

По цій заявці заявлено пріоритет за заявою №60/028,585, що подана 16 жовтня 1996.

Галузь винаходу

Цей винахід відноситься до L-нуклеозидів.

Попередній рівень винаходу

Протягом останніх декількох десятиріч було зроблено значні зусилля щодо дослідження можливого застосування аналогів D-нуклеозидів у якості антивірусних агентів. Декілька таких робіт були результативними, і зараз на ринку існує ряд нуклеозидних аналогів, які використовують як антивірусні ліки і до яких належать інгібітори зворотної транскриптази HIV (AZT, ddI, ddC, d4T і 3TC).

Аналоги нуклеозидів також досліджували щодо їх використання як модуляторів імунної системи (Bennet, P. A. et al., J. Med. Chem., 36, 635, 1993), але таке використання ще не дало повністю задовільних результатів. Наприклад, протягом років досліджували проблему спроможності гуанозинових аналогів, таких як 8-бромо-, 8-меркапто-, 7-метил-8-оксогуанозин (Goodman, M. G. Immunopharmacology, 21, 51-68, 1991) та 7-тіа-8-оксогуанозин (Nagahara, K. J. Med. Chem., 33, 407-415, 1990; Патент США №5041426), активувати імунну систему. Такі гуанозинові похідні демонструють відмінну антивірусну та/або протипухлинну активність *in vivo*. Але ці C₈-заміщені гуанозини були нездатними активувати Т-клітини (Shama, B. S. et al., Clin. Exp. Metastasis, 9, 429-439, 1991). Це саме підтвердилося і для 6-арилпіримідинонів (Wierenga, W. Ann. N. Y. Acad. Sci., 685, 296-300, 1993). У іншому дослідженні синтезували ряд 3-деазапуринових нуклеозидів та здійснили їх оцінку як імуномодуляторів агентів. У патенті США №4309419 описано використання 3-деазагуанозину як інгібітору імунної системи, β-D-нуклеозид, β-2'-деокси-3-деазагуанозин (патент США №4950647) демонстрували найбільш сильну активність щодо підвищення імунітету під час реагування активованих Т-клітин. Для певних 2'-деоксинуклеозидів (Європейська заявка №0038569) також спостерігали протизапальну активність та імуносупресивну активність. Однак, такі сполуки зазнають *in vivo* метаболічного розриву їхнього глікозильного зв'язку, внаслідок чого ефективно інактивується їхня біологічна активність. Аденозинові похідні, які запропоновано у патенті США №4148888, також зазнають катаболізму *in vivo* внаслідок дії ферментів деамінази. Ще в іншому дослідженні спостерігали, що Левамизол, що є тимоміметичним імуностимулятором (Hadden et al, Immunol. Today, 14, 275-280, 1993), впливає на лінії Т-клітин таким саме чином, як і гормони вилочкової залози. Зараз здійснюються клінічні випробування Тукарезолу (Reitz et al, Nature, 377, 71-75, 1995), який є іншим стимулятором Т-клітин. Нещодавно було описано 6-заміщену пуринову лінкерну амінокислоту (Zacharie et al, J. Med. Chem., 40, 2883-2894, 1997), яку вважають багатообіцяючим імуностимулятором, який можна використовувати для лікування тих станів та захворювань, які потребують підвищеного типу реагування CTL або Th1.

Одна можлива ціль імуномодуляції включає стимуляцію або супресію лімфокінів Th1 і Th2. Клітини типу I (Th1) виробляють інтерлейкін 2 (IL-2), фактор некрозу пухлини (TNFα) і гамма інтерферон (IFNγ), і вони відповідають, перш за все, за клітинно-опосередкований імунітет, такий як гіперчутливість уповільненого типу та антивірусний імунітет. Клітини типу 2 (Th2) виробляють інтерлейкіни, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 і IL-13 та, перш за все, супроводжують гуморальні імунні реакції, такі як ті, що спостерігають у відповідь на дію алергенів, наприклад перемикання ізотипу антитіла IgE та IgG4 (Mosmann, 1989, Anna Rev Immunol, 7:145-173). Було продемонстровано, що аналоги D-гуанозину є причиною різних впливів на лімфокіни IL-1, IL-6, INFα і TNFα (не безпосередньо) *in vitro* (Goodman, 1988, Int J Immunopharmacol, 10, 579-88) і *in vivo* (Smees et al., 1991, Antiviral Res 15: 229). Проте, спроможність аналогів D-гуанозину, таких як 7-тіо-8-оксогуанозин, модулювати цитокіни типу 1 або типу 2 безпосередньо у Т клітинах, була неефективною або її не було описано. Суттєвим є те, що більшість мікромолекулярних досліджень спрямовані на синтез та оцінку D-нуклеозидів. До них належать Рибавірин (Witkowski, J. T. et al., J. Med. Chem., 15, 1150, 1972), AZT (De Clercq, E. Adv. Drug Res., 17, 1, 1988), DDI (Yarchoan, R. et al., Science (Washington, D.C.), 245 412, 1989), DDC (Mitsuya, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 83, 1911, 1986), d4T (Mansuri, M. M. et al., J. Med. Chem., 32, 461, 1989) та 3TC (Doong, S. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, 8495-8599, 1991). Серед багатьох терапевтичних агентів лише 3TC містить неприродну модифіковану L-рибозну складову, що є енантіомером природної D-рибози.

Після схвалення 3TC FDA повідомлялося про те, що ряд нуклеозидів з неприродною L-конфігурацією мають сильну хіміотерапевтичну активність проти вірусу імунодефіциту людини (HIV), вірусу гепатиту В (HBV) та певних форм раку. До них належать (-)-β-L-1-[2-(гідроксиметил)-1,3-оксатіолан-4-іл]-5-фтороцитозин (FTC; Furman, P. A., et al, Antimicrob. Agents Chemother., 36, 2686-2692, 1992), (-)-β-1,2',3'-дидеоксипентофуранозил-5-фтороцитозин (L-FddC; Gosselin, G., et al, Antimicrob. Agents Chemother., 38., 1292-1297, 1994), (-)-β-L-1-[2-(гідроксиметил)-1,3-оксатіолан-4-іл]цитозин[(-)-OddC; Grove, K. L., et al. Cancer Res., 55, 3008-3011, 1995], 2',3'-дидеокси-β-L-цитидин (β-L-ddC; Lin, T. S., et al, J. Med. Chem., 37, 798-803, 1994), 2'фторо-5-метил-β-L-арабінофуранозилурацил (L-FMAU; Патент США №5567688), 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегідроβ-L-цитидин (β-L-d4C; Lin, T. S., et al, J. Med. Chem., 39, 1757-1759, 1996), 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегідро-β-L-5-фтороцитидин (β-L-Fd4C; Lin, T. S., et al, J. Med. Chem., 39, 1757-1759, 1996), L-циклопентил карбоциклічні нуклеозиди (Wang, P., et al, Tetrahedron Letts., 38., 4207-4210, 1997) та безліч 9-(2'-деокси-2'-фторо-β-L-арабінофуранозил) пурин нуклеозиди (Ma, T. ' et al, J. Med. Chem., 40, 2750-2754, 1997).

Повідомляли також про інше дослідження щодо L-нуклеозидів. У патенті США №5009698, наприклад, описано синтез та використання L-аденозину з метою стимулювання зростання рослини. У WO 92/08727 описано певні L-2'-деоксиуридини та їх застосування для лікування вірусних хвороб. Spadari, S., et al, J. Med. Chem., 35, 4214-4220, 1992, описує синтез певних L-β-нуклеозидів, які є прийнятними для лікування вірусних інфекцій, до яких належить вірус простого герпесу типу I. У патенті США №5559101 описано синтез α- та β-L-рибофуранозильових нуклеозидів, способи їх приготування, фармацевтичні композиції, що містять їх, і спосіб їх застосування з метою лікування різних хвороб ссавців. У патенті Німеччини (De 195 18216) описано синтез нуклеозидів 2'-фторо-2'-деокси-L-β-арабінофуранозил піримідину. У патентах США №5565438 та №5567688 описано синтез та використання L-FMAU. У WO 95/20595 описано синтез нуклеозидів 2'-деокси-2'-фторо-L-β-

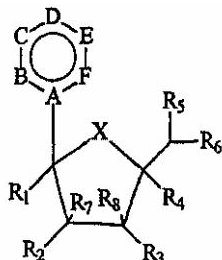
арабінофуранозил пурину та піримідину та спосіб лікування HBV та EBV. В патенті США №5567689 описано способи підвищення уридинових рівнів L-нуклеозидами. У WO 96/28170 описано спосіб зниження токсичності D-нуклеозидів шляхом введення разом ефективною кількістю сполук L-нуклеозидів.

Суттєвим є те, що незважаючи на те, що деякі відомі L-нуклеозиди продемонстрували сильну антивірусну активність з профілями зниженої токсичності у порівнянні з їхніми D-аналогами, ні одна з цих L-нуклеозидних сполук не мала імуномодуляторних властивостей. Більш того, в наш час не існує ефективного способу модуляції імунної системи там, де існують лімфокінні профілі (набори Th1 та Th2). Отже, у наш час існує необхідність в нових аналогах L-нуклеозидів, особливо у аналогах L-нуклеозидів, які модулюють імунну систему, та найбільш особливо у аналогах L-нуклеозидів, які специфічно модулюють Th1 і Th2.

Стислий опис винаходу

Цей винахід спрямований на нові L-нуклеозидні сполуки, їх терапевтичне використання та синтез.

Згідно з одним аспектом винаходу, запропоновано нові L-нуклеозидні сполуки за наступною формулою:



Формула I

де

A є незалежно вибраним з N або C;

B, C, E, F є незалежно вибраними з CH, CO, N, S, Se, O, NR¹, CCONH₂, CCH₃, C-R² або P; R₁ є незалежно H, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, COCH₃, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами, R² є незалежно H, OH, галогенами, CN, N₃, NH₂, C(=O)NH₂, C(=S)NH₂, C(=NH)NH₂.HCl, C(=NOH)NH₂, C(=NH)OMe, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом, нижчими алкіларилами або заміщеними гетероциклами;

D є незалежно вибраним з CH, CO, N, S, Se, O, NR¹, CCONH₂, CCH₃, C-R², P або є нічим, де R¹ є незалежно H, O, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, COCH₃, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами, і R² є незалежно H, OH, галогенами, CN, N₃, NH₂, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами або заміщеними гетероциклами;

X є незалежно O, S, CH₂ або NR; де R є COCH₃;

R₁ і R₄ є незалежно вибраними з H, CN, N₃, CH₂OH, нижчого алкілу та нижчих алкіламінів;

R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ і R₈ є незалежно вибраними з H, OH, CN, N₃, галогенів, CH₂OH, NH₂, OCH₃, NHCH₃, ONHCH₃, SCH₃, SPh, алкенілу, нижчого алкілу, нижчих алкіламінів та заміщених гетероциклів; і

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ і R₈ є не усі одночасно заміщеними; при цьому

якщо R₂=R₃=H, тоді R₇ і R₈ є воднями або нічим;

якщо R₁, R₄ або R₅ є заміщеними, тоді R₇=R₈=H і R₂=R₃=OH;

якщо R₂ або R₃ є заміщеними, тоді R₇ і R₈ є H або OH;

якщо R₇ або R₈ є заміщеними, тоді R₂ і R₃ є H або OH;

якщо R₇ та R₈ є гідроксилем, тоді R₂ і R₃ не є OH;

якщо A=N; B=CO; C=N або NH; D=CO або C-NH₂; E є CH або C-заміщений; F=CH; X=O, S або CH₂, тоді R₂ не буде H, OH, CH₃, галогенами, N₃, CN, SH, SPh, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SH, CH₂F, CH₂N₃, арилом, арилоксидом або гетероциклами;

якщо A=N; B=CO; C=N або NH; D=CO або C-NH₂; E є CH, C-CH₃ або галогеном; F=CH; X=N-COCH₃, тоді R₂ не буде H або OH;

якщо A=N; B=CH; C=CH або CH₃; D=CH або C-CH₃; E є CH, C-CH₃ або C-CONH₂; F=CH; X=O або CH₂, тоді R₂ не буде H або OH;

якщо A=N; B=N, CO або CH; C=CH, C-Cl або C-OCH₃; D=CH або C-Ph; E є CH, C-Cl або C-Ph; F=N або CO; X=O, тоді R₂ не буде H або OH;

якщо A=N; B=CO або CS; C=N або NH; D=CO або C-NH₂; E є CH або N; F=N або CH; X=O, тоді R₂ не буде H або OH; і

якщо A=C; B=CH; C=NH; D=CO, CS або C-NH₂; E є N або NH; F=CO або CH; X=O, тоді R₂ не буде H або OH.

У одному класі переважних варіантів здійснення винаходу сполука містить складову рибіфуранозилу та у особливо переважному варіанті здійснення сполука містить L-Рибавірин.

Згідно з іншим аспектом винаходу фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки за формулами 1 та 3-5 або її фармацевтично прийнятний ефір або сіль, що змішано з, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку за формулами 1 та 3-5 використовують з метою лікування будь-якого стану, який позитивно реагує на введення сполуки, та згідно з будь-якою фармацевтичною формою та способом її введення, який досягає позитивної реакції. Крім того, передбачається, що сполуки за формулою I можна використовувати для лікування інфекцій, інвазій, раку або пухлин, або автоімунних захворювань.

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фігури 1-12 є схематичними зображеннями етапів хімічного синтезу, які можна застосовувати для

приготування сполук, які описано нижче у розділі прикладів.

Фігури 13-14 є графічними зображеннями впливу D-Рибавіріну та L-Рибавіріну на рівні IL-2, TNF α , IFN- γ , IL-4 та IL-5 активованих Т-клітин.

Фігура 15 є графічними зображеннями результатів декількох експериментів щодо дії L-Рибавіріну на запалювання вуха у відповідь на динітрофторобензол, яку визначили під час експериментів.

Докладний опис

Терміни, які використовують у цьому описі, визначаються наступним чином.

Термін "нуклеозид" позначає сполуку, що складається із будь-якої пентозної або модифікованої пентозної складової, яка є зв'язаною із специфічною позицією гетероциклу або із природною позицією пурину (9-позиція) або піримідину (1-позиція) або з еквівалентною позицією у аналогу.

Термін "нуклеотид" позначає ефір фосфорної кислоти, який є заміненим у 5'-позиції нуклеозиду.

Термін "гетероцикл" позначає одновалентний насичений або ненасичений радикал вуглецевого циклу, який має, принаймні, один гетероатом, такий як N, O або S, у межах кільця, в якому кожна існуюча позиція можна, але необов'язково, замінити, незалежно, наприклад, гідрокси, оксо, аміно, іміно, нижчим алкілом, бромом, хлором та/або ціано-групою. До цього класу замінників належать пурини, піримідини.

Термін "пурин" позначає азотні біциклічні гетероцикли.

Термін "піримідин" позначає азотні моноциклічні гетероцикли.

Термін "D-нуклеозиди", який використовують у цьому винаході, позначає нуклеозидні сполуки, що мають D-рибозну цукрову складову (наприклад, Аденозин).

Термін "L-нуклеозиди", який використовують у цьому винаході, позначає нуклеозидні сполуки, що мають L-рибозну цукрову складову.

Термін "L-конфігурація", який використовують у цьому винаході, позначає хімічну конфігурацію рибофуранозильної складової сполук, які зв'язані з нуклеїновими основами. L-конфігурація цукрової складової сполук цього винаходу відрізняється від D-конфігурації рибозних цукрових складових нуклеозидів, що природно виникають, таких як цитидин, аденозин, тимідин, гуанозин та уридин.

Термін "C-нуклеозиди", який використовують у цьому винаході, позначає тип хімічного зв'язку, утвореного між рибозною цукровою складовою та гетероциклічною основою. У C-нуклеозидах зв'язок починається від позиції C-1 рибозної цукрової складової та приєднується до вуглецю гетероциклічної основи. Зв'язок, який утворюється у C-нуклеозидах, має вуглець-вуглецевий тип.

Термін "N-нуклеозиди", який використовують у цьому описі, позначає тип зв'язку, який утворюється між рибозною цукровою складовою та гетероциклічною основою. У N-нуклеозидах, зв'язок розпочинається від позиції C-1 рибозної цукрової складової та приєднується до азоту гетероциклічної основи. Зв'язок, який утворюється у N-нуклеозидах, має вуглець-азотний тип.

Термін "захисна група" позначає хімічну групу, що додається до атому кисню або азоту для захисту його від наступної реакції під час дериватизації інших складових у молекулі, в якій знаходиться кисень або азот. Для фахівців у сфері органічного синтезу відомими є різноманітні кисневі або азотні захисні групи.

Термін "нижчий алкіл" позначає метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, t-бутил, i-бутил або n-гексил. Цей термін, крім того, відноситься до циклічного, розгалуженого або прямого ланцюга із 1-6 атомів вуглецю.

Термін "арил" позначає одновалентний ненасичений ароматичний радикал вуглецевого циклу, що має єдине кільце (наприклад, феніл) або два сконденсованих кільця (наприклад, нафтил), які можуть бути, але необов'язково, заміненими гідроксильною, нижчим алкілом, хлором та/або ціано-групою.

Термін "гетероцикл" позначає одновалентний насичений або ненасичений радикал вуглецевого циклу, який має, принаймні, один гетероатом такий як N, O, S, Se або P, у межах кільця, в якому кожна існуюча позиція може бути, але необов'язково, заміненою або незаміненою, незалежно, наприклад, гідрокси, оксо, аміно, іміно, нижчим алкілом, бромом, хлором та/або ціано-групою.

Термін "моноциклічний" позначає одновалентний насичений радикал вуглецевого циклу, що має, принаймні, один гетероатом, такий як O, N, S, Se або P, у межах кільця, в якому кожна існуюча позиція може бути, але необов'язково, заміненою незалежно цукровою складовою або будь-якими іншими групами, такими як бромом, хлором та/або ціано, так щоб система моноциклічного кільця в решті решт ароматизувалася [наприклад, Тимідин; 1-(2'-деокси- β -D-еритро-пентофуранозил)тимін].

Термін "імунomodulatory" позначає природні або синтетичні продукти, які є здатними модифікувати нормальну або аберантну імунну систему шляхом стимуляції або супресії.

Термін "ефективна кількість" позначає кількість сполуки за формулою (I), яка буде відновляти імунну функцію до нормальних рівнів або посилювати імунну функцію до рівнів, що перевищують нормальні рівні для того, щоб ліквідувати інфекцію.

Сполуки за Формулою I можуть мати багато асиметричних центрів. Отже, їх можна приготувати в оптично активній формі або у вигляді рацемічної суміші. Об'єм винаходу згідно з описом та формулою винаходу охоплює окремі оптичні ізомери та їхні нерацемічні суміші, а також рацемічні форми сполук за Формулою I.

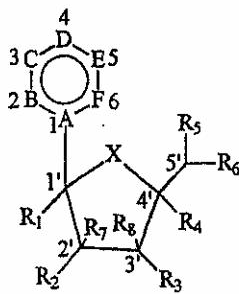
Терміни " α " і " β " вказують на специфічну стереохімічну конфігурацію замісника у асиметричному атомі вуглецю у хімічній структурі, яку зображено. Сполуки, які описані тут, всі знаходяться у конфігурації L-фуранозилу.

Термін "енантіомери" позначає пару стереоізомерів, які є не зверхнеможливими дзеркальними образами один одного. Суміш пари енантіомерів у відношенні 1:1 є "рацемічною" сумішшю.

Термін "ізомери" позначає різні сполуки з однаковою формулою. "Стереоізомери" позначає ізомери, що відрізняються тільки тим, як атоми розміщені у просторі.

"Фармацевтично прийнятними солями" можуть бути будь-які солі, що походять від неорганічних та органічних кислот або основ.

Сполуки цього винаходу отримали свої назви згідно з умовними позначеннями Формули II:

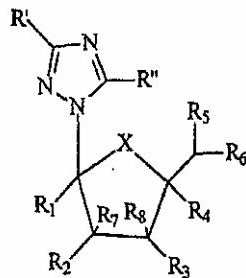


Формула II

Сполуки

Сполуки цього винаходу взагалі описано Формулою I. Проте, існує декілька наборів сполук, в яких мають особливу зацікавленість та до яких належать сполуки за Формулами III, IV та V, які описано нижче.

Сполуки за Формулою III мають наступну структуру:



формула III

де

X є незалежно O, S, CH₂ та NR, де R є COCH₃;

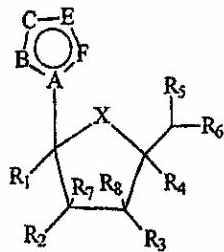
R' та R'' є незалежно вибраними з H, CN, C(=O)NH₂, NH₂, C(=S)NH₂, C(=NH)NH₂.HCl, C(=NOH)NH₂, C(=NH)OMe, гетероциклів, галогенів, нижчого алкілу або нижчого алкіларилу;

R₁ і R₄ є незалежно вибраними з H, CN, N₃, CH₂OH, нижчого алкілу та нижчих алкіламінів; і

R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ і R₈ є незалежно вибраними з H, OH, CN, N₃, галогенів, CH₂OH, NH₂, OCH₃, NHCH₃, ONHCH₃, SCH₃, SPh, алкенілу, нижчого алкілу, нижчих алкіламінів та заміщених гетероциклів; при цьому якщо R₂=R₃=H, тоді R₇ і R₈ є воднями або нічим;

у сполуках за формулою III R' є переважно карбоксамідом або CN і R'' є воднем або галогенами; R₁=R₄=R₅=R₇=R₈=H і R₂=R₃=OH і переважно X є киснем.

Сполуки за формулою IV мають наступну структуру:



Формула IV

де

A є незалежно вибраним з N або C;

B, C, E і F є незалежно вибраними з CH, CO, N, S, Se, O, NR¹, CCONH₂, CCH₃, C-R² або P; R¹ є незалежно H, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, COCH₃, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами, R² є незалежно H, OH, галогенами; CN, N₃, NH₂, C(=O)NH₂, C(=S)NH₂, C(=NH)NH₂.HCl, C(=NOH)NH₂, C(=NH)OMe, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом, нижчими алкіларилами або заміщеними гетероциклами;

X є незалежно O, S, CH₂ або NR; де R є COCH₃;

R₁ і R₄ є незалежно вибраними з H, CN, N₃, CH₂OH, нижчого алкілу та нижчих алкіламінів; і

R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ і R₈ є незалежно вибраними з H, OH, CN, N₃, галогенів, NH₂, CH₂OH, OCH₃, NHCH₃, ONHCH₃, SCH₃, SPh, алкенілу, алілу, нижчого алкілу, нижчих алкіламінів або заміщених гетероциклів; при цьому

якщо R₂=R₃=H, тоді R₇ і R₈ є воднями або нічим;

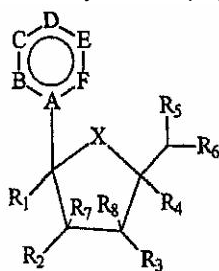
якщо A є вуглецем; B=E=N; C є N-Ph, тоді F не є CH;

якщо A=N; C є CH; B=E=C-CH₃, тоді F не є азотом; і якщо A є вуглецем, B=N; C=C-CONH₂; E=CH; F=S, тоді X не є CH₂.

У сполуках за формулою IV, R¹ є переважно H, нижчим алкілом або алілом; R² є переважно H, OH,

галогенами, CN, N₃, NH₂, C(=O)NH₂, C(=S)NH₂, C(=NH)NH₂·HCl, C(=NOH)NH₂ або C(=NH)OMe; і якщо R₁=R₄=R₅=R₇=R₈=H, тоді переважно R₂=R₃=OH і переважно X є киснем.

Сполуки за Формулою V мають наступну структуру:



Формула V

де

A є незалежно вибраним з N або C;

B, C, E, F є незалежно вибраними з CH, CO, N, S, Se, O, NR¹, CCONH₂, CCH₃, C-R² або P; R₁ є незалежно H, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, COCH₃, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами, R² є незалежно H, OH, галогенами; CN, N₃, NH₂, C(=O)NH₂, C(=S)NH₂, C(=NH)NH₂·HCl, C(=NOH)NH₂, C(=NH)OMe, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом, нижчими алкіларилами або заміщеними гетероциклами;

D є незалежно вибраним з CH, CO, N, S, Se, O, NR¹, CCONH₂, CCH₃, C-R², P або є нічим, R¹ є незалежно H, O, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, COCH₃, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами, R² є незалежно H, OH, галогенами, CN, N₃, NH₂, нижчим алкілом, нижчими алкіламінами, нижчим алкілалкенілом, нижчим алкілвінілом або нижчими алкіларилами або заміщеними гетероциклами;

X є незалежно O, S, CH₂ або NR; де R є COCH₃;

R₁ і R₄ є незалежно вибраними з H, CN, N₃, CH₂OH, нижчого алкілу та нижчих алкіламінів; і

R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ і R₈ є незалежно вибраними з H; OH, CN, N₃, галогенів, CH₂OH, NH₂, OCH₃, NHCH₃, ONHCH₃, SCH₃, SPh, алкенілу, нижчого алкілу, нижчих алкіламінів та заміщених гетероциклів; при цьому

якщо R₂=R₃=H, тоді R₇ і R₈ є воднями або нічим;

якщо A=N; B=CO; C=N або NH; D=CO або C-NH₂; E є CH або C-заміщеним; F=CH; X=O, S або CH₂, тоді R₂ не буде H, OH, CH₃, галогенами, N₃, CN, SH, SPh, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SH, CH₂F, CH₂N₃, арилом, арилокси або гетероциклами;

якщо A=N; B=CO; C=N або NH; D=CO або C-NH₂; E є CH, C-CH₃ або галогеном; F=CH; X=N-COCH₃, тоді R₂ не буде H або OH;

якщо A=N; B=CH; C=H або CH₃; D=CH або C-CH₃; E є CH, C-CH₃ або C-CONH₂; F=CH; X=O або CH₂, тоді R₂ не буде H або OH;

якщо A=N; B=N, CO або CH; C=CH, C-Cl або C-OCH₃; D=CH або C-Ph; E є CH, C-Cl або C-Ph; F=N або CO; X=O, тоді R₂ не буде H або OH;

якщо A=N; B=CO або CS; C=N або NH; D=CO або C-NH₂; E є CH або N; F=N або CH; X=O, тоді R₂ не буде H або OH; і

якщо A=C; B=CH; C=NH; D=CO, CS або C-NH₂; E є N або NH; F=CO або CH; X=O, тоді R₂ не буде H або OH.

До особливого класу сполук, які тут розглядаються, належать аналоги нуклеозидів, які мають рибозуранозильну складову, де цукор має L-конфігурацію на відміну від природної D-конфігурації. До цього класу належать сполуки, що містять модифіковані основи природних нуклеїнових кислот та/або синтетичні нуклеозидні основи, такі як триазол, 3-ціано-1,2,4-триазол, метил 1,2,4-триазол-3-карбоксилат, 3-бромо-5-нітро-1,2,4-триазол, імідазол, 2-нітроімідазол, 2-бромо-4(5)-аміноімідазол, піразол, 3(5)-амінопіразол-4-карбоксамід, триазин, пірол, піридин, азапіридин, тіазол, 1,2,5-тіадіазол, селенадіазол, 4-аміно-1,2,5-тіадіазол-3-карбонова кислота, метил 4-оксо(5H)-1,2,5-тіадіазол-3-карбоксилат, 4-аміно-1,2,5-селенадіазол-3-карбонова кислота, тетразол, азафол, 4-аміно-1,3-азафосфол-5-карбонітрил, 4-бромо-1,3-азафосфол-5-карбонітрил, 2-амінофосфін-3-карбонітрил, метил 2-аміно-3-ціано-фосфол-4-карбоксилат, 4,5-диціано-1,3-діазафол, діазафол, ізооксазол, 3-оксо(2H)-ізотіазол-3-карбонова кислота, 5-аміно-3-хлорізотіазол-4-карбонітрил, 5-метилтіо-3-оксо(2H)-ізотіазол-4-карбонітрил, ізотіазол, піримідин та інші заміщені похідні цих основ. Сполуки цього класу можуть також містити незалежно інші гетеро-моноциклічні основи та їхні похідні, певні модифікації рибозуранозильної складової, такі як N- так і C-пов'язані L-нуклеозиди.

До особливо переважних сполук цього класу належать L-Рибавірин, 1-β-L-рибофуранозил-і,2,4-триазол-3-карбоксамід. L-Рибавірин показано на Фіг.1, де A, B і E є азотом; C є C-C(O)NH₂; D є нічим; F є CH; X є кисень; R₁, R₄, R₅, R₇ і R₈ є воднями; і R₂, R₃ і R₆ є гідроксилом.

Рибавірин (1-β-D-рибофуранозил-і,2,4-триазол-3-карбоксамід) є моноциклічним, синтетичним D-нуклеозидом, який продемонстрував активність проти різноманітних вірусних хвороб (Huffman et al, Antimicrob. Agents Chemother., 3, 235, 1975; Sidwell et al, Science, 177, 705, 1972). У наш час здійснюються його клінічні випробування у комбінації з γ-інтерфероном для лікування вірусного гепатиту С. За останні два десятиріччя досліджували різні D-нуклеозидні аналоги Рибавірину, і багато з них демонстрували виключну антивірусну та протипухлинну активність. Проте, не повідомлялося ні про одну роботу щодо синтезу L-ізомерних аналогів Рибавірину та дослідження їхньої біологічної активності. Під час рентгеноаналізу одного кристала Рибавірин структурно походив на гуанозин (Prusiner et al., Nature, 244, 116, 1973). Завдяки подібності Рибавірину та

гуанозину ми очікували, що нуклеозидні аналоги Рибавіріну демонструватимуть схожу або підвищену імуномодуляторну активність у порівнянні з аналогами гуанозину (Robins et al, US 5,041,426), окрім антивірусної активності.

Використання

Передбачається, що сполуки цього винаходу будуть використовуватися для лікування різноманітних станів, і, насправді, будь-якого стану, який реагує позитивно на введення однієї або більше сполук. Крім того, особливо передбачається, що сполуки винаходу можна використовувати для лікування інфекцій, інвазій, раку або пухлин або аутоімунних захворювань.

До інфекцій, які передбачається лікувати сполуками цього винаходу, належать захворювання, викликані респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), вірусом гепатиту В (HBV), вірусами гепатиту С (HCV), простого герпесу типу 1 та 2, герпесу геніталій, герпетичного кератиту, герпетичного енцефаліту, герпетичного оперізувального лишая, вірусом імунодефіциту людини (HIV), вірусом грипу А, вірусом hantann (геморагічної гарячки), вірусом бородавки людини (HPV), вірусом корі та грибками.

До інвазій, які передбачається лікувати сполуками цього винаходу, належать протозойні інвазії і також інвазії гельмінтів та інших паразитів.

До ракових або пухлинних захворювань, які передбачається лікувати, належать такі захворювання, що викликаються вірусом. Позитивний вплив здійснюється завдяки інгібуванню трансформації інфікованих вірусом клітин до неопластичного стану, інгібуванню розповсюдження вірусів із трансформованих клітин до інших нормальних клітин та/або завдяки припиненню розростання трансформованих вірусом клітин.

До аутоімунних та інших захворювань, які передбачається лікувати, належать артрит, псоріаз, захворювання кишечника, ювенільний діабет, вовчак, розсіяний склероз, подагра та подагричний артрит, ревматоїдний артрит, відторгнення трансплантата, алергія та астма.

Крім того, згідно з цим винаходом передбачається також використання сполук як напівпродуктів у хімічному синтезі інших нуклеозидних або нуклеотидних аналогів, які, в свою чергу, можна використовувати як лікувальні агенти або для інших цілей.

Згідно з іншим аспектом способу лікування ссавців включає введення терапевтично та/або профілактично ефективної кількості фармацевтичного препарату, що містить сполуку цього винаходу. У цьому аспекті ефект досягається завдяки модуляції деякої частини імунної системи ссавця, особливо завдяки модуляції лімфокінних профілів Th1 і Th2. Якщо виникає модуляція лімфокінів Th1 та Th2, передбачається, що модуляція може включати стимуляцію як Th1, так і Th2, супресію як Th1 так і Th2, стимуляцію Th1 або Th2 та супресію іншого, або бімодальну модуляцію, в якій один вплив на рівні Th1/Th2 (такий як узагальнена супресія) виникає за низькою концентрацією, а інший вплив (такий як стимуляція Th1 або Th2 та супресія іншого) виникає за більш високою концентрацією.

Взагалі, до найбільш переважного використання згідно з цим винаходом належить використання, при якому активні сполуки є відносно менш цитотоксичними до клітин хазяїна, що не є мішенями, та відносно більш активними для мішені. Отже, бажано також, щоб L-нуклеозиди могли мати підвищену стабільність у порівнянні з D-нуклеозидами, що може поліпшити фармакокінетику. Цього результату можна досягти через те, що ферменти можуть не розпізнати L-нуклеозиди, отже L-нуклеозиди можуть мати подовжене напівжиття.

Передбачається, що сполуки згідно з цим винаходом будуть вводити в будь-якій відповідній фармацевтичній формі та згідно з будь-яким відповідним способом. Отже, введення можна здійснювати перорально, парентерально (тобто шляхом підшкірної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньогрудинної ін'єкції або шляхом вливання), шляхом інгаляції або ректально, місцево та інше, та у фармацевтичних формах, одиниці дози яких містять традиційні не токсичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти та наповнювачі.

Наприклад, передбачається, що сполуки згідно з цим винаходом можуть бути у формі сумішей з фармацевтично прийнятним носієм. Наприклад, сполуки цього винаходу можна вводити перорально у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Через те, що сполуки цього винаходу здебільшого є водорозчинними, їх можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції у фізіологічному розчині (наприклад, забуферений до pH біля 7,2-7,5). З цією метою можна використовувати традиційні буфери, такі як фосфати, бікарбонати або цитрати. Звичайно, середній фахівець у цій області може модифікувати фармацевтичні форми згідно з та у межах інструкцій опису для того, щоб забезпечити великою кількістю фармацевтичних форм для певного способу введення, без надання нестабільності композиціям цього винаходу та не компроментуючи їхню терапевтичну активність. Зокрема, модифікацію сполук винаходу з метою поліпшення їх розчинності у воді або іншому наповнювачі, наприклад, можна легко здійснити шляхом незначних модифікацій (приготуванням солі, естерифікацією та інше), які є добре відомими для звичайних фахівців. Звичайний фахівець може також легко модифікувати спосіб введення та схему прийому лікарського засобу, що містить певну сполуку з метою поліпшення фармакокінетики цієї сполуки для отримання максимального цілющого ефекту у пацієнтів.

У певних фармацевтичних лікарських формах перевага віддається формі проліків сполук, яка особливо містить ацильовані (ацетильовані або інші) похідні, піридинові ефіри та різні соляні форми цих сполук. Звичайний фахівець зможе легко модифікувати ці сполуки до пролікарських форм з метою полегшення постачання активних сполук до ділянки-мішені у організмі хазяїна або у пацієнтові. Звичайний фахівець також скористується сприятливими фармакокінетичними параметрами пролікарських форм, якщо вони є прийнятними, для постачання цих сполук до ділянки-мішені у організмі хазяїна або у пацієнтові з метою отримання максимального ефекту сполуки.

Крім того, сполуки згідно з цим винаходом можна вводити окремо або у комбінації з іншими агентами з метою лікування вищезгаданих інфекцій або станів. До комбінованої терапії згідно з цим винаходом належить введення, принаймні, однієї сполуки цього винаходу або її функціонального похідного і, принаймні, одного іншого фармацевтично активного інгредієнта. Активний(і) інгредієнт(и) та фармацевтично активні агенти можна вводити окремо або разом, і під час окремого введення їх можна вводити одразу один за одним у будь-якій послідовності. Кількість активного(их) інгредієнта(ів) та фармацевтично активного(их) агента(ів) та

відносно хронометрування введення буде визначатися з метою отримання необхідного ефекту комбінованої терапії. Переважно, щоб комбінована терапія залучала введення однієї сполуки цього винаходу або її фізіологічно функціонального похідного та одного з агентів, про який згадують далі.

До прикладів таких додаткових терапевтичних агентів належать агенти, які є ефективними для модуляції імунної системи або пов'язаних з ними станів, такі як AZT, ЗТС, 8-заміщені гуанозинові аналоги, 2',3'-дидеоксинуклеозиди, інтерлейкін II, інтерферони, такі як γ -інтерферон, тукарезол, левамизол, ізопринозин та циклолігнани. Певні сполуки згідно з цим винаходом можна ефективно використовувати для посилення біологічної активності певних агентів згідно з цим винаходом шляхом зниження метаболізму або інактивації інших сполук, і, по суті, їх додатково вводять з метою отримання такого ефекту.

Щодо дози, то звичайний фахівець зрозуміє, що терапевтично ефективна кількість буде залежати від інфекції або стану, який необхідно лікувати, скрутності захворювання, лікувальної схеми, яку застосовують, фармакокінетики агента, який використовують, а також від стану пацієнта (тварини або людини), якого лікують. Ефективні дози можуть бути в діапазоні від 1мг/кг ваги тіла або менше до 25мг/кг ваги тіла або більше. Взагалі, діапазон терапевтично ефективної кількості цієї сполуки у лікарській формі становить від незначно менш ніж приблизно 1мг/кг до приблизно 25мг/кг ваги пацієнта, залежно від того, яку сполуку використовують, який стан або яку інфекцію лікують та від способу введення. Такий діапазон дози дозволяє досягти ефективних рівнів концентрації активної сполуки у крові, які становлять діапазон від приблизно 0,04 до приблизно 100 мікрограмів/см³ крові пацієнта. Передбачається, однак, що відповідну схему можна отримати шляхом введення певної кількості з наступним підвищенням кількості, доки побічний ефект не стане занадто несприятливим або доки не отримують очікуваного ефекту.

Введення активної сполуки можна здійснювати різними способами від безперервного введення (внутрішньовенна крапельниця) до перорального введення декілька разів на день (наприклад, Q.I.D.). До таких способів серед інших можуть належати пероральне, місцеве, парентеральне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, підшкірне, трансдермальне (яке може включати проникнення посилювального агента), букальне та супозиторне введення.

З метою приготування фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом, терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполук згідно з цим винаходом переважно ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм згідно з традиційними способами приготування фармацевтичних сполук для отримання дози. Носій може мати різноманітні форми залежно від форми лікарського препарату, необхідного для введення, наприклад, перорального або парентерального. Під час приготування фармацевтичних композицій у формі для перорального введення можна використовувати будь-які звичайні фармацевтичні засоби. Отже, для рідинних пероральних препаратів, таких як суспензії, еліксири та розчини, можна використовувати придатні носії та домішки, до яких належать вода, гліколи, масло, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники та інше. Для твердих пероральних препаратів, таких як порошки, таблетки, капсули, та для твердих препаратів, таких як супозиторії, можна використовувати придатні носії та домішки, до яких належать крохмалі, підсолоджувачі такі як декстроза, маніт, лактоза та споріднені носії, розчинники, гранулятори, мастила, зв'язувальні речовини, розщеплювальні агенти та інше. При необхідності на таблетки або капсули можна нанести ентеросолюбильне покриття та їх можна забарвити за стандартними способами.

Для парентеральних фармацевтичних форм носій буде звичайно стерильною водою або стерильним водним розчином хлориду натрію, проте він також може містити інші інгредієнти, до яких належать інгредієнти, що сприяють дисперсії. Звичайно, якщо використовують стерильну воду, то складники та носії повинні також бути стерильними. Можна також приготувати суспензії для ін'єкцій. У такому випадку можна використовувати відповідні рідинні носії, суспендувальні агенти та інше.

Результати тестів

Здійснювали тести *in vitro* та *in vivo* з використанням сполуки за формулою I, L-Рибавіріну, результати яких описано нижче.

У першій серії експериментів мононуклеари периферійної крові (PBMC) виділили із лейкоцитної плівки після центрифугування у градієнті густини Ficoll-Huраque 60мл крові здорових донорів. Потім Т-клітини очистили із PBMC з використанням реагенту виділення лімфоцитів Lymphokwik, який є специфічним для Т-клітин (LK-25T, One Lambda, Canoga Park CA). Середню кількість вироблених Т-клітин, що становила $40 \cdot 60 \cdot 10^6$, потім інкубували протягом ночі при 37°C в 20-30мл RPMI-AP5 (середовище RPMI-1640, ICN, Costa Mesa, CA), що містить 20мМ буферу HEPES, рН 7,4, 5% автологічної плазми, 1% L-глутаміну, 1% пеніцилін/стрептоміцину і 0,05% 2-меркаптоетанолу) для того, щоб видалити будь-які забруднювальні прилипли клітини. В усіх експериментах Т-клітини промивали RPMI-AP5, а потім розташовували на мікротитраційних планшетах з 96 ямочками при концентрації клітин $1 \cdot 10^6$ клітин/мл.

Т-клітини активували шляхом додавання 500нг іономіцину і 10нг форбол 12-міристат 13-ацетату (PMA) (Calbiochem, La Jolla, CA) і інкубували їх протягом 48-72 годин при 37°C. Т-клітини, які активували PMA/іономіцином, обробляли 0,5-50мкМ Рибавіріну (D-Рибавіріну) або L-Рибавіріну, або 250-10000 одиницями/мл контрольного противірусного альфа-інтерферону (Accurate, Westbury, NY) одразу після активації, та знов обробляли через 24 години. Т-клітини з кожного планшета використовували для імунофлуоресцентного аналізу, а супернатанти використовували для вимірювання зовнішньоклітинних цитокінів. Після активації 900 мікролітрів клітинного супернатанта з кожного мікропланшета перенесли до іншого мікропланшета для здійснювання аналізу виробництва клітинно-похідних цитокінів. Клітини потім використовували у імунофлуоресцентних аналізах для визначення внутрішньоклітинних рівнів цитокінів та експресії рецепторів цитокінів.

Концентрації клітинно-похідних цитокінів людини визначили у клітинних супернатантах з кожного мікропланшета. Зміни, які були індуковані активацією, у рівнях інтерлейкіну-2 (IL-2) визначили з використанням існуючого набору ELISA (R & D systems Quantikine kit, Minneapolis, MN) або шляхом біоаналізу з використанням IL-2-залежної клітинної лінії, CTLL-2 (ATCC, Rockville, MD). Зміни, індуковані активацією, у рівнях інтерлейкіну-4 (EL-4), факторі некрозу пухлини (TNF α), інтерлейкіну-8 (IL-8) (набір R & D systems

(Quantikine kit, Minneapolis, MN) та гамма-інтерферону (IFN- γ) (Endogen (Cambridge, MA) визначили з використанням наборів ELISA. Усі результати тестів з ELISA визначили як пг/мл, а результати біоаналізу CTLL-2 визначили як кількість відліків за хвилину, що репрезентує IL-2-залежне клітинне включання ^3H -тимідину (ICN, Costa Mesa, CA) клітинами CTLL-2.

Порівняння дії D-Рибавіріну і L-Рибавіріну (відсоткове відношення активованих контрольних клітин) на рівні IL-2, TNF α , IFN- γ , IL-4 та IL-5 продемонстровано на фіг.13 і 14.

У іншій серії експериментів визначили дію L-Рибавіріну на запалювальну реакцію вуха внаслідок дії динітрофторобензолу. Результати цих експериментів продемонстровано на фіг.15.

Синтез

Сполуки згідно з цим винаходом можна виробляти згідно зі способами синтезу, кожен з яких є добре відомим для звичайних фахівців. Взагалі, сполуки згідно з цим винаходом синтезуються шляхом конденсації відповідної нуклеозидної основи з необхідним цукровим синтоном з метою отримання захищеного L-нуклеозиду, що завдяки наступній маніпуляції та відщеплення захисних груп від гідроксильних груп цукру дозволяє отримати нуклеозидний аналог, який має необхідну рибофуранозильну складову з L-конфігурацією.

Під час хімічного синтезу різних сполук згідно з цим винаходом будь-який звичайний фахівець буде здатним використовувати цей винахід без надмірних експериментів. Зокрема, будь-який звичайний фахівець з'ясує різні етапи, які слід виконати з метою введення певного замісника на необхідній позиції основи або замісника на необхідній позиції цукрової складової. Крім того, буде визначено, що хімічні етапи, які здійснюються з метою захисту функціональних груп, таких як гідроксильні або аміногрупи, серед інших, а також для відщеплення цих саме функціональних груп, є відповідними до обставин синтезу.

Далі винахід буде описано з посиланням на наступні приклади, які є лише ілюстративними, але не обмежувальними. Звичайний фахівець зрозуміє, що ці приклади ні в якому разі не є обмежувальними і що різні варіації та деталі можуть бути зробленими, не відходячи від духу та об'єму цього винаходу.

Сполуки цього винаходу можна приготувати згідно зі способами, що є добре відомими. Особливо корисними є наступні схеми синтезу.

Схема 1: Синтез рибофуранозильних нуклеозидів (R_1 , R_4 , R_5 , R_7 і R_8 є воднями; i R_2 , R_3 і R_6 є гідроксильом) за формулою (II): Нуклеозиди триазол L-рибофуранозилу готували за способом кислотного каталізованого синтезу (Sato, T., et al, Nippon Kagaku Zasshi, 81, 1440, 1960). Отже, триазоли (1) змішали з 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-L-рибозою (2) та каталітичною кількістю біс(p-нітрофеніл)фосфату і нагрівали при 160-165°C протягом 30 хвилин в умовах зниженого тиску з метою отримання необхідних нуклеозидів, які внаслідок наступного відщеплення захисних груп дозволяють отримати триазол L-рибонуклеозиди (3) за формулою (II).

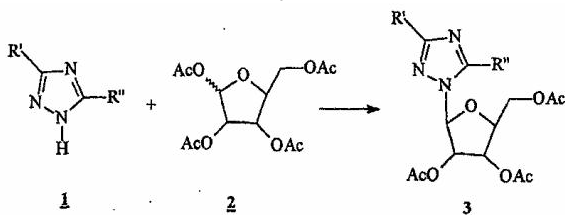


Схема 1

Схема 2: Синтез L-рибофуранозильних нуклеозидів (R_1 , R_4 , R_5 , R_7 і R_8 є воднями; i R_2 , R_3 та R_6 є гідроксильом) за формулою (III): триазол, піразол та інші 5-членові гетероциклічні L-рибофуранозильні нуклеозиди цього винаходу приготували з використанням способу Vorbruggen'a, у якому здійснюється обробка гетероциклів (4) хлоротриметилсиланом з метою отримання силілового проміжного продукту, який внаслідок конденсації з захищеною рибозою (5) у присутності хлориду олова у інертному розчиннику дає необхідні нуклеозиди (6). Після конденсації з продуктів відщепляють захисні групи згідно зі звичайними способами, що відомі фахівцям, і отримують сполуки за формулою (III).

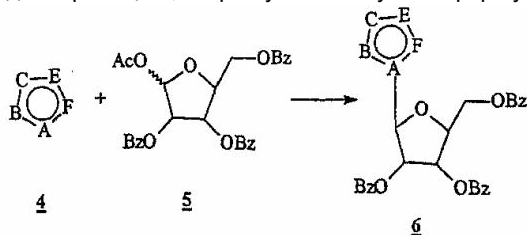


Схема 2

Більшість сполук за формулою (III) можна приготувати з використанням вищезгаданого способу конденсації. Необхідні 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-L-рибозу та 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-L-рибозу приготували згідно з Прикладом 2 і Прикладом 13, відповідно. Гетеромоноциклічні основи можна отримати від Aldrich, Fluka, ICN, Acros, Alia, Lancaster та TCI America або їх готували за способом, про який повідомляли у літературних статтях (Robins, R. K., et al, Nucleosides & Nucleotides, 13, 17-76, 1994). Приготування пірольних, піразольних та іншого типу триазольних L-нуклеозидів за формулою (IV) здійснювали за способами приготування відповідних D-нуклеозидів, про які повідомляли у Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Edited by Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press, 3, 1-105, 1994. Пізні імідазольні L-нуклеозиди готували за способами отримання імідазольних D-нуклеозидів (Shaw, G., в Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Edited by Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press, 3, 263-420, 1994).

Схема 3: Сполуки за формулою (I) можна отримати шляхом реакції гетероциклів (2) з L-рибозою (5) за способом Vorbruggen'a (Niedballa, U., et al, J. Org. Chem., 39, 3654, 1974), який описано вище щодо

приготування сполук за формулою (III).

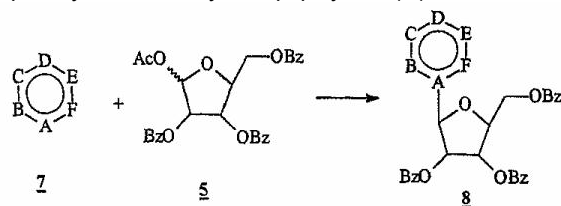


Схема 3

С-нуклеозиди (де А є вуглецем у формулах I та III) L-конфігурації готували з використанням способу приготування відповідних С-нуклеозидів D-конфігурації, про які повідомляли (Watanabe, K. A., в *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Edited by Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press, 3, 421-535, 1994).

Схема 4: Приготування L-арабінофуранозильних нуклеозидів (R_1, R_2, R_4, R_5 та R_8 є воднями; R_3, R_6 та R_7 є гідроксильом): b-аномери арабінозильних L-нуклеозидів за формулами I-III можна приготувати шляхом реакції 2,3,5-три-О-бензил-L-арабінофуранозил броміду (9; Baker, R., et al., *J. Org. Chem.*, 26, 4605-4609, 1961) та похідного триметилсилілової основи для отримання проміжного продукту L-нуклеозиду (10). Знищення блокувальних груп 10 дозволить отримати необхідні b-L-арабінофуранозильні нуклеозиди. У випадку з пірольними b-L-арабінонуклеозидами використовували спосіб глікозиляції солі натрію (Revankar, G. R., et al, *Nucleosides & Nucleotides*, 6, 261-264, 1987).

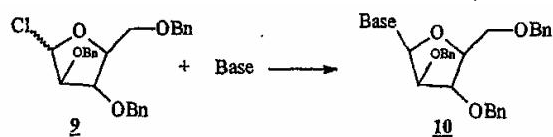


Схема 4

Схема 5: Приготування L-ксилофуранозильних нуклеозидів (R_1, R_3, R_4, R_5 та R_7 є воднями; R_2, R_6 та R_8 є гідроксильом): b-аномери ксилофуранозильних L-нуклеозидів за формулами I-III можна приготувати із 1,2-ди-О-ацетил-3,5-ди-О-бензил-L-ксилофуранози (11; Gosselin, G., et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 1229-1233, 1993) та відповідної основи шляхом способу, який описано у схемі 4.

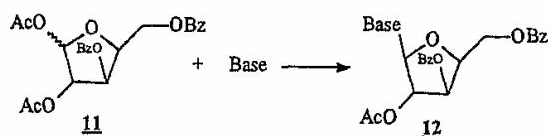


Схема 5

Схема 6: Приготування L-2'-деоксирибофуранозильних нуклеозидів (R_1, R_2, R_4, R_5, R_7 та R_8 є воднями; R_3 та R_6 є гідроксильом): b-аномери 2'-деоксирибофуранозильних L-нуклеозидів за формулами I-III можна приготувати шляхом реакції 3',5'-ди-О-р-толуїл-2'-деоксиеритро-b-L-пентофуранозил хлорид (13) (Smejkal, J., et al. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 29, 2809-2813, 1964) з силіловим похідним гетероциклів у присутності бренстедової кислоти для отримання виключно b-ізомерів (14) у достатньої кількості (Fujimori, S., et al, *Nucleosides & Nucleotides*, 11, 341-349, 1992; Aoyama, H., *Bull. Chem. Soc.*, 60, 2073, 1987). Такі саме b-L-2'-деоксирибофуранозильні нуклеозиди було також виготовлено шляхом реакції хлороцукру (13) з натрієвою сіллю основи (Kazmierczuk, Z., et al, *J. Amer. Chem. Soc.*, 106, 6379-6382, 1984) в сухому ацетонітрилі. Проміжний продукт (14) після обробки метаноловим аміаком дав необхідні b-L-2'-деоксиеритро-пентофуранозильні нуклеозиди.

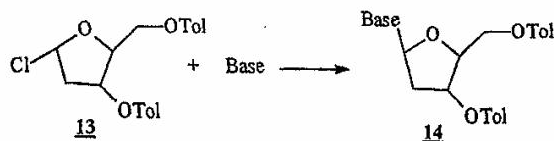


Схема 6

Схема 7: Приготування L-3'-деоксирибофуранозильних нуклеозидів (R_1, R_3, R_4, R_5, R_7 та R_8 є воднями; R_2 та R_6 є гідроксильом): b-аномери 3'-деоксирибофуранозильних L-нуклеозидів за формулами I-III можна приготувати шляхом реакції 1,2-ди-О-ацетил-5-О-бензоїл-3-деокси-L-еритро-пентози (15) з силіловим похідним гетероциклів у присутності льюїсової кислоти для того, щоб отримати b-ізомери (16), які внаслідок розблокування метаноловим аміаком дозволять отримати b-L-3'-деоксиеритро-пентофуранозильні нуклеозиди. Такі саме сполуки можна також приготувати шляхом реакції відповідного 1-хлоро похідного сполуки (15) із натрієвою сіллю гетероциклічної основи, так саме як у випадку з 2'-деокси L-нуклеозидами, описаними у схемі 6.

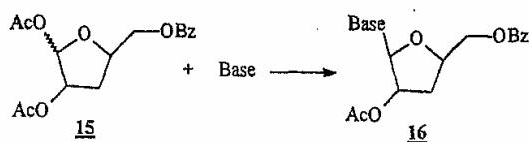


Схема 7

Схема 8: Приготування L-2',3'-дидеооксирибофуранозильних нуклеозидів (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 та R_8 є воднями; R_6 є гідроксильом): б-аномери 2',3'-дидеооксирибофуранозильних L-нуклеозидів за формулами I-III можна приготувати шляхом обробки відповідних 5'-О-трифенілметил-2',3'-біс(метансульфонат)-б-L-рибофуранозильних нуклеозидів (17) гідротелуридом натрію (Clive, D. L., et al, J. Org. Chem. 61, 7426-7437, 1996) у CH_3CN при кімнатній температурі, як показано нижче. Тритилову групу, зрештою, видалили із (18) за помірними умовами для того, щоб отримати 2',3'-дидеооксирибофуранозильні б-L-нуклеозиди.

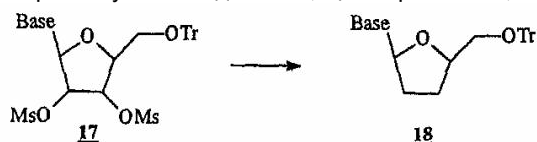


Схема 8

Крім того, заміщені цукри, такі як 1-бромо-2-деокси-2-фторо-3,6-О-бензоїл-L-арабінофураноза (Ma, T., et al, J. Med Chem., 39, 2835-2843, 1996), та інші модифіковані цукри L-конфігурації було описано у патенті США №5473063; WO 96/13512; WO 96/13498; WO 96/22778; WO 95/20595; патенті США №5473063; патенті США №5567688; Walczak, K, et al, Monatsh. fur Chemie, 123, 349-354 (1992); Wengel, J., et al, J. Org. Chem., 56, 3591-3594 (1991); Genu-Dellac, C, et al, Tetrahedron Letts., 32, 79-82 (1991) та Czernecki, S., et al, Synthesis, 783 (1991). Крім того, приготування модифікованих цукрів та нуклеозидів D-конфігурації було описано у патенті США №5192749; WO 94/22890; Uteza, V., et al, Tetrahedron, 49, 8579-8588 (1993); Thrane, H, et al, Tetrahedron, 51, 10389-10403 (1995); Yoshimura, Y., et al, Nucleosides & Nucleotides, 14, 427-429 (1993); Lawrence, A. J., et al, J. Org. Chem., 61, 9213-9222 (1996); Ichikawa, S., et al, J. Org. Chem., 62, 1368-1375 (1997); Європейській заявці №0 457 326 A1; патенті США №3910885; WO 96/13498 та Karpeisky, M.Y, et al, Nucleic Acids Res. Symposium Series, 9, 157 (1981). Шляхом застосування способів синтезу (схем), які було описано у цих статтях для приготування D-нуклеозидів, можна також отримати відповідні модифіковані L-нуклеозиди.

Інші сполуки у межах цього винаходу можна синтезувати з використанням інструкції щодо схем, запропонованих тут, а також згідно зі специфічними прикладами та іншими схемами, які будуть описані нижче. Крім способів, запропонованих тут, фахівець легко з'ясує, як отримати сполуки у межах цього винаходу шляхом застосування добре відомих способів, таких як описано у Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques, Edited by Leroy B. Townsend and R. Stuart Tipson, John Wiley & Sons, New York (1978-1991); Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Edited by Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press (1988-1994) та Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents, Edited by Chung K. Chu and David C Baker, New York, Plenum Press (1993). Для фахівців добре відомими є прийнятні способи для здійснення заміщення у межах цукрової складової сполук згідно з формулою цього винаходу. Їх описано у різних публікаціях, а саме: у патенті США №5559101; патенті США №5192749; патенті США №5473063; патенті США №5565438. Придатні способи отримання різних гетероциклічних сполук та їх заміщення описано у Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Edited by Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press, 2, 161-398 (1991) і Chemistry of Nucleosides and in Nucleotides, Edited by Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press, 3, 1-535 (1994).

Приклади

Далі винахід можна з'ясувати шляхом звертання до наступних прикладів, які описано нижче і у яких номери сполук, які зображено густим шрифтом, відповідають номерам на Фігурах 1-12.

Приклад 1

1-О-Метил-2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофураноза (19)

L-Рибозу (15,0г, 100ммоль) розчинили у сухому метанолі (200мл) та охолодили до 0°C. До цього холодного перемішаного розчину повільно додали H_2SO_4 (2мл) і реакційну суміш перемішували при температурі нижче 20°C протягом 12 годин в атмосфері аргону. Додали сухий піридин (75мл) і випарили до сухості. Додали сухий піридин (100мл) і випарили в умовах зниженого тиску до отримання маслянистого залишку. Цей залишок розчинили у сухому піридині (150мл) та обробили ацетангідридом (50мл) при 0°C в атмосфері аргону. Додали TEA (41мл), реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і при кімнатній температурі протягом 36 годин, випарили до сухості. Залишок розчинили у воді (200 мл), твердий NaHCO_3 повільно додавали для того, щоб відрегулювати pH розчину до 7, водну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (250мл), промили водою (150мл) і соляним розчином (100мл), висушили та сконцентрували. Маслянистий залишок відфільтрували крізь шар силікагелю (200г), промили $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (8:2, 1000мл). Фільтрат випарили і масло використовували для наступної реакції.

Приклад 2

1,2,3,5-Тетра-О-ацетил-β-L-рибофураноза (2)

Сироп (19) (29,0г, 100ммоль) із попередньої реакції випарили разом із сухим толуолом (2x100мл) і висушували протягом ночі за допомогою твердого NaOH при кімнатній температурі in vacuo. Висушений сироп розчинили у льодяній оцтовій кислоті (150мл) і охолодили до 0°C в атмосфері аргону. До цього твердого розчину додали ацетангідрид (35мл), а потім дуже повільно додавали H_2SO_4 (10мл) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та вилили її на лід (200г) при

перемішуванні. Суміш екстрагували CHCl_3 (2x200мл) і органічний екстракт промили водою (200мл), насиченим NaHCO_3 (200мл) та соляним розчином (150мл), висушили над безводним Na_2SO_4 та випарили до сухості. З'ясували, що отриманий сироп 30г (94%) був достатньо чистим для реакції глікозиляції.

Приклад 3А

Метил 1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (20)

Суміш метил 1,2,4-триазол-3-карбоксилату (0,64г, 5ммоль), 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-β-L-рибофуранози (2) (1,5г, 4,72ммоль) і біс(р-нітрофеніл)-фосфату (20мг) помістили у грушоподібну колбу і розташували у масляну ванну, яку підігріли до (160-165°C). Колба була з'єднана з водяним аспіратором і її отримували при 160-165°C (температура масляної ванни) в умовах зниженого тиску і перемішували протягом 25 хвилин. Реакційну суміш видалили, охолодили і розвели EtOAc (150мл) і насиченим NaHCO_3 (100мл). Продукт екстрагували EtOAc . Органічний екстракт промили водою (100мл) та соляним розчином (50мл), висушили та випарили до сухості. Залишок, який отримали, очистили за допомогою флеш колонки з силікагелем з використанням $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту. Зібрали чисті фракції та випарили їх до сухості і отримали 1,2г (66%) чистого продукту: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,10 (3s, 9H, 3 COCH_3), 3,98 (s, 3H, OCH_3), 4,22 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,54 (t, 1H), 5,76 (m, 1H), 6,04 (d, 1H, C_1H) і 8,38 (s, 1H, C_3H). Елементний аналіз: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$ (385,22): C, 46,75; H, 4,97; N, 10,91. Знайдено: C, 46,82; H, 4,57; N, 10,71.

Приклад 3В

1-β-L-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (21)

Субстрат (20) (1,1г) розчинили у $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ при 0°C і розташували у сталевій бомбі. Бомбу зачинили і збовтували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Сталеву бомбу охолодили, відкрили і випарили до сухості. Залишок зазнав кристалізації з невеликою кількістю етанолу.

Продукт кристалізувався, але після фільтрування кристали знов абсорбували воду і набули вигляду пасти. Кристалізацію повторювали декілька разів. Зрештою він кристалізувався із суміші метанолу/етанолу. Безбарвні кристали відфільтрували, промили метанолом та висушили у вакуумі. Фільтрат знов випарили, після його настоювання отримали кристали. Загальний вихід 0,5г (72%); Т. пл.: 177-179°C; $[\alpha]_D^{25} = +38,33$ (с 3мг/мл H_2O); D форма Рибавіріну $[\alpha]_D^{25} = -36,0$ (с 3,0мг/мл H_2O); ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,46 (m, 1H, C_5H), 3,60 (m, 1H, C_5H), 3,92 (q, 1H, C_4H), 4,12 (q, 1H), 4,34 (q, 1H), 4,88 (t, 1H, C_5OH), 5,20 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,80 (d, 1H, C_1H), 7,60 (bs, 1H, NH), 7,82 (bs, 1H, NH) і 8,82 (s, 1H, C_3H). Елементний аналіз: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (244,20): C, 39,34; H, 4,95; N, 22,94. Знайдено: C, 39,23; H, 4,97; N, 22,91.

Приклад 4

2,3-О-Ізопропіліден-L-рибоза (22)

До перемішуваної суспензії L-рибози (30,0г, 260ммоль) в сухому ацетоні (200мл) додали йод (1,27г, 10ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години (розчин стає гомогенним під у цей період) та загасили розчином тіосульфату натрію (1М). Розчин випарили до сухості. Залишок розчинили у CH_2Cl_2 (250мл), висушили над безводним MgSO_4 та тверду речовину промили CH_2Cl_2 (150мл). Комбінований фільтрат випарили до сухості. Залишок розташували у верхній частині колонки з діоксидом кремнію (8x116см), яка була заповнена CHCl_3 . Колонку елюювали CHCl_3 (500мл), $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (9:1, 1000мл) і $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (7:3, 1500мл). Чистий продукт, який елюювали $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (7:3), зібрали, випарили і отримали 34,5г (90%) маслянистого залишку. Маслянистий продукт використовували у наступній реакції ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,30 і 1,38 (2s, 6H, ізопропіліден CH_3), 3,70 (m, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,81 (d, 1H) і 5,38 (m, 1H).

Приклад 5

1-Деокси-1-гідразиніл-2,3-О-ізопропіліден-L-рибоза (23)

Розчин 2,3-О-ізопропіліден-L-рибози 22 (34,5г, 182ммоль) в абсолютному метанолі (200мл) обробили розчином безводного гідразину (42,0г, 1313ммоль) в абсолютному метанолі (100мл), який додавали по краплям протягом 30 хвилин та при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Майже безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі та у безводних умовах протягом 18 годин. Розчин випарили в умовах вакууму і отримали безбарвний сироп. Сироп знов випарили разом з абсолютним метанолом (5x100мл). Отриманий сироп одразу нагріли (70°C) в умовах тиску, що підтримували за допомогою вакуумної помпи (0,1тор), а потім утримували його в умовах такого тиску протягом 12 годин для висушування. Вихід становив 35,0г (95%). Такий матеріал використовували без подальшої очистки для наступного етапу.

Приклад 6

5-Аміно-4-ціано-1-(2',3'-О-ізопропіліден-β-L-рибофуранозил)піразол (24)

Розчин 1-деокси-1-гідразиніл-2,3-О-ізопропіліден-L-рибози (23) (16,3г, 79,90ммоль) в абсолютному етанолі (100мл) очищували тривалим струмом аргону протягом 30 хвилин. Так саме очищений розчин (етоксиметилен)-маланонітрилу (10,37г, 85ммоль) в абсолютному етанолі (100мл) додавали краплями у розчин, який швидко перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин перемішували під аргonom протягом додаткових 30 хвилин, а потім нагрівали у колбі зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчин оранжевого кольору охолодили до кімнатної температури та випарили у вакуумі до сухості.

Цей матеріал розчинили в етилацетаті (100мл), а потім обробили силікагелем (50г). Суміш випарили до сухості під вакуумом, а отриманий порошок розташували у верхній частині колонки з силікагелем (500г) (6x30см, сухе наповнення). Колонку елюювали градієнтом розчинника $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$. Фракції, що мали чистий продукт, зібрали разом та випарили до пінної форми: Вихід 17г (76%); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,30 і 1,52 (2s, 6H, ізопропіліден CH_3), 3,86 (m, 2H, C_5H), 4,40 (n, 1H, C_4H), 4,80 (bs, 2H, NH_2), 5,00 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, C_1H) і 7,54 (bs, 1H, C_3H). Елементний аналіз: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (280,28): C, 51,43; H, 5,75; N, 19,99. Знайдено: C, 51,20; H, 5,63; N, 19,98.

Приклад 7

5-Аміно-і-(β-L-рибофуранозил)піразол-4-карбонітрил (25)

Розчин 5-аміно-і-(2',3'-О-ізопропіліден-β-L-рибофуранозил)піразол-4-карбонітрилу (2А)

(4,6г, 16,43ммоль) в 90% трифторооцтовій кислоті (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш випарили до сухості, а залишок випарили разом з метанолом (3х35мл). Залишок використовували для наступних реакцій.

Приклад 8

5-Аміно-1-(β-L-рибофуранозил)піразол-4-карбоксамід (26)

У розчин (25) (4,60г) в гідроксиді амонію (35мл) додали 30% пероксид водню (2мл). Суміш перемішували у скляній під тиском при кімнатній температурі протягом 18 годин, склянку під тиском охолодили, ретельно відчинили і леткі продукти випарили до сухості. Отриманий таким способом залишок випарили разом з етанолом (3х20мл). Внаслідок кристалізації сирого продукту з етанолом/водою отримали 3,5г (71%) чистої сполуки: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,57 (m, 2H, C₅CH₂), 3,86 (q, 1H, C₄H), 4,11 (q, 1H, C₃H), 4,43 (q, 1H, C₂OH), 5,63 (d, 1H, J=3,99 Гц, C₁H), 6,51 (br s, 2H, NH₂), 6,71 і 7,26 (2br s, 2H, CONH₂) і 7,69 (s, 1H, C₃ H). Елементний аналіз: C₉H₁₄N₄O₅ (258,23): C, 41,86; H, 5,46; N, 21,69. Знайдено: C, 41,57; H, 5,40; N, 21,61.

Приклад 9

5-Аміно-і-(2',3'-О-ізопропіліден-р-β-рибофуранозил)піразол-3,4-дикарбонітрил (27)

Розчин тетраціаноетилену (24,32г, 190ммоль) в абсолютному EtOH (100мл) додавали краплями під час перемішування у розчин 1-деокси-1-гідразиніл-2,3-О-ізопропіліден-L-рибози (223,0г, 113,0ммоль) в EtOH (100мл) протягом 30 хвилин при 0°C. Реакційну суміш перемішували при температурі льодяної бані протягом додаткових 2 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Розчин коричневого кольору відфільтрували і випарили до сухості. Залишок розчинили у MeOH (50мл), адсорбували силікагелем (90г) та розташували у верхній частині колонки з силікагелем (10х25см), яка була заповнена CH₂Cl₂. Колонку елюювали CH₂Cl₂/EtOAc (10:1, v/v -відсоткове відношення об'ємів); гомогенні фракції зібрали і випарили до сухості. Жовту піну залишку кристалізували з етанолу після тривалого настоювання при кімнатній температурі і отримали 15г (44%) чистого (27): Т. пл. °C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 1,31 і 1,48 (2s, 6H, ізопропіліден-CH₃), 3,29 (m, 2H, C₅CH₂), 4,13 (m, 1H, C₄H), 4,83 (m, 1H, C₃H), 4,97 (t, 1H, C₅OH), 5,24 (m, 1H, C₂H), 6,12 (s, 1H, C₁H), 7,65 (s, 2H, NH₂). Елементний аналіз: C₁₃H₁₅N₅O₄ (305,29): C, 51,14; H, 4,95; N, 22,94. Знайдено: C, 51,20; H, 5,04; N, 22,61.

Приклад 10

5-Аміно-1-β-L-рибофуранозилпіразол-3,4-дикарбонітрил (28)

Суспензію 5-аміно-1-(2',3'-О-ізопропіліден-β-L-рибофуранозил)піразол-3,4-дикарбонітрил (4,6г, 15,0ммоль) в 90% TFAводі (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випарили, залишок випарили разом з EtOH (3х50мл). Отриманий таким чином залишок світло-коричневого кольору використовували для наступної реакції.

Приклад 11

5-Аміно-1-β-L-рибофуранозилпіразол-3,4-дикарбоксамід (29)

Сіль TFA 5-Аміно-β-L-рибофуранозилпіразол-3,4-дикарбонітрил (28)

(2,60г, 10,0ммоль) розчинили у концентрованому NH₄OH (28%, 100мл) та обробили H₂O₂ (30%, 15мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у скляній під тиском протягом 12 годин, а потім випарили до сухості. Залишок випарили разом з MeOH (3х50мл). Сирий продукт кристалізували із суміші EtOH/води і отримали 2,0г (68%)

(29): Т. пл. °C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 3,60 (m, 2H, C₅CH₂), 3,87 (m, 1H, C₄H), 4,18 (m, 1H, C₃H), 4,54 (m, 1H, C₂H), 4,91 (t, 1H, C₅OH), 5,03 і 5,38 (2d, 2H, C₂OH), 5,69 (d, 1H, C₁H), 6,99 (br s, 3H, NH₂) і CONH(NH), 7,72 і 7,78 (2s, 2H, CONH₂) і 9,65 (d, 1H, CON (NH)). Елементний аналіз: C₁₀H₁₅N₅O₆ (301,26): C, 39,87; H, 5,03; N, 23,25. Знайдено: C, 39,72; H, 5,40; N, 23,61.

Приклад 12

Диметил 1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (30)

До перемішаної суспензії азиду натрію (5,03г, 77,39ммоль) в N,N-диметилформаміді (DMF) (120мл) додавали краплями при 0°C протягом 30 хвилин розчин диметил ацетилден-дикарбоксилату (10,0г, 70,36ммоль) у DMF (100мл). Через 30 хвилин розчинник видалили в умовах вакууму при 30°C, для того щоб залишилася світло-багряно-коричнева тверда речовина. Тверду речовину двічі промивали ефіром та з'єднали з водою (100мл). Водний розчин підкислили концентрованою HCl до pH 2. Водний шар спочатку екстрагували ефіром (100мл), а потім хлороформом (100мл). Комбіновані органічні шари випарили і отримали тверду речовину світло-червоного кольору: 128-130°C. Тверду речовину промили гарячим гексаном і кристалізували з бензолу: Вихід становив 11,0г (85%); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,00 (s, 6H), 11,87 (br s, 1H, NH).

Приклад 13

1-О-Ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-β-L-рибофураноза (5)

У розчин L-рибози (25,0г, 166,66ммоль) в MeOH (300мл) додали 25мл насиченого метанолового хлориду водню і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію було завершено через 6 годин за допомогою тонкошарової хроматографії з використанням CH₂Cl₂/MeOH у відношенні 9:1. Після завершення реакції додали сухий піридин (30мл) і випарили розчинники. До залишку додали ще 30мл піридину і випарили до сухості. Залишок розчинили у сухому піридині (200мл) і CH₂Cl₂ (150мл), потім охолодили до 0°C. Бензоїлхлорид (96,26мл, 830,12ммоль) додавали краплями і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тонкошарова хроматографія з використанням гексану/етилацетату (7:3) вказувала на завершення реакції. Розчинники випарили, а залишок розчинили у CHCl₃ (300мл) і промили H₂O (200мл) і насиченим NaHCO₃ (200мл), а потім висушили над безводним Na₂SO₄. Після випарювання CHCl₃ залишок випарили разом з толуолом і отримали маслянистий залишок. Залишок розчинили у AcOH (200мл), ацетангідриді (85,0мл; 770,9ммоль) і сірчаній кислоті (4,46мл; 83,29ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого тонкошарова хроматографія (гексан/етилацетат 7:3) вказувала на завершення реакції. Розчинники випарили в умовах вакууму, а отриманий залишок випарили разом з толуолом. Коричневий залишок розтерли у порошок з EtOH і отримали світло-коричневі кристали.

Відфільтрували тверду речовину та повторно кристалізували з EtOH і отримали 1-О-Ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-Л-(+)-глюкофуранозу 40,5г (48,0%) у вигляді білих кристалів: Т. пл. 125-125°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,49 (m, 1H, C_5H), 4,77 (m, 2H, C_4H і C_5H), 5,80 (d, 1H), 5,93 (m, 1H, C_2H), 6,43 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}=1,5\text{Гц}$) і 7,30-8,09 (m, 15H, PhH).

Приклад 14

Диметил 2-(2',3',5'-три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозил)-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (31)

Суміш сухого диметил 1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилату (3,70г, 20,0ммоль), гексаметилдисилазану (HMDS, 60мл), і $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,1г) нагрівали у колбі зі зворотним холодильником (температура масляної бані 140°C) протягом 12 годин у відсутності вологості. Надмірну кількість HMDS видалили шляхом дистиляції у вакуумі і отримали похідне триметилсилілу, який розчинили у безводному CH_3CN (100мл).

До згаданого вище прозорого розчину додали 1-О-ацетил 2,3,5 три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозу (10,12г, 20ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. До цього перемішаного розчину додали триметилсиліл трифторометанесульфат (4,6мл, 26,0ммоль) і продовжували перемішування ще протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарили, залишок розчинили у CH_2Cl_2 (500мл). Органічний шар ретельно промили водним насиченим розчином NaHCO_3 (3x100мл), насиченим розчином NaCl (3x100мл) та водою (3x50мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарили і отримали 12,0г (95%) 31: ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,88 (s, 6H, 2 OCH_3), 4,65 (m, 2H, C_5H), 5,01 (m, 1H, C_4H), 6,10 (m, 1H, C_3H), 6,32 (m, 1H, C_2H), 6,88 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}=2,75\text{Гц}$) і 7,45-7,95 (m, 15H, PhH).

Приклад 15

2- β -L-рибофуранозил-1, 2, 3-триазол-4,5-дикарбоксамід (32)

Сполуку 31 (6,0г, 9,5ммоль) розчинили у MeOH/NH_3 (сухий MeOH , насичений безводним NH_3 при 0°C, 60мл) і розташували у сталевій реакційній посудині. Посудину нагрівали при 95°C протягом 16 годин. Реакційну посудину охолодили, обережно відкрили і дозволили NH_3 випарюватися при кімнатній температурі. MeOH випарили до сухості, а залишок розтерли у порошок з гарячим толуолом (3x50мл) і відфільтрували. Коричневий залишок кристалізували із водного EtOH (95%) і отримали 2,40г (89%) 32: Т. пл. 210-212°C; ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,45-3,59 (m, 2H, C_5H), 3,98 (m, 1H, C_4H), 4,25 (m, 1H, C_3H), 4,54 (m, 1H, C_2H), 4,78 (t, 1H, C_5OH , D_2O взаємозамінний), 5,27 і 5,67 (2d, 2H, $\text{C}_{2,3}\text{OH}$, D_2O взаємозамінний), 5,89 (d, 1H, $J_{1,2}=3,85\text{Гц}$, C_1H), 8,05 і 9,05 (2br s, 4H, 2 CONH_2). Елементний аналіз: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$ (287,23): C, 37,63; H, 4,56; N, 24,38. Знайдено: C, 37,52; H, 4,19; N, 24,59.

Приклад 16

1-(2',3',5'-Три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозил)піридин-4-он-3-карбоксамід (33)

У суміш гексаметилдисилазану (50мл, 239,77ммоль) та хлоротриметилсилану (1,0мл, 21,43ммоль) додали піридин-4-он-3-карбоксамід (1,38г, 10,0ммоль) (виготовлено за способом, про який повідомляли у: W. C. J. Ross, J. Chem. Soc., C, 1816, (1966); W. Herz and D. R. K. Murty, J. Org. Chem., 26, 122, 1961). Суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником під час перемішування протягом 2 годин. Потім її випарили до сухості в умовах вакууму і далі висушували в умовах високого вакууму протягом 2 годин при 60°C. Сухий смолистий залишок суспендували у свіжодистильованому 1,2-дихлороетані (50мл), та у цю суспензію додали 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозу (5,06г, 10,0ммоль) та свіже дистильований SnCl_4 (1,0мл, 8,52ммоль). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин, її охолодили та розвели CH_2Cl_2 (100мл) та насиченим водним NaHCO_3 (25мл). Суміш відфільтрували крізь броунмілерит і шар промили CH_2Cl_2 (20мл). Органічну фазу виділили, промили водою, доки рідина, якою промивали, не стала нейтральною, висушували над безводним сульфатом натрію. Органічний екстракт випарили до сухості і отримали смолистий залишок. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту. Чисті фракції зібрали, концентрували і отримали 0,50г (9%) 33 у вигляді білої піни: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4,94 (m, 3H, C_4H і C_5H), 6,12 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,32 (d, 1H) і 7,2 8,30 (m, 20H).

Приклад 17

1- β -L-рибофуранозилпіридин-4-он-3-карбоксамід (34)

Сполуку 33 (0,5г, 0,86ммоль) розчинили у сухому метаноловому аміаку (50мл) і перемішували протягом 15 годин у бомбі при кімнатній температурі. Розчин потім концентрували до малого об'єму і охолоджували протягом ночі при 4°C. Отриманий кристалічний продукт відфільтрували, промили холодним метанолом. Тверду речовину перекристалізували із абсолютного етанолу і отримали 0,23г (87%) чистого продукту: Т. пл. 209-211°C; ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,60 (m, 2H, C_5H), 3,93 (m, 1H, C_4H), 4,09 (m, 1H, C_3H), 4,34 (m, 1H, C_2H), 5,11 (m, 1H, C_5OH , D_2O взаємозамінний), 5,22 і 5,47 (2m, 2H, $\text{C}_{2,3}\text{OH}$, D_2O взаємозамінний), 5,84 (d, 1H, $J_{1,2}=6,3\text{Гц}$, C_1H), 7,21 (m, 2H, PhH), 7,64 (m, 2H, PhH і CONH_2) і 8,44 (s, 1H, CONH_2). Елементний аналіз: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (270,24): C, 48,89; H, 5,22; N, 10,37. Знайдено: C, 48,89; H, 5,42; N, 10,51.

Приклад 18

2, 3,5-Три-О-бензоїл- β -L -рибофуранозил азид (35)

Сухий хлорид водню пропускali крізь суспензію 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл- β -L-рибозу (20,0г, 39,52ммоль) у вигляді дрібного сухого порошку у ефірі (300мл) при 0°C, доки не отримали прозорий розчин (2-3 години). Суміш потім залишили відстоюватися при 0°C протягом ночі. Розчинник видалили і залишок у вигляді смоли ретельно випарили сухим бензолом (2x25мл.) і толуолом (25мл). Залишок розчинили у метилціаніді (250мл). До нього додали азид натрію (20,0г, 307,6ммоль) і реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 2 годин. Після завершення реакції, що визначили шляхом тонкошарової хроматографії з гексан/етилацетатом (7:3), розчин відфільтрували і випарили і отримали маслянистий продукт (14,6 г) у кількісному виході. В умовах сушіння у високому вакуумі продукт набув вигляду білої піни. Сухий матеріал використовували для наступної реакції. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,54 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 5,57-5,58 (dd, 1H), 5,68 (d, 1H, $J=1,65\text{Гц}$), 5,84-5,86 (m, 1H) і 7,34-8,12 (m, 15H, PhH).

Приклад 19

5-Аміно-1-(2',3',5'-три-О-ацетил- β -L -рибофуранозил)триазол-4-карбоксамід (36)

N,N-Диметилформамід (60мл) додали у холодний (0°C) розчин гідроксиду калію (1,72г, 30,7ммоль) у воді (10мл) і розчин перемішували при такій температурі протягом 10 хвилин. Ціанацетамід (2,58г, 30,68ммоль) додали у цей розчин і потім перемішували суміш при 0°C, доки не розчинився увесь твердий матеріал. До цього розчину додали 2,3,5-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранозил азид (10,0г, 20,5ммоль) однією порцією і реакційну суміш перемішували при -5°C протягом 14 годин. Розчин бурштинового кольору випарили в умовах вакууму (водяна баня 50°C) і отримали оранжеву напівтверду речовину, яку ретельно випарили разом з абсолютним етанолом (2х50мл) та толуолом (3х50мл) в умовах вакууму і отримали густу смолу оранжевого кольору. Смолу розчинили у безводному метанолі (150мл), додали метоксид натрію (1N, 25мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі у безводних умовах протягом 6 годин. Розчин бурштинового кольору обробили іонообмінною смолою Dowex 50 X H⁺ (приблизно 35мл рідкої смоли) до отримання pH 6. Розчин відфільтрували, шар смоли промили додатковим метанолом (50мл) і комбіновані фільтрати випарили до сухості в умовах вакууму (водяна баня 80°C), і отримали оранжеву смолу. Смолу ще раз розтерли в порошок етилацетатом (6х50мл), кожну порцію в свою чергу декантували, доки смола не затверднула до стану аморфного тіла темно-коричневого кольору. Згідно з хроматографією підбілений сирий продукт 2,5г (32%) був чистим. Після декількох кристалізацій продукт, що містив домішки, перетворили у ацетатну форму згідно з описом, який запропоновано нижче.

Вищезгаданий сирий матеріал (0,4г, 1,54ммоль) розчинили у сухому піридині (10мл). Розчин охолодили до 0°C в умовах атмосфери аргону і обробили ацетангідридом (0,95г, 9,26ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і загасили метанолом (1,0мл). Розчинник видалили і залишок розчинили у CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар промили насиченим NaHCO₃ (100мл) і соляним розчином (50мл), висушили та випарили до сухості. Сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту: вихід 0,52г (88%); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,12 (3s, 9H, 3COCH₃), 4,32-4,52 (m, 3H), 5,64 (m, 1H, C₃H), 5,85 (m, 1H, C₂H), 6,00 (br s, 2H, NH₂), 6,32 (d, 1H, C₁H) і 8,73 (brs, 2H, CONH₂).

Приклад 20

5-Аміно-1-β-L-(+)-рибофуранозилтриазол-4-карбоксамід (37)

Сполуку 36 (0,5г, 1,29ммоль) розчинили у метаноловому аміаку (50мл, насичений при °C). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і випарили до сухості. Залишок розтерли у порошок тричі з EtOAc і тверду речовину кристалізували із мінімального об'єму сухого EtOH, і отримали безбарвну тверду речовину. Т. пл. 159-161°C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 3,40-3,52 (m, 2H, C₅H), 3,93 (m, 1H, C₄H), 4,19 (m, 1H, C₃H), 4,46 (m, 1H, C₂H), 4,74, 5,22, 5,62 (m, 3H, 3 OH, D₂O взаємозамінний), 5,84 (d, 1H, J=3,90Гц, C₁H), 7,95 (br s, 2H) і 9,02 (br s, 2H). Елементний аналіз: C₈H₁₃N₅O₅ (259,22): C, 37,07; H, 5,05; N, 27,02. Знайдено: C, 37,36; H, 5,14; N, 27,01.

Приклад 21

5-О-Ацетил-1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)триазол-4-карбоксамід (38)

N,N-Диметилформамід (40мл) додали у холодний (0°C) розчин гідроксиду калію (1,16г, 20,82ммоль) у воді (20мл) і розчин перемішували при такій температурі протягом 10 хвилин. Етилмалонат (2,73г, 20,82ммоль) додали до розчину, а потім суміш перемішували при 0°C, доки увесь твердий матеріал не розчинився. У цей розчин додали 2,3,5-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранозил азид (6,76г, 13,88ммоль) однією порцією і реакційну суміш перемішували при -5°C протягом 14 годин. Розчин бурштинового кольору випарили в умовах вакууму (водяна баня 80°C) і отримали оранжеву напівтверду речовину, яку потім ретельно випарили разом з абсолютним етанолом (2х50мл) і толуолом (3х50мл) в умовах вакууму, внаслідок чого отримали густу смолу оранжевого кольору. Смолу розчинили у безводному метанолі (150мл), додали метоксид натрію (0,5N, 10мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі у безводних умовах протягом 6 годин. Розчин бурштинового кольору обробили іонообмінною смолою Dowex 50 X FT (приблизно 35мл рідкої смоли), щоб отримати pH 6. Розчин відфільтрували, шар смоли промили додатковими 50 мл метанолу і комбіновані фільтрати випарили до сухості в умовах вакууму (водяна баня 80°C), і отримали смолу оранжевого кольору. Смолу знов розтерли у порошок з етилацетатом (6х50мл), кожну порцію, у свою чергу, декантували, доки смола не затвердила і не набула вигляду аморфної речовини темно-коричневого кольору. Тверду речовину суспендували у безводному піридині (30мл) і ацетангідриді (7,8мл, 83,28ммоль), перемішували у безводних умовах при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш відфільтрували крізь невеликий шар наповненого броунмілериту. Шар броунмілериту промили свіжим піридином (50мл) і комбіновані фільтрати випарили до сухості в умовах вакууму, внаслідок чого отримали коричневу смолу. Смолу розчинили у CH₂Cl₂ (150мл). Органічний шар промили насиченим NaHCO₃ (100мл) та соляним розчином (50мл), висушили і випарили до сухості. Сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CH₂Cl₂→EtOAc як елюенту. Чисті фракції зібрали, випарили і отримали 1,5г (42%) чистого продукту 38. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,14 (3s, 9H, 3 COCH₃), 2,60 (s, 3H, COCH₃), 4,15-4,58 (m, 3H, C₄H і C₅H), 5,62 (m, 1H, C₃H), 5,82 (m, 1H, C₂H), 6,28 (d, 1H, C₁H) і 10,63 (br s, 2H, CONH₂).

Приклад 22

5-Гідрокси-1-β-L (+)-рибофуранозилтриазол-4-карбоксамід (39)

Сполуку 38 (1,5г, 3,50ммоль) розчинили у метаноловому аміаку (50мл, насиченому при °C). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і випарили до сухості. Залишок тричі розтерли у порошок з EtOAc і тверду речовину кристалізували із мінімального об'єму сухого EtOH, внаслідок чого отримали 0,70г (77%) 39: Т. пл. 162-164°C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 3,40-3,50 (m, 2H, C₅H), 3,84 (m, 1H, C₄H), 4,17 (m, 1H, C₃H), 4,32 (m, 1H, C₂H), 4,90 (t, 1H, C₅OH), 5,20, 5,58 (2d, 2H, 2 OH, D₂O взаємозамінний), 5,76 (d, 1H, J=3,90Гц, C₁H), 7,58 і 7,80 (2br s, 2H, CONH₂) і 8,82 (s, 1H, C₅OH). Елементний аналіз: C₈H₁₂N₄O₆ (260,21): C, 36,92; H, 4,65; N, 21,53. Знайдено C, 36,90; H, 4,79; N, 21,43.

Приклад 23

1-(2',3',5'-Три-О-бензоїл-β-L-рибофуранозил-6-метилурацил (40)

Суміш 6-метилурацилу (2,52г, 20,0ммоль), гексаметилдизилазину (50мл) і сульфату амонію (100мг)

кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником при 135°C протягом 6 годин. Розчинник видалили в умовах вакууму, а отриманий залишок двічі випарили разом з сухим толуолом (2x50мл) з метою видалення останніх слідів гексаметилдисилазину. Отриману таким способом тверду речовину висушували в умовах вакууму протягом 6 годин. До розчину 2,4-біс(триметилсилілокси)-6-метилпіримідину (20,0ммоль) в сухому ацетонітрилі (100мл) додали 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-L-рибофуранозу (10,12г, 20ммоль) і триметилсилілтрифлат (5,78г, 26,0ммоль). Реакційну суміш перемішували в умовах аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок розчинили у дихлорометані (200мл). Органічний шар промили насиченим бікарбонатом натрію (200мл) та соляним розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і сконцентрували, і отримали білу піну. Внаслідок наступного виділення сирого продукту шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту, і отримали два продукти. Вихід другої фракції становив 4,50г (42%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,28 (s, 3H, CH_3), 4,65-4,81 (m, 3H, C_4H і C_5H), 5,60 (m, 1H, C_3H), 5,72 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 7,24-8,06 (m, 16H, PhH) і 9,40 (br s, 1H, NH). Перша фракція (4,20г) не відповідала необхідній сполуці згідно з ^1H ЯМР.

Приклад 24

1- β -L-рибофуранозил-6-метилурацил (41)

Розчин 40 (4,50г, 7,86ммоль) розчинили у насиченому метаноловому аміаку (60мл). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 17 годин в сталевій бомбі. Реакційну посудину охолодили до кімнатної температури, сконцентрували і отримали масло. Залишок далі очистили шляхом флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням дихлорометану і метанолу (9:1) як елюентів. Чисті фракції зібрали, випарили і отримали білу тверду речовину. Внаслідок її наступної перекристалізації з 2-пропанолу отримали 1,98г (94%) чистого 41: Т. пл. 175-177°C; ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 2,24 (s, 3H, CH_3), 3,42-3,57 (m, 2H, C_5H), 3,68 (m, 1H, C_4H), 4,0 (mt, 1H, C_3H), 4,53 (m, 1H, C_2H), 4,68, 4,94, 5,22 (m, 3H, 3 OH, D_2O взаємозамінний), 5,43 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}=3,85\text{Гц}$), 5,56 (s, 1H, C_5H) і 11,25 (s, 1H, NH). Елементний аналіз: $\text{O}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (258,23): C, 46,51; H, 5,46; N, 10,85. Знайдено C, 46,66; H, 5,26; N, 10,66.

Приклад 25

1-(2',3',5'-Три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозил)-5-азацитидин (42)

5-Азацитозин (1,12г, 10,0ммоль) суспендували у суміші гексаметилдисилазану (50мл) і сульфату амонію (100мг). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником при 135°C протягом 6 годин. Потім розчинники видалили в умовах вакууму і отриманий таким способом залишок двічі випарили разом із сухим толуолом (2x50мл) з метою видалення останніх слідів гексаметилдисилазину. Отриману таким способом тверду речовину висушували в умовах вакууму протягом 6 годин. У розчин 2,4-N,біс(триметилсиліл)-5-азацитидин (10,0ммоль) в сухому 1,2-дихлороетані (150мл) додали 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозу (5,06г, 10ммоль) та тетрахлорид олова (1,68мл, 14,16ммоль) при 10°C. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 10°C протягом 2 годин. Реакційну суміш перевірили шляхом тонкошарової хроматографії з використанням гексану та етилацетату (7:3). Тонкошарова хроматографія вказувала на те, що вихідний матеріал залишався. Реакційну суміш розвели в дихлорометані (250мл). Органічний шар промили насиченим бікарбонатом натрію (200мл) та соляним розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і сконцентрували, доки не отримали залишок. Залишок розчинили у толуолі і відфільтрували крізь броунмілерит з метою видалення 5-азацитозину, який не взяв участі у реакції. Фільтрат випарили до сухості і залишок (5,20г) розчинили у етанолі і знов відфільтрували крізь броунмілерит. Сполуку із назвою у заголовку кристалізували із фільтрату у вигляді голчастих кристалів. Вихід становив: 4,45г (81%): Т. пл. 186-187°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,62-4,66 (m, 3H, C_4H і C_5H), 6,01 (m, 3H, C_1H , C_2H і C_3H), 7,26-8,06 (m, 17H, NH_2 і PhH) і 8,48 (s, 1H, C_6H).

Приклад 26

4-7Аміно-1- β -L-рибофуранозилтриазин-2 (1H)-он (5-азацитидин, 43) Сполуку 42 (4,0г, 7,19ммоль) розчинили у абсолютному метанолі (60мл), нагріли до кипіння і обробили 0,5М метоксидом натрію (20мл, 10,0ммоль). Вихідний матеріал швидко розчинили, і у розчині одразу виділився продукт у вигляді осаду. Суміш утримували протягом 4 годин при кімнатній температурі і протягом ночі у холодильнику. Кристали зібрали, промили льодяним метанолом (10мл) і висушили в умовах зниженого тиску при кімнатній температурі. Вихід 1,50г (86%). Зразок для аналізу отримали шляхом перекристалізації із води-ацетону (1:1): Т. пл. 220-222°C; ^1H ЯМР (D_2O) δ 3,78-3,97 (m, 2H, C_5H), 4,13 (m, 1H, C_4H), 4,20 (m, 1H, C_3H), 4,33 (m, 1H, C_2H), 6,31 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}=2,5\text{Гц}$) і 8,24 (s, 1H, C_6H). Елементний аналіз: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (244,20): C, 39,35; H, 4,95; N, 22,94. Знайдено C, 34,09; H, 4,28; N, 22,98.

Приклад 27

1-(2', 3', 5'-Три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозил)-6-азауридин (44)

6-Азаурацил (1,36г, 12,0ммоль) суспендували у суміші гексаметилдисилазину (50мл) та сульфату амонію (50мг). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником при 135°C протягом 6 годин. Потім розчинники видалили в умовах вакууму і отриманий залишок випарили двічі разом із сухим толуолом (2x50мл), для того щоб видалити останні сліди гексаметилдисилазину. Тверду речовину висушували в умовах вакууму протягом 6 годин і використовували у наступному етапі синтезу без подальшого дослідження. У розчин 2,4-біс(триметилсиліл)-6-азауридину (12,0ммоль) у сухому 1,2-дихлороетані (60мл) додали 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-L-рибофуранозу (5,06г, 10ммоль) і тетрахлорид олова (1,68мл, 14,16ммоль) при 10°C. Реакційну суміш перемішували в умовах аргонної атмосфери при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію перевірили шляхом тонкошарової хроматографії з використанням гексану та етилацетату (7:3). Тонкошарова хроматографія вказувала на те, що ніякого вихідного матеріалу не залишилося. Реакційну суміш розвели дихлорометаном (250мл). Органічний шар промили холодним насиченим бікарбонатом натрію (150мл) і соляним розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і концентрували, доки не отримали білу піну. Залишок розчинили у дихлорометані (100мл) і відфільтрували крізь броунмілерит для того, щоб видалити 6-азаурацил, який не прийняв участі у реакції. Фільтрат випарили до залишку (4,50г), розчинили у

мінімальному об'ємі етанолу і знов відфільтрували крізь броунмілерит. Сполуку, вказану у заголовку, кристалізували із фільтрату у вигляді голчастих кристалів. Вихід становив 4,50г (79%) чистого 44: Т. пл. 193-195°C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 4,47-4,67 (m, 3H, C₅H), 4,71 (m, 1H, C₄H), 5,85 (m, 1H, C₃H), 5,93 (m, 1H, C₂H), 6,38 (d, 1H, J_{1,2}=2,56Гц, C₁H), 7,26-8,06 (m, 16H, C₅H і PhH; і 12,32 (s, 1H, NH).

Приклад 28

1-β-L-рибофуранозил-6-азаурацил(6-Азауридин 45)

Сполуку 44 (4,5г, 7,95ммоль) розчинили у абсолютному метаноловому аміаку (60мл) і розташували у сталевій бомбі. Їх нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Потім реакційну посудину охолоджували до кімнатної температури, а розчинник видалили в умовах вакууму. Отриманий залишок розтерли у порошок з гарячим толуолом (2х50мл). Залишок розчинили у 95% етанолі і залишили при кімнатній температурі. Кристали твердої речовини білого кольору, які ми отримали, збрали шляхом фільтрування і висушили у вакуумі. Вихід становив 1,75г (89%): Т. пл. 151-153°C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 3,30-3,47 (m, 2H, C₅H), 3,73 (m, 1H, C₄H), 3,92 (m, 1H, C₃H), 4,17 (m, 1H, C₂H), 4,62, 4,98, 5,22 (3br s, 3H, 3 OH, D₂O взаємозамінний), 5,82 (d, 1H, C₁H, J_{1,2}=3,85 Гц), 7,48 (s, 1H, C₅H) і 11,20 (br s, 1H, NH). Елементний аналіз: C₈H₁₁N₃O₆ (245,19): C, 39,19; H, 4,52; N, 17,14. Знайдено C, 38,81; H, 4,58; N, 17,04.

Приклад 29

Діетил імідазол-4,5-дикарбоксилат (46)

Імідазол-4,5-дикарбонову кислоту (7,55г, 50,0ммоль) розчинили у абсолютному етиловому спирті (120мл). Розчин охолодили у льодяній бані до 0°C і барботували сухий газ HCl протягом 1 години. Потім реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником при 80°C протягом 7 годин, під час яких витратився увесь вихідний матеріал. Розчинник видалили і отриманий залишок розчинили у дихлорометані (200мл), а органічний шар нейтралізували триетиламіном. Органічний шар промили холодною водою (100 мл) та соляним розчином (50мл), висушили над безводним сульфатом натрію, сконцентрували у вакуумі і отримали 5,50г (52%) білої твердої речовини: Т. пл. 175-177°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H), 4,41 (m, 2H), 7,84 (1H, C₂H) і 11,55 (brs, 1H, NH).

Приклад 30

Діетил 1-(2', 3', 5'-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранозил) імідазол-4, 5-дикарбоксилат (47)

Суміш діешил імідазол-4,5-дикарбоксилат (2,65г, 12,50ммоль) та сульфату амонію (50мг) нагрівали у колбі зі зворотним холодильником 135°C протягом 6 годин з гексаметилдисилазином (50мл). Реакційну суміш випарили до сухості, а залишок двічі випарили разом з сухим толуолом (2х50мл) з метою видалення останніх слідів гексаметилдисилазину. Отриману тверду речовину висушували у вакуумі протягом 6 годин і використали на наступному етапі без подальшого дослідження. У розчин вищезгаданого залишку (12,5ммоль) в 1,2-дихлороетані (60мл) додали 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-L-рибофуранозу (5,06г, 10ммоль) та тетрахлорид олова (1,68мл, 14,16ммоль) при 10°C. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію перевірили шляхом тонкошарової хроматографії з використанням гексану та етилацетату (7:3). Тонкошарова хроматографія вказувала на те, що ніякого вихідного матеріалу не залишилося. Реакційну суміш розвели дихлорометаном (200мл). Органічний шар промили холодним насиченим бікарбонатом натрію (200мл) і соляним розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію, сконцентрували і отримали білу піну. Залишок розчинили у дихлорометані (100мл) і відфільтрували крізь броунмілерит для того, щоб видалити солі олову. Після випарювання у вакуумі залишок (4,70г) розчинили у етанолі і відфільтрували знов крізь броунмілерит. Сполуку з назвою у заголовку 47 кристалізували із фільтрату і отримали голчасті кристали.

Вихід становив 4,70г (72%): Т. пл. 134-136°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H, CH₃), 1,37 (t, 3H, CH₃), 4,28-4,40 (m, 4H, 2 CH₂), 4,65-4,88 (m, 3H, C₄H і C₅H), 5,85 (m, 2H, C₂H і C₃H), 6,68 (d, 1H, C₁H, J_{1,2}=3,90Гц) і 7,26-8,08 (m, 16H, C₂H і PhH).

Приклад 31

1-β-L-рибофуранозилімідазол-4,5-дикарбоксамід (48)

Сполуку 47 (4,0г, 6,09ммоль) розчинили у абсолютному метаноловому аміаку (60мл) і нагрівали при 100°C протягом 16 годин в сталевій бомбі. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Продукт кристалізували з метанолу. Продукт осаду видалили шляхом фільтрування, а фільтрат концентрували далі і отримали другий вихід продукту. Комбінований продукт перекристалізували ще раз із метанолу і отримали 1,68г (100%) білої твердої речовини: Т. пл. 224-226°C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 3,53-3,75 (m, 2H, C₅H), 3,84 (m, 1H, C₄H), 3,96 (m, 2H, C₂H і C₃H), 4,97, 5,16, 5,36 (3br s, 3H, 3 OH, D₂O взаємозамінний), 6,49 (d, 1H, C₁H, J_{1,2}=2,1Гц), 7,60 (s, 1H, CONH₂), 7,88 (s, 1H, CONH₂), 7,99 (s, 1H, CONH₂), 8,48 (s, 1H, C₂H) і 10,59 (s, 1H, CONH₂). Елементний аналіз: C₁₀H₁₄N₄O₆ (286,24): C, 41,96; H, 4,93; N, 19,57. Знайдено C, 41,89; H, 5,05; N, 19,41.

Приклад 32

Етил 1-(2', 3', 5'-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранозил)-3-гідрокси-1,2-піразол-4-карбоксилат (49)

Суміш етил 3-гідрокси-1,2-піразол-4-карбоксилату (1,95г, 12,50ммоль) та сульфату амонію (50мг) у гексаметилдисилазині (50мл) нагрівали у колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш випарили до сухості і отриманий залишок двічі випарили разом з сухим толуолом (2х50мл) з метою видалення останніх слідів гексаметилдисилазину. Отриману тверду речовину висушували у вакуумі протягом 6 годин і використовували для наступної реакції. У розчин вищезгаданого триметилсилілового похідного (12,5ммоль) у сухому 1,2-дихлороетані (60мл) додали 1-О-ацетил 2,3,5-три-О-бензоїл-L-рибофуранозу (5,06г, 10ммоль) та тетрахлорид олова (1,68мл, 14,16ммоль) при 10°C. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш розвели дихлорометаном (200мл). Органічний шар промили насиченим бікарбонатом натрію (200мл), водою (100мл) і соляним розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і концентрували, доки не отримали піну. Залишок розчинили у дихлорометані (70мл) і відфільтрували крізь броунмілерит з метою видалення солей олова. Сирий продукт очистили шляхом

флеш хроматографії за допомогою колонки з силікагелем з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюентів. Чисті фракції зібрали, випарили їх, внаслідок чого отримали 3,50г (57%) білої піни: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 51,36 (t, 3H, CH_3), 4,30 (m, 2H, CH_2), 4,52-4,82 (m, 3H, C_4H і C_5H), 6,08-6,32 (m, 3H, C_1H , C_2H і C_3H) і 7,26-8,08 (m, 16H, C_5H і PhH).

Приклад 33

1- β -L-рибофуранозил-3-гідрокси-1,2-піразол-4-карбоксамід (50)

Розчин 49 (3,50г, 5,71ммоль) у насиченому метаноловому аміаку (60мл) нагрівали при 100°C протягом 16 годин в сталевій бомбі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і сконцентрували. Залишок розтерли у порошок з толуолом (2х50мл) для видалення бензаміду. Залишок розчинили у мінімальному об'ємі абсолютного метанолу та залишили при кімнатній температурі на ніч. Отримані таким способом кристали видалили шляхом фільтрування і фільтрат сконцентрували далі, внаслідок чого отримали другий вихід продукту. Комбінований продукт знов перекристалізували із етанолу до твердої речовини, яку зібрали шляхом фільтрування, висушили у вакуумі і отримали 1,0г (68%): Т. пл.

178-180 $^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,37-3,52 (m, 2H, C_5H), 3,78 (m, 1H, C_4H), 3,98 (m, 1H, C_3H), 4,19 (m, 1H, C_2H), 4,81, 5,05, 5,34 (3br s, 3H, 3 OH, D_2O взаємозамінний), 5,38 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}=4,2\text{Гц}$), 6,98 (bs, 1H, CONH_2), 7,16 (bs, 1H, CONH_2), 8,08 (s, 1H, C_5H) і 10,98 (bs, 1H, C_3OH). Елементний аналіз: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ (259,22): C, 41,70; H, 5,05; N, 16,21. Знайдено C, 41,52; H, 5,23; N, 16,40.

Приклад 34

1-Азидо-2,3-ізопропілідін- β -L-рибофураноза (51)

У розчин 2,3,5-три-О-бензоіл-1-азидо- β -L-рибофуранози (9,0г, 18,48ммоль) в абсолютному метанолі (60мл) додали 0,5М розчин метоксиду натрію (10,0мл, 5,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тонкошарова хроматографія реакції (гексан/етилацетат; 7:3) вказувала на завершення перетворення вихідного матеріалу у більш полярну сполуку. Реакційну суміш нейтралізували сухою смолою Dowex 50 H^+ і смолу видалили шляхом фільтрування. Фільтрат випарили до сухості і розчинили у воді (50мл). Водяний шар екстрагували дихлорометаном (2х100мл) з метою видалення метилбензоату, а потім водяний шар концентрували у вакуумі. Залишок далі висушували над фосфористим пентаоксидом і використовували для наступного етапу синтезу без подальшого дослідження.

Вищезгаданий сирий продукт (3,0г, 17,14ммоль) суспендували у сухому ацетоні (200мл) і обробили 1,1-диметоксипропаном (50мл) і смолою Dowex 50 H^+ (5,0г), яку було висушено у вакуумі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, відфільтрували, а смолу промили сухим ацетоном (100мл). Фільтрат випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту. Чисті фракції зібрали, концентрували і отримали 3,60г (97%) продукту у вигляді масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,44 і 1,27 (2s, 6H, ізопропіліден CH_3), 2,70 (br s, 1H, C_5OH , взаємозамінний), 3,66 (m, 2H, C_5H), 4,34 (m, 1H, C_4H), 4,46 (d, 1H, C_3H), 4,72 (d, 1H, C_2H) і 5,50 (s, 1H, C_1H).

Приклад 35

1-Азидо-2,3-О-ізопропілідін-5-О-трет-бутилдиметилсиліл- β -L-рибофураноза (52)

У розчин 1-азидо-2,3-О-ізопропілідін- β -L-рибофуранози (4,20г, 20ммоль) у сухому DMF (25мл) додали імідазол (2,38г, 35,0ммоль) і трет-бутилдиметилсиліл хлорид (4,50г, 30,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом ночі. Тонкошарова хроматографія реакційної суміші після 16 годин вказувала на завершення перетворення вихідного матеріалу у продукт. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок розчинили у дихлорометані (200мл). Органічний шар промили водою (100мл), насиченим бікарбонатом натрію (100мл) і соляним розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і концентрували, доки не отримали маслянистий продукт. Внаслідок наступного очищення шляхом флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням гексану/етилацетату (9:1) отримали 6,22г (94%) сполуки з назви заголовку у вигляді масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,07 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,27 і 1,47 (2s, 6H, ізопропіліден CH_3), 3,66 (m, 2H, C_5H), 4,34 (m, 1H, C_4H), 4,46 (d, 1H, C_3H), 4,72 (d, 1H, C_2H) і 5,50 (s, 1H, C_1H).

Приклад 36

1-Аміно-2,3-О-ізопропілідін-5-О-трет-бутилдиметилсиліл- β -L-рибофураноза (53)

Суміш 1-азидо-2,3-О-ізопропілідін- β -L-рибофуранози (6,0г, 18ммоль) і Pd/C (0,25г) в MeOH (50мл) гідрогенізували при 344, 7кПа (50 фунтів на квадратний дюйм) на пар гідрогенізаторі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували, а каталізатор промили метанолом (20мл). Комбінований фільтрат випарили до сухості, висушили над P_2O_5 у вакуумі протягом ночі і використовували для наступної реакції без подальшого дослідження. Вихід становив 5,0г (90%).

Приклад 37

Етил 5-аміно-(2',3'-О-ізопропілідін-5-О-трет-бутилдиметилсиліл- β -L-рибофуранозил) імідазол-4-карбоксилат (54)

У перемішаний розчин 53 (5,0г, 16,44ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (60мл) додавали розчин етил N-ціано-N-(етоксикарбонілметил)формімідату (4,0г, 22,18ммоль; Robinson, D. H., et al, J. Chem Soc, Perkin 1, 1715-1717, 1972) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері аргону. Реакційну суміш розвели CH_2Cl_2 (100мл), а органічний шар промили насиченим NaHCO_3 (100мл), водою (50мл) та соляним розчином (50мл). Органічний екстракт висушили і сконцентрували, внаслідок чого отримали сирий продукт. Сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту. Чисті фракції зібрали, випарили і отримали 5,50г (76%) продукту у вигляді білої піни: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,28 (m, 6H), 1,1 (m, 9H), 1,55 (m, 9H), 4,00 (m, 2H, C_5H), 4,53 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 6,06 (d, 1H, C_1H) і 7,44 (s, 1H, C_2H).

Приклад 38

5-Аміно-(2',3'-О-ізопропілідін-5'-О-трет-бутилдиметилсиліл- β -L-рибофуранозил)імідазол-4-карбоксамід

(55)

Розчин 54 (5,0г, 11,33ммоль) в метаноловому аміаку (60мл) нагрівали при 100°C в сталевій бомбі протягом 12 годин. Сталеву бомбу охолодили, обережно відкрили і концентрували розчин. Сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту. Чисті фракції зібрали, випарили і отримали 4,0г (88%) продукту у вигляді білої піни.

Приклад 39

5-Аміно- (2', 3'-О-ізопропілідін- β -L-рибофуранозил) імідазол-4-карбоксамід (56)

У перемішуваний розчин 55 (4,0г, 9,97ммоль) у дихлорометані (50мл) додали $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (50ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі і випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ як елюенту. Чисті фракції зібрали, випарили і отримали 2,10г (71%) продукту у вигляді білої піни.

Приклад 40

5-Аміно-1- β -L-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід (57)

У реакційну суміш 56 (2,0г, 6,71ммоль) в дихлорометані (20мл) додали 90% CF_3COOH (20мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і випарили до сухості. Залишок випарили разом з сухим метанолом (20мл). Цей процес повторювали тричі з метою видалення останніх слідів TFA. Залишок обробили NH_4OH (10мл) і випарили до сухості. Залишок випарили сухим етанолом (3x20мл). Залишок кристалізували з етанолу і отримали 1,5г (87%) чистого продукту.

Приклад 41

Метил 1- β -L-(2',3',5'-три-О-бензоїл)рибофуранозил-2-оксо- Δ^4 -імідазолін-4-карбоксилат (59)

Суміш метил 2-оксо- Δ^4 -імідазолін-4-карбоксилату 58 (542мг, 3,82ммоль), гексаметилдисилазану (HMDS, 28мл) і $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (75мг, 0,56ммоль) нагрівали у колбі зі зворотним холодильником. Прозорий розчин утворився через 40 хвилин, а реакцію в умовах дефлегмації продовжували ще протягом 3,5 годин. Надмірну кількість HMDS випарили, а продукт у вигляді коричневого масла далі висушували в умовах вакууму протягом 1 години. Розчин 1-О-ацетил-2,3,5-О-три-бензоїл-L-рибофуранози (1,93г, 3,82ммоль) у безводному дихлорометані (28мл) додали у вищезгадану силілову основу при кімнатній температурі, після чого краплями додали SnCl_4 (1,39г, 0,63мл, 5,35ммоль). Після додавання реакційну суміш настоювали при кімнатній температурі протягом ночі (~17 годин). Реакційну суміш фільтрували крізь шар силікагелю, який було промито EtOAc . Розчин EtOAc промили насиченим NaHCO_3 , відфільтрували, двічі промили соляним розчином. Органічну фазу виділили, висушили над Na_2SO_4 , концентрували і очистили за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням 8 6% CH_2Cl_2 , 14% EtOAc , внаслідок чого отримали 797мг (36%) продукту у вигляді відбіленої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,70 (s, 3H), 4,60 (dd, 1H, $J_{1,2}=12,7$, 6,6Гц.), 4,70 (m, 2H), 5,93 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,63 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,91 (m, 6H) і 11,15 (s, 1H).

Приклад 42

1- β -L-рибофуранозил-2-оксо- Δ^4 -імідазолін-4-карбоксамід (60) Сполуку 59 (1,26г, 2,15ммоль) розчинили в метаноловому аміаку (45мл, попередньо насиченому NH_3 при 0°C). Розчин герметизували у сталевій бомбі і нагрівали при 95°C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розчинник випарили, залишок промили тричі CHCl_3 з метою видалення бензаміду, який утворився під час реакції. У залишок потім додали MeOH (15мл) і нагрівали у колбі зі зворотним холодильником. CHCl_3 повільно додали у прозорий розчин в умовах дефлегмації, доки не з'явився слід осаду. Гарячу суміш швидко відфільтрували шляхом всмоктування, а розчин фільтрату випарили до сухості і отримали світло-коричнєве масло. Масло просочили безводним CH_3CN , внаслідок чого отримали продукт у вигляді світлокоричневої твердої речовини. Вихід 322мг (58%); Т. пл. 174-178°C. ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,48 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H) і 10,47 (br s, 1H).

Приклад 43

2,3,5-Три-О-бензоїл- β -L-рибофуранозил-1-карбонітрил (61)

У перемішану суміш 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл- β -L-рибофуранози (яку висушено при 60°C, 1mm, 12 годинах; 12,6г, 24,9ммоль) в сухому дихлорометані (який було висушено над сульфатом магнію і накопичено на молекулярних ситах, 125мл) при 0-2°C додали триметилсиліл ціанід (який було висушено над молекулярними ситами, 24 години; 4,70мл, 37,50ммоль) в умовах аргонної атмосфери. У цю реакційну суміш потім повільно додали хлорид, який містив чотиривалентне олово (1,0мл, 8,67ммоль), доки температура реакції становила 0-2°C. Отриману суміш перемішували і утримували при -5-0°C протягом додаткових 1,5 години. Після 2 годин реакційну суміш повільно додавали у холодний перемішуваний (5°C) 10% розчин гідроксиду натрію (1,5л) протягом 30 хвилин. Під час додавання температура суміші становила 5-8°C. Шари виділили, а органічний шар промивали водою (3x500мл), доки він не став нейтральним, потім його висушили над безводним сульфатом магнію. Органічний екстракт фільтрували і сушильний агент промили дихлорометаном (3x50мл). Фільтрат і промивальну рідину з'єднали і розчин концентрували (<30°C, 20мм) до меншого об'єму, а розчин, що залишився, відфільтрували крізь шар бромілітериту. Подальше очищення здійснювали за допомогою тонкошарової колонки з силікагелем з використанням дихлорметану як елюенту. Розчини дихлорметану об'єднали і випарили (<30°C, 20мм), внаслідок чого отримали білу піну. Сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням дихлорометану як елюенту. Чисті фракції з'єднали і випарили, внаслідок чого отримали сироп. Сироп змішали з сухим етанолом (100 мл) і суміш нагрівали (приблизно 60°C) для отримання гомогенного розчину. Внаслідок охолодження цього розчину до кімнатної температури отримали білий кристалічний продукт. Кристалічну речовину відфільтрували і промили холодним етанолом, висушили над P_2O_5 і отримали 7,47г (63%) 61: Т. пл. 55-57°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,61 (m, 1H, C_4H), 4,78 (m, 2H, C_5H), 5,00 (d, 1H, C_1H), 5,88 (t, 1H, C_3H), 6,05 (m, 1H, C_2H), 7,45 -8,07 (m, 15H, PhH).

Приклад 44

2,3,5-Три-О-бензоїл- β -L-(+)-рибофуранозил алотіоамід (62)

У суспензію L-ціаноцукру 61 (6,10г, 12,95ммоль) у сухому етанолі (105мл) подавали H₂S протягом 10 хвилин. У цей розчин потім додали N,N-диметиламінопіридин (DMAP, 158мг, 1,3ммоль). Реакцію піддержували при 15-20°C і реакційну суміш насичували H₂S протягом 2,5 годин. (Примітка: Вихідний матеріал, який був суспензією, розчинився під час реакції). Через 2,5 години барботування H₂S припинили, реакційну суміш зачинили пробкою і збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію перевірили шляхом тонкошарової хроматографії наступного ранку (гексан/EtOAc; 7:3). Тонкошарова хроматографія вказувала на завершення перетворення вихідного матеріалу у алотіоамід. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, а аргон барботували крізь цю суміш протягом 1 години з метою видалення надмірної кількості H₂S. Потім реакційну суміш концентрували на обертовому випарнику і отримали 6,20г (95%) матеріалу у вигляді піни: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,78 (m, 3H, C₄H і C₅H), 5,12 (d, 1H, C₁H), 5,72 (t, 1H, C₃H), 5,98 (m, 1H, C₂H), 7,45-8,12 (m, 15H, PhH) і 8,50 (br s, 2H, NH₂).

Приклад 45

Етил 2-(2',3',5'-три-О-бензоїл-β-І(+)-рибофуранозил)тіазол-4-карбоксилат (63)

У перемішану суспензію алотіоаміду 62 (5,05г, 10ммоль) в сухому 1,2-диметоксietані (DME, 100мл) при 0°C додали безводний NaHCO₃ (8,4г, 100ммоль). У цю суспензію в умовах аргону додавали етилбромопіруват (3,75мл, 30ммоль) краплями протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 5 годин в умовах аргону. Реакцію аналізували шляхом тонкошарової хроматографії (гексан/EtOAc; 7:3). Тонкошарова хроматографія вказувала на сліди вихідного матеріалу. Реакцію продовжували при 0-5°C ще протягом 1 години, протягом якої більшість вихідного матеріалу перетворилась у продукт. Потім реакційну суміш охолодили до -15°C в сухій льодяній/ацетоновій бані. У реакційну суміш потім додавали краплями крізь краплинну лійку розчин 2,6-лутидину (7,0мл, 60ммоль) і трифторооцтового ангідриду (4,16мл, 30ммоль) в сухому DME (20мл) протягом 15 хвилин. Температуру реакційної суміші підтримували -15°C протягом 2 годин в умовах аргону. Потім реакційну суміш відфільтрували і концентрували. Отриманий розчин розчинили у CH₂Cl₂ (200мл) і органічний шар промили 5% NaHCO₃ (100мл), 1N HCl (100мл), 5% NaHCO₃ (100мл), водою (100мл) і соляним розчином (100мл), висушили і концентрували, доки не отримали масло темно-червоного кольору. Сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням гексану/EtOAc (7:3) як елюенту і отримали 5,96г (99%) чистого продукту: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,30 (t, 3H, CH₂CH₃), 4,30 (t, 2H, CH₂CH₃), 4,55-4,78 (m, 3H, C₄H і C₅H), 5,72 (d, 1H), 5,82 (m, 2H), 7,25-8,04 (m, 15H, PhH) і 8,06 (s, 1H, C₅H).

Приклад 46

Етиловий ефір β-L(+)-Рибофуранозилтіазол-4-карбонової кислоти (64)

Сполуку 63 (6,0г, 10ммоль) розчинили у сухому етанолі (60мл) (Примітка: сполуку розчинили шляхом нагрівання з використанням розпилювача гарячого повітря). У цей розчин в умовах аргону додали порошок NaOEt (200мг, 3,0ммоль). Реакційну суміш перемішували в умовах аргону протягом ночі. Реакцію перевірили шляхом тонкошарової хроматографії з використанням гексану/EtOAc 7:3 і EtOAc/MeOH 9:1. Тонкошарова хроматографія вказувала на завершення перетворення вихідного матеріалу у більш полярний продукт. Потім реакцію нейтралізували сухою смолою Dowex 5x-8 H⁺. Смолу видалили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували в умовах вакууму на ротарі. Коричневий залишок потім очистили шляхом флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням EtOAc->MeOH. Чисті фракції зібрали і концентрували, внаслідок чого отримали 2,31г (77%) чистого продукту. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,30 (t, 3H, CH₂CH₃), 3,56 (m, 2H, C₅H), 3,86 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,26 (t, 2H, C₄H), 4,82-5,04 (3m, 3H, 3 OH), 5,42 (d, 1H, C₁H) і 8,46 (s, 1H, C₅H).

Приклад 47

β-L(+)-рибофуранозилтіазол-4-карбоксамід (65)

Розчин 64 (1,0г, 3,32ммоль) в метаноловому аміаку (50мл) перемішували при кімнатній температурі у сталевій бомбі. Через 17 годин сталеву бомбу охолодили, обережно відчинили і розчин випарювали, доки не отримали залишок. До залишку застосували флеш хроматографію на колонці з силікагелем з використанням етилацетату та метанолу (9:1) як елюенту. Продукт кристалізували з абсолютного етанолу. Вихід становив 580мг (67%); Т. пл. 146-148°C; ¹H ЯМР (Me₂SO-d₆) δ 3,48 (m, 2H, C₅H), 3,85 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,80 (t, 1H, C₅OH), 4,88 (d, 1H, C₃OH), 5,32 (d, 1H, C₂OH), 5,02 (d, 1H, C₁H, J_{1,2}=5,1Гц), 7,52 (bs, 1H, CONH₂), 7,64 (bs, 1H, CONH₂) і 8,16 (s, 1H, C₅H). Елементний аналіз: C₉H₁₂N₂SO₅ (260,2); C, 41,53; H, 4,65; N, 10,76; S, 12,32. Знайдено: C, 41,73; H, 4,60; N, 10,55; S, 12,25.

Приклад 48

Метильовий ефір β-L-рибофуранозил-1-карбоксимідової кислоти (66)

У перемішану суспензію 2,3,5-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранозил ціанід (14,13г, 30,0ммоль) в сухому метанолі (60мл) додали метоксид натрію (0,358г, 6,64ммоль, 0,5M розчин, Fluka) в атмосфері аргону. Розчин, який став гомогенним через 5 хвилин, перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували смолою Dowex 50W-X8 H⁺ (яку було висушено при 100°C в умовах 0,05мм Hg протягом 16 годин; 3,0г, 5,1молярний еквівалент/г). Смолу відфільтрували і розчинник видалили при температурі нижче 40°C на ротарі. Отриманий залишок промили метанолом. Промивальну рідину метанолу концентрували, доки не отримали другий та третій вихід 66. Три виходи з'єднали і перекристалізували з сухого метанолу, внаслідок чого отримали 4,35г (66%); Т. пл. 140-142°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,46 (s, 3H, OCH₃), 3,50-3,80 (m, 5H), 3,98 (d, 1H), 4,98 (br s, 3H) і 8,27 (s, 1H, NH).

Приклад 49

2-[(Амінокарбоніл)карбоніл]-1-(β-L-рибофуранозилімінометил)гідразин (62)

Метилімідат 66 (4,83г, 25,26ммоль) і оксамідогідрозид (2,68г, 26,00ммоль) розчинили у сухому диметилсульфоксиді (100мл). Після реакції розчин перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі, розчинник дистильовали при 55°C у вакуумі. Твердий залишок суспендували у метанолі, а розчинну порцію зібрали шляхом фільтрації (знайшли, що нерозчинна тверда речовина є гідрозидом, який не

приймає участі у реакції) і концентрували до приблизно 25мл. Внаслідок додавання краплями цього розчину у ацетонітрил (500мл) отримали білий осад: вихід становив 4,35г (66%); ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,47-3,60 (m, 2H), 3,60-3,88 (m, 3H), 4,07 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,85-5,2 (brs, 2H), 7,70, 8,09 (2 br s, 2H) і 10,05 (brs, 1H, C=NH).

Приклад 50

3- β -L-Рибофуранозил-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (С-Рибавірин; 68)

Сполуку 67 (4,0г, 15,2ммоль) нагрівали в умовах вакууму (0,1мм) при 135°C протягом 15 хвилин. Після охолодження колби склоподібний матеріал обробили метанолом і нагрівали на паровій бані. Під час цього процесу тверда речовина почала випадати в осад. Через приблизно 2 години тверду речовину виділили і отримали другий вихід внаслідок концентрації фільтрату. Загальний вихід продукту становив 2,65г (71%): Т. пл. 193-195°C; ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,43 (m, 2H, C_5H), 3,75 (m, 1H, C_4H), 3,88 (m, 1H, C_3H), 4,12 (m, 1H, C_2H), 4,57 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}=5,7\text{Гц}$), 7,62 (bs, 1H, CONH_2), 7,86 (bs, 1H, CONH_2) і 10,0 (bs, 1H, NH). Елементний аналіз: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (244,2): C, 39,35; H, 4,95; N, 22,94. Знайдено: C, 39,38; H, 4,73; N, 22,43.

Приклад 51

5-О-Тритил-2,3-О-ізопропіліден- β -L-рибофураноза (69)

У розчин 2,3-О-ізопропіліден- β -L-рибофуранози (10,5г, 55,26ммоль) в сухому піридині (100мл) в атмосфері аргону додали каталітичну кількість DMAP (12,2мг, 0,1ммоль). У цей перемішаний розчин потім додали тритилхлорид (15,56г, 56,0ммоль). Реакційну суміш перемішували в умовах аргонної атмосфери протягом ночі при кімнатній температурі. Піридин видаляли в умовах вакууму і залишок розчинили у CH_2Cl_2 (250мл), а органічний шар промили 10% розчином NaHCO_3 (2x100мл) і соляним розчином (100мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили флеш хроматографією на колонці з силікагелем з використанням гексану \rightarrow EtOAc як елюенту. Чисті фракції зібрали і концентрували, внаслідок чого отримали 15,74г (69%) продукту: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,27 і 1,41 (2s, 6H, ізопропіліден CH_3), 3,25-3,56 (m, 2H, C_5H), 3,86 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, $J_{1,2}=3,50\text{Гц}$, C_1H) і 7,17-7,35 (m, 15H, PhH).

Приклад 52

3-Етоксикарбоніл-2-оксопропілідентрифеніл-фосфоран (70)

Розчин {3-(етоксикарбоніл)-2-оксопропіл}трифеніл фосфоній хлориду (21,34г, 500ммоль) у воді (450мл) додали у розчин карбонату натрію (3,1г, 25,0ммоль) протягом 10 хвилин (Примітка: білий осад отримали одразу після додавання). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий осад відфільтрували крізь агломеровану лійку. Осад розчинили у дихлорометані (100мл), висушили над сульфатом натрію і концентрували, внаслідок чого отримали білу тверду речовину 18,13г (93%). Цей матеріал висушували над пентоксидом фосфору протягом ночі. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,26 (t, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,76-3,84 (d, 1H) 4,19 (m, 2H) і 7,48-7,68 (m, 15H, PhH).

Приклад 53

Етил-4-(2', 3'-О-ізопропіліден-5'-О-тритил- α - і β -L-рибофуранозил)-3-оксобутаноат (71)

Суміш 70. (10,9г, 25,23ммоль) і 3-етоксикарбоніл-2-оксопропілідентрифеніл-фосфорану (11,8г, 30ммоль) в безводному ацетонітрилі (30мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 90 годин. Розчинник випарили в умовах зниженого тиску, а залишок зазнав флеш хроматографії на колонці з силікагелем. Внаслідок елюювання гексан-етилацетатом (9:1) отримали продукт (β : α у відношенні приблизно 2:1) у вигляді піни (10,15г, 74%).

Приклад 54

Етил-2-діазо-4-(2', 3'-О-ізопропіліден-5'-О-тритил- α - і β -L-рибофуранозил)-3-оксобутаноат (72)

Триетиламін (1,83г, 18,1ммоль) і толуол-р-сульфоніл азид (10мл) послідовно додавали у розчин 71 (9,85г, 18,08ммоль) у безводному ацетонітрилі (50мл). Суміш настоювали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник потім випарили в умовах зниженого тиску, а залишок зазнав флеш хроматографії на силікагелі. Внаслідок елюювання з гексаном-етилацетатом (9:1) отримали 8,90г (8 6%) 72 (β : α у відношенні приблизно 1:1) у вигляді піни.

Приклад 55

Етил 4-гідрокси-3-(2', 3'-О-ізопропіліден-5'-О-тритил- β -L-рибофуранозил)піразол-5-карбоксилат (73)

Розчин 72 (8,53г, 14,92ммоль) в сухому DME (60мл) додавали краплями у перемішану льодяну суспензію гідриду натрію (NaH) (60% дисперсія; 1,80г, 75,0ммоль) у сухому DME (60мл) в умовах аргону протягом 30 хвилин. Температуру реакції поступово підвищували до 20°C, а суміш перемішували ще протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш проаналізували шляхом тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням гексану/EtOAc (3:1) або дихлорометану/EtOAc (9:1). ТШХ вказувала на завершення реакції. Розчин оцтової кислоти (4,50мл, 75,0ммоль) в DME (10мл) потім додали краплями у перемішану льодяну реакційну суміш. Розчинник випарили в умовах зниженого тиску, внаслідок чого отримали залишок, у який додали воду (50мл) та діетиловий ефір (100мл). Ефірний шар виділили, висушили над безводним сульфатом натрію і сконцентрували. Залишок зазнав флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням гексану-етилацетату (3:1) як елюенту. Чисті фракції зібрали і випарили, внаслідок чого отримали 73 у вигляді суміші β : α : (6,40г, 73%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,31 (t, 3H), 1,42-1,65 (m, 6H), 3,19-3,27 (m, 2H), 4,44-4,75 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 6,99 (brs, OH, взаємозамінний), 7,26-7,51 (m, 15H, PhH).

Приклад 56

4-Гідрокси-3-(2',3'-О-ізопропіліден-5'-О-тритил- β -L-рибофуранозил)піразол-5-карбоксамід (74)

Розчин ефіру 73 (6,30г, 10,7ммоль) в сухому метаноловому аміаку (70мл) нагрівали при 90-95°C в сталевій бомбі протягом 12 годин.

Розчинник випарили в умовах зниженого тиску, а залишок зазнав флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням гексану/етилацетату (3:2) як елюенту. Необхідні фракції зібрали, випарили і отримали 4,54г (78%) продукту вигляді скла, що містив суміш β : α . ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,40-1,62 (2s, 6H), 3,11-3,24 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,11 (dd, 1H), 5,27 (d, 1H), 6,99 (brs, OH, взаємозамінний) і 7,23-7,50 (m,

17H).

Приклад 57

3 β -L-Рибофуранозил-4-гідроксипіразол-5-карбоксамід (L-Піразоміцин; 75)

Розчин 74 (4,40г, 8,13ммоль) в 90% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (20мл) перемішувала при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Потім розчинник видалили при 5°C в умовах зниженого тиску і отримали білу тверду речовину (1,90г, 90,48%). Отриманий залишок зазнав флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням $\text{EtOAc-iPrOH-H}_2\text{O}$ (4:1:2) як елюенту. Фракції, що містили чисті ізомери сполук α і β , зібрали окремо і випарили при <20°C. Внаслідок перекристалізації з води отримали 800мг чистого ізомеру β : Т. пл. 111-113°C; ^1H ЯМР β ізомеру (D_2O) δ 3,73-3,78 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,35 (m, 1H) і 4,90-4,93 (d, 1H, $J_{1,2}$ =7,42Гц). Елементний аналіз: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ (259,22): C, 41,70; H, 5,05; N, 16,21. Знайдено: C, 41,88; H, 5,04; N, 16,58. Ізольований вихід суміші α : β становив 1,90г, (90%).

100 мг ізомеру виділили як піну; ^1H ЯМР α ізомеру (D_2O) δ 3,65-3,85 (m, 2H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 2H) і 5,20 (d, 1H, $J_{1,2}$ =3,30Гц). Елементний аналіз: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 41,70; H, 5,05; N, 16,21. Знайдено: C, 41,91; H, 5,08; N, 16,02.

Також виділили 1,0г невідокремленої суміші L-піразоміцину. Чистоту ізомерів α : β визначили також шляхом зворотно-фазової високоефективної рідинної хроматографії C18 з використанням градієнту ацетонітрилу 0-10% у воді. Час утримування R_t ізомеру α становив 5,716, а ізомеру β - 7,135. Визначили, що чистота α і β суміші L-піразоміцину була більшою ніж 99,0%, що встановили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Приклад 58

Приготування 2,5-ангідро-L-аломідин гідрохлориду (76):

Метил 2,5-ангідро-L-алонімідат (3,82г, 20,0ммоль) і хлорид амонію (1,07г, 20,0ммоль) розчинили у метаноловому аміаку (60мл, який насичували при температурі сухого льодяного ацетону протягом 1 години). Потім цю суміш перемішували при кімнатній температурі у сталевій бомбі з товстими стінками протягом 16 годин. Сталеву бомбу охолодили, обережно відкрили, а розчин випарили до сухості. Отриману тверду речовину висушили і отримали 4,10 г сполуки із назви заголовку.

Приклад 59

2-(β -L-Рибофуранозил)піримідин-6(1H)-оксо-4-карбонова кислота (77):

У розчин 2,5-ангідро-L-алоамідин гідрохлориду (4,0г, 18,66ммоль) у воді (60мл) додали гідроксид натрію (1N, 20мл, 20,0ммоль) та етиловий оксалоацетат (4,20г, 20,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і послідовно нейтралізували до pH 2 смолою H^+ (Dowex 50W-X8). Реакційну суміш відфільтрували і концентрували до мінімального об'єму. Силікагель додали і випарили до сухості. Отриманий порошок розташували на у верхній частині флеш колонки і елюювали сумішшю етилацетату/ацетону/метанолу/водою (3/1/1/1), доки сполука, яка швидше рухається, не елюювалася. Колонку потім елюювали метанолом, а фракції, що містили сполуку, зібрали, метанол видалили і отримали гігроскопічну сполуку темно-коричневого кольору. Відділений вихід становив 4,50г (89%). Цю сполуку використовували для наступного етапу без подальшого дослідження.

Приклад 60

Етил 2-(β -L-Рибофуранозил)піримідин-6(1H)-оксо-4-карбоксилат (78):

Ретельно висушену суспензію кислоти 22 (4,50г, 16,5ммоль) в сухому етанолі (100мл) охолоджували у льодяній бані, а сухий газ хлориду водню барботували протягом 5 хвилин. У цю реакційну суміш додали триетилортоформат (20мл) і суміш збовтували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинники видалили в умовах вакууму і отриману тверду речовину темного кольору далі очистили шляхом флеш хроматографії на колонці з силікагелем з використанням суміші дихлорометану/метанолу (9/1). Чисті фракції зібрали, концентрували і отримали 4,55г (92%) твердої сполуки. Внаслідок того, що ця сполука була не чистою, її далі перетворювали у відповідний тетраацетат з виходом 47%. Тетраацетат очистили хроматографією у колонці.

Приклад 61

2-(β -L-Рибофуранозил)піримідин-6(1H)-оксо-4-карбоксамід (79) Розчин вищезгаданого ефіру тетраацетату (1,80г, 4,22ммоль) в насиченому метаноловому аміаку (60мл) нагрівали при 100°C в сталевій бомбі протягом 17 годин. Реакційну суміш охолодили і концентрували, внаслідок чого отримали білу тверду речовину. Тверду речовину потім розтерли у порошок з етилацетатом і фільтрували. Тверду речовину перекристалізували з абсолютного етанолу і отримали 0,83г (82%) чистого продукту у вигляді білої твердої речовини: Т. пл. 200-202 °C; ^1H ЯМР ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,35-3,57 (m, 2H, C_5H), 3,84 (m, 1H, C_4H), 3,98 (m, 1H, C_3H), 4,22 (m, 1H, C_2H), 4,75 (t, 1H, C_3OH , D_2O взаємозамінний), 4,80 (d, 1H, C_1H , $J_{1,2}$ =5,77Гц), 4,89 (d, 1H, D_2O взаємозамінний), 5,15 (d, 1H, C_2OH , D_2O взаємозамінний), 7,85 (d, 1H), 7,98 (bs, 1H, CONH_2), 8,19 (bs, 1H, CONH_2) і 9,0 (d, 1H, NH). Елементний аналіз: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (239,23): C, 44,28; H, 4,83; N, 15,49. Знайдено: C, 44,58; H, 5,17; N, 15,28.

Приклад 62

Метил β -L-арабінопіранозид (81)

У суспензію L-арабінози (100г, 667ммоль) у безводному MeOH (450мл) додали розчин HCl/MeOH (7,3г сухої HCl у 50мл MeOH) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин і охолодили до кімнатної температури. Розчин концентрували до приблизно 3/4 його об'єму і отримали суспензію. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтрували і промили холодним MeOH (20мл) і отримали перший вихід у вигляді кристалічного порошку (35,23г). Фільтрат концентрували (35°C) до 1/4 його об'єму. Твердий осад відфільтрували, промили і висушили, як і попередній осад, і отримали другий вихід (9,66г) у вигляді безбарвного кристалічного порошку. Концентрування та фільтрування повторювали і отримали додаткові 28,31г продукту (усього 73,2г, 67 %). ^1H ЯМР (D_2O) δ 3,30 (s, OCH_3 , 3H), 3,56 (dd, 1H, H_5), 3,73 (m, 1H, H_4), 3,77 (dd, 1H, H_5), 3,82 (bs, 1H, H_2), 4,73 (m, 1H, H_1).

Приклад 63

Метил 3,4-ізопропіліден-β-L-арабіно-піранозид (82)

У суміш метил β-J-арабінопіранозиду 81 (23,33г, 142,26ммоль) та диметоксипропану (55мл, 44 8ммоль) у сухому DMF (185мл) додали Amberlyst 15 (форма H⁺, 1,42г) і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин випарили і отримали сироп, який розчинили у EtOAc (200мл) і промили соляним розчином (50мл), насиченим розчином NaHCO₃, та соляним розчином (20мл). Водні промивальні рідини з'єднали і екстрагували EtOAc (5x20мл), який промили NaCl/H₂O та з'єднали з органічним розчином. Розчин EtOAc висушували над безводним Na₂SO₄ і випарили до сухості, і отримали сироп (29,2г, кікк.). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 і 1,53 (2s, 6H, ізопропіліден-CH₃), 2,43 (d, 1H, 2'-OH, 3,44 (s, 3H, OCH₃, 3,78 (m, 1H, H₂), 3,93 (s, 2H, H₅), 4,15-4,25 (m, 2H, H₃ & H₄, 4,71 (d, 1H, H₁).

Приклад 64

Метил 3,4-ізопропіліден-2-0-[(метилтіо)тіокарбоніл]-β-L-арабіно-піранозид (83)

Вищезгаданий сироп 82 (29,2г, 142,26ммоль) розчинили у безводному THF (190мл) і охолодили до 0°C. У розчин додавали NaN (55-65%, 6,9г, 172,5ммоль) повільно в атмосфері аргону. Суспензію кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин і охолодили до 0°C. У суміш додали сірковуглець (21мл, 349,14ммоль) і отриману внаслідок цього темну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. У суміш додали метилйодид (12,4мл, 160,64ммоль) при 0°C і суміш перемішували протягом 16 годин. Суміш влили у воду із льодом (300мл) і екстрагували EtOAc (3x50мл). Розчин EtOAc висушували і випарювали, доки кристали не випали в осад. Суспензію залишали у холодильнику на 16 годин. Кристали відфільтрували і промили гексаном, внаслідок чого отримали перший вихід (21,61г) у вигляді жовтуватого порошку. Фільтрат концентрували, утримували при 0°C протягом ночі, фільтрували і отримали другий вихід (16,51г). Усе це повторювали двічі і отримали додатково 1,44г продукту (39,62г, два етапи з 81, 94,7%). Т. пл. 127-130°C ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,39 і 1,55 (2s, 6H, ізопропіліден-CH₃), 2,60 (s, 3H, SCH₃), 3,40 (з, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 2H, H₅), 4,30 (m, 1H, H₄), 4,50 (dd, 1H, H₃), 4,98 (d, 1H, H₁), 5,78 (dd, 1H, H₂).

ПРИКЛАД 65

Метил 2-деокси-β-L-еригро-пентопіранозид (84)

Сполуку 83 (40г, 136ммоль) та азобісизобутиронітрил (AIBN) (24,61г, 150ммоль) розчинили у сухому діоксані (400мл) шляхом нагрівання у масляній ванні (100°C). Суміш барботували з атмосферою аргону при 100°C протягом 15 хвилин, а потім додали дифенілсилан (51,4мл, 272ммоль). Температуру масляної бані підвищили до 130°C і суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Ще додали дифенілсилан (2мл, 10,8ммоль) і AIBN (1,27г, 7,7ммоль) і продовжували кип'ятіння у колбі зі зворотним холодильником ще протягом 5 годин. Додали ще AIBN (0,2г, 1,2ммоль) і продовжували кип'ятіння у колбі зі зворотним холодильником ще протягом 1 години. Суміш охолодили, випарили і отримали сполуку QA у вигляді сиропу, який змішали з 80% HOAc (544мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш випарили і отримали сироп, який був розподіленим між водою та ефіром. Водний шар промили ефіром і комбінований органічний шар екстрагували водою. Водний розчин випарили і отримали сполуку 85 у вигляді сиропу (16,36г, 81,4% для двох етапів із 83). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,89 (dd, 2H, H₂), 2,30 (d, 1H, OH), 2,47 (d, 1H, OH), 3,35 (s, 3H, OCH₃), 3,88-3,69 (m, 3H, H₄ & H₅), 4,03 (m, 1H, H₃), 4,79 (t, 1H, H₁).

Приклад 66

2'-деокси-β-L-еритро-пентоза (86)

Сполуку 85 (16,36г, 110,5ммоль) розчинили у 0,8М водному розчині HCl (546мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш нейтралізували водним розчином IN NaOH до pH 6-7, випарили і отримали сироп. Сирий продукт очистили на колонці з силікагелем (4x15см), яку елюювали CH₂Cl₂/MeOH (1:0 до 95:5) Належні фракції випарили і отримали сполуку 86 у вигляді сиропу (10,53г, 71,1%).

Приклад 67

Метил 2'-деокси-β-L-еригро-пентоза (87)

Сполуку 86 (15,68г, 117,0ммоль) розчинили у сухому MeOH (342мл) і у отриманий розчин додали 1% HCl/MeOH (35мл). Розчин залишили при кімнатній температурі протягом 1 години і нейтралізували Py (55мл) при 5°C до pH ~ 6. Суміш випарили з силікагелем і очистили на колонці з силікагелем (1x5см), яку було елюювано CH₂Cl₂/MeOH(98:2 до 96:4) і отримали сполуку 87 у вигляді сиропу (13,94г, 80,5%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,22-2,44 (m, 2H, H₂), 3,50 і 3,59 (2s, 3H, OCH₃), 3,75-3,88 (m, 2H, H₅), 4,26 (m, 1H, H₄), 4,66 (m, 1H, H₃), 5,25 (t, 1H, H₁).

Приклад 68

Метил 2'-деокси-3, 5-ди-О-р-толуоїл-L-ерисро-пентоза (88)

Сполуку 87 (9,00г, 60,8ммоль) розчинили у піридині (180мл) і охолодили у бані з льодом і водою. У цей холодний розчин додавали толуоїлхлорид (18мл, 00ммоль) протягом 30 хвилин і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш випарили до сухості. Суміш екстрагували EtOAc, промили соляним розчином, висушили і випарили. Сирий продукт очистили на колонці з силікагелем (3x15 см) з використанням гексану/EtOAc (1:0 до 5:1) як елюенту. Внаслідок випарювання належних фракцій отримали сполуку 88 у вигляді сиропу (22,63г, 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,40 (2s, 6H, 2xCH₃), 3,35 (s, 3H, OCH₃ β-аномера), 3,41 (s, 3H, OCH₃ α-аномера), 4,6-4,5 (m, H₄ і H₅ обох аномерів), 5,19 (d, 1H, H₁ α-аномера), 5,21 (dd, 1H, H₃ β-аномера), 5,41 (m, 1H, H₃ α-аномера), 5,59 (m, 1H, H₃ β-аномера), 7,18-8,02 (m, 8H, аромат.).

Приклад 68

2'-Деокси-3',5'-ди-О-р-толуоїл-α-L-ершро-пентофуранозил хлорид (13)

Сполуку 88 (22г, 57,3ммоль) розчинили у сухому ефірі (200мл) і розчин охолодили до 0°C у льодяній бані. Крізь розчин барботували сухий HCl протягом ~ 5 хвилин, доки суміш не кристалізувалася. Реакційну суміш потім залишили у холодильнику відстоюватися протягом ночі. Тверду речовину, яка випала в осад, відфільтрували і промили холодним ефіром. Тверду речовину одразу висушили в умовах вакууму над NaOH і отримали сполуку 13 у вигляді безбарвного кристалічного порошку (19,28г). Фільтрат концентрували,

обробили HCl і залишили у холодильнику на ніч. Внаслідок фільтрування, промивання та висушування отримали додаткові 1,2г продукту (всього 20,48г, 92%), Т. пл. 118-121°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,39 (2s, 6H, аромат-CH₃), 2,82 (m, 2H, H₂), 4,65 (m, 2H, H₅), 4,86 (q, 1H, H₄), 5,57 (m, 1H, H₃), 6,48 (d, 1H, H₁), 7,25 (2d, 4H, аромат-H), 7,95 (2d, 4H, аромат-H).

Приклад 69

Метил 1-(2'-деокси-3',5'-ди-О-р-толуїл-β-L-еритро-пентофуранозил)-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (89), Метил 1-(2'-деокси-3',5'-ди-О-р-толуїл-β-L-еритро-пентофуранозил)-1,2,4-триазол-2-карбоксилат (90) і Метил 1-(2'-деокси-3',5'-ди-О-р-толуїл-β-L-ериаро-пентофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (91)

У розчин метил 1,2,4-триазол-3-карбоксилату (1,27г, 10ммоль) в сухому ацетонітрилі (50мл) додали гідрид натрію (60% у маслі, 0,5г, 12,5ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали сухий у вигляді порошку хлороцукор 13 і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш випарили і отримали залишок, який був розподіленим між водою/EtOAc і екстрагованим EtOAc. Водний розчин екстрагували EtOAc. Комбінований розчин EtOAc промили соляним розчином і випарили до сухості. Суміш очистили на колонці з силікагелем (3x20 см) з використанням EtOAc/гексану (1,2:1) як елюенту і отримали 89 (1,72г), 90 (0,98г) і 91 (0,45г). ¹H ЯМР (CDCl₃) 89: δ 2,52 (2s, 6H, CH₃), 2,82 (m, 1H, H₂), 3,45 (m, 1H, H₂), 4,60 (dd, 1H, H₅), 4,72 (dd, 1H, H₅), 4,76 (m, 1H, H₄), 6,03 (m, 1H, H₃), 7,29-7,38 (m, 5H, аромат-H і H₁), 7,97-8,12 (m, 5H, аромат-H і C₅H). 90: δ 2,50 & 2,53 (2s, 6H, CH₃), 2,95 (m, 1H, H₂), 3,20 (m, 1H, H₂), 4,09 (s, 3H, OCH₃), 4,72 (m, 3H, H₄ & H₅), 5,83 (m, 1H, H₃), 6,47 (t, 1H, H₂), 7,36 (dd, 4H, аромат-H), 8,02 (dd, 4H, аромат-H), 8,51 (s, 1H, C₅H): 91: δ 2,53 (m, 7H, H₂ & 2xCH₃), 3,16 (m, 1H, H₂), 4,13 (s, 3H, OCH₃), 4,69-4,85 (m, 3H, H₄ & H₅), 5,73 (m, 1H, H₃), 6,88 (q, 1H, H₁), 7,35 (dd, 4H, аромат-H), 7,94 & 8,05 (dd, 4H, аромат-H), 8,76(s, 1H, C₅H).

Приклад 70

1-(2'-деокси-β-L-еригро-пентофуранозил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (92)

Суміш 89 (1,77г, 3,70ммоль) і насиченого розчину метанолового аміаку (40мл) нагрівали у сталевій бомбі при 55°C протягом 16 годин. Після охолодження розчин випарили з силікагелем і очищували на колонці з силікагелем, яку елюювали CH₂Cl₂/MeOH (10:1), внаслідок чого отримали сполуку 92 у вигляді безбарвного порошку (297мг, 35%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,27 (m, 1H, H₂), 2,60 (m, 1H, H₂), 3,32 (m, 1H, H₅), 3,48 (m, 1H, H₅), 3,80 (m, 1H, H₄), 4,41 (m, 1H, H₃), 7,12 (t, 1H, H₁), 8,06 (s, 1H, NH), 8,14 (s, 1H, C₅H), 8,27 (s, 1H, NH).

Приклад 71

1-(2'-деокси-β-L-ериоро-пентофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (93)

Суміш 91 (0,45г, 0,94ммоль) і насиченого розчину метанолового аміаку (20мл) нагрівали у сталевій бомбі при 55°C протягом 16 годин. Після охолодження розчин випарили до сухості. Залишок очистили на колонці з силікагелем з використанням CH₂Cl₂/MeOH (10:1) як елюенту і отримали сполуку 93 (54мг, 25%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,24 (m, 1H, H₂), 2,38 (m, 1H, H₂), 3,61 (m, 2H, H₅), 3,85 (m, 1H, H₄), 4,30 (m, 1H, H₃), 6,70 (t, 1H, H₁), 7,94 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, C₅H).

Приклад 72

1-(2'-деокси-3',5'-ди-О-р-толуїл-β-L-ериатро-пентофуранозил)-2,4-диціанопірол (94)

У розчин 2,4-диціанопіролу (302мг, 2,58ммоль) в сухому ацетонітрилі (25мл) додали гідрид натрію (60% у маслі, 125мг, 2,6ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали хлороцукор 13 (1г, 2,58ммоль) і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш випарили і отримали твердий залишок, який був розподілений між водою і EtOAc. Водний розчин екстрагували EtOAc. Комбінований екстракт EtOAc промили водою і соляним розчином, висушили і випарили до сухості. Продукт очистили на колонці з силікагелем (3x20см) з використанням гексану/EtOAc (5:2) як елюенту і отримали 94 у вигляді масла (605мг, 50%). ¹H ЯМР (CDCl₃) : δ 2,29 (s, 3H, аромат-CH₃), 2,55 (s, 3H, аромат-CH₃), 2,67 (in, 1H, H₂), 2,98 (m, 1H, H₂), 4,74-4,89 (m, 3H, H₄ & H₅), 5,77(m, 1H, H₃), 6,36 (t, 1H, H₁), 7,18 (s, 1H, C₅H), 7,38 (m, 4H, аромат-H), 7,68 (s, 1H, C₅H), 7,97 (d, 2H, аромат-H), 8,05 (d, 2H, аромат-H).

Приклад 73

1-(2'-деокси-β-L-еригро-пентофуранозил)-2,4-диціанопірол (95)

Суміш 94 (605мг, 1,29ммоль) і насиченого розчину метанолового аміаку (20мл) нагрівали у сталевій бомбі при 65°C протягом 16 годин. Після охолодження розчин випарили до сухості. Сирий продукт очистили на колонці з силікагелем, яку елюювали CH₂Cl₂/MeOH (10:1) і отримали 95 (158мг, 52%). ¹H ЯМР(CD₃OD): δ 2,55 (m, 2H, H₂), 3,82 (m, 2H, H₅), 4,08 (m, 1H, H₄), 4,53 (m, 1H, H₃), 6,38 (t, 1H, H₁), 7,37 (s, 1H, C₅H), 8,19 (s, 1H, C₅H).

Приклад 74

1-(2'-деокси-β-L-еритро-пентофуранозил)пірол-2,4-дикарбоксамід (96)

У розчин 95 (90мг, 0,385ммоль) у водному розчині NH₄OH (29,6%, 9мл) додали H₂O₂. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і випарили до сухості. Залишок очистили на колонці з силікагелем, яку елюювали CH₂Cl₂/MeOH (10:1) і отримали сполуку 96 (75мг, 72%). ¹H ЯМР(CD₃OD): δ 2,31 & 2,61 (m, 2H, H₂), 3,89 (m, 2H, H₅), 4,04 (m, 1H, H₄), 4,45 (m, 1H, H₃), 6,93 (t, 1H, H₁), 7,24 (s, 1H, C₅H), 8,09 (s, 1H, C₅H).

Приклад 75

Метил 1-(2'-деокси-3',5'-ди-О-р-толуїл-β-L-еритро-пентофуранозил)піразол-3,5-дикарбоксилат (97)

У розчин метил піразол-3,5-дикарбоксилату (458мг, 2,5ммоль) у сухому ацетонітрилі (25мл) додали гідрид натрію (60% у маслі, 14мг, 3,0ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Хлороцукор 13 (970мг, ~95%, 2,5ммоль) додали і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш випарили до сухості і залишок очистили на колонці з силікагелем (3x7см) з застосуванням гексану/EtOAc (5:2) як елюенту, внаслідок чого отримали 97 у вигляді масла (470мг, 35%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,40 (d, 6H, аромат-CH₃), 2,70 (m, 1H, H₂), 3,60 (m, 1H, H₂), 3,93 (d, 6H, OCH₃), 4,48-4,65 (m, 3H, H₄ & H₅), 5,89(m, 1H, H₃), 7,18-7,29 (m, 5H, аромат-H & H₁), 7,38 (s, 1H, C₄H), 7,90 (m, 4H, аромат-H).

Приклад 76

1-(2'-Деокси-β-L-ериспро-пентофуранозил) піразол-3, 5-дикарбоксамід (98)

Суміш 97 (270мг, 0,51ммоль) і насиченого розчину метанолового аміаку (20мл) нагрівали у сталевій бомбі при 100°C протягом 16 годин. Після охолодження розчин випарили, очистили на колонці з силікагелем з використанням CH₂Cl₂/MeOH (10:1) і отримали 98 у вигляді безбарвного порошку (189мг, 73%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,25 (m, 1H, H₂), 2,89 (m, 1H, H₂O, 3,42 (m, 1H, H₅), 3,59 (m, 1H, H₅), 3,86 (q, 1H, H₄), 4,55 (m, 1H, H₃), 4,77 (t, 1H, OH), 5,27 (d, 1H, OH, 7,17 (t, 1H, H₁), 7,29 (s, 1H, C₄H), 7,51 (s, 1H, NH), 7,66 (s, 1H, NH), 7,80 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, NH).

Приклад 77

Метил 1-(2'-деокси-3',5'-ди-О-р-толуїл-β-L-ериспро-пентофуранозил)піразол-4-карбоксилат (99)

У розчин метил піразол-4-карбоксилату (315мг, 2,5ммоль) в сухому ацетонітрилі (30мл) додали гідрид натрію (60% у маслі, 144мг, 3,0ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом 15 хвилин. Хлороцукор 13 (1г, ~95%, 2,5ммоль) додали і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш випарили і отримали залишок, який був розподілений між водою і EtOAc. Водний розчин екстрагували EtOAc. Комбінований екстракт EtOAc промили водою і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄ і випарили до сухості. Залишок очистили на колонці з силікагелем (3x12см) з використанням гексану/EtOAc (4:1) і отримали 99 у вигляді кристалічного порошку (549мг, 46%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,40 (d, 6H, аромат-CH₃), 2,72 (m, 1H, H₂), 3,16 (m, 1H, H₂), 3,79 (d, 3H, OCH₃), 4,51-4,62 (m, 3H, H₄ & H₅), 5,77 (m, 1H, H₃), 6,20 (t, 1H, H₁), 7,24 (m, 4H, аромат-H), 7,92 (m, 5H, аромат-H & C₅H, 8,10 (s, 1H, C₃H).

Приклад 78

1-(2'-деокси-β-L-ериоро-пентофуранозил)піразол-4-карбоксамід (100)

Суміш 90 (500мг, 1,046ммоль) і насиченого розчину метанолового аміаку (30мл) нагрівали у сталевій бомбі при 100°C протягом 16 годин. Після охолодження розчин випарили і залишок очистили на колонці з силікагелем з використанням CH₂Cl₂/MeOH (10:1) і отримали 100 у вигляді жовтої піни (50мг, 20%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,30 (m, 1H, H₂), 2,56 (m, 1H, H₂), 3,41-3,56 (m, 2H, H₅), 3,84 (m, 1H, H₄), 4,36 (m, 1H, H₃), 4,88 (bs, 1H, OH), 5,32 (bs, 1H, OH), 6,11 (t, 1H, H₁), 7,08 (s, 1H, NH), 7,63 (s, 1H, NH), 7,90 (d, 1H, C₅H), 8,36 (d, 1H, C₃H), 7,80 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, NH).

Приклад 79

Метил-α-L-ліксопіранозид (102)

У розчин метанолової HCl [600мл, 0,5% w/v (відсоткове відношення ваги та об'єму), який приготували in situ шляхом реакції ацетилхлориду (6,0мл)], додали L-ліксозу (101, 118г, 786ммоль) і кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 5 годин [реакція завершилися через 4 години (шляхом ТШХ 30% MeOH/CH₂Cl₂) і продовжувалася протягом додаткової 1 години (усього 5 годин)] без вологи (із захисною трубкою CaCl₂). Реакційну суміш нейтралізували попередньо обробленою амберлітовою основною смолою IRA 410 (100,0г) протягом 10 хвилин під час перемішування. Смола відфільтрували і промили метанолом (3x50 мл). Комбіновані промивальні рідини випарили і отримали безбарвний сироп. Сироп випарили разом з етилацетатом (2x50мл) і з рештою перекристалізували (шляхом шкрябання боку колби RB або за допомогою ультразвуку) з етилацетатом (500мл), внаслідок чого отримали білий кристалічний продукт 102 (87г, 67% усього з обох виходів 1 і 2). ¹H ЯМР (300МГц, (CD₃)₂CO): δ 3,15 (bs, 3H, OH), 3,41(s, 3H, OCH₃), 3,48 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,73-3,87 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, H-5, J=2,7Гц).

Приклад 80

Метил-2,3-О-ізопропіліден-α-L-ліксопіранозид (103)

У суспензії 102 (69г, 420,0ммоль) в суміші 2,2-диметоксипропану (200,0мл) і безводного ацетону (200,0мл) додали розчин (4M) HCl у діоксані (4,0мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. ТШХ (50% етилацетат/CH₂Cl₂) реакції вказувала на повне перетворення вихідного матеріалу. Реакцію загасили твердим бікарбонатом натрію (500мг) і відфільтрували. Фільтрат випарили, отриманий маслянистий залишок (рожевий) очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CH₂Cl₂/етилацетату (100/0 до 80/20, з 5% підвищенням) як елюенту і отримали продукт 103 (80г, 93,2%). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 1,31 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,95 (bs, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,66-3,77 (m, 3H), 4,07 (dd, 1H, J=6,04 & 2,75Гц), 4,16 (t, 1H, J=6,04 & 4,67Гц), 4,60 (d, 1H, J=2,74Гц).

Приклад 81

Метил-4-азидо-4-деокси-2,3-О-ізопропіліден-β-D-рибопіранозид (104)

У суміш піридину (6,4мл, 79,65ммоль) та диметиламінопіридину (100мг, 0,72ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (400мл) повільно додавали трифторометансульфоновий ангідрид (11,82мл, 71,68ммоль) при -20°C. Суміш перемішували при -20°C протягом 5 хвилин, а потім додали розчин 103 (5,0г, 24,50ммоль) в CH₂Cl₂ (50,0мл). Реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 15 хвилин. Потім її влили у суміш льоду-води (500мл) і виділили органічний шар. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2x100мл). Комбінований органічний шар промили соляним розчином (500мл), висушили (Na₂SO₄), випарили і отримали продукт у вигляді блідо-жовтої смолистої твердої речовини (14г).

У розчин вищезгаданого метил-4-О-трифторометансульфоніл-2,3-О-ізопропіліден-β-L-ліксопіранозиду в суміші DMF (350мл) і тетраметилової сечовини (50мл) додали азид натрію (30,0г, 4 61,53ммоль, 18,83еквів.) при 0-5°C (баня з води із льодом) і перемішували при 23°C протягом 3 годин. Леткі компоненти випарили і залишок розбавили CH₂Cl₂ (500мл) і водою (200мл). Органічний шар виділили і промили водою (2x250мл) і соляним розчином (300мл), висушили (Na₂SO₄) і випарювали, доки не отримали маслянистий залишок, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (100/0; 97,5/2,5 і 95/5) як елюенту, внаслідок чого отримали 104 (2,8г, 49,88% для обох етапів). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,54 (s, 3H, CH₃), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,7-3,9 (m, 3H), 4,01 (dd, 1H, J=6,05 & 3,85Гц), 4,48 (d, 1H, J=3,85Гц), 4,51 (m, 1H).

Приклад 82

N-Ацетил-4-аміно-4-деокси-2,3-О-ізопропіліден-β-D-метил-рибопіранозид (105)

У розчин 104 (6,5г, 28,38ммоль) в MeOH (50,0мл) додали NaHCO₃ (2,38г, 28,38ммоль), а потім Pd/C (5% w/w, 650мг). Реакційну суміш ретельно струшували в атмосфері H₂ (40 фунтів на кв. дюйм) при кімнатній температурі протягом 1 години. ТШХ (30% етилацетат/гексан) вказувала на завершення реакції. Реакційну суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту і фільтрат випарили до сухості. Залишок випарили разом з толуолом (2x20мл) і піридином (2x20мл). Отриманий залишок потім використовували у наступній реакції без подальшого очищення.

У суміш вищезгаданого залишку (5,76г, сирий продукт з попередньої реакції) і DMAP (0,059г, 0,425ммоль) в піридині (6,8мл, 84,5ммоль) додали ацетангідрид (4,01мл, 42,57ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (100% етилацетат) вказувала на завершення реакції. Додали MeOH (1,0мл) і випарили леткі компоненти. Залишок розчинили у CH₂Cl₂ (300мл) і потім цей розчин промили холодним і розведеним HCl (0,5М, 3x200мл), насиченим NaHCO₃ (200мл) і соляним розчином (200мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Отриманий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату/гексану (0/100 до 10/90 до 20/80 до 50/50 до 100/0) як елюенту і отримали продукт 105 (у комбінованому виході 3,76г, 54,11%). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 1,35 (s, 3H, CH₃), 1,51 (s, 3H, CH₃), 2,0 (s, 3H, COCH₃), 3,37 (t, 1H), 3,45 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H, J=4,5Гц), 4,58 (m, 1H), 5,78 (bd, 1H).

Приклад 83

1,2,3,5-Тетра-О-ацетил-4-деокси-4-(ацетамідо)-D-рибофураноза (106) Розчин 105 (5,0г, 20,40ммоль) в суміші дистильованої води та AcOH (1:1, 50мл) нагрівали при 70-75°C протягом 1,5 години. ТШХ (100% етилацетат) вказувала на завершення реакції. Додали абсолютний EtOH (2x30мл) і випарили разом леткі компоненти і отримали сухий твердий залишок. До твердої речовини додали суміш льодяної оцтової кислоти та ацетангідриду (50мл, 1:1), охолодили до 0°C і обробили концентрованою H₂SO₄ (1,5мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, а потім залишили при 4°C на 2 доби. Реакційну суміш обробили безводним NaOAc (15,0г) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш вилили у суміш води із льодом (300мл) і екстрагували CH₂Cl₂ ((2x250мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x250мл) і соляним розчином (400 мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Отриманий залишок сирого продукту очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням MeOH/CH₂Cl₂ (0/100 до 3/97) як елюенту і отримали чистий продукт 106 (3,71г, 50,82%). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 1,99-2,11 (m, 15H, CH₃), 4,17-4,5 (m, 3H), 5,27-5,52 (m, 2H), 6,35 (s, 0,75H), 6,53 (d, 0,25H, J=4,8Гц).

Приклад 84

Метил-1-(2',3',5'-три-О-ацетил-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (107)

Суспензію метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (1,77г, 13,97ммоль) та сульфату амонію (177мг) у гексаметилдисилазані (40мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником 2,5 години в атмосфері N₂. Реакційну суміш випарили до сухості і залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). Потім його обробили розчином 106 (4,4г, 12,25ммоль) в 1,2-дихлоретані (50мл). У реакційну суміш потім додали димлячий ZnCl₄ (1,63мл, 13,97ммоль) при 0-5°C (баня з води із льодом) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO₃ (50мл), а потім розбавили CH₂Cl₂ (200мл). Суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту (5г) і промили CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Залишок сирого продукту, який отримали, перекристалізували з етилацетату (40мл) і отримали чистий продукт 107 (2,7г, 51,71%). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 2,03-2,15 (m, 12H, 4xCOCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,2 (m, 1H, H₅'), 4,43 (m, 2H, H₄' & H₅'), 5,65 (dd, 1H, H₃', J=4,67 & 1,1Гц), 6,17 (t, 1H, H₂', J=4,67 & 6,04Гц), 6,28 (d, 1H, H₁', J=6,04Гц), 8,47 (s, 0,86H, головний ротамер, C₅H), 8,60 (s, 0,14H, minor ротамер, C₅H). Елементний аналіз: C₁₇H₂₂N₄O₉: C, 47,89; H, 5,20; N, 13,14. Знайдено: C, 47,93; H, 5,40; N, 13,27.

Приклад 85

1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (108)

Розчин 107 (2,7г, 6,33ммоль) у насиченому метаноловому аміаку (100мл) перемішували при кімнатній температурі у сталевій бомбі протягом 16 годин. Реакційну суміш випарили до сухості і отриманий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на оксиді алюмінію з використанням розчинної суміші етилацетату/пропілового спирту/води (64/4/32 до 57/14/29%, нижчий шар) як елюенту і отримали продукт 108 (1,7г). Продукт був змочений на ~5% етиловим спиртом та також мав незначні домішки ацетаміду. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,87 (s, 0,86H, COCH₃, minor ротамер (min)), 2,14 (s, 2,14H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 3,87 (d, 2H, H₅, J=6,59Гц), 4,1-4,01 (m, 1H, H₄'), 4,26 (d, 0,75H, J=4,12Гц, H₃', maj), 4,31 (t, 0,25H, J=3,8Гц, H₃' min), 4,54 (t, 0,25H, J=4,1Гц, H₂', min), 4,85 (dd, 0,75H, J=4,4 & 6,05Гц, H₂', maj), 6,03 (d, 0,75H, J=6,04Гц, H₁', maj), 6,81 (d, 0,25H, J=4,13Гц, H₁', min), 8,69 (s, 0,75H, C₅H, maj), 8,95 (s, 0,25H, C₅H, min). Елементний аналіз: C₁₀H₁₅NO₅: C, 42,10; H, 5,30; N, 24,55. Знайдено: C, 42,21; H, 5,19; N, 24,23.

Приклад 86

1-[(3',5'-О-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (109)

Суспензію 108 (0,7г, 2,45ммоль) у піридині (15мл) обробляли 1,3-дихлоро-1,1,3,3-тетраізопропіл-дисилоксаном (1,06мл, 3,31ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO₃ (5мл) і розбавили CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x25мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x100мл) і соляним розчином (100мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Залишок сирого продукту очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (100/0-98/2-95/5-90/10) як елюенту і отримали 109 (0,7г, 54%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,93-1,18 (m, 24H), 1,38 (m, 2H), 2,02 (s, 0,84H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 2,15 (s, 2,16H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 3,83 (m, 1H, H₅'), 3,98-4,13 (m, 1H,

H₅), 4,33 (d, 0,34H, J=3,85Гц, H₂,msn), 4,42 (d, 0,66H, J= 4,67Гц, H₂, maj), 4,52 (dd, 0,34H, H₄, min), 4,65 (dd, 0,66H, H₄, maj), 5,29 (t, 1H, J=4,97Гц, H₃), 5,80 (bs, 0,66H, maj), 5,94 (bs, 0,34H, min), 5,99 (s, 0,34H, H₁, min), 6,40 (s, 0,66H, H₁, maj), 6,91 (bs, 0,66H, maj), 7,01 (bs, 0,34H, min), 8,37 (s, 0,66H, C₅H, maj), 8,53 (s, 0,34H, C₅H, min).

Приклад 87

1-[2'-O-(*p*-Толілтіоноформіл)-3',5'-O-(1,1,3,3-тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-D-рибофуранозил]-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (110)

У розчин 109 (0,6г, 1,138ммоль) у суміші CH₂Cl₂ (9мл) і піридину (1мл) додали О-(*p*-толіл)тіонохлороформат (0,219мл, 1,42ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш загасили насиченим розчином NaHCO₃ (5мл) і розбавили CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x25мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x100мл) і соляним розчином (100мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Залишок сирого продукту очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/етилацетату (100/0-95/5-90/10) як елюенту і отримали чистий продукт 110 (0,35г, 45%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,04-1,15 (m, 24H), 1,32 (m, 2H), 2,01 (s, 1H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 2,19 (s, 2H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 2,35 (s, 3H, CH₃), 3,92 (m, 1H, H₅), 4,05 (m, 1H, H₅), 4,68-4,81 (m, 1H, H₄), 5,5 (t, 1H, J=6,05 & 5,22Гц, H₃), 5,75 (bs, 0,66H, maj), 5,88 (bs, 0,34H, min), 6,10 (d, 1H, J=4,67Гц, H₂) 6,17 (s, 0,34H, H₁, min), 6,54 (s, 0,66H, H₁, maj), 6,87 (bs, 0,66H, maj), 6,96 (d, 2H, J=8,24 Гц, аромат-Н), 6,98 (bs, 0,34H, min), 7,20 (d, 2H, J=8,24Гц), 8,40 (s, 0,66H, C₅H, maj), 8,68 (s, 0,34H, C₅H, min).

Приклад 88

1-[(3',5'-O-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-2',4'-дидеокси-4'-ацетамідо-β-D-рибофуранозил]-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (111)

Розчин 110 (0,35г, 0,516ммоль) у толуолі (20мл) продували аргоном протягом 20 хвилин, а потім обробили 2,2'-азобісізобутиронітрилом (0,084г, 0,516ммоль) і трибутилтингідрідом (0,274мл, 1,03ммоль). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин під струмом аргону. Реакційну суміш випарили до сухості і залишок сирого продукту очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/етилацетату (100/0-90/10-70/30-40/60-20/80-0/100) як елюенту і отримали продукт 111 (0,23г, 87%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,95-1,15 (m, 24H), 1,24 (m, 2H), 2,0 (s, 0,9H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 2,13 (s, 2,1H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 2,36-2,58 (m, 1H, H₂), 2,84 (m, 1H, H₂), 3,74-3,92 (m, 2H, H₅), 4,11 (m, 0,66H, H₄, maj), 4,49-4,67 (m, 0,34H, H₄, min), 5,3 (m, 1H, H₃), 5,88 (bs, 0,66H, maj), 6,01 (bs, 0,34H, min), 6,14 (d, 0,34H, J=6,02Гц, H₁, min), 6,54 (d, 0,66H, J=7,97Гц, H₁, maj), 6,89 (bs, 0,66H, maj), 7,03 (bs, 0,34H, min), 8,35 (s, 0,66H, C₅H, maj), 8,55 (s, 0,34H, C₅H, min).

Приклад 89

1-(2',4'-Дидеокси-4'-ацетамідо-β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (112)

Розчин 111 (0,23г, 0,45ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) обробили триетиламін триспдіфторидом (0,29мл, 1,79ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Леткі компоненти видалили і залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (100/0-95/5-90/10) як елюенту, внаслідок чого отримали чистий продукт 112 (0,08г, 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,95 (s, 0,36H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 2,16 (s, 2,64H, CH₃, головний ротамер (maj)), 2,51 (m, 1H, H₂), 2,87 (m, 1H, H₂), 3,82 (m, 2H, H₅), 3,99 (t, 1H, J=6,87Гц, H₄), 4,44 (d, 1H, J=4,12Гц, H₃), 6,54 (t, 1H, J=7,69Гц, H₁), 8,63 (s, 0,88H, C₅H, maj), 8,88 (s, 0,12H, C₅H, min). Елементний аналіз: C₁₀H₁₅N₅O₄: C, 44,60; H, 5,62; N, 26,01. Знайдено: C, 44,71; H, 5,69; N, 25,98.

Приклад 90

Метил-2,3-О-ізопропіліден-α-D-ліксопіранозид (115)

У розчин метанолової HCl [500мл, 0,5% w/v, який приготували in situ шляхом реакції ацетилхлориду (5мл, 70,37ммоль) з MeOH (Ступінь вискоефективної рідинної хроматографії Fisher)] додали D-ликозу (113, 100г, 666,66ммоль) і кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 5 годин в атмосфері N₂. Реакційну суміш нейтралізували попередньо обробленою¹ амберлітовою основною смолою IRA-410 (100,0г) протягом 10 хвилин під час перемішування. Смола відфільтрували і промили метанолом (3x125мл). Комбіновані промивальні рідини випарили і отримали безбарвний сироп метил-β-О-ліксопіранозиду (114, 110г, кількісний вихід), який використовували у наступній реакції без подальшого очищення.

Примітка:

Приготування попередньо обробленої Amberlite Resin IRA-410: Смола обробляли (100г) водним NaOH (0,5М, 200мл) протягом 15 хвилин. Під час перемішування фільтрували і промивали деіонізованою водою (4x300мл) доки рН промивальних рідин не досягло нейтрального рН на папері. Зрештою смола промили безводним MeOH (3x30мл) і одразу використали.

У суспензію 114 (110г, 666,66ммоль) у суміші 2,2-диметоксипропану (400,0мл) і безводного ацетону (400,0мл) додали розчин (4М) HCl у діоксані (8,0мл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. ТШХ (50% етилацетат/CH₂Cl₂) вказувала на завершення реакції. Реакційну суміш загасили твердим бікарбонатом натрію (500мг) і відфільтрували. Фільтрат випарили і маслянистий залишок (рожевий) очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі із застосуванням CH₂Cl₂/етилацетату (100/0 до 80/20, з 5% підвищенням) як елюенту і отримали 115 (63,97%, 87г, загальний вихід для обох етапів).

Приклад 91

Метил-4-азидо-4-деокси-2,3-О-ізопропіліден-β-L-рибофуранозид (116)

У суміші піридину (6,432мл, 79,9ммоль) і диметиламінопіридину (105мг, 0,75ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (600мл) повільно додавали трифторометаносульфоновий ангідрид (10,72мл, 65ммоль) при -20°C. Суміш перемішували при -20°C протягом 5 хвилин, потім додали розчин 115 (10,2г, 50ммоль) в CH₂Cl₂ (100,0мл) і реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 15 хвилин. ТШХ (15% етилацетат/гексан) вказувала на завершення реакції. Реакційну суміш влили у суміш води із льодом (500мл) і виділили органічний шар. Водну

фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x250мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na_2SO_4), випарили і отримали проміжний продукт трифлату у вигляді блідо-жовтої смолистої твердої речовини (16г).

Розчин вищезгаданого метил-4-(О-трифлорометансульфоніл-2,3-О-ізопропіліден-β-D-лікопіранозиду (16г) в DMF (300мл) охолодили до 0°C. Додали азид літію (12,5г, 255,6ммоль) і перемішували при 23°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавили толуолом (200 мл) і леткі компоненти випарили. Залишок розчинили у суміші CH_2Cl_2 (500мл) і води (200мл). Органічний шар виділили і промили водою (2x250мл), соляним розчином (300мл), промили (Na_2SO_4), випарили і отримали маслянистий залишок. Внаслідок його очищення шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (100/0; 97,5/2,5 і 95/5) як елюенту, отримали чистий азидо продукт 116 (5,74г, 50,2%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 1,38 (s, 3H, CH_3), 1,55 (s, 3H, CH_3), 3,44 (s, 3H, OCH_3), 3,7-3,9 (m, 3H), 4,03 (dd, 1H, J=6,32 & 3,85Гц), 4,49 (d, 1H, J=3,84Гц), 4,52 (m, 1H).

Приклад 92

N-Ацетил-4-аміно-4-деокси-2,3-О-ізопропіліден-β-L-метил-рибопіранозид (117)

У розчин вищезгаданого 116 (12,1г, 52,83ммоль) в MeOH (40,0мл) додали Pd/C (5% w/w, 1,2г) і реакційну суміш ретельно струхували в атмосфері H_2 (344, 7кПа (50 фунтів на квадратний дюйм)) при кімнатній температурі протягом 1 години. ТШХ (30% етилацетат/гексан) вказувала на завершення реакції. Реакційну суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту, фільтрат випарили до сухості, випарили разом з толуолом (2x50 мл) і піридином (2x25мл). Цей залишок потім використовували у наступній реакції без подальшої очистки.

У вищезгадану сиру суміш додали DMAP (0,7г, 5,0ммоль), піридин (25,0мл, 310,55ммоль) в CH_2Cl_2 (250,0мл), а потім ацетангідрид (25,0мл, 265,0ммоль) при -5°C (баня з ацетону із льодом). Після додавання охолоджувальну баню видалили і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. ТШХ (100% етилацетат) вказувала на завершення реакції. Додали MeOH (10,0мл) і випарили леткі компоненти. Залишок розчинили у CH_2Cl_2 (300мл) і цей розчин потім промили водою (2x200мл) і соляним розчином (200мл), висушили (Na_2SO_4) і випарили. Залишок очистили флеш хроматографією з використанням етилацетату/гексану (від 5/95 до 20/80 до 60/40 до 80/20) як елюенту і отримали продукт 117 (у комбінованому виході 11,49г, 88,83%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 1,34 (s, 3H, CH_3), 1,51 (s, 3H, CH_3), 1,99 (s, 3H, COCH_3), 3,37 (t, 1H), 3,83 (dd, 1H, J=5,77 & 5,49Гц), 4,01 (t, 1H, J=5,77 & 4,67Гц), 4,35 (t, 1H, J=5,5 & 4,67 Гц), 4,40 (d, 1H, J=4,4Гц), 4,54 (m, 1H), 5,76 (bd, 1H, J=7,97Гц).

Приклад 93

1,2,3,5-Тетра-О-ацетил-4-деокси-4-(ацетамідо)-L-рибофураноза (118)

Розчин 117 (8,9г) у суміші дистильованої води і AcOH (1:1, 100мл) нагрівали при 70-75°C протягом 1,5 години. ТШХ (100% етилацетат) вказувала на завершення реакції. Додали абсолютний EtOH (2x50мл) і випарили разом, внаслідок чого отримали сухий твердий залишок. У цю тверду речовину додали суміш льодяної оцтової кислоти і ацетангідриду (100,0мл, 1:1) і охолодили до 0°C (баня з води із льодом), потім обробили концентрованою H_2SO_4 (1,0мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, а потім утримували при 4°C протягом 2 днів. Реакційну суміш обробляли безводним NaOAc (10,0г) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш влили у суміш води із льодом (400мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (2x250мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x500мл) і соляним розчином (400мл), висушили (Na_2SO_4) і випарили. Отриманий сирий продукт очистили шляхом флеш хроматографії із застосуванням етилацетату/гексану (25/75 до 50/50) як елюенту і отримали 118, (6,6г, 50,67%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2,0-2,12 (m, 15H, 5x COCH_3), 4,18-4,51 (m, 3H), 5,33-5,36 (m, 1H), 5,45-5,55 (m, 1H), 6,36 (s, 0,75H), 6,55 (d, 0,25H, J=5,22Гц).

Приклад 94

Метил-1-(2',3',5'-триацетил-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (119)

Суспензію метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (1,022г, 8,05ммоль) та сульфату амонію (100мг) в гексаметилдисилазані (20мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин в атмосфері N_2 . Леткі компоненти випарили, а залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). Його потім обробили розчином 118 (2,513г, 7ммоль) в 1,2-дихлороетані (50мл). У реакційну суміш потім додали димлячий SnCl_4 (0,94мл, 8,05ммоль) при 0-5°C (баня з води із льодом). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію обережно загасили насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і розбавили CH_2Cl_2 (200мл). Суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту (5г) і промили CH_2Cl_2 (100мл). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na_2SO_4) і випарили. Сирий залишок перекристалізували із етилацетату (40мл) і отримали чистий продукт 119 із назвою у заголовку (1,8г, 60,36%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2,03-2,14 (m, 12H, 4x COCH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,2 (m, 1H, H_5), 4,41 (m, 2H, H_4 & H_5), 5,64 (d, 1H, H_3 , J=4,67Гц), 6,16 (t, 1H, H_2 , J=4,95 & 5,77Гц), 6,27 (d, 1H, H_1 , J=6,05Гц), 8,46 (s, 0,86H, головний ротамер, C_5H), 8,60 (s, 0,14H, не основний ротамер, C_5H). Елементний аналіз: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_9$: C, 47,89; H, 5,20; N, 13,14. Знайдено: C, 47,77; H, 5,49; N, 13,04.

Приклад 95

1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (120)

Розчин 119 (3,26г, 7,65ммоль) у насиченому метаноловому аміаку (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш випарили до сухості, а залишок очистили шляхом флеш хроматографії на оксиді алюмінію з використанням розчинної суміші етилацетату/п-пропілового спирту/води (нижчий шар, 64/4/32-57/14/29%) і отримали продукт 120 (1,7г, 77,98%). ^1H ЯМР (3001 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 1,64 (s, 0,75H, COCH_3 , не основний ротамер (min)), 2,0 (s, 2,25H, COCH_3 , головний ротамер (maj)), 3,84-3,54 (m, 3H, H_4 , & H_5), 4,1 (m, 1H, H_3), 4,32 (t, 0,25H, J=4,4 Гц, H_2 , min), 4,56 (t, 0,75H, J=4,2Гц, H_2 , maj), 5,82 (d, 0,75H, J=6,32Гц, H_1 , maj), 6,01 (d, 0,25H, J=4,4Гц, H_1 , min), 8,74 (s, 0,75H, C_5H , maj), 8,96 (s, 0,25H, C_5H , min).). Елементний аналіз: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$: C, 42,10; H, 5,30; N, 24,55; Знайдено: C, 42,44; H, 5,49; N, 24,69.

Приклад 96

1-[(3',5'-O-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил]-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (121)

Суспензію 120 (0,75г, 2,63ммоль) в піридині (15мл) обробили 1,3-дихлоро-1,1,3,3-тетраізопропіл-дисилоксаном (1,09мл, 3,42ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO_3 (5мл) і розбавили CH_2Cl_2 (100мл). Органічний шар виділили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2x25мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x100мл) і соляним розчином (100мл), висушили (Na_2SO_4) і випарили. Сирий залишок, який отримали, очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100/0-98/2-95/5-90/10) як елюенту і отримали продукт 121 (0,75г, 54%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 0,93-1,17 (m, 24H), 1,37 (m, 2H), 2,01 (s, 1H, COCH_3 , не основний ротамер (min)), 2,14 (s, 2H, COCH_3 , головний ротамер (maj)), 2,98 (s, 0,34H, OH, взаємозамінний, min), 3,34 (s, 0,66H, OH, взаємозамінний, maj), 3,78-3,84 (m, 1H, H_5), 3,97-4,14 (m, 2H, H_4 & H_5), 4,33 (d, 0,34H, J=4,12Гц, H_2 , min), 4,41 (d, 0,66H, J=4,95Гц, H_2 , maj), 4,52 (m, H_4 , min), 4,65 (m, H_3 , min), 5,28 (t, J=4,95Гц, H_3 , maj), 5,80 (s, 0,66H, взаємозамінний, maj), 5,95 (s, 0,34H, взаємозамінний, min), 5,97 (s, 0,34H, H_1 , min), 6,39 (s, 0,66H, H_1 , maj), 6,89 (s, 0,66H, взаємозамінний, maj), 7,00 (s, 0,34H, взаємозамінний, min), 8,37 (s, 0,66H, C_5H , maj), 8,52 (s, 0,34H, C_5H , min).

Приклад 97

1-[2'-O-(p-Толуілтіоноформіл)-3',5'-O-(1,1,3,3-тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил]-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (122).

У розчин 121 (0,65г, 1,23ммоль) у суміші CH_2Cl_2 (9мл) і піридину (1мл) додали O-(p-толіл)тіонохлороформат (0,285мл, 1,85ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш загасили насиченим розчином NaHCO_3 (5мл) і розбавили CH_2Cl_2 (100мл). Органічний шар видалили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2x25мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x100мл) і соляним розчином (100мл), висушили (Na_2SO_4) і випарили. Залишок сирого продукту, який отримали, очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl_3 /етилацетату (100/0-95/5-90/10) як елюенту і отримали продукт 122 (0,33 г, 39,52%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,92-1,15 (m, 24H), 1,29 (m, 2H), 2,01 (s, 1H, COCH_3 , не основний ротамер (min)), 2,19 (s, 2H, COCH_3 , головний ротамер (maj)), 2,35 (s, 3H, CH_3), 3,92 (m, 1H, H_5), 4,07 (m, 2H, H_4 & H_5), 4,68-4,8 (m, H_3 , min), 5,50 (m, H_3 , maj), 5,7 (s, 0,66H, взаємозамінний, maj), 5,82 (s, 0,34H, взаємозамінний, min), 6,10 (d, 1H, J=4,94Гц, H_2), 6,17 (s, 0,34H, H_1 , min), 6,54 (s, 0,66H, H_1 , maj), 6,70 (s, 0,34H, взаємозамінний, min), 6,86 (s, 0,66H, взаємозамінний, maj), 6,96 (d, 2H, J=8,52Гц, аромат-H), 7,21 (d, 2H, J=8,24 Гц аромат-H), 8,40 (s, 0,66H, C_5H , maj), 8,69 (s, 0,34H, C_5H , min).

Приклад 98

1-[(3',5'-o-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанелііл)-2',4'-Дидеокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил]-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (123)

Розчин 122 (0,325г, 0,48ммоль) в толуолі (20мл) продували аргоном протягом 20 хвилин. У розчин додали 2,2'-азобісізобутиронітрил (0,078г, 0,48ммоль) і гідрид трибутилтину (0,25мл, 0,96ммоль). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин в умовах струму аргону. Реакційну суміш випарили до сухості і сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі із застосуванням CHCl_3 /етилацетату (100/0-90/10-70/30-40/60-20/80-0/100) як елюенту і отримали 123 (0,22г, 89,68%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 0,92-1,15 (m, 24H), 1,28 (m, 2H), 2,0 (s, 0,66H, COCH_3 , не основний ротамер (min)), 2,13 (s, 2,34H, COCH_3 , головний ротамер (maj)), 2,36-2,58 (m, 1H, H_2), 2,85 (dd, 1H, J=13,73 & 7,41Гц, H_2), 3,74-4,09 (m, 3H, H_4 & H_5), 4,49-4,67 (m, H_3 , min), 5,30 (m, H_3 , maj), 5,83 (s, 0,8H, взаємозамінний, maj), 5,94 (s, 0,2H, взаємозамінний, min), 6,14 (d, 0,2H, J=6,05Гц, H_1 , min), 6,54 (d, 0,8H, J=8,24Гц, H_1 , maj), 6,89 (s, 0,8H, взаємозамінний, maj), 7,04 (s, 0,2H, взаємозамінний, min), 8,35 (s, 0,8H, C_5H , maj), 8,55 (s, 0,2H, C_5H , min).

Приклад 99

1-(2',4'-Дидеокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (124)

Розчин 123 (0,2г, 0,39ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) обробили триетиламін трис-гідрофторидом (0,25мл, 1,56ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин, а леткі компоненти випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з застосуванням $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100/0-95/5-90/10-85/15) як елюенту і отримали 124 (0,08г, 66%). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,95 (s, 0,36H, COCH_3 , не основний ротамер (min)), 2,16 (s, 2,64H, COCH_3 , головний ротамер (maj)), 2,51 (m, 1H, H_2), 2,87 (m, 1H, H_2), 3,82 (m, 2H, H_5), 3,99 (t, 1H, J=6,87Гц, H_4), 4,44 (d, 1H, J=4,12Гц, H_3), 6,54 (t, 1H, J=7,69 ц, H_1), 8,63 (s, 0,88H, C_5H , maj), 8,88 (s, 0,12H, C_5H , min). Елементний аналіз: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$: C, 44,60; H, 5,62; N, 26,01. Знайдено: C, 44,69; H, 5,71; N, 26,10.

Приклад 100

1-(2',3',5'-Три-О-ацетил-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)тимін (125)

Суспензію тиміну (1,26г, 10ммоль) і сульфату амонію (126мг) в гексаметилдисилазані (25мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 5 годин в атмосфері N_2 . Реакційну суміш випарили до сухості і залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). Додали розчин 118 (2,513г, 7ммоль) в 1,2-дихлороетані (50мл), а потім димлячий SnCl_4 (1,17мл, 10ммоль, 1,42 еквівалент) при 0-5°C (баня з води із льодом). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і розбавили CH_2Cl_2 (200мл). Суміш фільтрували на шарі бромнілєриту (5г) і промили CH_2Cl_2 (100мл). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na_2SO_4) і випарили. Отриманий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl_3 /ацетону (95/5-90/10-85/15-80/20) як елюенту і отримали чистий продукт 125 із заголовку (2,9г, кількісний). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,89-2,2 (m, 15H, 4XCOCH_3 & $\text{C}_5\text{C}_5\text{H}_3$), 4,08 (m, 0,5H, H_5), 4,37-4,56 (m 2,5H, H_4 & H_5), 5,32 (m, 0,5H, H_3), 5,47 (m, 1,5H, H_2 & H_3), 6,15 (m, 0,5H, H_1), 6,37 (d, 0,5H, J=6,6Гц, H_1), 7,16

(s, 0,5H, C₆H), 7,44 (s, 0,5H, C₆H), 9,02 (s, 0,5H, NH, взаємозамінний), 9,20 (s, 0,5H, NH, взаємозамінний).

Приклад 101

1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)тимін (126)

Розчин 125 (3,1г, 7,29ммоль) у насиченому метаноловому аміаку (100мл) струшували при кімнатній температурі в сталевій бомбі протягом 16 годин. Сталеву бомбу охолодили до 0°C, відкрили і випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з застосуванням CHCl₃/MeOH (95/5-90/10-85/15) як елюенту і отримали продукт 126 із назвою у заголовку (1,72, 78,86%). ¹H ЯМР (300МГц, (DMSO-d₆+D₂O): δ 1,70 (s, 1,35H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 1,73 (s, 1,35H, C₅CH₃), 1,77 (s, 1,65H, C₅CH₃), 1,98 (s, 1,65H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 3,95-3,57 (m, 4H, H₃, H₄ & H₅), 4,13 (t, 0,55H, J=4,67Гц, H₂, maj), 4,20 (dd, 0,45H, J=4,4Гц, H₂, min), 5,72 (d, 0,45H, J=6,6Гц, H₁, min), 5,88 (d, 0,55H, J=5,77Гц, H₁, maj), 7,68 (s, 0,45H, C₆H, min), 8,00 (s, 0,55H, C₆H, maj). Елементний аналіз: C₁₂H₁₇N₃O₆: C, 48,16; H, 5,73; N, 14,04. Знайдено C, 48,23; H, 5,81; N, 14,29.

Приклад 102

1-[(3',5'-O-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)тимін (127) & 1-[(2',3'-O-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-дидеокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)тимін (128)

Суспензію 126 (1,72г, 5,75ммоль) в піридині (25мл) обробляли 1,3-дихлоро-1,1,3,3-тетраізопропіл-дисилоксаном (2,75мл, 8,59ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO₃ (5мл) і розбавили CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x25мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x100мл) і соляним розчином (100мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (90/10-80/20-60/40-20/80-0/100) як елюенту і отримали суміш нероздільних ділянок ізомерних продуктів 127 & 128 (2,15г, 69%). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 1,0 (m), 1,9-2,13 (m), 3,79-4,13 (m), 4,3-4,47 (m), 4,74 (d), 5,07-5,21 (m), 5,47 (s), 5,84 (s), 5,93 (d, J=3,3Гц), 7,20 (s), 7,40 (s), 7,53 (s), 7,78 (s), 8,88 (s), 9,13 (s), 9,67 (s).

Приклад 103

1-[2'-O-(p-Толілтіоноформіл)-3',5'-O-(1,1,3,3-тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил]тимін (129) & 1-[5'-O-(p-Толілтіоноформіл)-2',3'-O-(1,1,3,3-тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил]тимін (130)

У суміш 121 і 128 (2г, 3,69ммоль) в піридині (20мл) додали O-(p-толуіл)тіонохлороформат (0,712мл, 4,43ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш загасили насиченим розчином NaHCO₃ (5мл) і розбавили CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x25мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x100мл) і соляним розчином (100мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (90/10-80/20-70/30-40/60) як елюенту і отримали більш швидкий продукт (0,9г) і повільніший продукт (0,8г).

Комбінований вихід двох продуктів становив 1,7г (66,54%). Аналіз ¹H ЯМР двох продуктів вказував на те, що повільніший продукт був 129, а більш швидкий продукт був 130. 129: ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 0,98-1,06 (m, 24H), 1,89 (s, 3H, CH₃), 2,00 (s, 2H, COCH₃, головний ротамер, (maj)), 2,25 (s, 1H, COCH₃, не основний ротамер, (min)), 2,34 (s, 3H, CH₃), 3,85-4,03 (m, 2H, H₅), 4,38-4,80 (m, 2H, H₃ & H₄), 5,3 (m, 0,24H, H₂, min), 5,7 (m, 0,76H, H₂, maj), 6,01 (s, 1H, H₁), 6,95 (d, 2H, J=8,52Гц, аромат-H), 7,20 (d, 2H, J=8,52Гц, аромат-H), 7,35 (s, 0,24H, C₆H), 7,57 (s, 0,76H, C₆H), 8,23 (bs, 0,24H, NH, взаємозамінний), 8,64 (s, 0,76H, NH, взаємозамінний). 130: ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 1,00-1,06 (m, 26H), 1,87 (s, 3H, CH₃), 2,02 (s, 2,4H, COCH₃, головний ротамер, (maj)), 2,22 (s, 0,6H, COCH₃, не основний ротамер, (min)), 4,22-4,5 (m, 3H, H₄ & H₅), 4,88 (m, 1H, H₃), 5,22 (m, 1H, H₂), 6,01 (d, 1H, J=3,02Гц, H₁), 6,94 (d, 2H, J=8,24Гц, аромат-H), 7,21 (d, 2H, J=8,52 Гц, аромат-H), 7,78 (s, 1H, C₆H), 8,38 (bs, 0,16H, NH, взаємозамінний, min), 8,44 (s, 0,84H, NH, взаємозамінний, maj).

Приклад 104

1-[(3',5'-O-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-2',4'-дидеокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил]тимін (131)

Розчин 129 (0,74г, 1,070ммоль) в толуолі (25мл) продували аргоном протягом 20 хвилин. У розчин додали 2,2'-азобісізобутиронітрил (0,174г, 1,074ммоль), а потім трибутилтінгідрід (0,56мл, 2,113ммоль, 2еквив.). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин у струмі аргону. Леткі компоненти випарили, а сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (100/0-90/10-80/20-70/30-60/40) як елюенту, внаслідок чого отримали 131 (0,45г, 80,03%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,98-1,06 (m, 24H), 1,26 (m, 2H), 1,90 (s, 3H, CH₃), 1,97 (s, 2,25H, COCH₃, головний ротамер, (maj)), 2,17 (s, 0,75H, COCH₃, не основний ротамер, (msn)), 2,2-2,4 (m, 1,5H, H₂), 2,65 (m, 0,5H, H₂), 3,67 (m, 1H, H₅), 4,0 (m, 1H, H₅), 4,32 (m), 4,64 (t, 1H, H₄), 5,12 (m, 1H, H₃), 5,71 (m, 0,15H, H₁, min), 6,05 (m, 0,85H, J=6,05Гц, H₁, maj), 7,33 (s, 0,15H, C₆H, min), 7,53 (s, 0,85H, C₆H, maj), 8,23 (bs, 0,15H, NH, взаємозамінний, min), 8,76 (s, 0,85H, NH, взаємозамінний, maj).

Приклад 105

1-(2',4'-Дидеокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)тимін (132)

Розчин 131 (0,38г, 0,72ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) обробили триетиламін трис-гідрофторидом (0,585мл, 3,6ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин і випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (100/0-97/3-94/6-90/10) як елюенту і отримали сполуку 132 із назвою у заголовку (0,19г, 92,75%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,83 (s, 1,35H, C₅CH₃), 1,86(s, 1,65H, C₅CH₃), 1,95 (s, 1,35H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 2,18 (s, 1,65H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 2,37 (m, 2H, H₂), 4,05-3,73 (m, 3H, H₄ & H₅), 4,32 (d, 0,55H, J=3,85Гц, H₃, maj), 4,36 (bs, 0,45H, H₃, min), 6,26 (t, 0,45H, J=8,2Гц, H₁, min), 6,49 (t, 0,55H, J=7,4Гц, H₁, maj), 7,70 (s, 0,55H, C₆H, maj), 8,18 (s, 0,45H, C₆H, min). Елементний аналіз: C₁₂H₁₇N₃O₅.1/2H₂O: C, 49,31; H, 6,21; N, 14,38. Знайдено C,

49,49; H, 6,43; N, 14,51.

Приклад 106

1-[(2',3'-О-(1,1,3,3-Тетраізопропіл-1,3-дисилоксанедііл)-5',
рибофуранозил)тимін (133)

4'-дидеоокси-4'-ацетамідо-β-L-

Розчин 130 (1,35г, 1,954ммоль) в толуолі (40мл) продували аргонном протягом 20 хвилин. У цей розчин додали 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил) (0,32г, 1,954ммоль) і трибутилтингідрід (1,035мл, 3,905ммоль). Реакційну суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин під струмом аргону. Реакційну суміш випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (100/0-90/10-80/20-70/30-60/40) як елюенту і отримали 133 (0,7г, 68,24%). ¹H ЯМР (300МГц, (CDCl₃): δ 0,98-1,05 (m, 24H), 1,24 (m, 2H), 1,46 (d, 1,2H, H₅, не основний ротамер(min), 1,52 (d, 2,8H, J=6,9Гц, H₅, головний ротамер(maj), 1,89 (s, 1,2H, COCH₃, min), 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,09 (s, 2,8H, COCH₃, maj), 3,86 (m, 0,6H, H₄, maj), 3,98 (m, 0,4H, H₄, min), 4,12-4,36 (m, 1H, H₃), 5,18 (m, 1H, H₂), 5,30 (d, 0,6H, J=6,05Гц, H₁, maj), 5,98 (d, 0,4H, J=3,57Гц, H₁, min), 6,99 (s, 0,4H, C₆H, min), 7,08 (s, 0,6H, C₆H, maj), 8,53 (bs, 0,6H, NH, взаємозамінний, maj), 8,66 (bs, 0,4H, NH, взаємозамінний, min).

Приклад 107

1-(5',4'-Дидеоокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)тимін (134)

Розчин 133 (0,6г, 1,14ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) обробили триетиламін трис-гідрофторидом (0,558мл, 3,42ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, а леткі компоненти випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (100/0-97/3-94/6-90/10) як елюенту і отримали 134 (0,2г, 61,83%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,40 (d, 0,36H, J=6,87Гц, H₅, не основний ротамер (min)), 1,48 (d, 0,64H, J=6,87Гц, H₅, головний ротамер (maj)), 1,87(s, 1,08H, C₅CH₃), 1,91 (s, 1,92H, C₅CH₃), 1,91 (s, 1,08H, COCH₃, min), 2,09 (s, 1,92H, COCH₃, maj), 3,84-4,09 (m, 2H, H₃ & H₄), 4,33 (m, 0,36H, H₂, min), 4,67 (m, 0,64H, H₂, maj), 5,71 (d, 0,64H, J=6,87Гц, H₁, maj), 6,08 (d, 0,36H, J=5,77Гц, H₁, min), 7,21 (s, 0,36H, C₆H, min), 7,27 (s, 0,64H, C₆H, maj). Елементний аналіз: C₁₂H₁₇N₃O₅: C, 50,88; H, 6,05; N, 14,83. Знайдено C, 50,91; H, 6,23; N, 14,91.

Приклад 108

1-(2',3',5'-О-Триацетил-4'-деоокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-6-азаурацил (125)

Суспензію 6-азаурацилу (0,909г, 8,05ммоль) і сульфату амонію (100мг) в гексаметилдисилазані (20мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері N₂. Реакційну суміш випарили до сухості, а залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). У цей розчин, що перемішували, додали розчин 118 (2,513г, 7ммоль) в 1,2-дихлороетані (50мл), а потім димлячий SnCl₄ (0,94мл, 8,05ммоль, 1,15еквів.) при 0-5°C (баня з води із льодом). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO₃ (50мл) і розбавили CH₂Cl₂ (200мл). Суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту (5г) і промили CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (85/15-70/30-50/50-30/70-0/100) як елюенту і отримали продукт 135 (0,5г, 17%) із назви заголовку. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 2,01-2,15 (m, 12H), 4,12-4,48 (m, 3H, H₄ & H₅), 5,47 (m, 1H, H₃), 5,57 (m, 0,2H, H₂, не основний ротамер (min)), 5,64 (m, 0,8H, H₂, головний ротамер (maj)), 6,41 (d, 0,2H, J=5,4Гц, H₁, min), 6,52 (d, 0,8H, J=7,2Гц, H₁, maj), 7,38 (d, 0,6H, J=2,1Гц, C₅H, maj), 7,54 (s, 0,4H, C₅H, min), 9,22 (bs, 0,6H, NH, взаємозамінний, maj), 9,46 (bs, 0,4H, NH, взаємозамінний, min).

Приклад 109

1-(2',3',5'-О-Триацетил-4'-деоокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-6-карбометокси-урацил (136)

Суспензію 6-карбометоксиурацил (1,7г, 10ммоль) і сульфату амонію (170мг) в гексаметилдисилазані (25мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері N₂. Леткі компоненти випарили, а залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). До них додали розчин 118 (2,513г, 7ммоль) в 1,2-дихлороетані (50мл), а потім димлячий SnCl₄. (1,17мл, 10ммоль, 1,42еквів.) при 0-5°C (льодяна-водяна баня). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO₃ (50мл) і розбавили CH₂Cl₂ (200мл). Суміш фільтрували на шарі броунмілериту (5г). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500 мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (95/5-80/20-70/30-50/50) як елюенту і отримали чистий продукт 136 із назвою у заголовку (2,2г, 67%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,99-2,10 (m, 12H), 3,92 (s, 2H, OCH₃, головний ротамер (maj)), 3,98 (s, 1H, OCH₃, не основний ротамер (min)), 4,00-4,07 (m, 1H, H₅), 4,53 (m, 2H, H₄ & H₅), 5,48 (d, 0,8H, J=4,67Гц, H₃, maj), 5,53 (d, 0,2H, J=4,94Гц, H₃, min), 6,13 (m, 0,2H, H₂, min), 6,20 (dd, 0,8H, J=4,67 & 7,96Гц, H₂, maj), 6,30 (s, 0,8H, H₁, maj), 6,37 (s, 0,2H, H₁, min), 6,58 (d, 0,2H, J=6,87Гц, C₅H, min), 6,68 (d, 0,8H, J=7,99 Гц, C₅H, maj), 8,70 (bs, 0,8H, NH, взаємозамінний, maj), 8,89 (bs, 0,2H, NH, взаємозамінний, min).

Приклад 110

1-(2',3',5'-О-Триацетил-4'-деоокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-5-фтороурацил (137)

Суспензію 5-фтороурацилу (1,3г, 10ммоль) та сульфату амонію (130мг) в гексаметилдисилазані (25мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин в атмосфері N₂. Реакційну суміш випарили до сухості, а залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). Розчин обробили розчином 118 (2,513г, 7ммоль) в 1,2-дихлороетані (50мл), а потім димлячим SnCl₄ (1,17мл, 10ммоль, 1,42еквів.) при 0-5°C (баня з води із льодом). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим розчином NaHCO₃ (50мл) і розбавили CH₂Cl₂ (200мл). Суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту (5г). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням

CHCl₃/ацетону (80/20) як елюенту і отримали чистий продукт 137 (1г, 33,30%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 2,02-2,21 (m, 12H), 4,10 (m, 0,5H, H₅), 4,43-4,56 (m, 2,5H, H₄ & H₅), 5,30 (m, 0,5H, H₃), 5,43-5,54 (m, 1,5H, H₂ & H₃) & 6,09 (t, 0,5H, J=6,32 & 4,94 Гц, H₁), 6,28 (d, 0,5H, J=4,94Гц, H₁), 7,48 (d, 0,5H, J=5,77Гц, C₆H), 7,95 (d, 0,5H, J=5,77Гц, C₆H), 9,19 (bs, 0,5H, NH, взаємозамінний), 9,34 (bs, 0,5H, NH, взаємозамінний),

Приклад 111

1-(2',3',5'-О-Триацетил-4'-деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-5-фтороцитозин (138)

Суспензію 5-фтороцитозину (1,29г, 10ммоль, 1,42еквив.) і сульфату амонію (322мг) в гексаметилдисилазані (40мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин в атмосфері N₂. Леткі компоненти випарили і залишок суспендували у 1,2-дихлороетані (50мл). До цього розчину, що перемішували, додали 118 (2,513г, 7ммоль) в 1,2-дихлороетані (50мл), а потім димлячий SnCl₄ (1,17мл, 10ммоль, 1,42еквив.) при 0-5°C (баня з води із льодом). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно загасили насиченим NaHCO₃ (50мл) і розбавили CH₂Cl₂ (200мл). Суміш відфільтрували крізь шар броунмілериту (5г). Органічний шар фільтрату виділили, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2x100мл). Комбінований органічний шар промили водою (2x300мл) і соляним розчином (500мл), висушили (Na₂SO₄) і випарили. Сирий залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/ацетону (80/20) і отримали чистий продукт 138 (13г, 33,55%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,98-2,18 (m, 12H), 4,08 (m, 0,5H, H₅), 4,37-4,61 (m, 2,5H, H₄ & H₅), 5,28 (m, 1H, H₃), 5,44 (t, 0,8H, J=4,67 Гц, H₂, головний ротамер (maj)), 5,55 (d, 0,2H, J=4,39Гц, H₂, не основний ротамер (min)), 5,76 (bs, 1H, NH₂, взаємозамінний), 6,27 (bt, 0,23H, H₁, min), 6,37 (d, 0,77H, J=3,57Гц, H₁, maj), 7,49 (d, 0,23H, J=5,77Гц, C₆H, min), 7,79 (bs, 1H, NH₂, взаємозамінний), 7,94 (d, 0,77H, J=6,32Гц, C₆H, maj).

Приклад 112

1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-6-азаурацил (139)

Розчин 135 (0,45г, 1,09ммоль) у насиченому метаноловому аміаку (10мл) струшували у сталевій бомбі при кімнатній температурі протягом 16 годин. Сталеву бомбу охолодили, відкрили і випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі CHCl₃/MeOH (95/5-90/10-85/15) як елюенту і отримали продукт 139 із назви заголовку (0,18г, 57,62%). ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,84 (s, 1,35H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 1,95 (s, 1,65H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 3,46-3,85 (m, 3H, H₄ & H₅), 4,01 (m, 1H, H₃), 4,22 (m, 1H, H₂), 4,89 (m, 0,45H, OH, min, взаємозамінний), 5,01 (m, 0,55H, H maj, взаємозамінний), 5,15 (s, 0,45H, OH, min, взаємозамінний), 5,28 (s, 0,55H, OH, maj, взаємозамінний), 5,39 (d, 0,45H, J=6,86Гц, ОЯ, тіп, взаємозамінний), 5,50 (d, 0,55H, J = 5,7 Гц, ОЯ, maj, взаємозамінний), 6,0 (d, 0,45H, J = 7,15 Гц, H₁, min), 6,05 (d, 0,55H, J=5,5Гц, H₁, maj), 7,50 (s, 0,45H, C₅H, min), 7,61 (s, 0,55H, C₅H, maj), 12,2 (bs, 1H, NH, взаємозамінний). Елементний аналіз: C₁₀H₁₄N₄O₆: C, 41,96; H, 4,93; N, 19,57. Знайдено C, 42,03; H, 5,11; N, 19,64.

Приклад 113

1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)урацил-6-карбоксамід (140)

Розчин 136 (2г, 4,26ммоль) в насиченому метаноловому аміаку (20мл) струшували у сталевій бомбі при кімнатній температурі протягом 16 годин. Сталеву бомбу охолодили, відкрили і випарили до сухості. Залишок, що отримали, очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (95/5-90/10-85/15) як елюенту і отримали продукт 140 (1г, 71,49%) із назвою у заголовку. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 1,70 (s, 1H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 1,89 (s, 2H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 3,97-3,44 (m, 4H, H₃, H₄ & H₅), 4,73(m, 1H, H₂), 6,26-6,08 (m, 2H, C₅H & H₁). Елементний аналіз: C₁₂H₁₆N₄O₇: C, 43,90; H, 4,91; N, 17,07. Знайдено C, 43,99; H, 5,06; N, 17,21.

приклад 114

1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-5-фтороурацил (141)

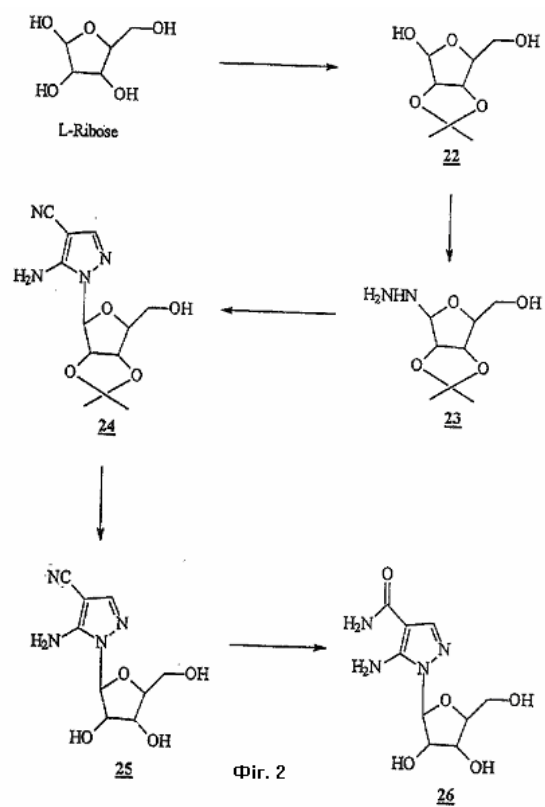
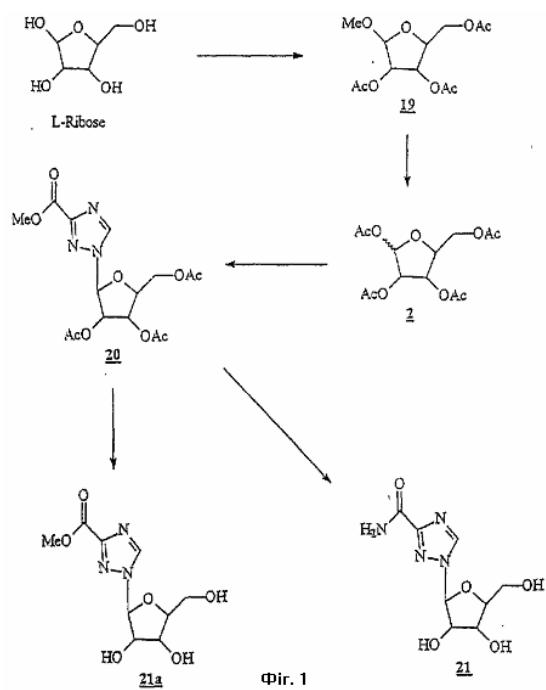
Розчин 137 (1г, 2,33ммоль) в насиченому метаноловому аміаку (20мл) струшували у сталевій бомбі при кімнатній температурі протягом 16 годин. Сталеву бомбу охолодили до 0°C, відкрили та випарили до сухості. Залишок очистили за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (95/5-90/10-85/15) як елюенту і отримали продукт 141 (0,6г, 84,95%). ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 1,72 (s, 1,35H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 1,83 (s, 1,65H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 3,35-4,18 (m, 5H, H₂, H₃, H₄ & H₅), 5,74 (d, 0,45H, J=5,77Гц, H₁, min), 5,84 (d, 0,55H, J=4,1Гц, H₁, maj), 8,25 (s, 0,45H, C₆H, min), 8,53 (s, 0,55H, C₆H, maj), 11,77 (bs, 1H, NH, взаємозамінний). Елементний аналіз: C₁₁H₁₄FN₃O₆: C, 43,57; H, 4,65; N, 13,86. Знайдено C, 43,40; H, 4,71; N, 13,80.

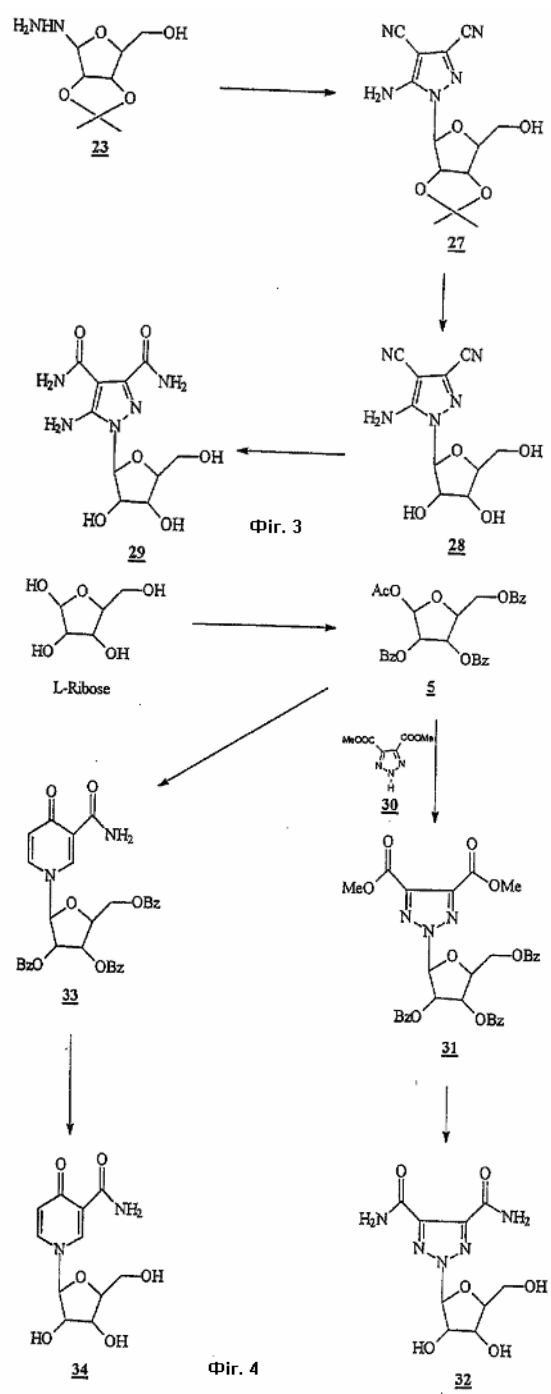
Приклад 115

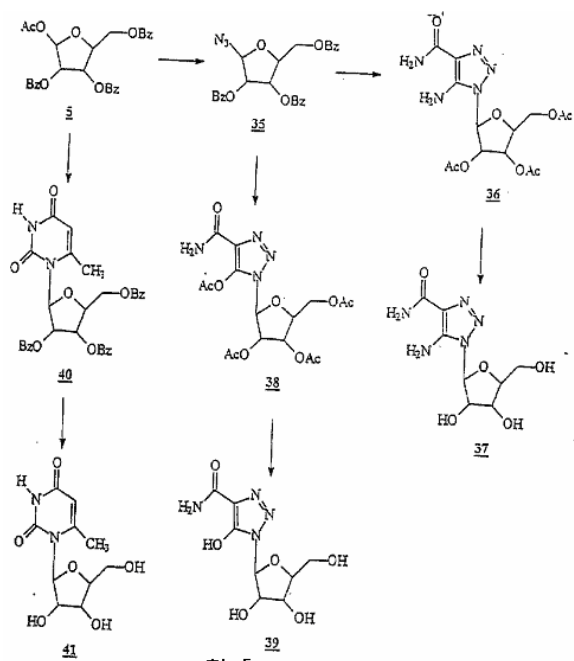
1-(4'-Деокси-4'-ацетамідо-β-L-рибофуранозил)-5-фтороцитозин (142)

Розчин 138 (1г, 2,33ммоль) в насиченому метаноловому аміаку (20мл) струшували в сталевій бомбі при кімнатній температурі протягом 16 годин. Сталеву бомбу охолодили, відкрили і випарили до сухості. Залишок очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з використанням CHCl₃/MeOH (95/5-90/10-85/15) як елюенту і отримали продукт 142 із назвою у заголовку (0,64г, 90,70%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,92 (s, 2H, COCH₃, головний ротамер (maj)), 2,17(s, 1H, COCH₃, не основний ротамер (min)), 3,75-3,93 (m, 2H, H₅), 4,16-4,28 (m, 1,5H, H₃ & H₄), 4,49 (t, 0,5H, J=4,4 & 4,94Гц, H₃), 4,65 (s, 1H, H₂), 5,77 (d, 0,33H, J=5,22Гц, H₁, min), 6,11 (dd, 0,66H, J=1,92 & 4,12Гц, H₁, maj), 8,19 (d, 0,33H, J= 6,86Гц, C₆H, min), 8,66 (d, 0,66H, J=7,15Гц, C₆H, maj). Елементний аналіз: C₁₁H₁₅FN₄O₅: C, 43,71; H, 5,00; N, 18,54. Знайдено C, 43,77; H, 5,17; N, 18,79.

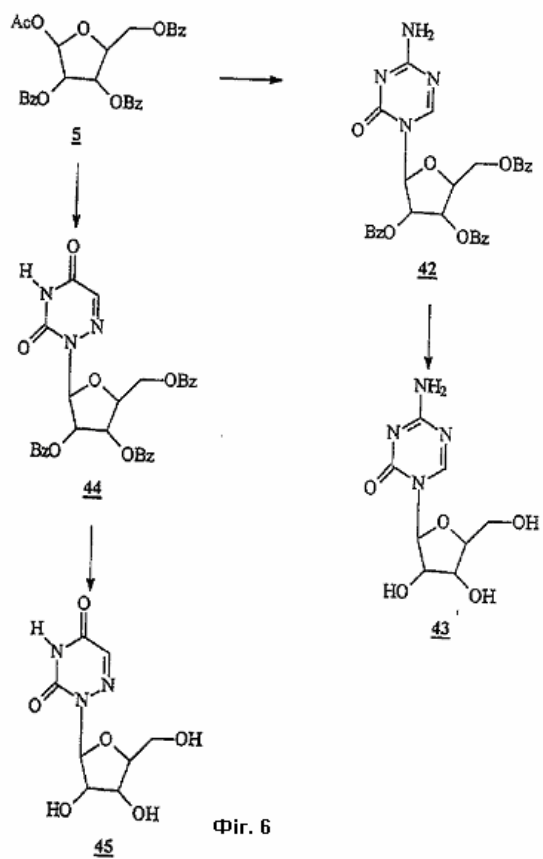
Слід розуміти, що варіанти здійснення винаходу, які було описано вище, є лише ілюстративними, і що будь-який фахівець буде спроможним здійснити будь-які його модифікації. Отже, цей винахід не слід розглядати лише у межах варіантів здійснення, які запропоновано у описі, а винахід обмежується тільки доданою формулою винаходу.



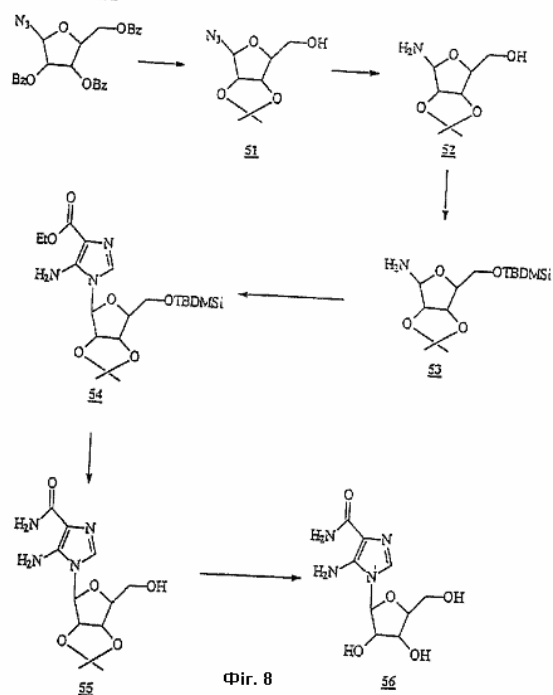
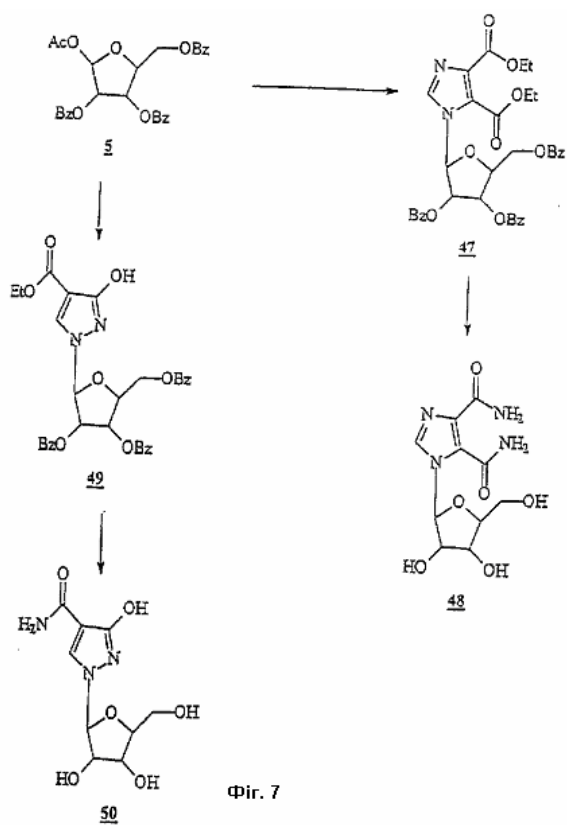


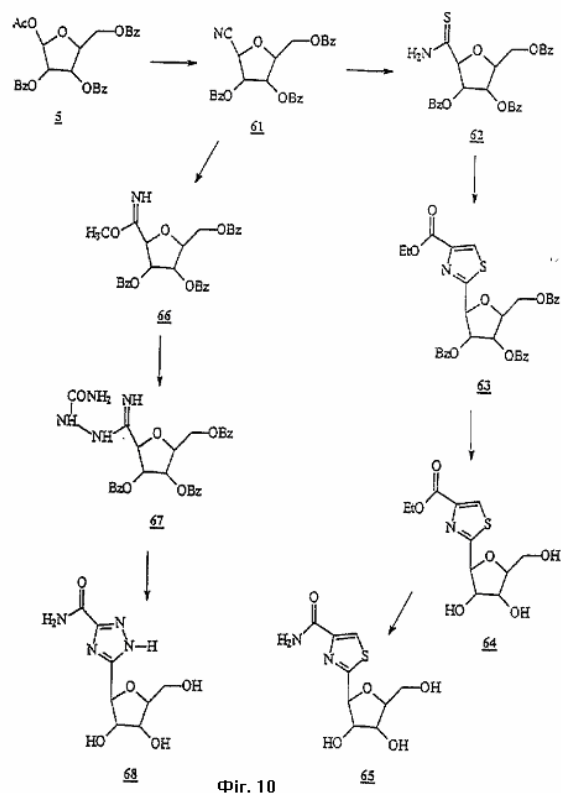
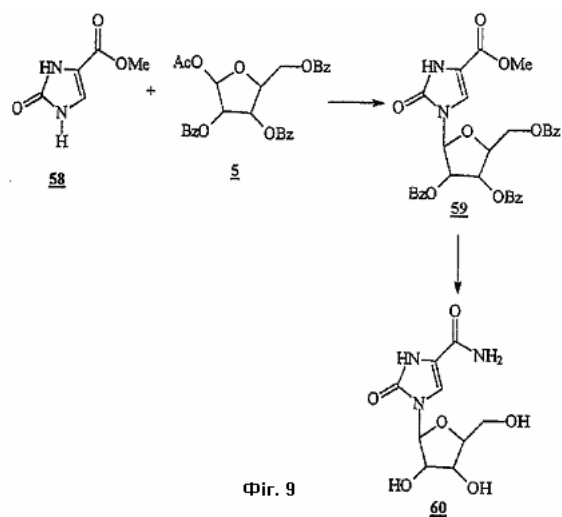


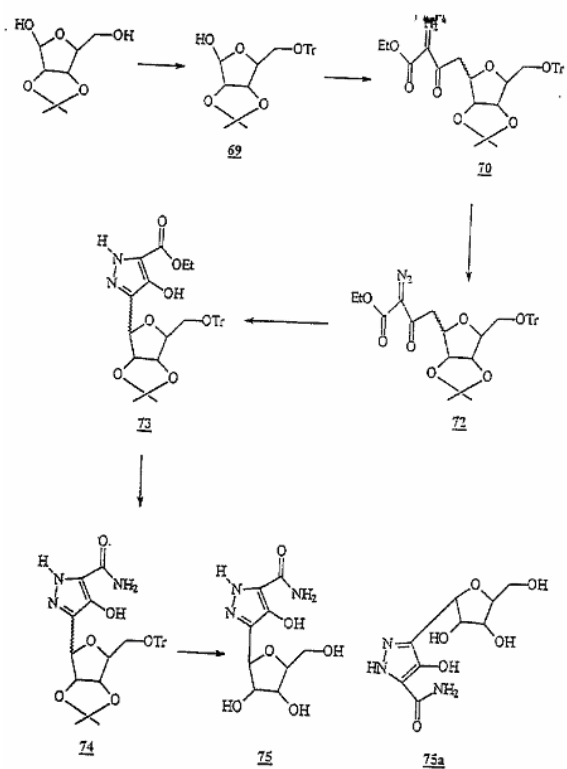
Фиг. 5



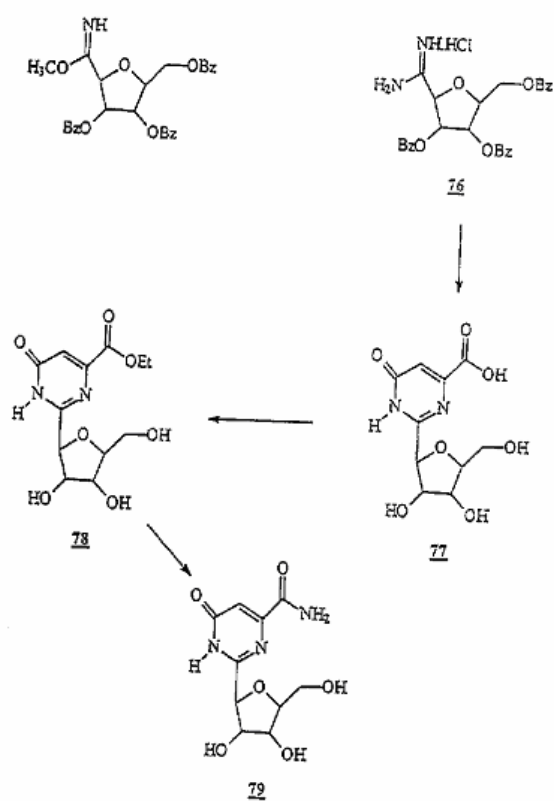
Фиг. 6







Фиг. 11



Фиг. 12

ЦИТОКІНИ ТИПУ 1

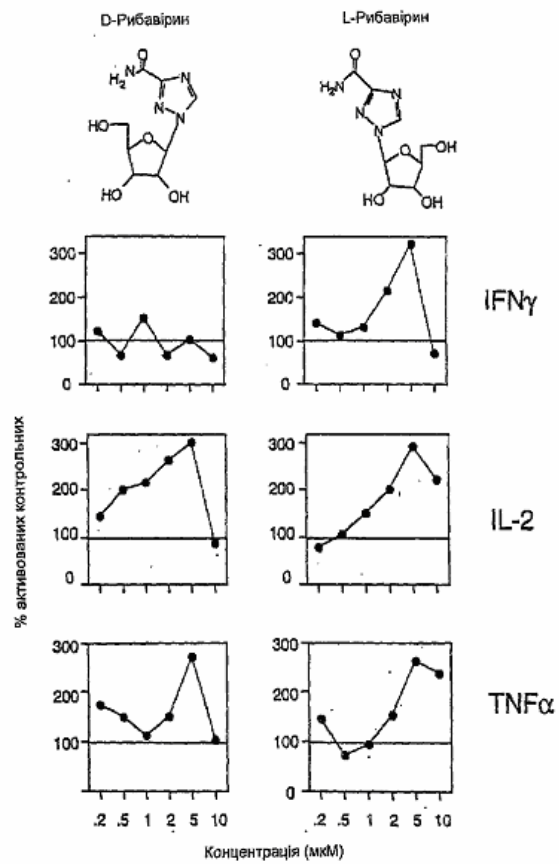


Fig. 13

ЦИТОКІНИ ТИПУ 2

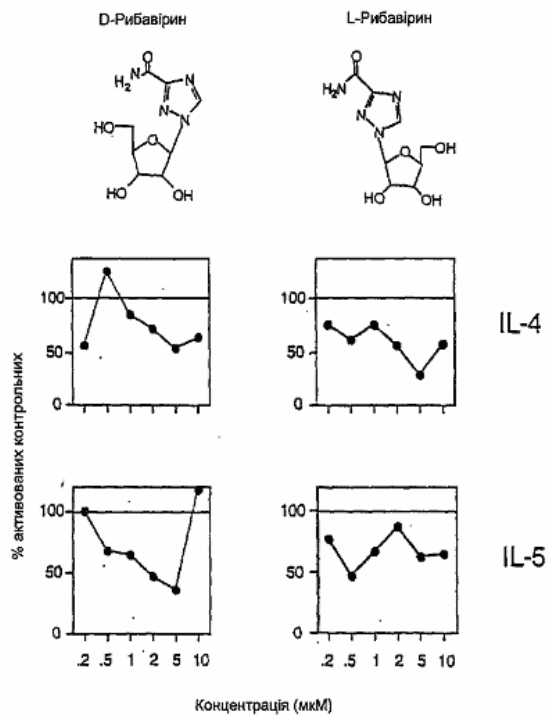
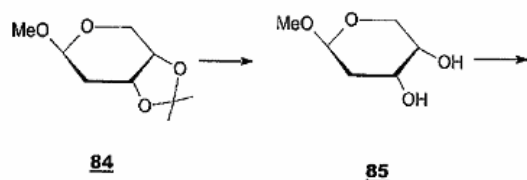
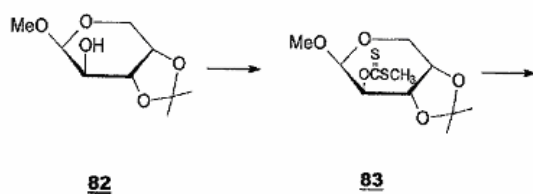
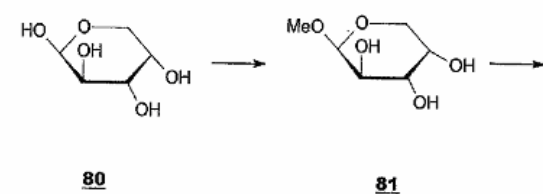
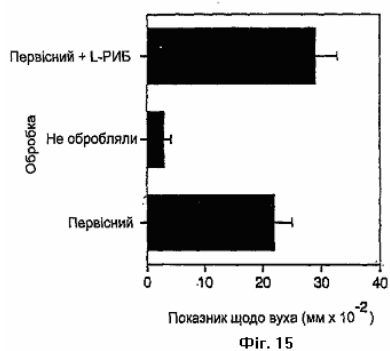
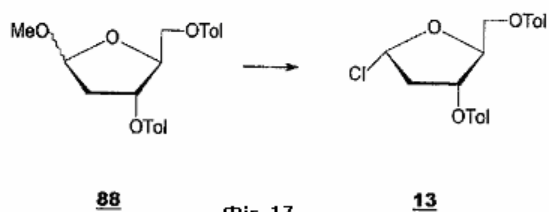
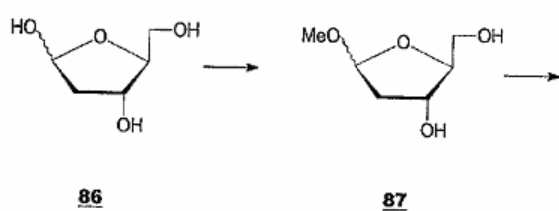
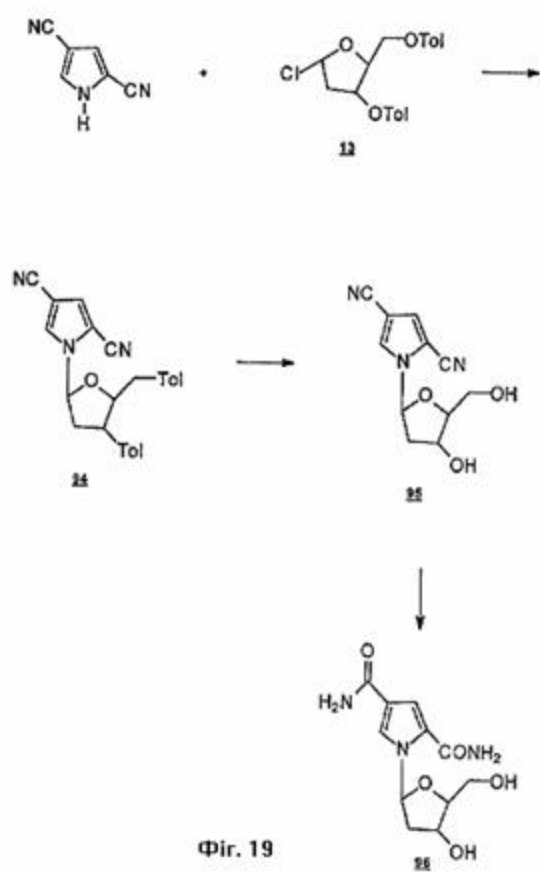
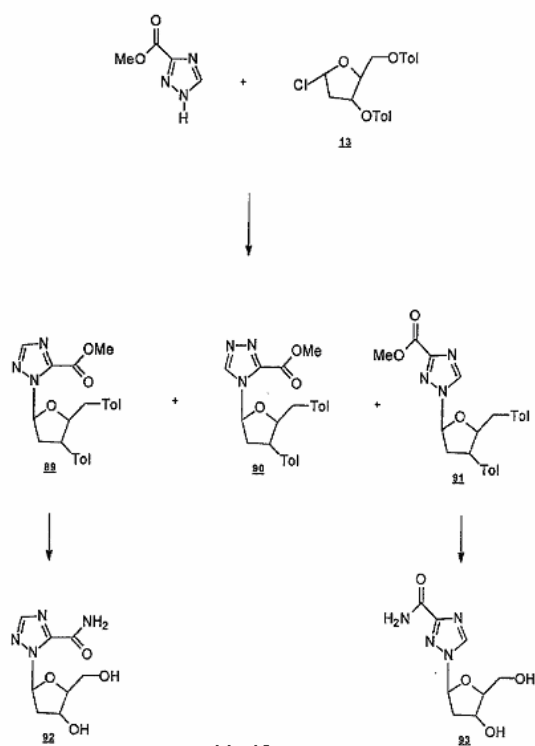


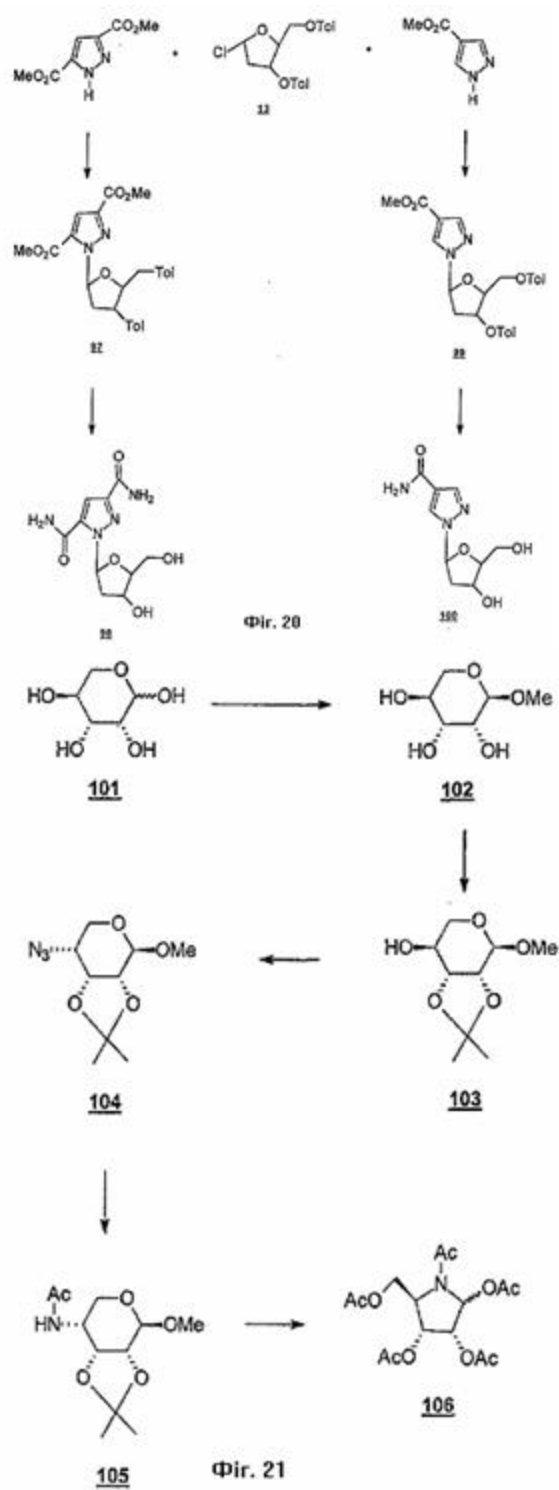
Fig. 14

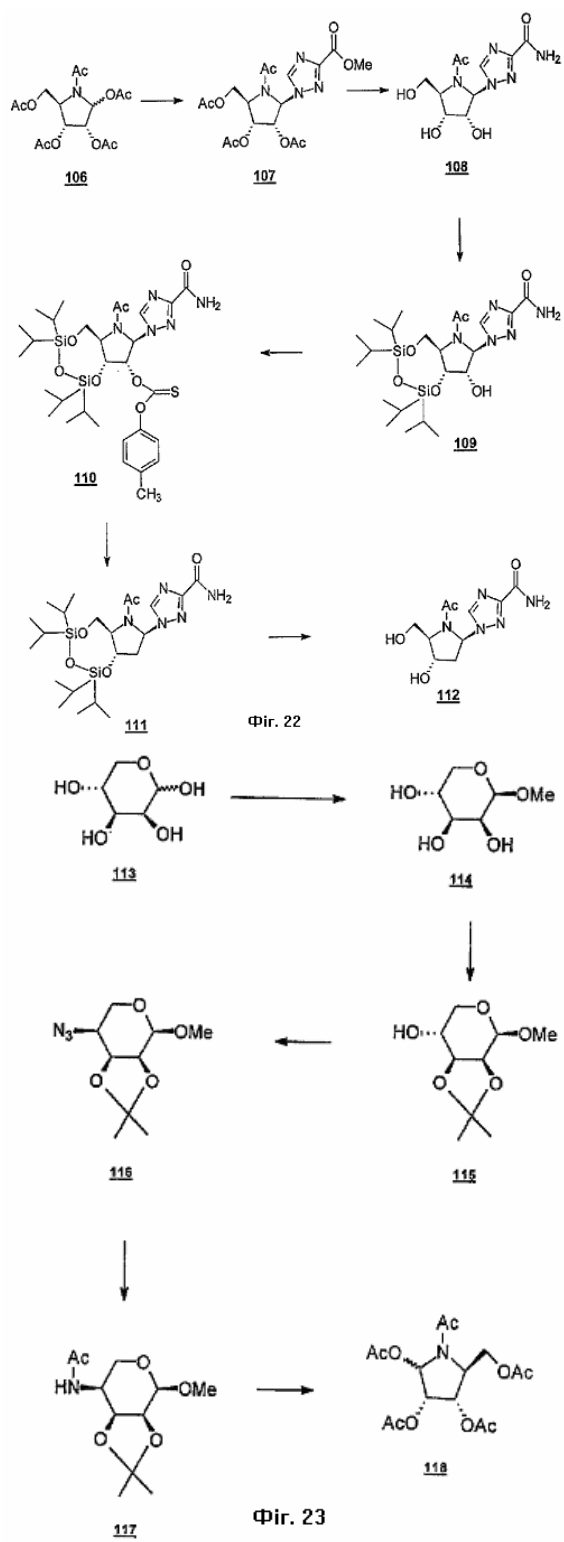


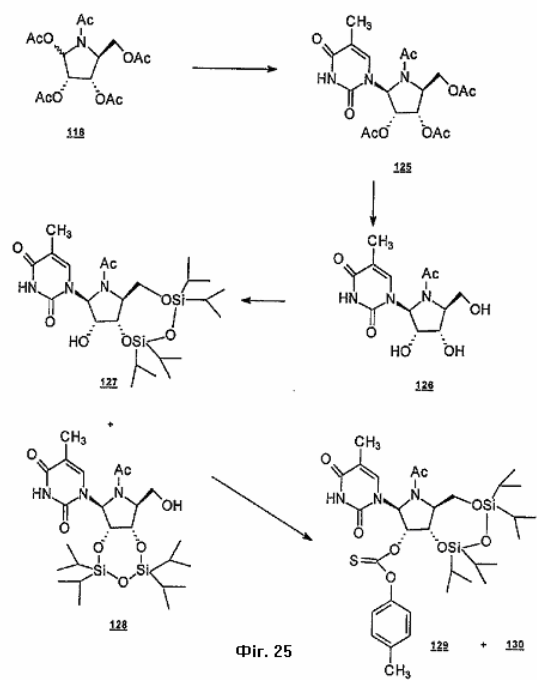
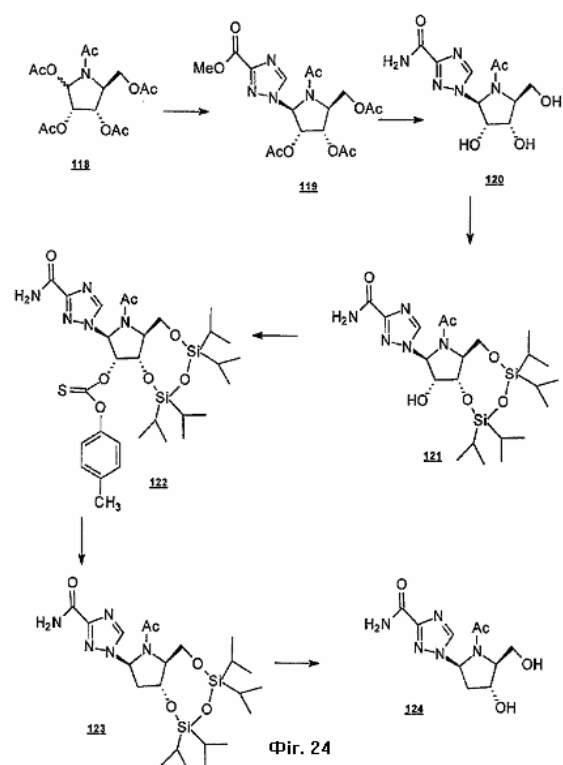
Фіг. 16











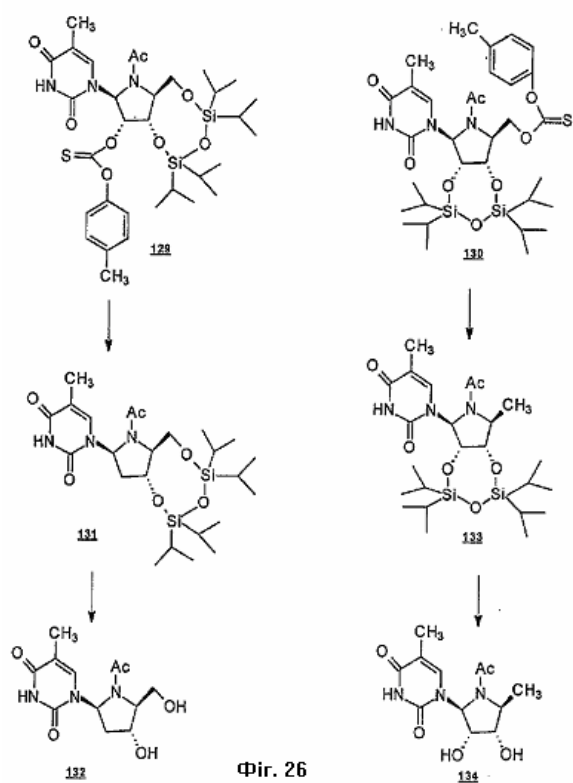


Fig. 26



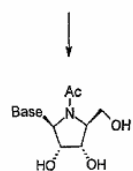
118

135: Основа = 6-Азаурацил

136: Основа = 6-Карбометоксиурацил

137: Основа = 5-Фторурацил

138: Основа = 5-Фторцитозин



139: Основа = 6-Азаурацил

140: Основа = Урацил-6-карбоксамід

141: Основа = 5-Фторурацил

142: Основа = 5-Фторцитозин

Fig. 27