

С-нуклеозиди - це цікаві сполуки, що мають потенційну активність як фармацевтичні агенти. Одна з цих сполук, тіазофуридин, [6,2-(β-D-рибофуранозил)тіазол-4-карбоксамід], має значну активність як проти лімфоїду (F.Earle and R.I.Glazer, Cancer Res., 1983, 43 133), клітинних ліній пухлини легень (D.N.Cameh, G.S.Abluwalla, H.N.Jayaram, D.A.Cooney and D.G.Johns, J.Clin. Invest., 1985, 75 175) людини, так і проти раку яєчників людини, імплантованого щуром (J.P.Micha, P.R.Kucera, C.N.Preve, M.A.Rettenmaier, J.A.Stratton, P.J.DiSaia, Gynecol. Oncol. 1985, 21, 351). Тіазофуридин також був ефективним під час лікування гострого лейкозу кісткового мозку (G.T.Tricot, H.N.Jayaram, C.R.Nichols, K.Pennington, E.Lapis, G.Weber and R.Hoffman, Cancer Res. 1997, 47 4988). Крім того, за останній час дослідження викликали інтерес до тіазофуридину, як можливого лікувального засобу для пацієнтів з хронічним лейкозом кісткового мозку (CML) у бластному кризі (G.Weber, патент США №5,405,837; 1995). У клітинах тіазофуридин перетворюється у свій активний метаболіт, тіазол-4-карбоксамід аденін динуклеотид (TAD), який інгібує IMP дегідрогеназу, внаслідок чого виснажує нуклеотидні пули гуанозину (E.Olah, Y.Natusmeda, T.Ikegami, Z.Kote, M.Horanyi, I.Szelenye, E.Paulik, T.Kremmer, S.R.Hollan, J.Sugar and G.Weber, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1988, 85, 6533).

Незважаючи на те, що тіазофуридин був відомим протягом більш ніж 15 років, і у наш час знаходиться на II/III фазі випробувань на людині, досі не існує придатного способу синтезу для широкомасштабного виробництва. Спочатку тіазофуридин синтезували переважно за M.Fuertes та інші (J.Org. Chem., 1976, 41, 4076) та за Srivastava та інші (J.Med. Chem., 1977, 20, 256) у невеликій кількості. З використанням обох способів автори отримували побічні продукти (а саме сполуку 12) і для очищення цих продуктів застосовували хроматографію на колонках на кожному етапі. Принциповим недоліком цих методів є утворення похідної фурану, а також застосування високотоксичного сірководневого газу.

W.J.Harmon та інші (J.Org. Chem., 1985, 50, 1741) розробили декілька інших способів, під час якого вихід тіазофуридину становив 19%. Внаслідок застосування способу Harmon вихід тіазофуридину також є низьким, використовують H<sub>2</sub>S і очищення шляхом хроматографії. Пізніше P.Vogel та інші (Helv. Chem. Acta., 1989, 72, 1825) синтезували тіазофуридин способом, що складався з дев'яти етапів, з виходом 25%. Ще пізніше D.C.Humber та інші (J.Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 283) розробили синтез для тіазофуридину, почавши з бензил(2,3,5-три-О-бензилоїл-β-D-рибофуранозил)пеніцилінату.

Єдиний відомий спосіб, що є практично придатним для крупномасштабного виробництва, розроблено Parsons та іншими (US 4,451,684). Нажаль, спосіб Parsons застосовує як ціанід ртуті, так і сірководень, з якими пов'язані проблеми безпечності та навколишнього середовища. Спосіб за Parsons також дає суміш продуктів.

Проблеми, що обговорюються вище стосовно великомасштабного виробництва тіазофуридину, є актуальними і для великомасштабного виробництва інших С-нуклеозидів. Під час виробництва тіокарбоксамідів, наприклад, у більшості відомих способів застосовується газоподібний сірководень як реагент для перетворення ціаноугрупи у відповідну тіокарбоксамідну групу. Цим способом притаманні екологічні проблеми. У виробництві С-нуклеозидів практично більшість або усі відомі способи синтезу дають суміш продуктів під час етапу замикання циклу. Отже, досі існує потреба у новому способі для великомасштабного виробництва тіазофуридину та інших С-нуклеозидів.

Суть винаходу

Цим винаходом пропонується новий спосіб синтезування С-нуклеозидів, у якому позицію С<sub>1</sub> цукру перетворюють у похідне у єдиному етапі з отриманням гетероциклу, а потім гетероцикл ароматизують у іншому єдиному етапі.

Згідно з одним класом переважних варіантів здійснення винаходу ціаноцукор перетворюють у тіокарбоксамід, а потім конденсують для утворення азольного кільця. Згідно з другим класом переважних варіантів здійснення винаходу ціаноцукор конденсують амінокислотою для створення азольного кільця. Згідно з третім класом переважних варіантів здійснення винаходу галоцукор конденсують з попередньо утвореним гетероциклом для отримання азольного кільця. Цей винахід має багато переваг. Однією з переваг є те, що цей спосіб не потребує застосування газоподібного сірководню, що є небезпечним для навколишнього середовища. Інша перевага полягає у тому, що вихід від такого способу є значно кращим порівняно з попередніми способами. Третя перевага полягає у тому, що цей спосіб виключає необхідність у процедурі хроматографічного очищення, що знижує вартість виробництва.

Ці та різні інші цілі, ознаки, аспекти та переваги цього винаходу стануть більш зрозумілими завдяки наступному докладному опису переважних варіантів здійснення винаходу разом із супровідним ілюстративним матеріалом, у якому однакові номери відповідають однаковим компонентам.

Стислий опис ілюстративного матеріалу

Фіг.1 - це ряд охем реакції, що демонструє різні варіанти здійснення цього винаходу.

Фіг.2 - це інший ряд схем реакції, що демонструє різні варіанти здійснення цього винаходу.

Фіг.3 - це інший ряд схем реакції, що демонструє різні варіанти здійснення цього винаходу.

Докладний опис

Існує три переважних класи способів для здійснення цього винаходу; приклади кожного з них щодо виробництва тіазофуридину наведено у фіг.1, 2 та 3.

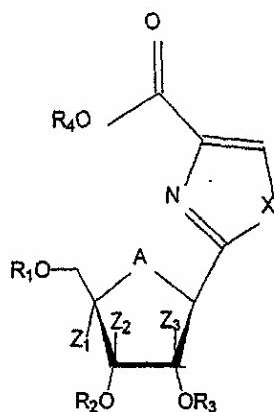
Згідно з першим переважним класом варіантів здійснення винаходу ціаноцукор перетворюють у тіокарбоксамід, а потім конденсують для утворення азольного кільця. На певному прикладі, який зображено на фіг.1, блокований ціаноцукор (2) перетворюють у тіокарбоксамід (3), а потім конденсують з етилбромпіруватом, внаслідок чого отримують проміжний продукт (4). Спосіб, який зображено, дає тіазофуридин у кількісному виході без будь-яких побічних продуктів (12 або α-аномеру 4).

Згідно з другим переважним класом варіантів здійснення винаходу ціаноцукор конденсують з амінокислотою для отримання азольного кільця. На певному прикладі, який зображено на фіг. 2, відомий ціано (8) конденсують з гідрохлоридом цистеїн-етилового ефіру, внаслідок чого отримують продукт (9) з замкнутим циклом, який потім ароматизують активованим діоксидом марганцю для отримання проміжного продукту (10). Цей ключовий проміжний продукт (10) звичайним чином перетворюють у тіазофуридин з гарним виходом.

Згідно з третім переважним класом варіантів здійснення винаходу галоцукор конденсують з утвореним

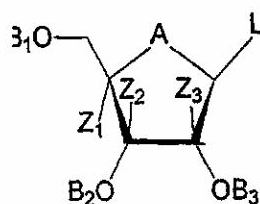
раніше гетероциклом для отримання азольного кільця. На певному прикладі, який зображено на фіг.1, створений раніше гетероцикл (13) конденсується з відомим галоцукром (14) для отримання ключового проміжного продукту (4.), з якого можна легко отримати тіазофурин.

Певна річ, способи винаходу, які описано тут, не обмежуються одержанням тіазофурина, їх можна легко узагальнити, особливо можна узагальнити другий та третій класи способів для одержання практично усіх С-нуклеозидів. Взагалі, С-нуклеозид згідно з цим винаходом, відповідає загальній Структурі А, де А - це О, S, CH<sub>2</sub> або NR, де R - це H або блокувальна група; X - це O, S, Se або NH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - це незалежно H або нижчий алкіл; та Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> та Z<sub>3</sub> - це незалежно H або не H,



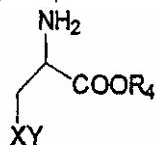
Структура А

Для отримання різних сполук, що охоплюються Структурою А, цукрова частина молекули може мати значну варіабельність. Між іншим, сам по собі цукор необов'язково повинен бути простим фураном. Наприклад, кисень можна замінити сіркою, для утворення тіоцукру, або азотом, для утворення аміноцукру. Крім того, цукор можна замінити на позиціях C2', C3' та C4' групою окрім водню. Ще, далі, цукор може мати D- або L-конфігурацію і може бути альфа- або бета-аномером. І ще, далі, цукор може мати блокувальні групи на різних етапах синтезу. Усі ці перестановки охоплюються Структурою В, де А - це О, S, CH<sub>2</sub> або NR, де R - це H або блокувальна група; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> або B<sub>3</sub> - це незалежно блокувальні групи або нижчий алкіл, та Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> та Z<sub>3</sub> - це незалежно H або не H. Група L - це реакційноздатна функціональна група, така як CN, галоген або CHO.



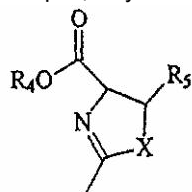
Структура В

Звернемося знов до другого класу переважних варіантів здійснення винаходу. Застосування гідрохлориду цистеїн-етилового ефіру можна узагальнити до використання сполуки зі Структурою С, де X - це O, S, Se або NH; Y - це H або нижчий алкіл; та R<sub>4</sub> - це H або нижчий алкіл.



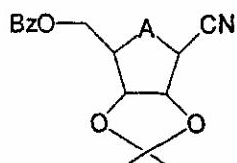
Структура С

Так само, у третьому класі переважних варіантів здійснення винаходу, застосування раніше утвореного гетероциклу можна узагальнити до використання сполуки зі Структурою D, де R<sub>4</sub> - це H або нижчий алкіл.



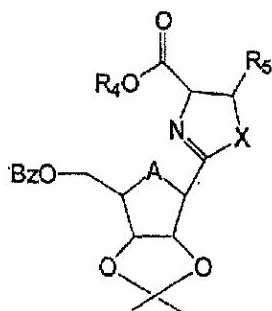
Структура D

Існують, звичайно, численні блокувальні групи, які можуть бути доречними. Серед іншого можна застосовувати бензоїл, бензил, силіл або ізопропіліден. Крім того, особливо передбачають, що блокувальні групи у позиціях C2' та C3' цукру можна сформувати у ізопропіліденову групу, як зображено у Структурі Е.



Структура Е

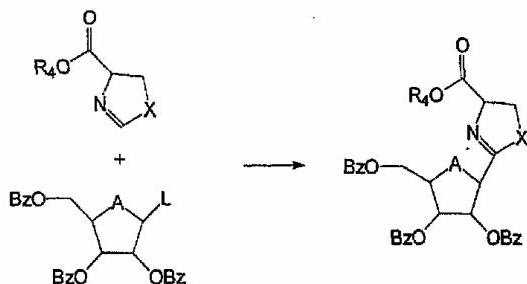
Цю ізопропіліденову групу можна видалити багатьма способами, до яких належить обробка реагентом, що обирають з групи, що складається з трифторооцтової кислоти, мурашиної кислоти, оцтової кислоти, полімеру  $H^+$  в органічному розчиннику або йоду у метанолі. Внаслідок застосування цього способу до Структури Е можна отримати сполуку зі Структурою F, де  $R_5$  - це H, нижчий алкіл, амін або арил.



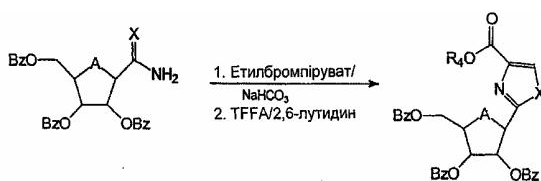
Структура F

Варіант здійснення винаходу також включає ароматизацію Структури F активованим діоксидом марганцю або іншими реагентами з наступним деблокуванням захисних груп для отримання тіафоурину або споріднених С-нуклеозидів.

Особливо переважні варіанти здійснення згідно зі змістом цього винаходу включають Реакцію А або Реакцію В, які зображено нижче.



Реакція А



Реакція В

Ці та інші ознаки можна зрозуміти за допомогою наступних робочих прикладів, які пояснюють різні аспекти суті винаходу, проте вони не обмежують об'єм формули винаходу.

Експериментальна частина

Приклад №1

2,3,5-Три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил-1-карбонітрил (2):

Суміш 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранози (висушеної при 60°C, 1мм, 12 годин) (630г, 1,249 моль), триметилсилілцїанїду (висушеного над молекулярним ситом, 24 години) (250мл, 1,875моль) та дихлорометану (висушеного над сульфатом магнію і витриманого над молекулярним ситом) (1,25л) перемішали та охолодили до 0-2°C. Хлорид олова (50мл, 0,425моль) повільно додавали (1,5 години), підтримуючи реакційну температуру 0-2°C, отриману суміш перемішували і залишили ще на 1,5 години при -5-0°C. Реакційну суміш повільно додавали (30 хвилин), сильно перемішуючи, у холодний (5°C) 10% розчин гідроксиду натрію (1,5л), температура якого під час додавання залишилася у межах 5-8°C. Шари відокремили і органічний шар промили водою (3x500мл), доки він не-став нейтральним, а потім висушили над безводним сульфатом магнію (приблизно 150г). Суміш профільтрували і сушільний агент промили дихлорометаном

(3x500мл). Фільтрат і змиви об'єднали і розчин концентрували (<30°C, 20мм) до об'єму 2-2,5л.

Розчин, що залишився, фільтрували крізь шар (13,5см id x 6,5см) силікагелю і шар далі елюювали дихлорометаном (2,5л). Розчини дихлорометану об'єднали і випарювали (<30°C, 20мм) до сиропу (приблизно 750мл). Сироп змішали з етанолом (1,5л) і суміш нагрівали (приблизно 60°C), доки не отримали однорідний розчин. Додали зародкові кристали 2,3-ангідро-3,4,6-три-О-бензоїл-β-D-алонітрилу і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім повільно охолоджували до 0°C протягом більш 2 годин. Кристалічну тверду речовину зібрали, промили холодним (-5°C) етанолом (3x600мл), промили гексаном (600мл) і висушували при 45°C та 1 мм протягом 12 годин; 452г (0,959моль, 76%), т. пл. 73-75°C (lit т.пл. 78-80°C). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,61 (m, 2), 4,80 (q, 1), 5,88 (t, 1), 6,05 (t, 1), 7,45-7,57 (m, 6), 7,64-7,71 (m, 4), 7,88-7,94 (m, 4) та 8,07 (d, 2).

Приклад №2

2,5-Ангідро-3,4,6-три-О-бензоїл-β-D-алонтіоамід (3):

Спосіб А: Сірководень пропускали крізь холодну (5°C) перемішану суспензію 2',3',5'-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил ціаніду (2,50г, 106,16ммоль) в сухому EtOH (900мл) протягом 5 хвилин, потім у одну частину додали N,N-диметиламінопіридин (1,2г, 10ммоль). Сірководень повільно пропускали крізь перемішану реакційну суміш протягом 5 годин (випускну трубку від реакційної колби владнали для барботування крізь вибілювальний розчин, виготовлений у 5% NaOH). Через 5 годин колбу герметизували і продовжували перемішування при температурі нижче 25°C протягом 16 годин. Аргон пропускали крізь реакційну суміш протягом 1 години для того, щоб видалити останні сліди H<sub>2</sub>S. Суспензію перемішували при 0°C протягом 2 годин і відокремлену тверду речовину фільтрували, промили холодним сухим EtOH і висушували у вакуумі над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вихід становив 52г (97%); Т.пл. 133-135°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,72 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,98 (t, 1H), 7,30 - 7,60 (m, 10H), 7,86 (d, 2H), 8,14 (m, 4H) та 8,46 (bs, 1H).

Спосіб В: Розчин 2',3',5'-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил ціаніду (2, 4,71г, 10,00ммоль) і тіоацетаміду (1,50г, 20,00ммоль) в сухому N,N-диметилформаміді (DMF) (50мл) насичували безводним хлористим воднем та нагрівали при 70-60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили і випарювали до сухості. Залишок розчинили у метиленхлориді (150мл), промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (100мл), водою (100мл) та соляним розчином (70мл). Органічний екстракт висушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, профільтрували і промили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл). Комбінований фільтрат випаровували до сухості. Залишок розчинили у мінімальному об'ємі сухого етанолу, внаслідок чого після охолодження отримали чистий продукт у кількості 4,20г (83%). Точка плавлення та спектральні характеристики узгоджувалися з продуктом, отриманим у попередньому способі А.

Приклад №3

Етил 2-(2',3',5'-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил)тіазол-4-карбоксилат (4):

У перемішану суміш 2,5-ангідро-3',4',6'-три-О-бензоїл-β-D-алонтіоаміду [3, 10,12г, 20,00ммоль) і твердого NaHCO<sub>3</sub>, (16,8г, 200ммоль) у сухому 1,2-диметоксиетані (60мл) при 0°C в атмосфері аргону додавали етилбромпіруват (7,8г, 40,00ммоль) протягом 10 хвилин. Після додавання реакційну суміш перемішували при 0°C під аргонем протягом 6 годин. Тонкошарова хроматографія- (ТШХ) вказувала на повне перетворення вихідного матеріалу в єдиний продукт (гексан:EtOAc, 7:3). Реакційну суміш охолодили до -15°C у сухому льоду/CCl<sub>4</sub> під аргонем. Розчин трифторооцтового ангідриду (TFFA) (12,6г, 60,00ммоль) і 2,6-лутидину (12,84г, 120ммоль), розчиненого у сухому 1,2-диметоксиетані (20мл), повільно додавали протягом 15 хвилин. Після додавання реакційну суміш перемішували при -15°C протягом 2 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш профільтрували, промили сухим метиленхлоридом (100мл). Комбінований фільтрат випаровували до сухості в умовах зниженого тиску. Залишок розчинили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл) і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> відрегулювали рН до 7. Органічний екстракт промили 1N HCl (100мл), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (200мл) та соляним розчином (100мл). Органічний шар висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтрували, промили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100мл) і випаровували до сухості. Сирий матеріал застосовували для подальшої реакції. Невелику кількість очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з використанням гексан-етилацетату як елюенту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (t, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,62 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,86 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,84 (m, 2H), 7,30 - 7,60 (m, 9H), 7,91 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,08 (m, 2H) та 8,12 (s, 1H).

Приклад №4

Етил 2-(β-D-рибофуранозил) тіазол-4-карбоксилат (5):

Сирий етил 2-(2',3',5'-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил)тіазол-4-карбоксилат (4, 15,00г) розчинили в сухому етанолі (100мл) і обробили порошком етоксиду натрію (1,36г, 20ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин під аргонем. Розчин нейтралізували смолою Dowex 50W-X8 H<sup>+</sup>, профільтрували і промили метанолом (100мл). Фільтрати випарювали до сухості. Залишок розподілили між водою (100мл) та хлороформом (150мл). Водний шар промили хлороформом (100мл) і випарили до сухості. Залишок розчинили у метанолі (100мл), додали силікагель (15г) та випарили до сухості. Адсорбовану силікагелем висушену сполуку розташували у верхній частині колонки з силікагелем (5x20см), заповненої CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Колонку елюювали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ацетоном (7:3; 500мл), а потім CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанолом(95:5; 1000мл). Фракції CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанолу зібрали разом і випаровували, внаслідок чого отримали чистий 5. Невелику кількість викристалізували з 2-пропанолу/ефіру у вигляді безбарвного, продукту. Вихід становив 4,8г (83%); Т.пл. 62-64°C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,36 (t, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 4,98 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,46 (d, 1H) та 8,52 (s, 1H).

Приклад №5

2-(β-D-рибофуранозил) тіазол-4-карбоксамід (тіазофурин) (6):

Сирий етил 2-(β-рибофуранозил) тіазол-4-карбоксилат (5, 4,6г, 15,92ммоль) розташували у сталевій бомбі і змішали з щойно приготовленим розчином аміаку в метанолі (насиченим, при 0°C, 70мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Сталеву бомбу охолодили, обережно відкрили і її вміст випаровували до сухості. Залишок розтерли в порошок з сухим етанолом (60мл) і випарювали до сухості. Залишок обробили сухим етанолом (60мл). Після розтирання отримали біло-жовту тверду речовину.

Тверду речовину відфільтрували, промили етилацетатом і висушили. Тверду речовину викристалізували з етанолу/етилацетату і отримали чистий продукт. Вихід 3,6г (87%); т.пл. 142-144°C, <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,57 (m, 2H), 3,89 (bs, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,93 (d, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H) та 8,21 (s, 1H).

#### Приклад №6

5-О-Бензоїл-β-D-рибофуранозил-1-карбонітрил (7):

Розчин 2', 3', 5'-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил-1-карбонітрилу (2, 61г, 129,40ммоль) в хлороформі (200мл) додали при перемішуванні у льодяний насичений сирий розчин аміаку в метанолі (500мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4,5 годин. ТШХ вказувала на повне перетворення вихідного матеріалу. Реакційну суміш випаровували до сухості. Залишки розчинили в етилацетаті (500 мл), промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (100мл), водою (300мл) та соляним розчином (150мл). Органічний екстракт висушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, промили етилацетатом (100мл), а фільтрати об'єднали та випарили до сухості, доки не отримали темно-коричневу рідину. Рідину розчинили у бензолі (100мл), розвели гексаном (50мл) і ацетоном (15мл). Після витримання розчину при кімнатній температурі протягом ночі отримали кристали. Тверду речовину відфільтрували, промили гексаном і висушили. Вихід: 29г (85%); т.пл. 116-117°C.

#### Приклад №7

5-О-Бензоїл-2, 3-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил-1-карбонітрил (8):

Твердий 5'-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил-1-карбонітрил (7, 26,3г, 100ммоль) додали однією порцією до перемішаного розчину 72% перхлорної кислоти (4мл) в 2,2-диметоксипропані (30мл) та сухому ацетоні (150мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин нейтралізували гідроксидом амонію та випарили до сухості. Залишок розчинили у хлороформі (250мл) та промили водою (2x200мл) та соляним розчином (100мл). Органічну фазу висушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, профільтрували, промили хлороформом (50мл) і фільтрати випарили до сухості. Після кристалізації залишку з ефір-гексану отримали безбарвні кристали. Вихід 28,5г (95%); т. пл. 62-63°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,57 (m, 1H) та 8,07 (m, 2H).

#### Приклад №8

Етил 2-(5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил) тіазолін-4-карбоксилат (9):

До розчину 5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил-1-карбонітрилу (8, 4,71г, 15,55ммоль) у сухому метиленхлориді (150мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону при перемішуванні додали гідрохлорид цистеїн-етилового ефіру (1,49г, 8ммоль) та (0,81г, 8ммоль) на нульовій годині, на другій годині, на четвертій годині і на шостій годині. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 24 годин. Реакцію розвели метиленхлоридом (100мл), промили водою (200мл) та соляним розчином (150мл). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-екстракт висушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, профільтрували, промили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) і фільтрат випарили до сухості. Залишок використали для наступної реакції. Невелику кількість сирого продукту очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату як елюенту і проаналізували шляхом протонної спектроскопії. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,42 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,58 (m, 1H) та 8,08 (m, 2H).

#### Приклад №9

Етил 2-(5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил)тіазол-4-карбоксилат (10):

Спосіб А: До розчину сирого етил 2-(5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил)тіазолін-4-карбоксилату (9, 7,0г) в метиленхлориді (300мл) при інтенсивному перемішуванні додали активований діоксид марганцю (27,8г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом доби, профільтрували крізь броунмлерит і промили ацетоном (200мл). Фільтрати з'єднали і випарювали до сухості, доки не отримали маслянистий залишок. Вихід 5,9г (88% від ціаноцукру 8). Невелику кількість сирого продукту очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-етилацетату як елюенту і проаналізували шляхом протонної спектроскопії. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, 6H), 1,63 (s, 3H), 4,39 (t, 3H), 4,60 (t, 2H), 4,84 (t, 1H), 5,26 (t, 1H), 5,40 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,89 (t, 2H) та 8,02 (s, 1H).

Спосіб В: Суміш сирого етил 2-(5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил) тіазолін-4-карбоксилату (9, 7,0г) і активованого діоксиду марганцю (27,8г) у сухому бензолі (150мл) нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш профільтрували крізь броунмлерит і промили ацетоном (200мл). Фільтрати з'єднали і випарювали до сухості, доки не отримали маслянистий залишок. Вихід 6,0г (89% від ціаноцукру 8). Невелику кількість сирого продукту очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-етилацетату як елюенту і проаналізували шляхом протонної спектроскопії. Виявили, що продукти, які отримали двома способами, були ідентичними в усіх відношеннях.

Спосіб С: До розчину сирого етил 2-(5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил) тіазолін-4-карбоксилату (9, 2,0г) у метиленхлориді (100мл) при інтенсивному перемішуванні додали пероксид нікелю (10,0г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, профільтрували крізь броунмлерит та промили ацетоном (200мл). Фільтрати об'єднали і випарювали до сухості, доки не отримали маслянистий залишок. Вихід: 5,9г (88% від ціаноцукру 8). Визначили, що продукт, який отримали таким способом, був ідентичним в усіх відношеннях продуктам, отриманим за способами А і В.

#### Приклад №10

Етил 2-(5'-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил) тіазол-4-карбоксилат (11):

Розчин сирого етил 2-(5'-О-бензоїл-2',3'-О-ізопропіліден-β-D-рибофуранозил) тіазол-4-карбоксилату (10, 4,5г, 10,39ммоль) у суміші трифторооцтової кислотитетрагідрофурану:води (30:20:6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випарювали до сухості. Залишок суспендували у метиленхлориді (100мл), охолодили і нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний розчин

екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100мл), промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100мл), водою (100мл) і соляним розчином (100мл). Органічний екстракт висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували, промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл) і фільтрат випарили до сухості. Залишок кристалізували з етанолу/води (1:1) і отримали безбарвні кристали. Тверду речовину відфільтрували і висушили в умовах вакууму над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Вихід 4,0г (98%); т. пл. 82-85°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (t, 3H), 4,31 (m, 4H), 4,45 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,51 (m, 1H) та 7,99 (m, 3H).

Приклад №11

2- $\beta$ -D-рибофуранозилтіазол-4-карбоксамід (тіазофурин) (6) :

Етил 2-(5'-O-бензоїл- $\beta$ -D-рибофуранозил)тіазол-4-карбоксилат (11, 3,7г, 942ммоль) розташували у сталевій бомбі і змішали з щойно виготовленим холодним розчином аміаку в метанолі (70мл, насиченим при 0°C). Суміш захистили від впливу вологи і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Сталеву бомбу охолодили до 0°C, обережно відкрили і випарили, доки не отримали в'язку піну. Залишок розтерли у порошок з сухим толуолом (3x50мл) і шар толуолу відкинули. Отриманий таким чином залишок обробили безводним етанолом (60мл), розтерли у порошок і отримали блідо-жовту тверду речовину. Тверду речовину відфільтрували, промили етилацетатом і висушили. Тверду речовину кристалізували з етанолу-етилацетату і отримали 2,25г (90%) чистого продукту: т. пл. 145-147°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,57 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 7,56 (s, 1), 7,69 (s, 1) та 8,20 (s, 1).

Отже, були описані специфічні варіанти здійснення винаходу та застосування способу одержання тіазофурину та інших С-нуклеозидів. Фахівці у цій галузі, проте, розуміють, що можна зробити значно більше модифікацій, окрім вже описаних, які не суперечать концепції цього винаходу. Суть винаходу, отже, не слід обмежувати, за винятком духу доданої формули винаходу.

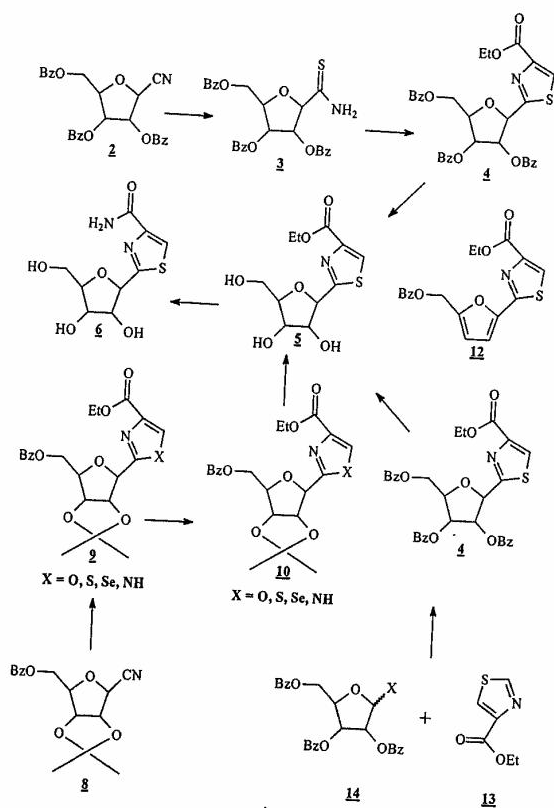


Fig. 1

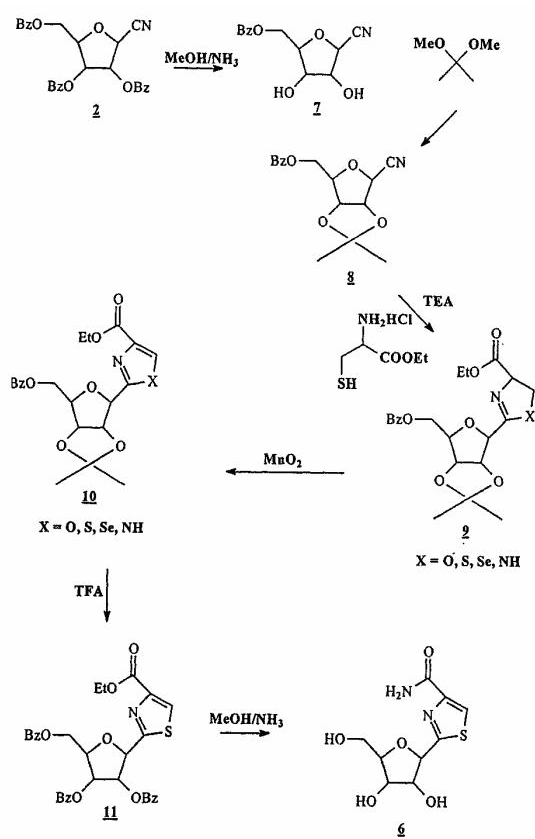


Fig. 2

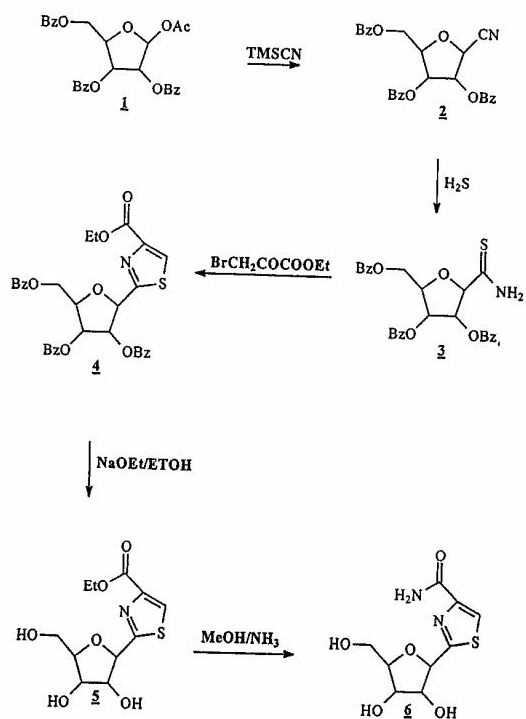


Fig. 3