 (1H, м), 2,01 (1H, м), 1,72 (2H, м), 1,65 (2H, м), 1,29 (6H, м), 0,98 (3H, т), 0,86 (3H, т).

с) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-N-[3-[4-(7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетилловий) ефір  
Одержано за методикою прикладу 2b) з використанням продукту стадії b).

МС (ФІ): 692 (M+H, 100%).

d) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-N-[3-[4-(7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота

Отримана за методикою прикладу 2b) з використанням продукту стадії с).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-DMCO): 7,94 (1H, д), 7,23-7,11 (1H, с), 6,75 (1H, дд), 6,17 (1H, д), 5,19 (1H, с), 5,08 (1H, с), 5,00 (1H, м), 4,31 (2H, м), 3,96 (1H, м), 3,62 (2H, м), 3,07 (2H, м), 2,81 (1H, м), 2,49-2,31 (3H, м), 2,01 (1H, м), 1,67 (2H, м), 1,61 (2H, м), 1,31 (6H, м), 0,96 (3H, т), 0,85 (3H, т).

Приклад 11

Наступні сполуки одержували за методикою прикладу 1.

a) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(3,3-Диметилбутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота

i) [3aR-(3a $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )]-6-[7-(3,3-диметилбутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

МС (ФІ): 465 (M+H, 100%).

ii) [3aR-(3a $\alpha$ , 4 $\alpha$ (H), 6 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )]-3-[6-[7-(3,3-Диметилбутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4H-циклопента-1, 3-діоксол-4-іл]-2-пропенова кислота, 1,1-диметилетилловий ефір

МС (ФІ): 561 (M+H+, 100%).

iii) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(3,3-диметилбутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-DMCO): 8,59 (1H, т), 6,84 (1H, дд), 5,84 (1H, д), 5,03-4,96 (1H, м), 3,98 (1H, м), 3,52 (2H, м), 3,07 (2H, и), 2,81 (1H, м), 2,43 (1H, м), 1,97 (1H, м), 1,75 (2H, м), 1,55 (2H, м), 0,99 (3H, т), 0,95 (9H, с).

b) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(2-метоксиетиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота

i) [3aR-(3a $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )]-6-[7-(2-метоксиетиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4H-циклопента-1, 3-діоксол-4-метанол

МС (БША): 439 (M+H, 100%).

ii) [3aR-(3a $\alpha$ , 4 $\alpha$ (E), 6 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )]-3-[6-[7-(2-метоксиетиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4H-циклопента-1, 3-діоксол-4-іл]-2-пропенова кислота, 1,1-диметилетилловий ефір

МС (БША): 535 (M+H+, 100%).

iii) [1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-3-[4-[7-(3,3-диметилбутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота

МС (БША): 439 (M+H, 100%).

Приклад 12

[1R-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-N-[3-[4-(7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-a]піримідин-3-іл)-2,3-дигідроксициклопентил]-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота

A) 1R-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-4-[7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентанпропанова кислота

Отримана за методикою прикладу 3b) з використанням продукту стадії 10b).

МС (ФІ): 467 (M+H+, 100%).

b) [1R (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-N-[3-[4-[7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетилловий) ефір

Отримана за методикою прикладу 9 а) з використанням продукту стадії а).

МС (ФІ): 694 (M+H+, 100%).

С) [1R-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-6-[3-[4-[7-(Гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-пропаноіл]-L-аспарагінова кислота

Отримана за методикою прикладу 2b) з використанням продукту стадії b).

ЯМР  $\delta$ H (d<sub>6</sub>-DMCO): 8,90 (1H, 1Hс), 7,61 (1H, д), 4,97 (1H, м), 4,36 (1H, т), 4,21 (1H, м), 3,77 (1H, м), 3,47 (2H, м), 3,07 (2H, т), 2,51 (2H, и), 2,28 (1H, м), 2,20 (2H, м), 1,93 (1H, м), 1,77 (1H, м), 1, 62 (3H, м), 1,59 (3H, м), 1,33 (6H, м), 1,00 (3H, т), 0,88 (3H, т).

Приклад 13

[1R-(1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ )]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-трифторпропилтіо)-7-[2-(метилтіо)етиламіно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

a) 2-[(3,3,3-трифторпропилтіо)-4,6 (1H, 5H)-піримідиндіон

Одержано за методикою прикладу 1a).

МС (ФІ, негативна іонізація): 239 (M-H+), 143 (100%).

b) 2-[(3,3,3-трифторпропилтіо)-6-гідрокси-5-нітро-4 (1H)-піримідинон.

Одержано за методикою прикладу 1b) з використанням продукту стадії а).

МС (ФІ, негативна іонізація): 284 (M-H+, 100%).

с) 4,6-Дихлор-2-[(3,3,3-трифторпропилтіо)-5-нітропіримідин

Одержано за методикою прикладу 1с) з використанням продукту стадії b).

ЯМР  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>): 3,30 (2H, м), 2,60 (2H, м).

d) [3aS-(3a $\alpha$ , 4 $\beta$ , 7 $\beta$ , 7a $\alpha$ )]-5-[6-Хлор-5-нітро-2-(3,3,3-трифторпропилтіо)-піримідин-4-іл тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1,3-діоксола [4,5-с]піримідин-6 (3aH)-он

Одержано за методикою прикладу 1с) з використанням продукту стадії b).

ЯМР  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>): 4,77 (1H, с), 4,73 (1H, д), 4,56 (1H, д), 3,33 (2H, м), 3,05 (1H, с), 2,58 (2H, м), 2,33 (1H,

д), 2,20 (1H, т), 1,53 (3H, с), 1,36 (3H, с).

е) [3aS (3α, 4α, 7α, 7α)]-5-[5-аміно-6-хлор-2-(3,3,3-трифторпропил)тіо]-піримідин-4-іл]тетрагідро-2, 2-диметил-4, 7-метано-1,3-діоксол [4,5-с]піримідин-6 (3aH)-он

Одержано за методикою прикладу 1е) з використанням продукту стадії д).

МС (ФІ): 439 (M+H+, 100%).

ф) [3aR-(3α, 4α, 6α, 6α)]-6-[[5-аміно-6-хлор-2-[(3,3,3-трифторпропил)-тіо]-4-піримідинил]аміно]тетрагідро-2, 2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержано за методикою прикладу 1ф) з використанням продукту стадії е).

МС (ФІ): 443 (M+H+, 100%).

г) [3aR-(3α, 4α, 6α, 6α)]-6-[5-[(3,3,3-трифторпропил)тіо]-7-[(2-(метилтіо)етиламіно)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2, 2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержано за методикою прикладу 1) з використанням продукту стадії Я).

МС (ФІ): 509 (M+H, 100%).

h) [3aB-(3α, 4α(E), 6α, 6α)]-3-[6-[5-[(3,3,3-трифторпропил)тіо]-7-[(2-(метилтіо)етиламіно)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2, 2-диметил-4H-циклопента-1, 3-діоксол-4-іл]-2-пропенова кислота, 1,1-диметилетилловий ефір

Одержано за методикою прикладу 1 і) з використанням продукту стадії г).

МС (ФІ): 605 (M+H+), 549 (100%).

h) [1R-(1α(E), 2β, 3β, 4α)]-3-[4-[5-[(3,3,3-Трифторпропил)тіо]-7-[(2-(метилтіо)етиламіно)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропенова кислота

Отримана за методикою прикладу 1j) з використанням продукту стадії h).

МС (ФІ): 509 (M+H+, 100%).

j) [1R-(1α(E), 2β, 3β, 4α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-трифторпропил)тіо]-7-[(2-(метилтіо)етиламіно)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] 2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетилловий) ефір

Одержано за методикою прикладу 9а) з використанням продукту стадії і).

МС (ФІ): 736 (M+H+), 624 (100%).

к) [1R-(1α(E), 2β, 3β, 4α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-трифторпропил)-тіо]-7-[(2-(метилтіо)етиламіно)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-пропеноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

Отримана за методикою прикладу 2b) з використанням продукту стадії j).

ЯМР δ H (d<sub>6</sub>-DMCO): 7,90 (1H, д), 6,76-6,68 (1H, дд), 6,15 (1H, д), 4, 99 (1H, м), 4, 30 (2H, м), 3, 71 (2H, т), 3,30 (2H, м), 2,74 (5H, м), 2,50 (1H, м), 2,42 (2H, м), 2,11 (3H, с), 1,98 (1H, м).

Приклад 14

(E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]-тримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

а) 2,6-біс (пропилтіо)-4,5-піримідиндіамін

Пропиліодид (2,52мл) додавали до розчину, який перемішували, 4,5-діаміно-2,6-димеркаптопіримідина (2,0г) в 1Н розчині гідроксида калію (26,4мл). Після перемішування протягом 24 годин тверду речовину збирали фільтруванням та одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді рожевої твердої речовини (2,2г).

МС (ЕУ): 258 (M+, 100%).

б) 5,7-біс(пропилтіо)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин

Розчин нітриту натрію (0,6г) у воді (7мл) додавали до суспензії продукту стадії а) (2,0г), яку перемішували, в суміші оцтова кислота: вода (1: 1,90мл) при 50°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 50°C, тверду речовину збирали фільтруванням та одержували сполуку, зазначену в заголовку.

МС (ЕУ): 269 (M+), 43 (100%).

с) 5,7-біс(пропилтіо)-3-(2,3,5-три-О-бензоіл-β-Б-рибофуранозил)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин

Газоподібний бромід водню барботували в охолоджений лідом розчин 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоіл-β-D-рибофуранози (2,02г) в дихлорметані (15мл) протягом 15хв. Реакцію перемішували протягом 1 години при 0°C, потім протягом 15хв при кімнатній температурі. Розчин концентрували, а залишок піддавали азеотропній відгонці з дихлорметаном (3х50мл). Гідрид натрію (60%, 0,19г) додавали до суспензії продукту стадії б) (1,08г), яку перемішували, в ацетонітрилі (29мл). Після перемішування протягом 15хв при кімнатній температурі додавали бромсахар, що його описано вище, в ацетонітрилі (10мл) та перемішування продовжували протягом 24 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою, органічний шар сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: диетиловий ефір 39: 1 як елюент) давала суміш 5,7-біс(пропилтіо)-3-(2,3,5-три-О-бензоіл-β-D-рибофуранозил)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідина [МС (БША): 714 (M+H+), 105 (100%)] та 5,7-біс (пропилтіо)-2-(2,3,5-три-О-бензоіл-β-D-рибофуранозил)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідина [МС (БША): 714 (M+H+), 105 (100%)] (1,9г). Подальше елюювання давало 5,7-біс(пропилтіо)-1-(2,3,5-три-О-бензоіл-β-D-рибофуранозил)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин у вигляді безбарвної піни (0,46г). [МС (БША): 714 (M+H+), 105 (100%)].

д) N-Бутил-5-(пропилтіо)-3-(β-Б-рибофуранозил)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

н-Бутиламін (7,37г) додавали до розчину суміші ізомерів з стадії с) (9,0г) в 1,4-діоксані (100мл) та воді (30мл). Розчин нагрівали протягом 40 годин при 100°C, потім концентрували. Залишок розчиняли в 0,1М розчині метоксида натрію в метанолі (250мл) та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 30хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали оцтову кислоту до рН 7 та розчин концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, хлороформ: ізопропиловий спирт 85: 15 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвної склоподібної речовини (2,0г).

МС (Електророзпилення): 399 (M+H+, 100%).

е) N-Бутил-5-(пропилтіо)-3-(2,3-етоксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-7-амін

Розчин продукту стадії д) (0,40г) в 1,4-діоксані (5мл) обробляли трихлороцтовою кислотою (0,44г) та

триетилортоформіатом (0,44г). Отриманий розчин нагрівали протягом 90хв при 50°C. Охолоджений розчин розбавляли дихлорметаном (100мл), промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл) та водою (50мл), потім сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 2: 1 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвної твердої речовини (0,32г).

МС (БША): 455 (M+H<sup>+</sup>), 267 (100%).

f) (E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір

Розчин продукту стадії е) (3,25г), який перемішують, піридину (0,57г) та трифтороцтової кислоти (0,41г) в ДМСО (30мл) обробляли 1,3-дициклогексилкарбодіімідом (4,42г) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали карбоетоксиметилентрифенілфосфоран (3,98г) та реакцію перемішували ще протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, розбавляли етилацетатом (400мл) та додавали щавелеву кислоту (3,51г). Через 30хв суміш фільтрували та фільтрат промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (200мл), сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 5: 1 як елюент) давала напівпродукт, який розчиняли в 80% оцтової кислоті (водна) (25мл) та нагрівали протягом 2 днів при 36°C. Розчин концентрували та залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 2: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвної твердої речовини (1,84г).

МС (БША): 467 (M+H<sup>+</sup>), 267 (100%).

g) (E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-дидезокси-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Отримана за методикою Прикладу 3с) з використанням продукту стадії f).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 9,10 (1Н, т), 6,82 (1Н, дд), 6,15 (1Н, д), 5,89 (1Н, д), 4,76 (1Н, т), 4,60 (1Н, т), 4,39 (1Н, т), 3,50 (2Н, м), 3,08 (2Н, м), 1,69 (2Н, м), 1,61 (2Н, м), 1,34 (2Н, м), 0,98 (3Н, т), 0,91 (3Н, т).

МС (БША): 439 (M+H<sup>+</sup>), 267 (100%).

Приклад 15

(E)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота

a) (E)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетиловий) ефір

Одержано за методикою Прикладу 2a) з використанням продукту Прикладу 14.

МС (Електророзпилення): 666 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

b) (E)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота

Одержано за методикою Прикладу 2b) з використанням продукту стадії a).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 12,57 (2Н, шс), 9,09 (1Н, т), 8,42 (1Н, д), 6,70 (1Н, дд), 6,13 (2Н, м), 5,78 (1Н, д), 5,60 (1Н, д), 4,71 (1Н, м), 4,56 (2Н, м), 4,40 (1Н, кв), 3,07 (2Н, м), 2,63 (2Н, м), 1,68 (2Н, м), 1,60 (2Н, м), 1,35 (2Н, м), 0,98 (3Н, т), 0,91 (3Н, т).

Приклад 16

Наведену далі сполуку одержували за методикою Прикладів 14 та 15:

(E)-N-[1-[7-Аміно-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

a) 5-(Пропилтіо)-3-(β-D-рибофуранозил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

Розчин суміші ізомерів з Прикладу 14с) (12,0г) в метанолі (1л) охолоджували до 0°C та насичували газоподібним аміаком. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин, потім концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: метанол 14: 1 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку у вигляді безбарвної твердої речовини (4,94г).

МС (Електророзпилення): 343 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

b) 5-(Пропилтіо)-3-[2,3-О-(етоксиметил)-β-D-рибофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

МС (Електророзпилення): 399 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

c) (E)-1-[7-аміно-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір

МС (Електророзпилення): 411 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

d) (E)-1-[7-аміно-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір

МС (Електророзпилення): 383 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

e) (E)-N-[1-[7-аміно-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетиловий) ефір МС (Електророзпилення): 610 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

f) (E)-N-[1-[7-аміно-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

ЯМР Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,53 (1Н, шс), 8,18 (1Н, шс), 6,66 (1Н, дд), 6,62 (1Н, д), 6,15 (1Н, д), 5,78 (1Н, т), 4,54 (1Н, т), 4,39 (1Н, т), 4,25 (1Н, м), 3,05 (2Н, м), 2,53-2,25 (2Н, м), 1,68 (2Н, м), 0,97 (3Н, т).

Приклад 17

(E)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

a) (E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 3b) з використанням продукту стадії 14f).

МС (Електророзпилення): 469 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

b) (E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-6-енофурануронова кислота

Отримана за методикою Прикладу 3с) з використанням продукту стадії a).

МС (Електророзпилення, негативна іонізація): 439 (М+Н+ 100%).

с) (Е)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-д]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетилловий) ефір

Одержано за методикою Прикладу 2а) з використанням продукту стадії б).

МС (Електророзпилення): 668 (М+Н+, 100%).

д) (Е)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-д]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

Отримано за методикою Прикладу 2а) з використанням продукту стадії с).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 9,07 (1Н, т), 7,69 (1Н, д), 6,04 (1Н, д), 5,50 (2Н, шс), 4,76 (1Н, т), 4,18 (2Н, м), 3,91 (1Н, м), 3,49 (2Н, кв), 3,08 (2Н, т), 2,46-2,23 (2Н, м), 2,13 (2Н, т), 1,93 (1Н, м), 1,70 (3Н, м), 1,60 (2Н, м), 1,34 (2Н, м), 0,99 (3Н, т), 0,91 (3Н, т).

Приклад 18

(Е)-N-[1,5,6-тридезоксид-1-[7-(гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

а) 3-(5-О-бензоіл-β-D-рибофуранозил)-N-гексил-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-7-амін

Одержано за методикою Прикладу 14d) з використанням н-гексиламіна.

МС (БША): 531 (М+Н+), 295 (100%).

б) 3-[5-О-бензоіл-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-N-гексил-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-7-амін

Продукт стадії а) (4,93г) в ацетоні (120мл), що містить 2,2-диметоксипропан (11,4мл), обробляли п-толуолсульфою кислотою (4,4г). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, подщелачивали триетиламіном (3,25мл) та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, циклогексан: етанол 95: 5 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (5,03г).

МС (Електророзпилення): 571 (М+Н+, 100%).

с) N-Гексил-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-7-амін

Розчин продукту стадії б) (5,02г) в 0,1М розчині метоксида натрію в метанолі (88мл) нагрівали при кип'ятінні з зворотним холодильником 30хв. Додавали оцтову кислоту ( мл) та реакцію концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: ацетонітрл 95: 5 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (3,6 г). МС (Електророзпилення): 467 (М+Н+, 100%).

д) (Е)-1,5,6-Тридезоксид-1-[7-(гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, 1,1-диметил-етилловий ефір

Отримано за методикою Прикладу 1d) з використанням продукту стадії с).

МС (БША): 563 (М+Н, 100%).

е) (Е)-1,5,6-тридезоксид-1-[7-(гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Одержано за методикою Прикладу 1j) з використанням продукту стадії д).

МС (БША): 467 (М+Н+), 295 (100%).

ф) (Е)-N-[1,5,6-тридезоксид-1-[7-(гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, біс (1,1-диметилетилловий) ефір

Одержано за методикою Прикладу 9а) з використанням продукту стадії е).

МС (БША): 694 (М+Н), 295 (100%).

г) (Е)-N-[1,5,6-Тридезоксид-1-[7-(гексиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

Одержано за методикою Прикладу 2b) з використанням продукту стадії ф).

МС (БША): 582 (М+Н+), 295 (100%).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,74 (1Н, т.), 8,00 (1Н, м), 6,66 (1Н, дд), 6,23 (1Н, д), 6,15 (1Н, м), 4,76 (1Н, м), 4,55 (1Н, т), 4,40 (1Н, т), 4,27 (1Н, т), 3,50 (2Н, м), 3,07 (2Н, м), 2,51 (2Н, м), 1,68 (4Н, м), 1,30 (6Н, м), 0,98 (3Н, м), 0,87 (3Н, м).

Приклад 19

(Е)-1-[7-(N-Бутил-N-метиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

а) N-Бутил-N-метил-5-(пропилтіо)-3-(β-D-рибофуранозил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-7-амін

Одержано за методикою Прикладу 14d) з використанням N-метил-N-бутиламіна.

МС (БША): 413 (М+Н+), 281 (100%).

б) N-Бутил-N-метил-5-(пропилтіо)-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-7-амін

Одержано за методикою Прикладу 18b) з використанням продукту стадії а).

МС (БША): 453 (М+Н+), 281 (100%).

с) (Е)-1-[7-(N-Бутил-N-метиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, 1,1-диметилетилловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту стадії б).

МС (БША): 549 (М+Н+, 100%).

д) (Е)-1-[7-(N-Бутил-N-метиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Отримано за методикою Прикладу 1j) з використанням продукту стадії с).

МС (БША): 453 (М+Н+, 100%).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 6,51 (1Н, дд), 6,12 (1Н, д), 5,83 (1Н, д), 4,71 (1Н, т), 4,51 (1Н, т), 4,31 (1Н, м), 3,76 (2Н, м), 3,71 (3Н, с), 3,08 (2Н, м), 1,69 (4Н, м), 1,61 (2Н, м), 1,34 (2Н, м), 0,94 (6Н, м).

Приклад 20

(Е)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-

рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-астарагінова кислота

а) 3-(2,3,5-Три-О-бензоіл-β-D-рибофуранозил)-5,7-біс(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин та 2-(2,3,5-три-О-бензоіл-β-D-рибофуранозил)-5,7-біс(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазол[4,5-d]піримідин

Отримані за методикою Прикладу 14с) з використанням 5,7-біс (метилтіо)-1Н-триазоло[4,5-d]-піримідин (одержано за методикою, описаною J.A. Montgomery, A.T. Shortancy, G. Arnett, W.H. Shannon, J. Med. Chem., 1977, 20, 401). Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 99: 1 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (13,3г).

МС (Електророзпилення): 467 (M+H, 100%).

б) N-Бутил-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-5-(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

н-Бутиламін (13,5мл) додавали до розчину суміші ізомерів з стадії а) (22,5г) в суміші діоксан (17 мл)/вода (25мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім концентрували. Залишок розчиняли в 0,1М розчині метоксиду натрію в метанолі (500мл) та нагрівали при кип'ятінні з зворотним холодильником 30хвил. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували та залишок розчиняли в ДМФ (80мл). Додавали п-толуолсульфокислоту (5,91г) та 2,2-диметоксипропан (50мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин концентрували та залишок розподіляли між етилацетатом (500мл) та насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл), органічну фазу сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 7: 3 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвної твердої речовини (3,67г).

МС (Електророзпилення): 411 (M+H+, 100%)

с) (Е)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1і) з використанням продукту стадії б) та карбетоксиметилентрифенілфосфору.

МС (БША): 479 (M+H+, 100%).

д) (Е)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір

Продукт стадії с) (1,4г) розчиняли в 2М розчині НСІ в метанолі (75мл) та реакційну суміш перемішували протягом 15хвил при кімнатній температурі, потім концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті (300мл), промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (3x100мл), сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: метанол 97: 3 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвної твердої речовини (1,10г).

МС (БША): 439 (M+H+), 239 (100%).

е) (Е)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Отримана за методикою Прикладу 3с) з використанням продукту стадії д).

МС (БША): 411 (M+H+), 154 (100%).

ф) (Е)-N-[4-[7-(Бутиламіно)-5-(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-астарагінова кислота, біс (1,1-диметилетиліловий) ефір

Одержано за методикою Прикладу 2а) з використанням продукту стадії е).

МС (БША): 638 (M+H+), 239 (100%).

г) (Е)-N-[1-[7-(Бутиламіно)-5-(метилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]тримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануроноіл]-L-астарагінова кислота

Отримана за методикою Прикладу 2б) з використанням продукту стадії ф).

МС (БША): 526 (M+H+), 239 (100%).

Приклад 21

(Е)-1-[5-бутил-7-(бутиламіно)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

а) 5-бутил-3,4-дигідро-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-7Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он

Натрій (4,6г) розчиняли в етанолі (200мл), потім додавали 5-аміно-1-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (отриманий як описано G. Biagi et. al., Farnaso, 1992, 47, 525) (6,0г) та суміш нагрівали з зворотним холодильником. Додавали метилвалерат (10,5мл) та кип'ятили з зворотним холодильником протягом 17 годин. Суміш нейтралізували, використовуючи Dowex 50x8-200 (H<sup>+</sup>-форма), фільтрували, фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етанолі, додавали оцтову кислоту та розчин концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 7: 3 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвного масла (3,08г).

МС (БША): 366 (M+H+).

б) 5-бутил-3,4-дигідро-3-[5-О-ацетил-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-7Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он

Триетиламін (0,42г) та ацетилхлорид (0,3г) додавали послідовно до охолодженого льодом розчину продукту з стадії а) (1,41г) в дихлорметані (50мл). Суміш перемішували протягом 30хвил при 5°C, потім промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: метанол 95: 5 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (1,2г).

МС (ЕУ): 408 (M+H+).

с) 5-Бутил-7-хлор-3-[5-О-ацетил-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин

Продукт стадії б) (1,19г) та ДМФ (299мг) в хлороформі нагрівали з зворотним холодильником, додавали тіонілхлорид (3,47г) та кип'ятили з зворотним холодильником протягом 45хвил. Після охолодження на льодяній бані суміш поволі додавали до насиченого розчину бікарбонату натрію, який перемішували. Суміш екстрагували дихлорметаном (3x200мл), об'єднані екстракти сушили, фільтрували та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 5: 1 як елюент) давала сполуку, зазначену в



заголовку (1,14г).

МС (ЕУ): 427, 425 (М+Н+).

d) N, 5-Дибутил-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

Одержано за методикою Прикладу 1h) з використанням продукту стадії с).

МС (ЕУ): 420 (М+).

e) (Е)-1-[5-Бутил-7-(бутиламіно)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, 1,1-диметилетилловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту стадії d).

МС (БША): 517 (М+Н, 100%).

f) (Е)-1-[5-Бутил-7-(бутиламіно)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Отримана за методикою Прикладу 1j) з використанням продукту стадії e).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 8,87 (1Н, т), 6,71 (1Н, дд), 6,20 (1Н, м), 5,89 (1Н, д), 4,75 (1Н, м), 4,56 (1Н, т), 4,37 (1Н, т), 3,54 (2Н, кв), 2,73 (2Н, т), 1,74 (2Н, м), 1,62 (2Н, м), 1,35 (4Нр м), 0,91 (6Н, т).

Приклад 22

(Е)-1-[7-Бутил-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

f) 5-Аміно-1-[5-О-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід

Розчин 5-аміно-1-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміда (отриманий як описане G. Biagi et al., Farmaco, 1992, 47, 525) (10,0г), імідазола (2,20г) та трет-бутилдиметилсилілхлориду (4,98г) в ДМФ (200мл) перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчин концентрували та залишок очищали (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан: етилацетат 1: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку.

МС (ЕУ): 398 (М-CH<sub>3</sub>+), 73 (100%).

b) 3,6-Дигідро-3-[5-О-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-5-меркапто-7Н-1,2,3-триазол[4,5-d] піримідин-7-он

Продукт стадії a) (26,0г) в ДМФ (100мл) додавали за 1 годину до суспензії гідриду натрію, яку перемішували, (60%, 2,52г) в ДМФ (200мл). Додавали 1,1-тіокарбонілдіімідазол (11,2г) та реакційну суміш кип'ятили з зворотним холодильником протягом 1 години, потім концентрували. Залишок розчиняли в воді (1л), підкислювали крижаною оцтовою кислотою та сполуку, зазначену в заголовку, виділяли фільтруванням (14,1г).

МС (БША): 456 (М+Н+), 69 (100%).

c) 3-[5-О-[(1,1-Диметилетил)диметилсиліл]-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3,4-дигідро-5-(пропилтіо)-7Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он

Продукт стадії b) (19,3г) додавали до суспензії гідриду натрію (60%, 1,41г), що її перемішують, в ДМФ (200мл). Через 15хв додавали йодпропан (3,55г), суміш перемішували протягом 1 години, потім концентрували. Залишок розподіляли між водою (1л) та дихлорметаном (1л). Органічний шар сушили, концентрували та одержували сполуку, зазначену в заголовку (18г).

МС (БША): 498 (М+Н+), 73 (100%).

d) 3-[2,3-О-(1-Метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3,4-дигідро-5-(пропилтіо)-7Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он

Фторид трибутиламонію (1М в ТГГФ, 40,6мл) додавали до розчину продукту стадії c) (20,2г), який перемішували, в ТГФ (300мл) та реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Розчин концентрували і залишок розподіляли між водою (1л) та етилацетатом (1л). Органічну фазу сушили, концентрували та одержували сполуку, зазначену в заголовку (14,1г).

МС (електророзпилення): 382 (М-Н+, 100%).

e) 3-[5-О-Ацетил-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3,4-дигідро-5-(пропилтіо)-7Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он

Одержано за методикою Прикладу 21b) з використанням продукту стадії d).

МС (Електророзпилення): 443 (М+Н+, 100%).

f) 3-[5-О-Ацетил-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-7-хлор-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин

Одержано за методикою Прикладу 21c) з використанням продукту стадії e).

МС (БША): 444, 446 (М+Н+).

g) 3-[5-О-Ацетил-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-7-бутил-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин

Одержано за методикою Прикладу 21c) з використанням продукту стадії e).

Біс (трифенілфосфін) паладій (11) хлорид (40мг) та тетрабутилолово (0,81мл) додавали до розчину продукту стадії f) (500мг) в 1-метил-2-піролідиноні (5мл) та суміш перемішували протягом 2 годин при 100°C, потім при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш розподіляли між водою (100мл) та етилацетатом (200мл), органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (50мл), сушили та концентрували. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат 85: 15 як елюент) давала сполуку, зазначену в заголовку (230мг).

МС (БША): 466 (М+Н+).

h) 7-Бутил-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин

Одержано за методикою Прикладу 16a) з використанням продукту стадії g).

МС (БША): 424 (М+Н+).

i) (Е)-1-[7-Бутил-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезоксид-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, 1,1-диметилетилловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту стадії h).

МС (БША): 520 (M+N+).

j) (E)-1-[7-Бутил-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Отримана за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту стадії h).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 7,00 (1Н, д), 6,52 (1Н, с), 6,01 (1Н, д), 5,30 (2Н, шс), 4,94 (1Н, с), 4,56 (1Н, т), 4,76-4,81 (2Н, д), 3,12 (4Н, шс), 1,80 (2Н, кв), 1,70 (2Н, кв), 1,37 (2Н, кв), 0,99 (3Н, т), 0,89 (3Н, т).

Приклад 23

(E)-N-[1-[5,7-Ди(бутиламіно)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогептофурануроноіл]-Д-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

а) (E)-N-[1-[7-Бутиламіно-5-(метилсульфоніл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогептофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, 1,1-диметилетиловий ефір

3-Хлорпероксибензойну кислоту (50%, 0,12г) в етанолі (1мл) додавали за 1 годину до розчину продукту Прикладу 17с) (0,1г) в етанолі, який перемішували. Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі розчин розбавляли дихлорметаном (50мл), потім промивали водним розчином метабісульфіту натрію (30мл) та водним розчином карбонату натрію (2х20мл). Органічний шар сушили, концентрували та одержували сполуку, зазначену в заголовку (90мг).

МС (БША): 700 (M+N+), 299 (100%).

б) (E)-N-[1-[5,7-Ди(бутиламіно)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогептофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, 1,1-диметилетиловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1h) з використанням продукту стадії а).

МС (БША): 665 (M+N+, 100%).

с) (E)-N-[1-[5,7-Ди(бутиламіно)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогептофурануроноіл]-L-аспарагінова кислота, моноамонієва сіль

Одержано за методикою Прикладу 2b) з використанням продукту стадії б).

МС (Електророзпилення): 553 (M+N+, 100%).

Приклад 24

(Z)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*a*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

а) N-Бутил-5-(пропилтіо)-3-[2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін

Одержано за методикою Прикладу 18b) з використанням продукту стадії 14e).

МС (БША): 443 (M+N+), 267 (100%).

б) (Z)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, 1,1-диметилетиловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту стадії а), причому сполуку, зазначену в заголовку, виділяли як продукт, отриманий у незначній кількості.

МС (БША): 535 (M+N+, 100%).

с) (Z)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота

Отримана за методикою Прикладу 1j) з використанням продукту стадії б).

МС (БША): 439 (M+N+), 267 (100%).

Приклад 25

N-Бутил-5-(пропилтіо)-3-[5,6-дидезокси-6-(1Н-тетразол-5-іл)-β-D-рибогексофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін

а) (E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофурануранонітрил

Одержано за методикою Прикладу 1i) з використанням продукту стадії 24a) та (трифенілфосфонариліден) ацетонітрилу.

МС (БША): 460 (M+N+, 100%).

б) (E)-1-[7-(Бутиламіно)-5-(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1,5,6-тридезокс-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогептофурануранонітрил

Одержано за методикою Прикладу 8b) з використанням продукту стадії а).

МС (ФІ): 462 (M+N+, 100%).

с) N-Бутил-5-(пропилтіо)-3-[5,6-дидезокси-2,3-О-(1-метилетиліден)-6-(1Н-тетразол-5-іл)-β-D-рибогексафуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін

Азидотриметилсилан (0,30г) та дибутилоловооксид (32мг) додавали до розчину продукту стадії б) (0,60г) в толуолі (6мл) та отриманий розчин кип'ятили з зворотним холодильником протягом 72 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник вилучали, а залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, етилацетат: ізогексан: оцтова кислота 100: 100: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку (0,26г).

МС (БША): 505 (M+N+), 267 (100%).

д) N-Бутил-5-(пропилтіо)-3-[5,6-дидезокси-6-(1Н-тетразол-5-іл)-β-D-рибогексофуранозил]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін

Одержано за методикою Прикладу 1j) з використанням продукту стадії с).

МС (БША): 465 (M+N+), 267 (100%).

ЯМР δ Н (d<sub>6</sub>-ДМСО): 9,08 (1Н, т), 6,08 (1Н, д), 5,65 (1Н, д), 5,35 (1Н, м), 4,76 (1Н, т), 4,30 (1Н, т), 3,98 (1Н, м), 3,50 (2Н, м), 3,06 (2Н, м), 2,92 (2Н, м), 2,05 (2Н, м), 1,63 (4Н, м), 1,34 (2Н, м), 0,97 (3Н, т), 0,91 (3Н, т).

Приклад 26

1,5,6-Тридезокс-1-[5,7-біс(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-ил]-β-D-рибогептофурануронова кислота, натрієва сіль

а) (Е)-1,2,3-три-О-ацетил-5,6-дидезокси-β-D-рибогепт-5-енофурануронова кислота, етиловий ефір  
Етиловий ефір (Е)-метил-5,6-дидезокси-2,3-О-(1-метилетиліден)-β-D-рибогепт-5-енофуранозидуронової кислоти (одержано як описано A.J. Cooper, R.G. Salomon, Tetrahedron Lett, 1990, 31, 3813) (88,0г) нагрівали при 80°C в суміші оцтової кислоти (256мл) та води (64мл) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Упарювання давало залишок, який розчиняли в піридині (160мл) та обробляли оцтовим ангідридом (19,8мл). Через 24 години реакційну суміш розбавляли етилацетатом (500мл) й промивали розбавленою HCl. Сушка та випарювання давало масло, яке очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, ізогексан: етилацетат 5: 1 як елюент), одержуючи сполуку, зазначену в заголовку, (5,34г).

МС (БША+RbI): 431, 429 (M+Rb+), 285 (100%).

б) 1,2, 3-Три-О-ацетил-5,6-дидезокси-β-D-рибогептофурануронова кислота, етиловий ефір

Одержано за методикою Прикладу 8b) з використанням продукту стадії а).

МС (БША+RbI): 433, 431 (M+Rb+), 185 (100%).

с) 2,3-Ди-О-ацетил-1,5,6-тридезокси-1-[5,7-біс (пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-β-D-рибогептофурануронова кислота, етиловий ефір, та 2,3-ди-О-ацетил-1,5,6-тридезокси-1-[5,7-біс(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-2-іл]-β-D-рибогептофурануронова кислота, етиловий ефір

Продукт стадії б) (1,00г) та продукт стадії 14b) (0,78г) змішували з п-толуолсульфокислотою (12мг) та ретельно перемішували при вакуумі водоструминного насосу. Суміш занурювали в олійну баню, нагріту до 140°C. Нагрівання продовжували впродовж 10хвил, потім колбу охолоджували та реакційну суміш обробляли хлороформом. Промивання насиченим розчином бікарбонату натрію, сушка, випарювання та хроматографія (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан-етилацетат 15: 1 як елюент) давали сполуки, зазначені в заголовку (5,34г) у вигляді неподільної суміші.

д) 1,5,6-тридезокси-1-[5,7-біс(пропилтіо)-3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-β-D-рибогептофурануронова кислота, натрієва сіль

Отримана за методикою Прикладу 3с) з використанням продукту стадії с).

МС (БША+RbI): 433, 431 (M+Rb+).

Фармацевтичні композиції

Нові сполуки цього винаходу можуть вводиться парентерально, внутрішньовенно, інгаляцією або перорально. Більш прийнятним шляхом введення є внутрішньовенне вливання.

Доза введення залежить від способу введення, складності захворювання, віку та ваги хворого, а також від інших факторів, які звичайно враховує штатний лікар лікарні при визначенні індивідуальних режиму та рівня доз, найбільш прийнятних для того чи іншого пацієнта.

Прикладами фармацевтичних композицій, що можуть використовуватись, та підхожих наповнювачів, розріджувачів або носіїв є таке:

для внутрішньовенного введення або вливання - очищена вода або фізіологічний розчин;

для інгаляційних композицій - необроблена лактоза;

для таблеток, капсул і драже - мікрокристалічна целюлоза, фосфат кальцію, діатомітова земля, цукор, такий як лактоза, декстроза або маніт, тальк, стеаринова кислота, крохмаль, бікарбонат натрію та/або желатин;

для супозиторієв - природні або отверджені масла або воски.

Якщо сполуку цього винаходу передвизначено для використання у водному розчині, наприклад, для вливання, може виявитися необхідним включення інших наповнювачів. Зокрема, можуть використовуватись желатувальні агенти або пасиватори, антиоксиданти, агенти, що регулюють тонус, агенти, що регулюють рН, та буферні агенти. Розчини, які містять сполуки формули (I), якщо потрібно, можна випарити, наприклад, сушінням виморожуванням або розпилювальним сушінням, для отримання твердої композиції, яка може бути відновлена перед використанням. Композиції також можуть містити підхожі консерванти, стабілізатори та змочувальні агенти, агенти, що сприяють розчиненню, наприклад, водорозчинний полімер целюлози, такий як гідроксипропілметилцелюлоза, або водорозчинний гліколь, такий як пропиленгліколь, підсолоджувальні та забарвлюючі засоби та віддушки. У разі необхідності, сполуки можуть бути сформульовані у вигляді форми з пролонгованим виділенням.

Згідно з ще одним аспектом, винахід стосується використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування порушень, пов'язаних з агрегацією тромбоцитів.

Згідно з ще одним аспектом, винахід стосується способу лікування будь-якого порушення, в яке включається агрегація тромбоцитів, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) хворому, який хворіє на таке захворювання.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають солі лужних металів, наприклад, солі натрію та калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію та магнію; солі елементів III групи, наприклад, солі алюмінію; та солі амонію. Солі з підхожими органічними основами, наприклад, солі з гідроксиламіном; нижчими алкіламінами, наприклад, метиламіном або етиламіном; з заміщеними нижчими алкіламінами, наприклад, гідроксизаміщеними алкіламінами; або з моноциклічними гетероциклічними сполуками, що містять азот, наприклад, піперидином або морфоліном; та солі з амінокислотами, наприклад, аргініном, лізином і т.і. або їх N-алкілпохідними; чи з аміносахарами, наприклад, N-метил-D-глюкаміном або глюкозаміном. Названі вище солі є лише прикладами солей, які можуть використовуватись згідно з цим винаходом, та їх перелік не повинен розглядатися як вичерпний.

Більш прийнятними фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I) є солі лужних металів та солі амонію, ще більш прийнятними є солі натрію та моноамонієві солі.

Біологічне випробування

Ефективність сполук цього винаходу як інгібіторів агрегації тромбоцитів визначали за їх спроможністю діяти як антагоністи P<sub>2T</sub>-рецептора, як показано у наведеному нижче тексті.

Кількісне визначення агоністичної/антагоністичної активності щодо P<sub>2T</sub>-рецептора промитих тромбоцитів людини.

Приготування.

Венозну кров людини (100мл) розподіляли рівно між 3 пробірками, причому кожна містила 3,2% тринатрій-цитрат (4мл) як антикоагулянт. Пробірки центрифугували протягом 15хв при 240G для отримання плазми, збагаченої тромбоцитами (ПЗТ), до якої додавали 300нг/мл простацикліна для того, щоб стабілізувати тромбоцити під час операції промивання. ПЗТ, що не містить червоних клітин, одержували центрифугуванням протягом 10хв при 125G та подальшим центрифугуванням протягом 15хв при 640G. Над-осадову рідину відкидали, а лепешку тромбоцитів повторно суспендували в модифікованому розчині Tyrode (НКТ), що не містить кальцію (10мл), який складався з: NaCl 137мМ, NaHCO<sub>3</sub> 11,9мМ, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,4мМ, KCl 2,7мМ, MgCl<sub>2</sub> 1,1мМ, декстроза 5,6мМ, насичували газоподібною сумішшю 950 O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> та витримували при 37°C. Після додавання ще 300нг/мл ПГ I<sub>2</sub> об'єднану суспензію центрифугували ще раз протягом 15хв при 640G. Надосадову рідину відкидали, а тромбоцити повторно суспендували спочатку в 10мл НКТ, потім додавали ще НКТ, щоб довести кінцевий вміст тромбоцитів до 2x10<sup>5</sup>/мл. Цю кінцеву суспензію зберігали в 60-мл шприці при 3°C без доступу повітря. Щоб припустити відновлення нормальної функції після інгібування ПГ I<sub>2</sub>, тромбоцити використовували для дослідження агрегації не раніше, ніж через 2 години після кінцевого ресуспендування.

В усіх дослідженнях 3-мл аліквоти суспензії тромбоцитів додавали в пробірки, що містили розчин CaCl<sub>2</sub> (60мкл 50мМ розчину, кінцева концентрація 1мМ). Додавали фібриноген людини (Sigma, P 4883) та 8-сульфофенілтеофілін (8-СФТ, щоб блокувати будь-яку антагоністичну активність сполук по відношенню до P<sub>1</sub>) з отриманням остаточних концентрацій 0,2мг/мл (60мкл розчину білка, здатного згортатися, в фізіологічному розчині з концентрацією 10мг/мл) та 300нМ (10мкл 15мМ розчину в 6% глюкозі), відповідно. Тромбоцити або буфер відповідно додавали, в обсязі 150мкл в окремі комірки планшета з 96 комірками. Всі вимірювання зроблено тричі з тромбоцитами від кожного донора.

#### Протокол випробувань

##### а) Оцінка агоністичної/антагоністичної активності

Агреговані реакції в планшеті з 96 комірками, використовуючи зміну абсорбції, що фіксується реєструючим пристроєм на планшеті при 660нм.

Абсорбція кожної комірки в планшеті фіксували при 660нм, щоб встановити базову цифру. Фізіологічний розчин або відповідний розчин сполуки, яку випробують, додавали в кожну комірку об'ємом 10мкл з отриманням кінцевої концентрації 0,001, 0,1, 1, 10 або 100мМ. Планшет потім струшували протягом 5хв на ротаційному шейкері в положенні 10 та фіксували абсорбцію при 660нм. Агрегація в цій точці є показником агоністичної активності сполуки, яку випробовують. Потім в кожну комірку додавали фізіологічний розчин або АДФ (30мМ; 10мкл 450мМ розчину) та планшет струшували ще протягом 5хв до фіксування поглинання знову при 660нм.

Агоністичну активність оцінювали як % інгібування контрольної реакції на АДФ. Сполуки цього винаходу показували антиагрегаційну активність, при тестах за вищезазначеною методикою.