



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91697** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/435**  
**C07D 495/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

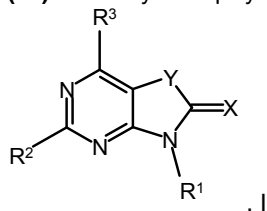
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ 3,5-ДИЗАМІЩЕНОГО ТА 3,5,7-ТРИЗАМІЩЕНОГО-3Н-ОКСАЗОЛО ТА 3Н-ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-2-ОНУ ТА ЇХ ПРОЛІКИ

1

(21) а200708606  
(22) 16.12.2005  
(24) 25.08.2010  
(86) PCT/US2005/045589, 16.12.2005  
(31) 60/636,633  
(32) 17.12.2004  
(33) US  
(31) 60/636,634  
(32) 17.12.2004  
(33) US  
(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.  
(72) УЕББЕР СТИВЕН І., US, ХЕЙЛІ ГРЕГОРІ ДЖ.,  
US, ЛЕННОКС ДЖОЗЕФ АР., US, СІАНГ АЛАН  
КСІН, US, РУДЕН ЕРІК ДЖ., US  
(73) АНАДИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US  
(56) US5041426 (A)  
US6787541 (B1)  
(57) 1. Сполуки Формули I



де  
Х являє собою О або S,  
Y являє собою О або S,  
R<sup>1</sup> являє собою Н, алкіл, арил, циклоалкіл або ге-  
тероцикліл,  
R<sup>2</sup> являє собою NH<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHR<sup>5</sup>, -  
N=CHNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
R<sup>3</sup> являє собою Н або OR<sup>8</sup>,  
R<sup>4</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл або -O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл),  
R<sup>5</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,  
R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> являють собою незалежно -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл  
або разом з азотом утворюють 5- або 6-членне  
гетероциклічне кільце,  
R<sup>8</sup> являє собою -CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>9</sup> являє собою Н, -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил,  
гетероцикліл, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> або OR<sup>5</sup>,  
R<sup>10</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил,  
гетероцикліл, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> або OR<sup>5</sup>,  
R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> являють собою незалежно Н, -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіл або -C(O)R<sup>4</sup>,

2

при цьому, коли Х являє собою О, Y являє собою  
S, а R<sup>3</sup> являє собою Н або OR<sup>8</sup>, тоді R<sup>1</sup> не є Н або  
β-D-рибозою або її естерами,  
де вищезгадані алкільні, арильні, циклоалкільні  
або гетероциклільні складові необов'язково замі-  
щені 1-4 замісниками, вибраними з  
алкіламіну,  
аміно,  
арилу, циклоалкілу, гетероциклілу,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
гідроксіалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-діалкіламіну, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкенілу або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу,  
де кожний з них може бути розірваний одним або  
більше гетероатомами,  
карбоксилу,  
ціано,  
галогену,  
гідрокси,  
меркапто,  
нітро,  
тіоалкілу,  
-N=N-NH<sub>2</sub>,  
-C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -C(O)<sub>2</sub>-(арилу), -C(O)<sub>2</sub>-  
(циклоалкілу), -C(O)<sub>2</sub>-(гетероциклілу), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
галогеналкілу), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)арилу, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)циклоалкілу, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)гетероциклілу, -  
O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)алкіламіно, -  
O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)діалкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-  
аміно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-алкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-аміно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-  
алкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-діалкіламіно, -O-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-діалкіламіно, -O-арилу, -O-  
гетероциклілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHC(O)-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу), -NHC(O)-(арилу), -NHC(O)-  
(циклоалкілу), -NHC(O)-(гетероциклілу), -NHC(O)-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)арилу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)циклоалкілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)гетероциклілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміно, -  
NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)алкіламіну, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)діалкіламіну, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)C(O)аміно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)C(O)алкіламіну, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)C(O)діалкіламіну, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)N(H)-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)-C(O)-аміно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-

(13) **C2**(11) **91697**(19) **UA**

алкіламіно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-діалкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S-(гетероциклілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(арилу), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-аміно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-алкіламіно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-діалкіламіно, -NHS(O)<sub>2</sub>-(циклоалкілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(гетероциклілу), -NHS(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHS(O)(арилу), -NHS(O)(циклоалкілу), -NHS(O)(гетероциклілу), -NHS(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHS(арилу), -NHS(циклоалкілу) та -NH-S-(гетероциклілу),

де кожний з вищевказаних замісників може бути далі необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з аміно,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-діалкіламіну,

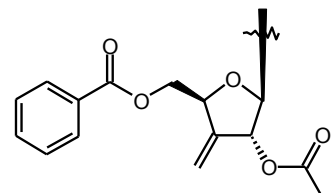
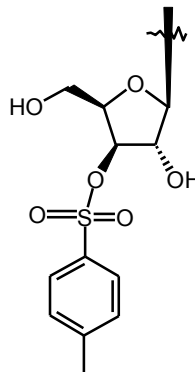
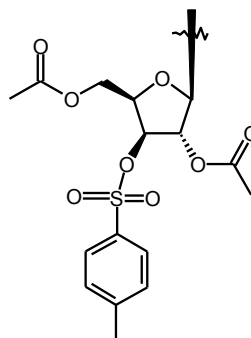
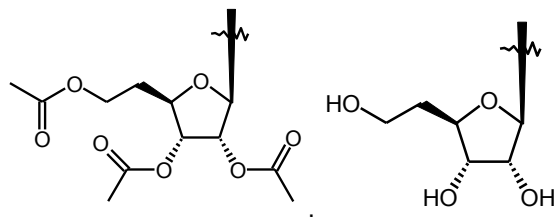
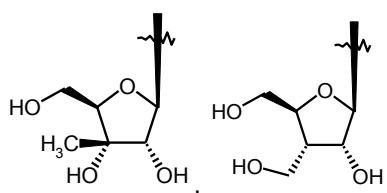
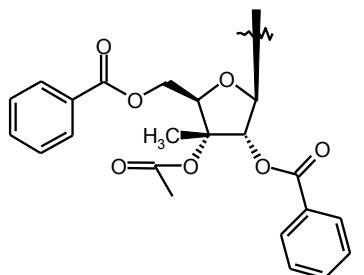
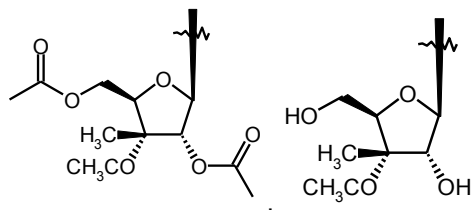
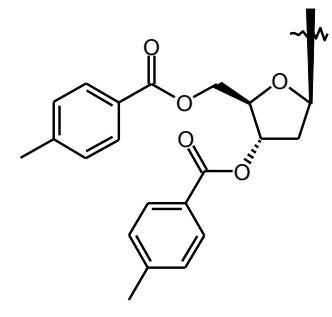
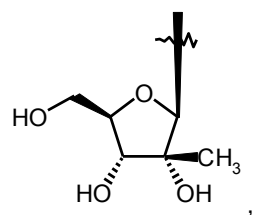
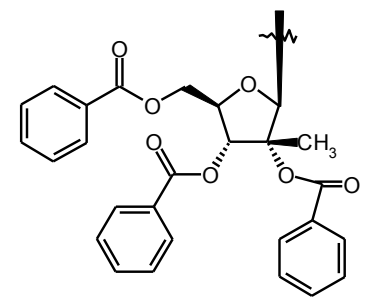
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксилу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілу, кожний необов'язково заміщений ціано, галогеном та нітро, або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати.

2. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат за п. 1, де R<sup>2</sup> являє собою NH<sub>2</sub>.

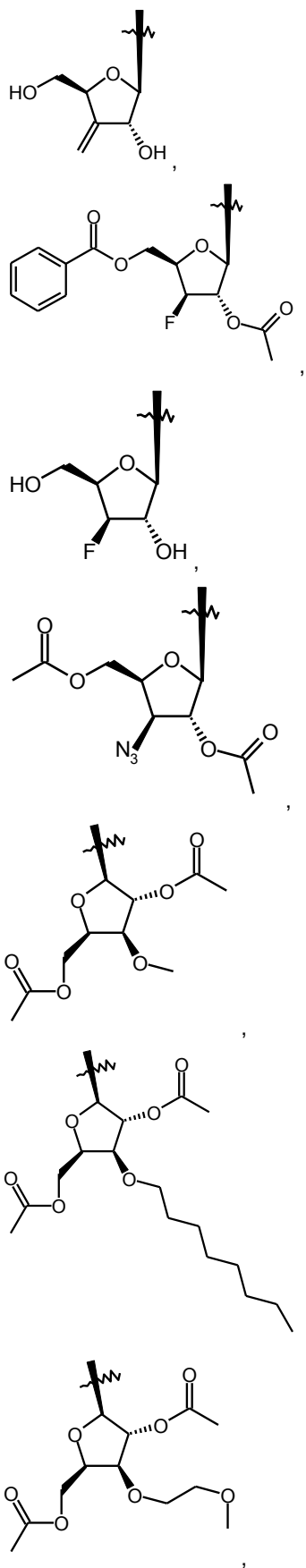
3. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат за п. 2, де R<sup>3</sup> являє собою H.

4. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат за п. 3, де X являє собою O, а Y являє собою S.

5. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат за п. 4, де R<sup>1</sup> вибраний з

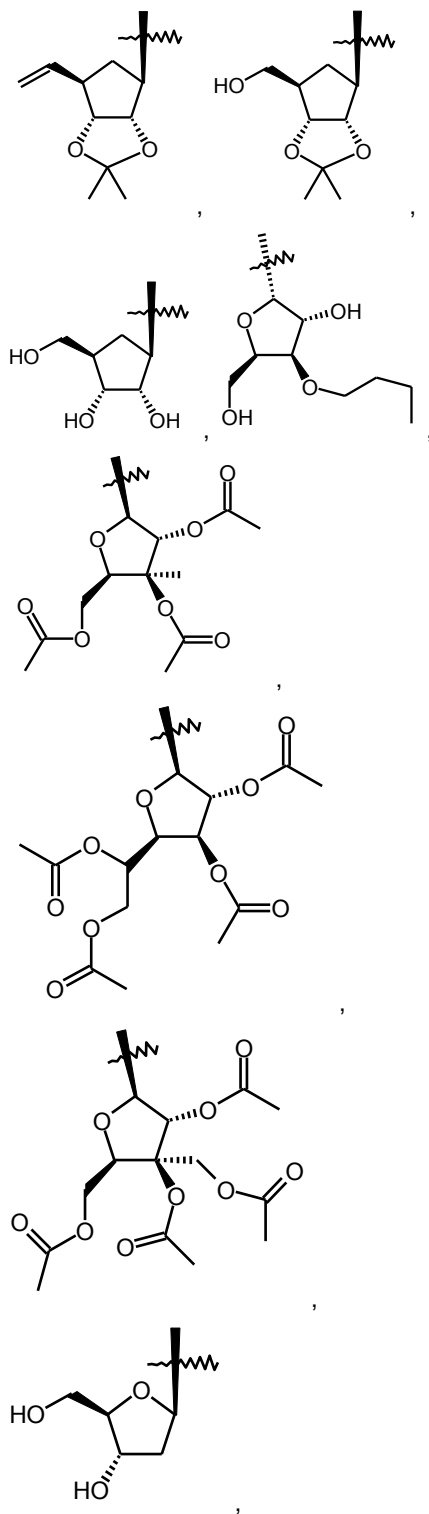


5

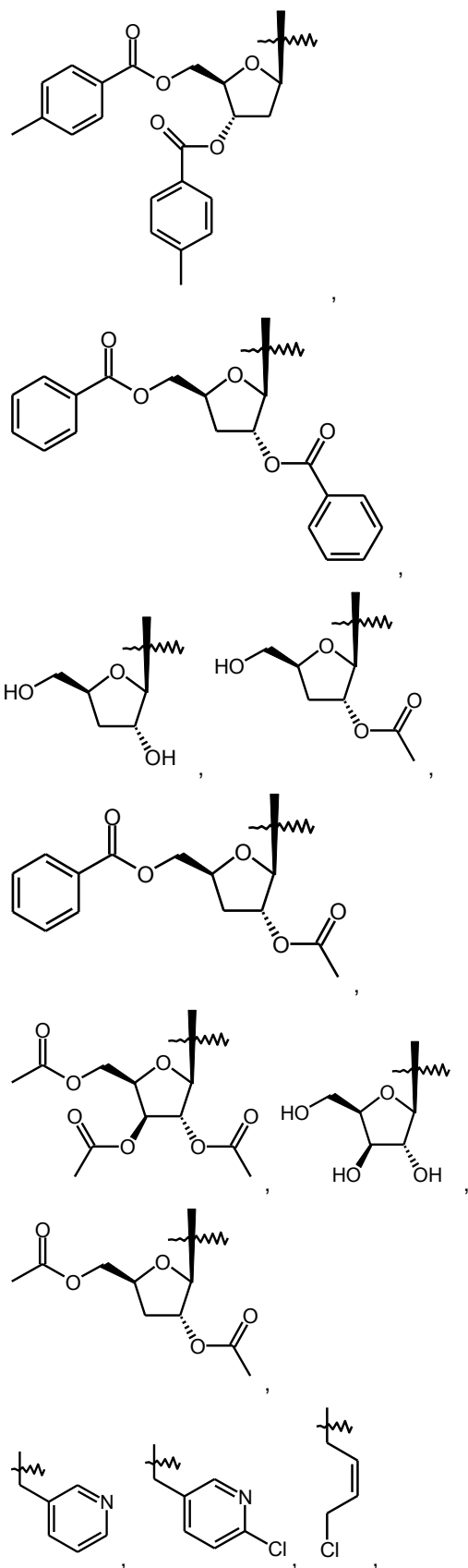


91697

6

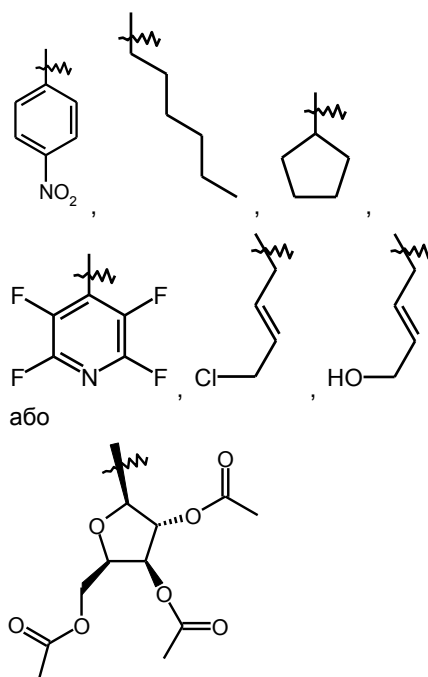


7

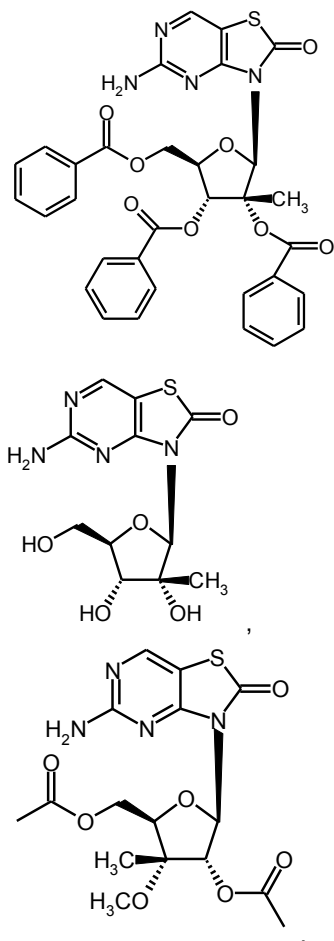


91697

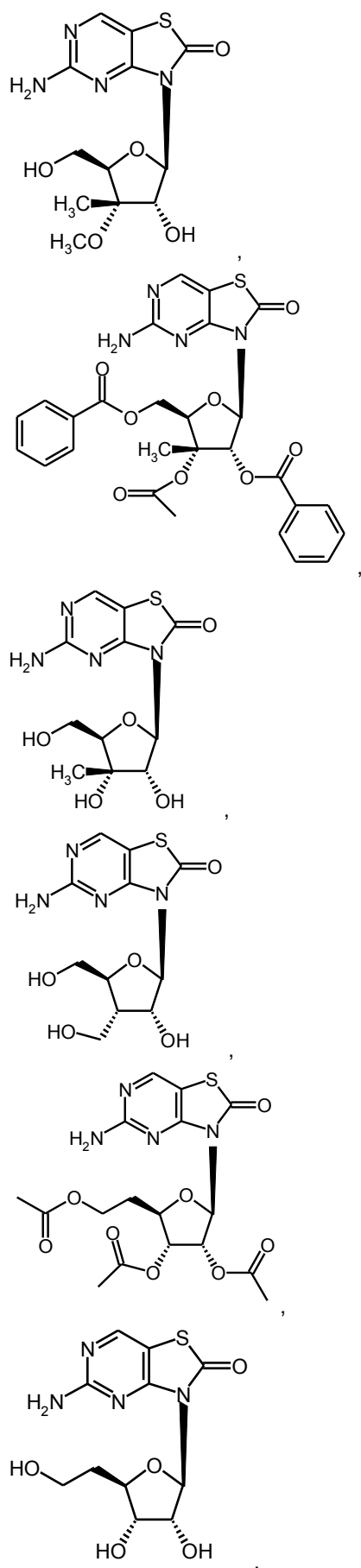
8



6. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат за п. 1, вибрана з

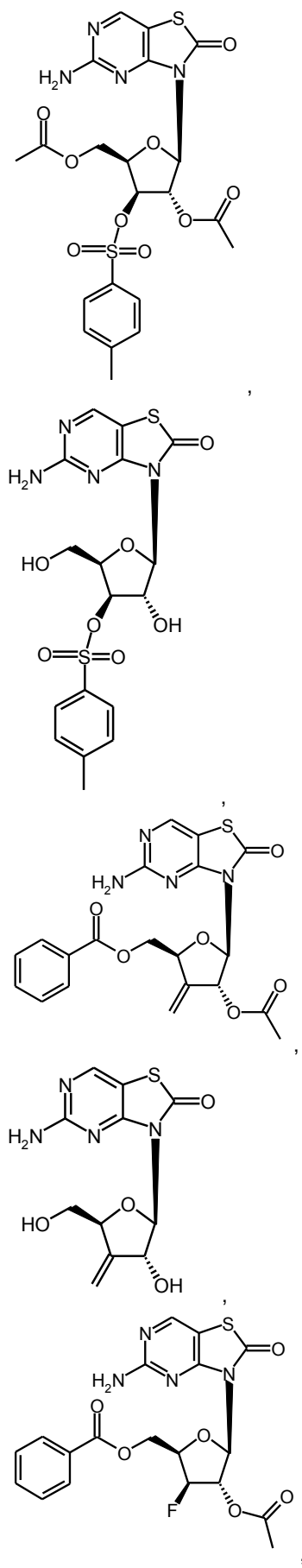


9

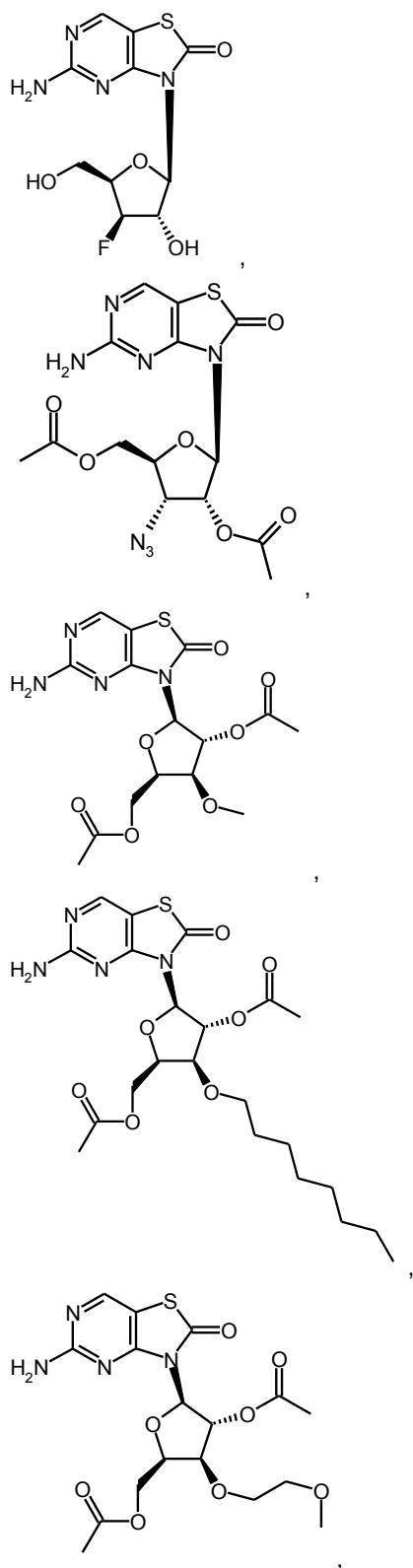


91697

10

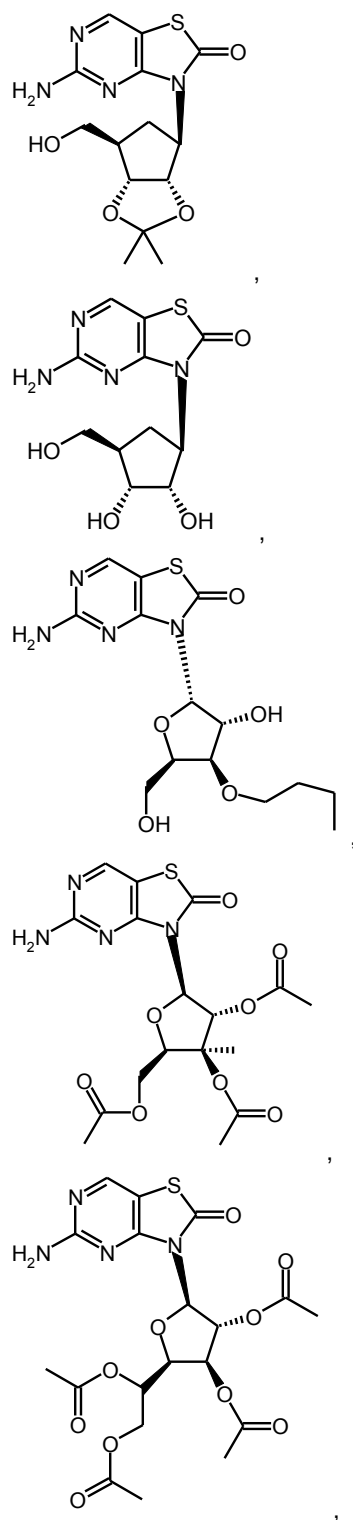


11

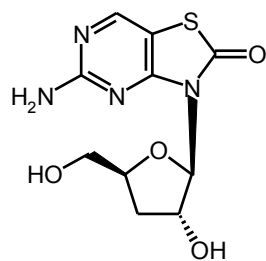
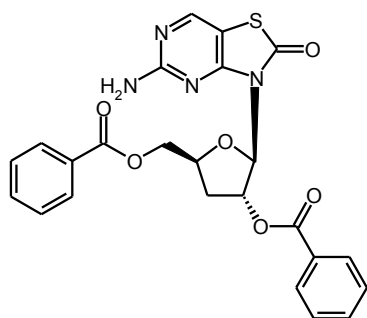
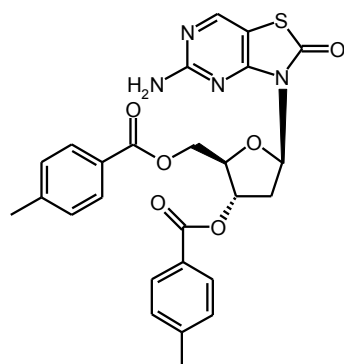
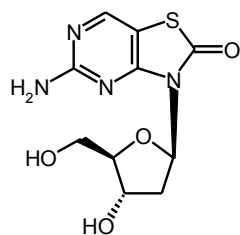
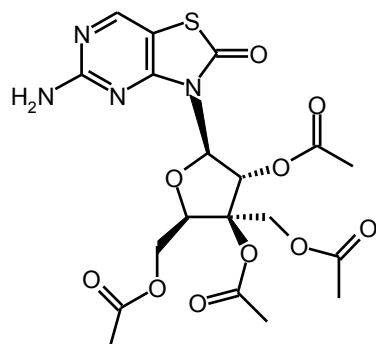


91697

12

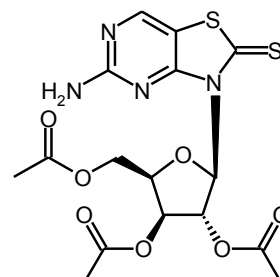
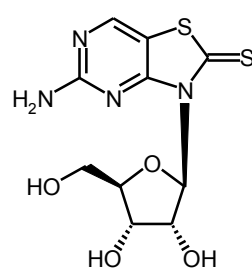
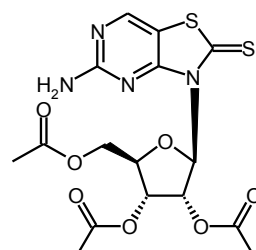
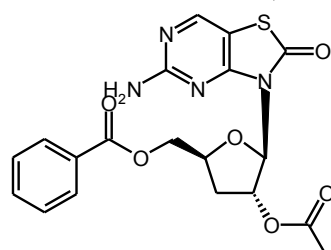
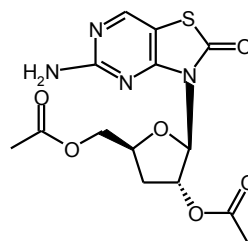
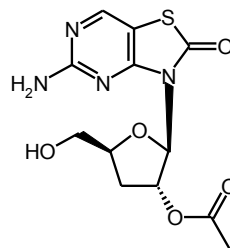


13



91697

14

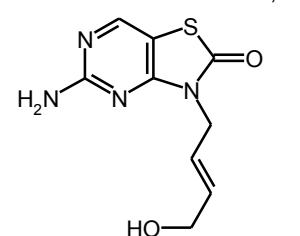
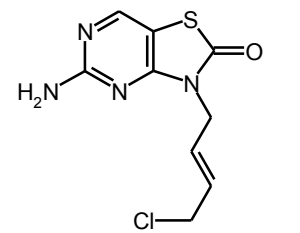
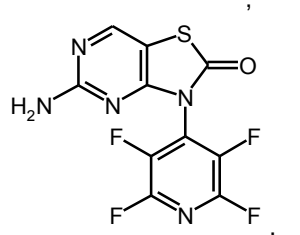
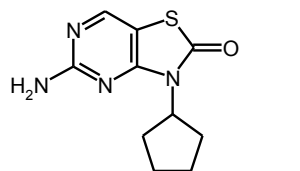
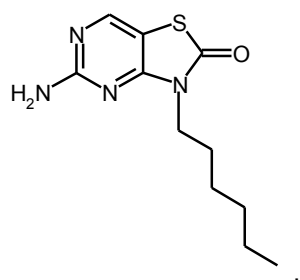


Nc1nc2nc3c(ncn2c1SC(=S)N3[C@H]4O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H]4O)OCC5=CC=CC=C5  
CCOC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3C(=O)SC3[C@H]4O[C@@H](COCC5=CC=CC=C5)[C@H](O)[C@@H](OC(=O)C)O4  
CCOC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3C(=O)SC3[C@H]4O[C@@H](COCC5=CC=CC=C5)[C@H](O)[C@@H](OC(=O)C)O4  
Nc1nc2nc3c(ncn2c1SC(=S)N3[C@H]4O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H]4O)OCC5=CC=CC=C5  
CCOC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3C(=O)SC3[C@H]4O[C@@H](COCC5=CC=CC=C5)[C@H](O)[C@@H](OC(=O)C)O4Nc1nc2c(ncn2C(=O)S1)[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@H]3O,  
CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](C(=O)OC)[C@H](O)[C@H]1N2C(=O)S[C@H]2c3nc(N)ncn3,  
Nc1nc2c(ncn2C(=O)O)[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@H]3O,  
Nc1nc2c(ncn2C(=O)S1)CNc3cccnc3,  
Nc1nc2c(ncn2C(=O)S1)CNc3ccc(Cl)nc3,  
Nc1nc2c(ncn2C(=O)S1)CC/C=C/CCl,  
Nc1nc2c(ncn2C(=O)S1)C3=CC=C(C=C3)[N+](=O)[O-]

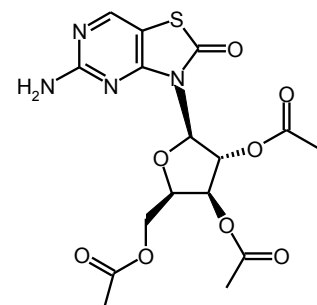
16



17



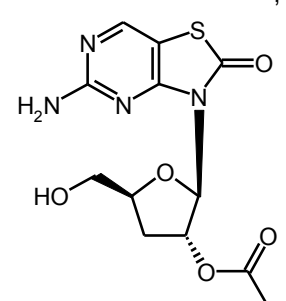
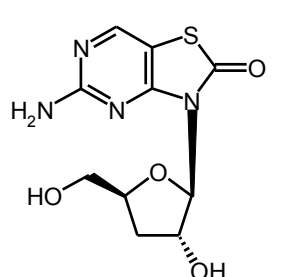
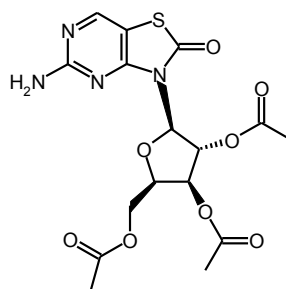
або



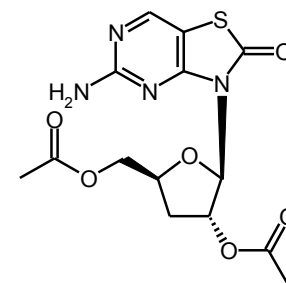
7. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат за п. 6, вибрана з

91697

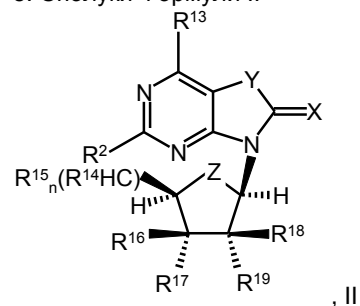
18



або



8. Сполуки Формули II



де

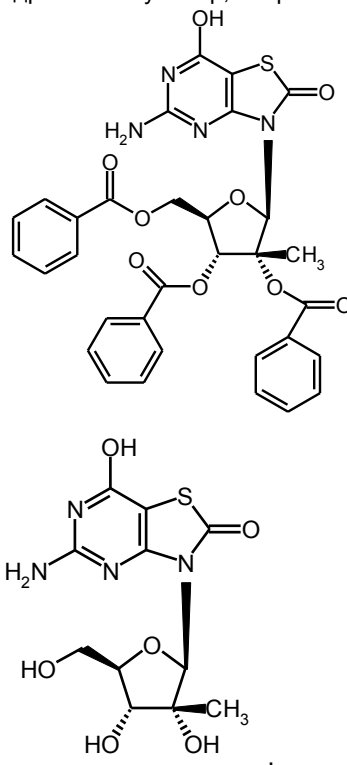
X являє собою O або S,

Y являє собою O або S,

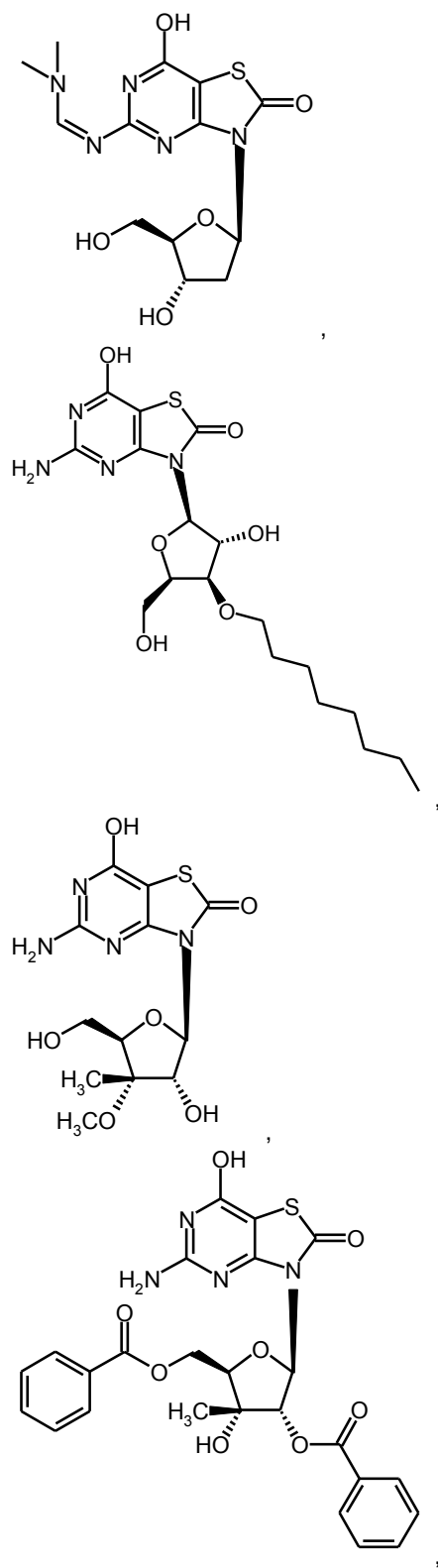
Z являє собою O або CH<sub>2</sub>,R<sup>2</sup> являє собою -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHR<sup>5</sup>, -N=CHNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,R<sup>4</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл або -O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл),R<sup>5</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,

$R^6$  та  $R^7$  являють собою незалежно - $C_1$ - $C_7$ -алкіл або разом з азотом утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце,  
 $R^{13}$  являє собою OH або SH,  
 $R^{14}$  являє собою H, -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>-O-C(O) $C_{1-18}$ -алкіл,  
 $R^{15}$  являє собою OH, алкеніл, -OC(O) $C_{1-18}$ -алкіл, -OC(O)арил або -OC(O)гетероцикліл,  
 $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{19}$  являють собою незалежно H, галоген, N<sub>3</sub>, алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>20</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O) $C_{1-18}$ -алкіл, -OC(O)арил, -OS(O)<sub>2</sub>арил, або  $R^{16}$  та  $R^{17}$  разом утворюють метиліден, або  $R^{17}$  та  $R^{19}$  об'єднуються разом, утворюючи діоксольне кільце,  
 $R^{20}$  являє собою H або алкіл,  
 $m$  дорівнює 0 або 1,  
 $n$  дорівнює 1 або 2,  
при цьому, якщо  $R^2$  являє собою NH<sub>2</sub>, тоді повинно бути присутнім одне з наступного:  
Z являє собою CH<sub>2</sub>;  
або  $n$  дорівнює 2, або  $m$  дорівнює 1;  
принаймні один з  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{19}$  являє собою галоген, N<sub>3</sub>, алкіл або -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>20</sup>, де  $m$  дорівнює 1, та де, якщо  $R^{17}$  являє собою N<sub>3</sub>, тоді  $R^{18}$  та  $R^{19}$  не є H, та де, якщо  $R^{17}$  являє собою OH, а  $R^{16}$  та  $R^{19}$  являють собою H, тоді  $R^{18}$  не є F; або  
 $R^{16}$  та  $R^{17}$  разом утворюють метиліден,  
де вищевказані алкільні, арильні, циклоалкільні або гетероциклільні складові необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з алкіламіну, аміно, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу,  $C_1$ - $C_6$ -гідроксіалкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіну,  $C_1$ - $C_6$ -діалкіламіну,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілу або  $C_2$ - $C_6$ -алкінілу, де кожний з них може бути розірваний одним або більше гетероатомами, карбоксилу, ціано, галогену, гідрокси, меркапто, нітро, тіоалкілу, -N=N-NH<sub>2</sub>, -C(O)<sub>2</sub>-( $C_1$ - $C_6$ -алкілу), -C(O)<sub>2</sub>-(арилу), -C(O)<sub>2</sub>-(циклоалкілу), -C(O)<sub>2</sub>-(гетероциклілу), -O-( $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу), -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)арилу, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)циклоалкілу, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)гетероциклілу, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)аміно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)алкіламіно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)діалкіламіно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-C(O)-аміно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-C(O)-алкіламіно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-аміно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-алкіламіно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-діалкіламіно, -O-( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-C(O)-діалкіламіно, -O-арилу, -O-гетероциклілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу), -NHC(O)-(арилу), -NHC(O)-(циклоалкілу), -NHC(O)-(гетероциклілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)арилу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)циклоалкілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)гетероциклілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)алкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)діалкіламіно, алкіл)C(O)аміно, алкіл)C(O)алкіламіно,

алкіл)C(O)діалкіламіну, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-аміно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-алкіламіно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-C(O)-діалкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S-(гетероциклілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(арилу), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-аміно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-алкіламіно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-діалкіламіно, -NHS(O)<sub>2</sub>-(циклоалкілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(гетероциклілу), -NHS(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHS(O)(арилу), -NHS(O)(циклоалкілу), -NHS(O)(гетероциклілу), -NHS(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), -NHS(арилу), -NHS(циклоалкілу) та -NH-S-(гетероциклілу), де кожний з вищевказаних замісників може бути далі необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з аміно,  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіну,  $C_1$ - $C_6$ -діалкіламіну,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкенілу,  $C_1$ - $C_6$ -гідроксилу та  $C_1$ - $C_6$ -гідроксіалкілу, кожний необов'язково заміщений ціано, галогеном та нітро, або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або таутомери.  
9. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або таутомер за п. 8, де  $R^2$  являє собою NH<sub>2</sub>.  
10. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або таутомер за п. 9, де  $R^{13}$  являє собою OH.  
11. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або таутомер за п. 10, де X являє собою O, а Y являє собою S.  
12. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або таутомер, вибрана з

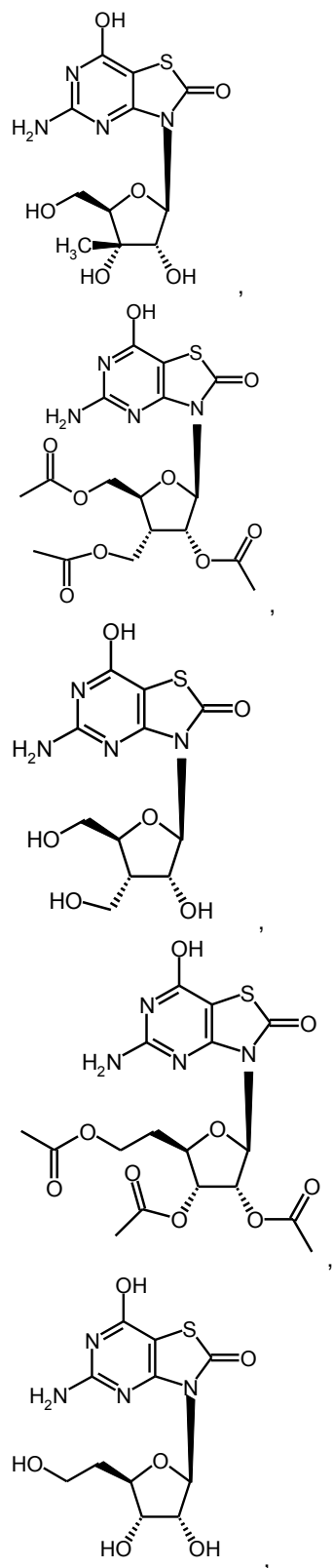


21

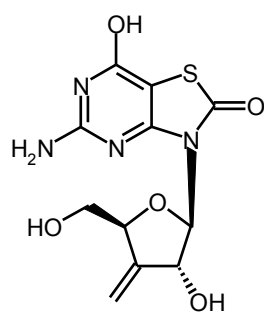
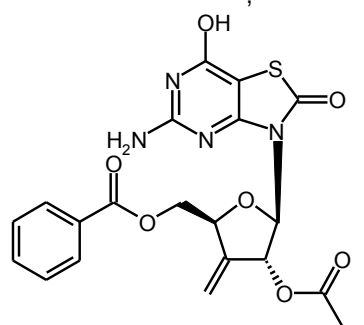
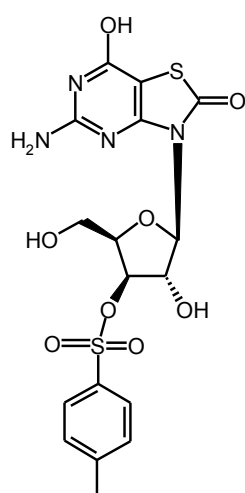
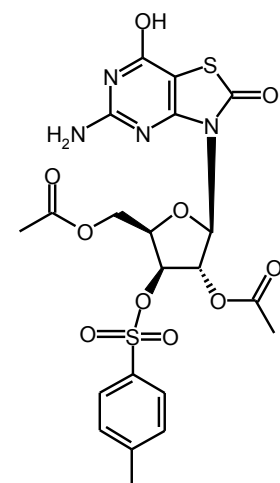


91697

22

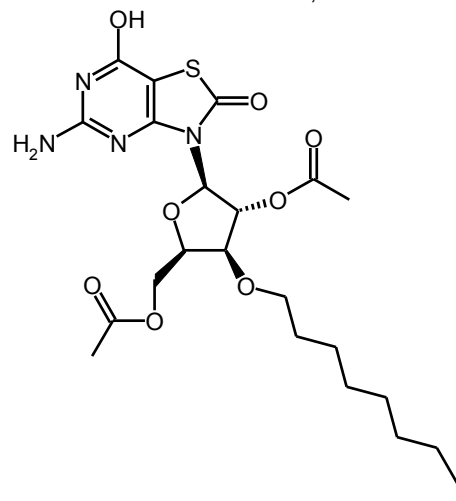
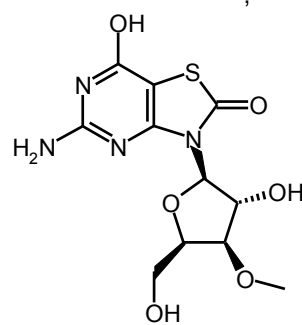
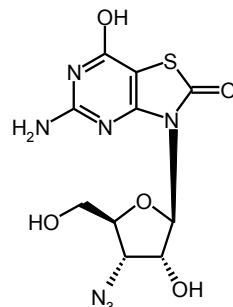
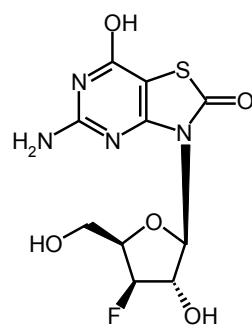
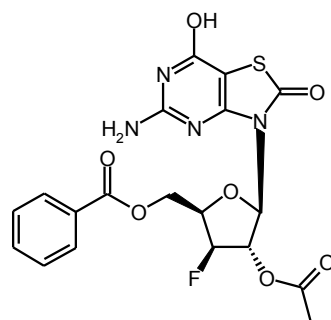


23

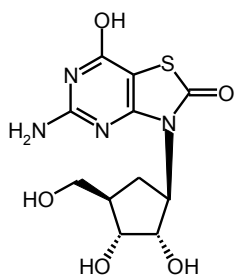
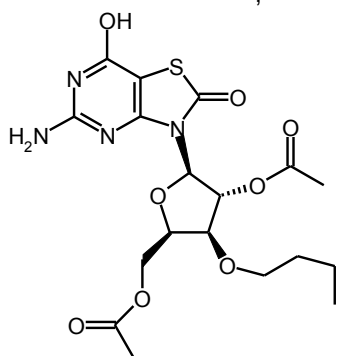
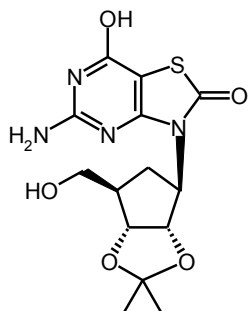
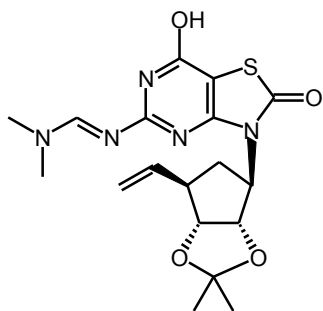
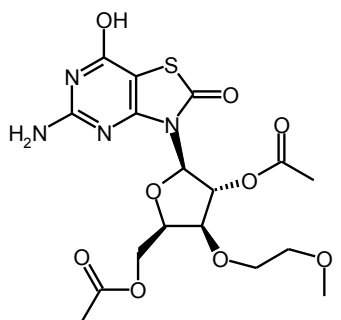


91697

24

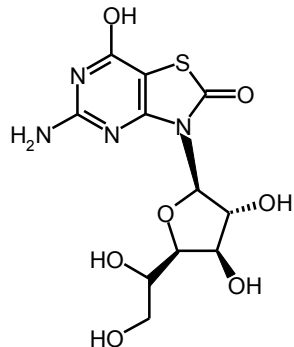
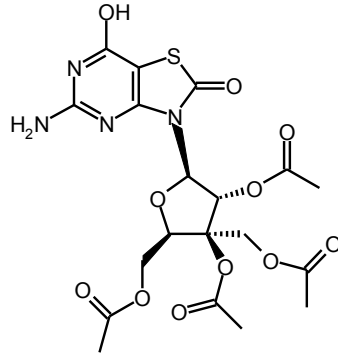
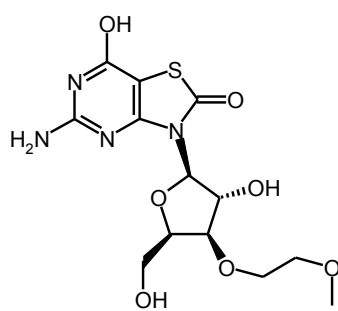
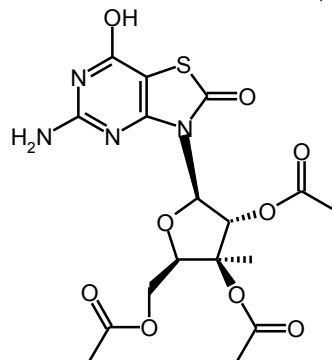
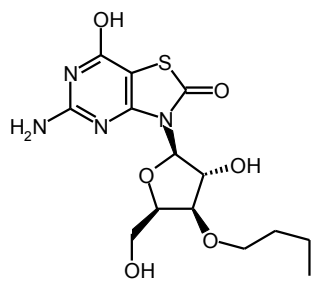


25

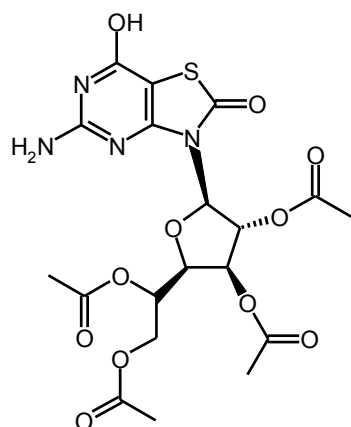


91697

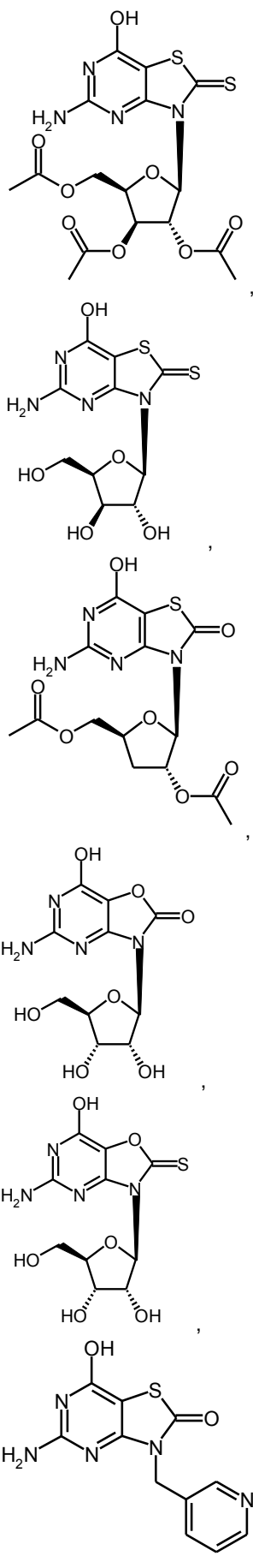
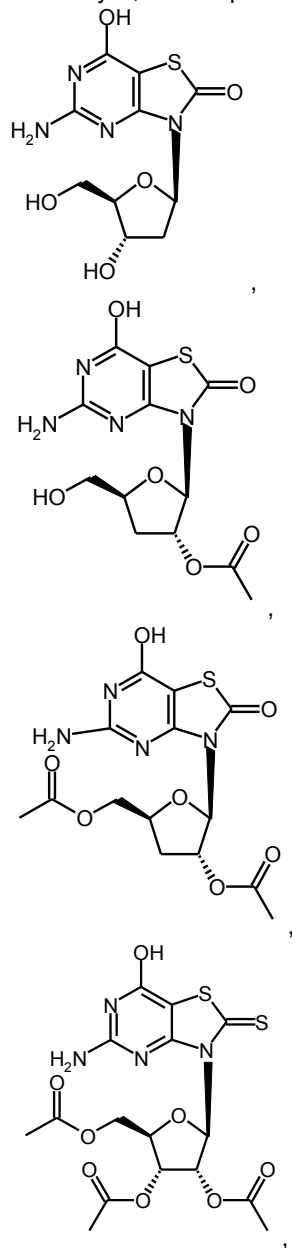
26



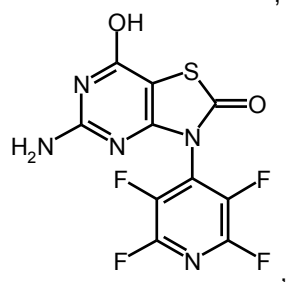
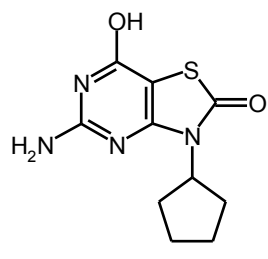
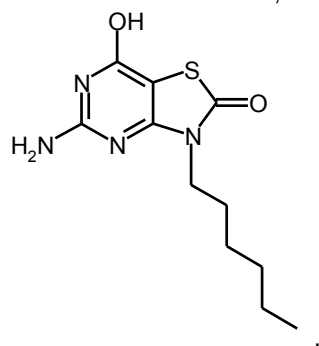
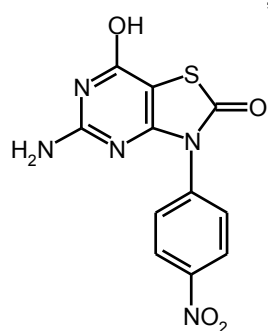
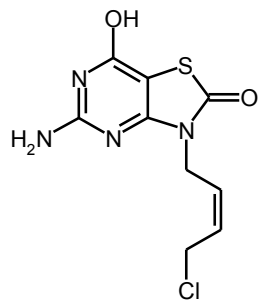
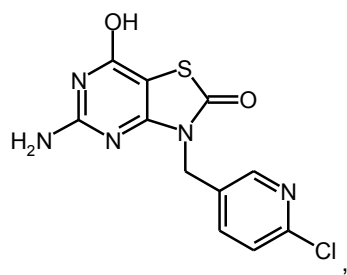
a6o



13. Сполука, яка вибрана з

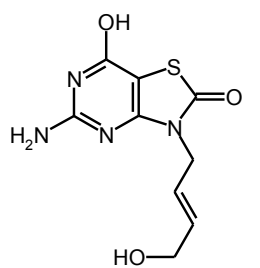
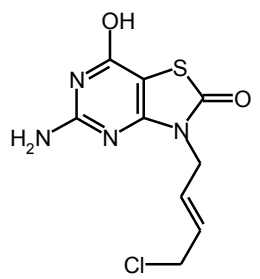


29

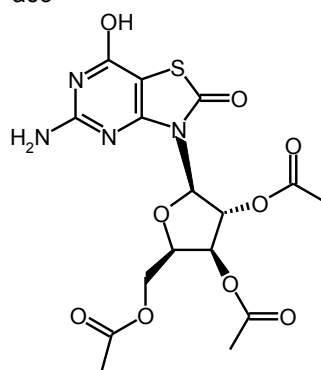


91697

30

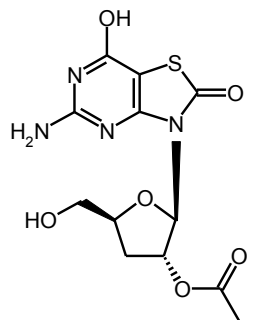
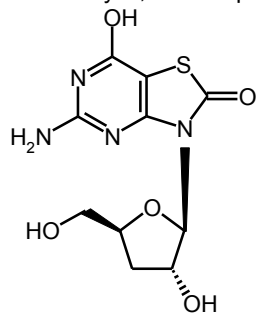


або



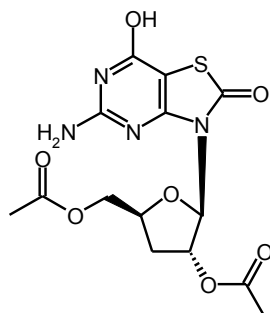
або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або таутомер.

14. Сполука, яка вибрана з



або

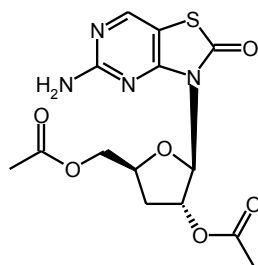
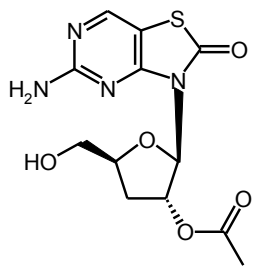
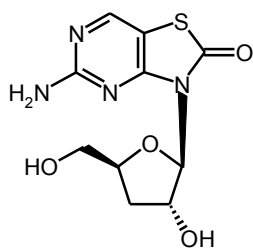
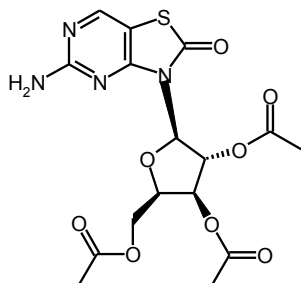
31



або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або таутомер.

15. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку відповідно до п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де сполука вибрана з



або її фармацевтично прийнятних солей або сольватів.

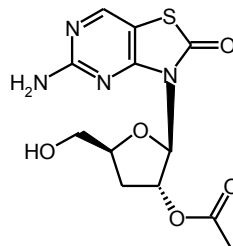
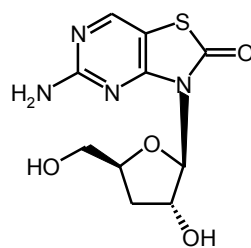
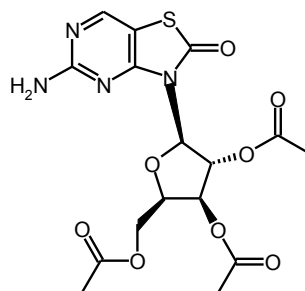
17. Спосіб модулювання імунної активності цитокінів у пацієнта, який включає: введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості

91697

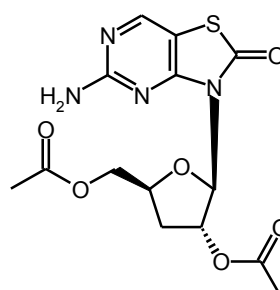
32

кості сполуки відповідно до п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

18. Спосіб за п. 17, де сполука вибрана з

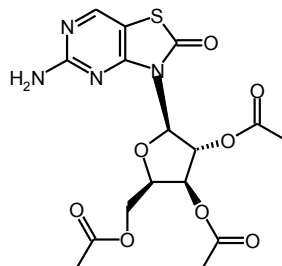


або

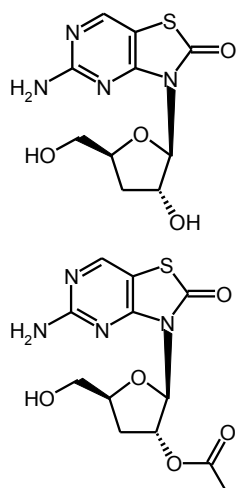


19. Спосіб лікування інфекції вірусу гепатиту С у пацієнта, який включає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки відповідно до п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

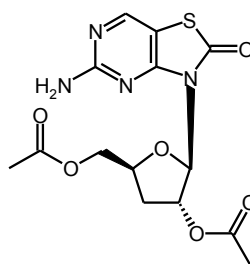
20. Спосіб за п. 19, де сполука вибрана з







або



## Галузь техніки

Винахід спрямовано на сполуки 3,5-дизаміщеного та 3,5,7-тризаміщеного-3Н-оксазоло та 3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону та їх проліки, що мають імуномодуляторну активність. Винахід також спрямовано на терапевтичне або профілактичне застосування таких сполук та фармацевтичних композицій, що містять їх, та на способи лікування захворювань та розладів, описаних у цьому описі, шляхом введення ефективної кількості таких сполук та проліків.

## Попередній рівень техніки

Протягом останніх декількох десятиліть суттєві зусилля докладалися щодо визначення можливих способів терапевтичного застосування аналогів гуаніну та їх нуклеозидів. У наш час вже можна придбати ряд нуклеозидних аналогів, які продаються як антивірусні ліки, які включають інгібітори ревертази ВІЛ, такі як AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC та abacavir, що є нуклеозидним аналогом гуанозину. Не обмежуючись якоюсь певною теорією, нуклеозидні аналоги можуть демонструвати переваги, безпосередньо інгібуючи патоген або пухлину, стимулюючи імунні функції хазяїна або застосовуючи деяку комбінацію цих або інших механізмів.

Одним з досліджених аналогів гуанозину, який продемонстрував імуномодуляторну активність, є 5-аміно-3-(β-D-рибофуранозилтіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7(3Н,6Н) діон (7-тіа-8-оксогуанозин). Наприклад, певні піримідо[4,5-*d*]піримідинові нуклеозиди описано у Патенті США № 5041542, автори Robins та інші, як сполуки, що є ефективними у лікуванні проти L1210 у мишей BDF1. Крім того, 3-β-D-рибофуранозилтіазоло[4,5-*d*]піримідини, що демонструють суттєву імунну активність, включаючи проліферацію клітин селезінки мишей та активність *in vivo* проти вірусу Semliki Forest, описано у Патентах США № 5041426 та № 4880784, автори Robins та інші. В ряді публікацій також описано неглікозильні похідні тіазоло[4,5-*d*]піримідинової складової. Дивись, наприклад, Патенти США № 5994321 та № 5446045; Revankar

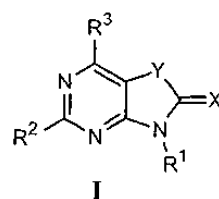
et al., J. Het. Chem., 30, 1341-49 (1993); Lewis et al., J. Het. Chem., 32, 547-56 (1995).

## Суть винаходу

Цей винахід описує нові сполуки 3,5-дизаміщеного та 3,5,7-тризаміщеного-3Н-оксазоло та 3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону, їх фармацевтично активні проліки, фармацевтично активні метаболіти, фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично прийнятні сольвати, які є корисними як імуномодулятори.

В іншому варіанті здійснення цей винахід охоплює спосіб лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту С у пацієнта, якому це необхідно, який включає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки 3,5-дизаміщеного та 3,5,7-тризаміщеного-3Н-оксазоло та 3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону або її проліків.

У загальному аспекті, винахід стосується проліків, які є сполуками 3,5-дизаміщеного та 3,5,7-тризаміщеного-3Н-оксазоло та 3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону за Формулою I



де

X являє собою O або S,

Y являє собою O або S,

R<sup>1</sup> являє собою H, алкіл, арил, циклоалкіл або гетероциклі,

R<sup>2</sup> являє собою NH<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHR<sup>5</sup>, -N=CHNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>3</sup> являє собою H, Cl, Br або OR<sup>8</sup>,

R<sup>4</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл або -O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл),

R<sup>5</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,

$R^6$  та  $R^7$  являють собою незалежно -  $C_1$ - $C_7$ -алкіл або разом з азотом утворюють 5 або 6-членне гетероциклічне кільце,

$R^8$  являє собою  $-CHR^9R^{10}$ ,

$R^9$  являє собою  $H$ , -  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $OR^5$ ,

$R^{10}$  являє собою -  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $OR^5$ ,

$R^{11}$  та  $R^{12}$  являють собою незалежно  $H$ , - $C_1$ - $C_7$ -алкіл або  $-C(O)R^4$ ,

при цьому коли  $X$  являє собою  $O$ ,  $Y$  являє собою  $S$ , а  $R^3$  являє собою  $H$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $OR^8$ , тоді  $R^1$  не є  $H$  або  $\beta$ -D-рибозою або її естерами,

де вищезгадані алкільні, арильні, циклоалкільні або гетероциклільні складові необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з

водню,  
алканолу,  
алкіламіну,  
аміно,  
арилу, циклоалкілу, гетероциклілу,  
азидо,

$C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкілу,  $C_1$ - $C_6$  гідроксіалкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкіламіну,  $C_1$ - $C_6$  діалкіламіну,  $C_2$ - $C_6$  алкенілу або  $C_2$ - $C_6$  алкіпілу,

де кожний з них може бути розірваний одним або більше гетероатомами,

карбоксилу,  
ціано,  
галогену,  
гідроксиду,  
меркапто,  
нітро,  
тіоалкілу,  
 $-N=N-NH_2$ ,

$-C(O)_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-C(O)_2$ -(арилу),  $-C(O)_2$ -(циклоалкілу),  $-C(O)_2$ -(гетероциклілу),  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  галогеналкілу),  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)арилу,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)циклоалкілу,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)гетероциклілу,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)аміно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)алкіламіно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)діалкіламіно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $C(O)$ -аміно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $C(O)$ -алкіламіно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S(O)_2$ -аміно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S(O)_2$ -алкіламіно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S(O)_2$ -діалкіламіно,  $-O$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $C(O)$ -діалкіламіно,  $-O$ -арилу,  $-O$ -гетероциклілу,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-NHC(O)$ -

( $C_1$ - $C_6$  алкенілу),  $-NHC(O)$ -(арилу),  $-NHC(O)$ -(циклоалкілу),  $-NHC(O)$ -(гетероциклілу),  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)арилу,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)циклоалкілу,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)гетероциклілу,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)аміно,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)алкіламіну,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)діалкіламіну,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл) $C(O)$ аміно,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл) $C(O)$ алкіламіну,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл) $C(O)$ діалкіламіну,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл) $N(H)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл) $C(O)_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-NH$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $C(O)$ -аміно,  $-NH$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $C(O)$ -алкіламіно,  $-NH$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $C(O)$ -діалкіламіно,  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл) $S(O)_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-NHC(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S$ -(гетероциклілу),  $-NHS(O)_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-NHS(O)_2$ -(арилу),  $-NH$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S(O)_2$ -аміно,  $-NH$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S(O)_2$ -алкіламіно,  $-NH$ -( $C_1$ - $C_6$  алкіл)- $S(O)_2$ -діалкіламіно,  $-NHS(O)_2$ -(циклоалкілу),  $-NHS(O)_2$ -(гетероциклілу),  $-NHS(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-NHS(O)$ -(арилу),  $-NHS(O)$ -(циклоалкілу),  $-NHS(O)$ -(гетероциклілу),  $-NHS$ -( $C_1$ - $C_6$  алкілу),  $-NHS$ -(арилу),  $-NHS$ -(циклоалкілу) та  $-NH-S$ -(гетероциклілу),

де кожний з вищевказаних замісників може бути далі необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з

аміно,

$C_1$ - $C_6$  алкіламіну,  $C_1$ - $C_6$  діалкіламіну,

$C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкенілу,  $C_1$ - $C_6$  гідроксиду та  $C_1$ - $C_6$  гідроксіалкілу, кожний необов'язково заміщений

ціано,

галогеном та

нітро,

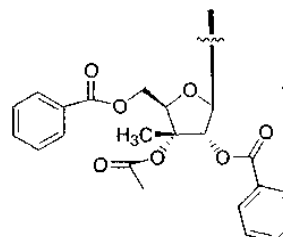
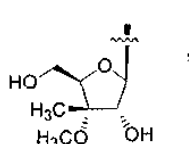
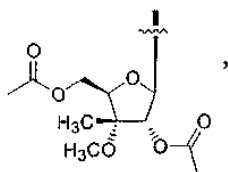
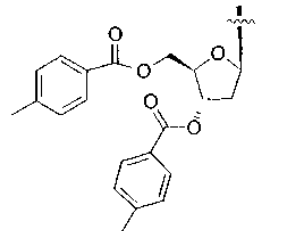
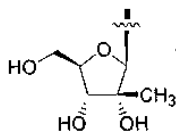
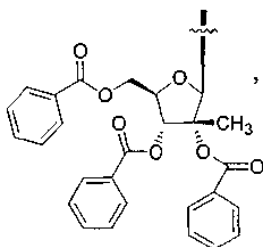
або їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами або стереоізомерами.

В одному варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою I, де  $R^2$  являє собою  $NH_2$ .

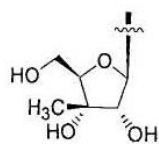
В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою I, де  $R^3$  являє собою  $H$ .

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою I, де  $X$  являє собою  $O$  та  $Y$  являє собою  $S$ .

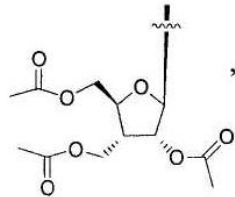
В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою I, де  $R^1$  вибраний з



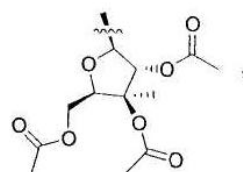
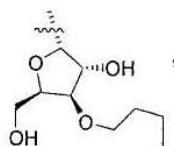
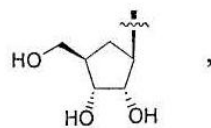
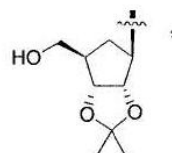
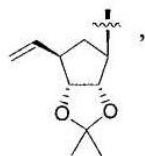
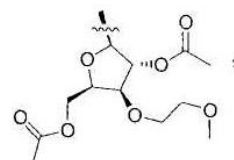
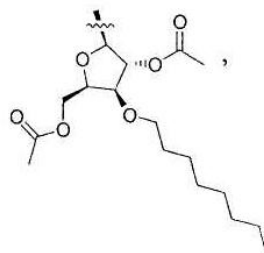
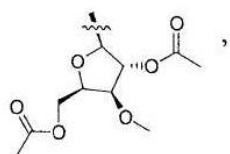
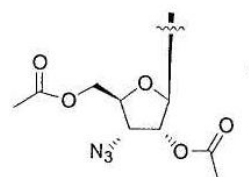
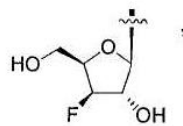
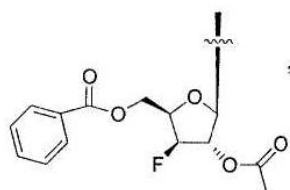
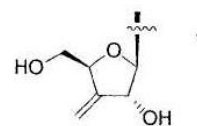
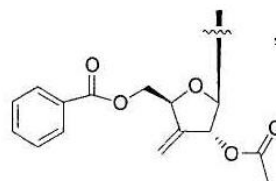
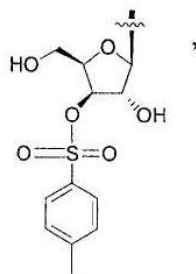
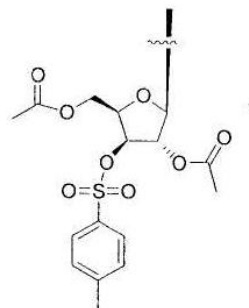
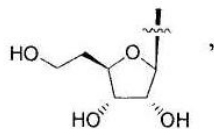
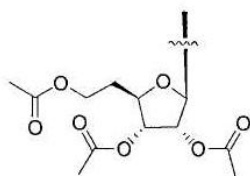
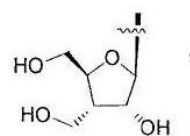
37



91697



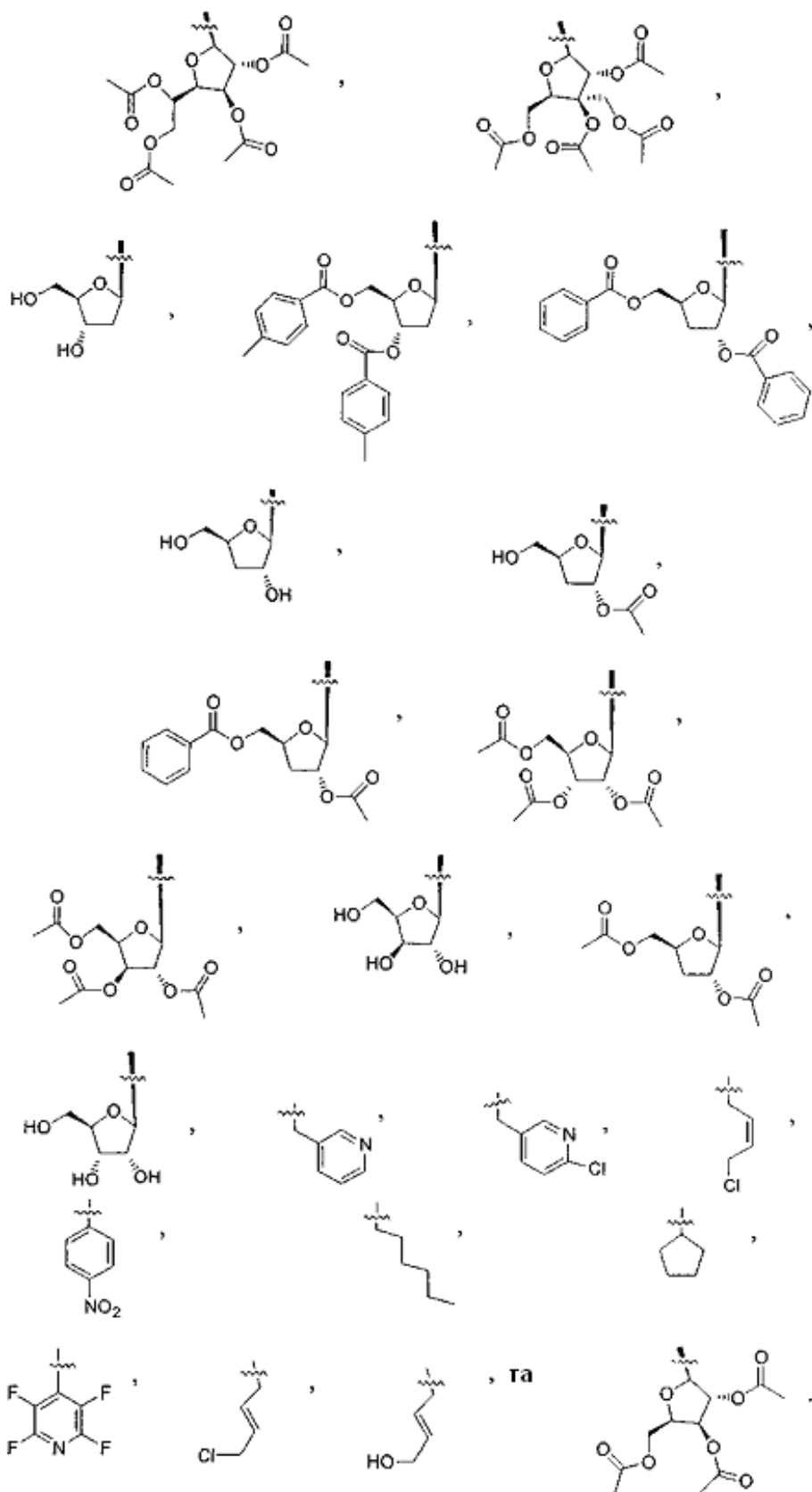
38



39

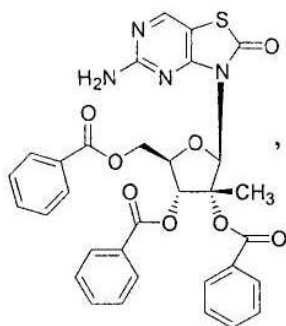
**91697**

40

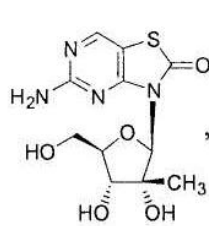


В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою I, які вибрані

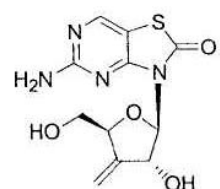
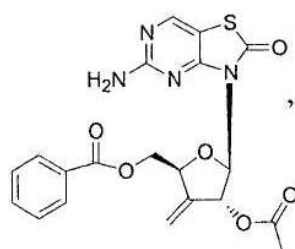
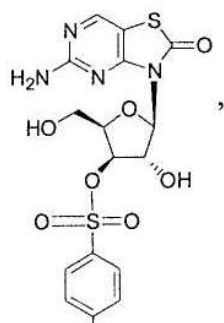
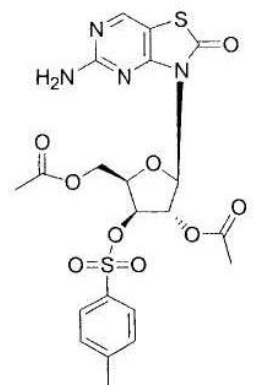
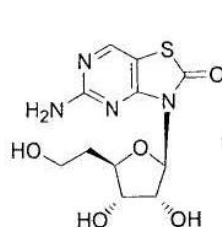
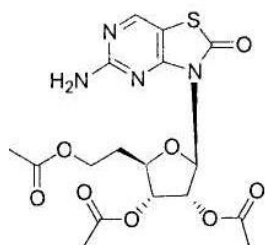
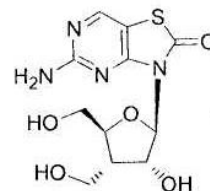
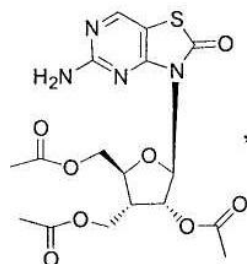
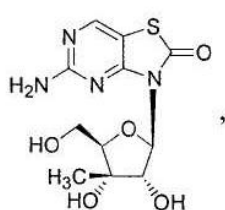
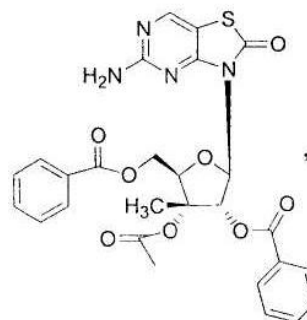
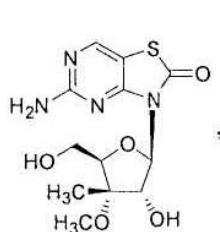
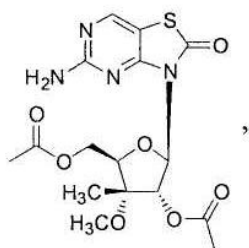
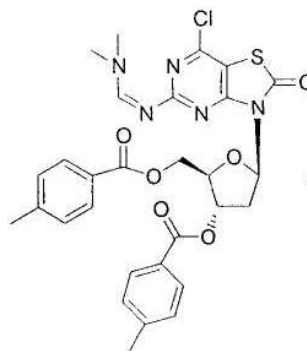
41



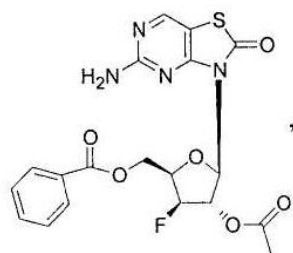
91697



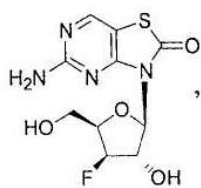
42



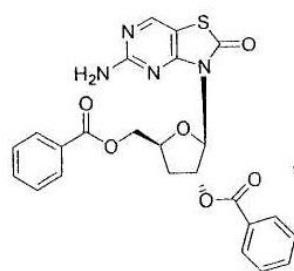
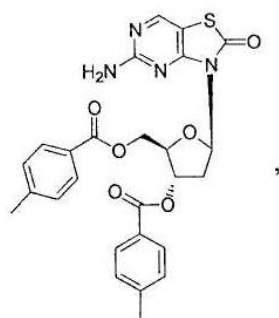
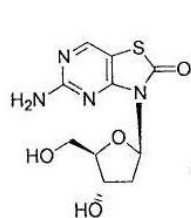
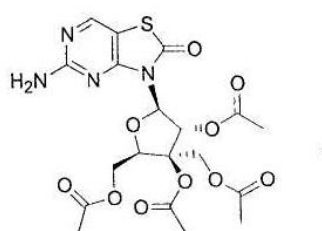
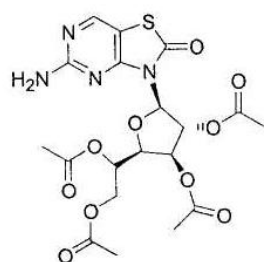
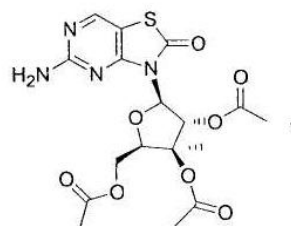
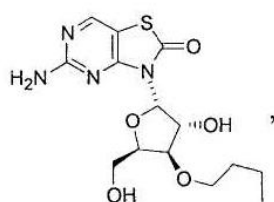
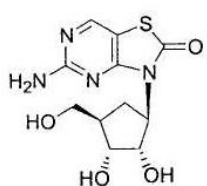
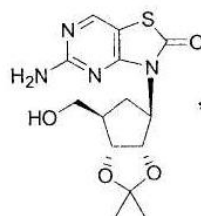
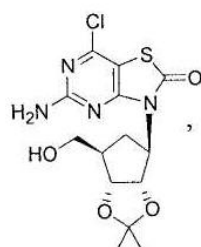
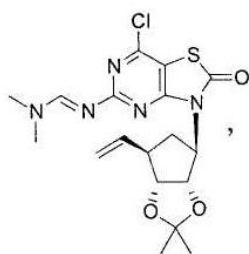
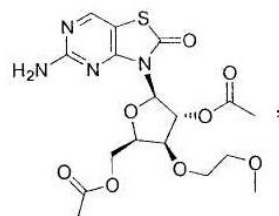
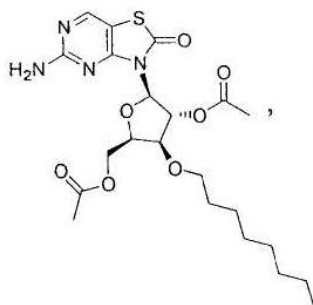
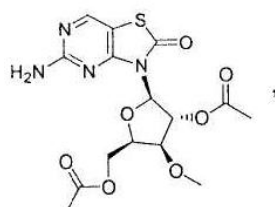
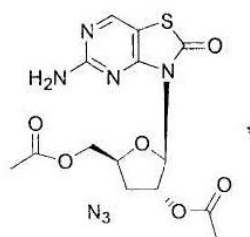
43



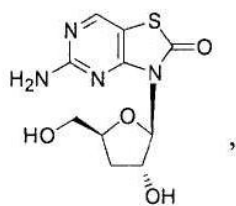
91697



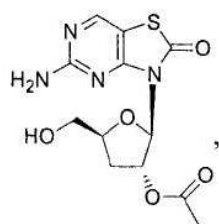
44



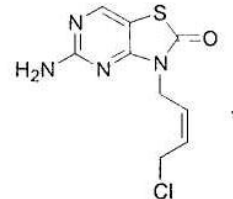
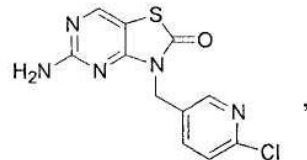
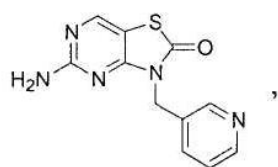
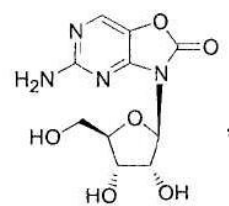
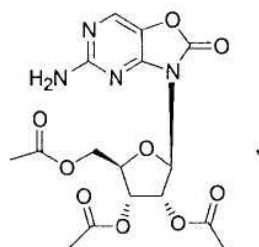
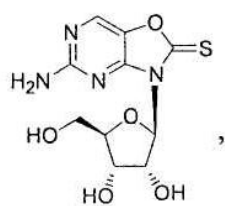
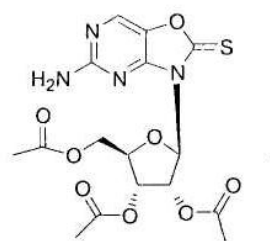
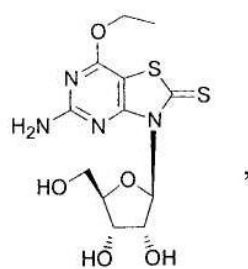
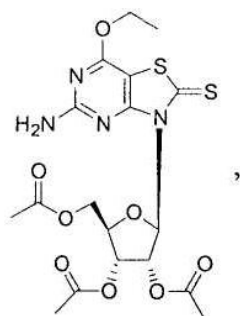
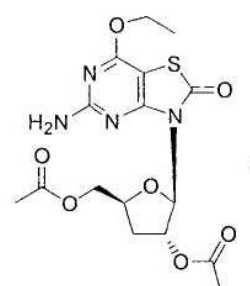
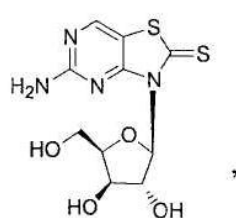
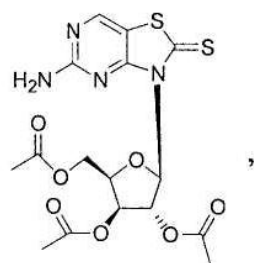
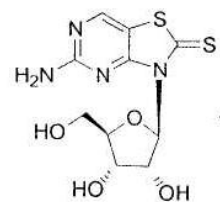
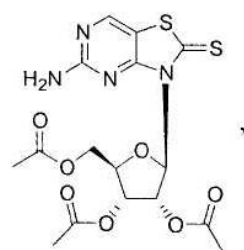
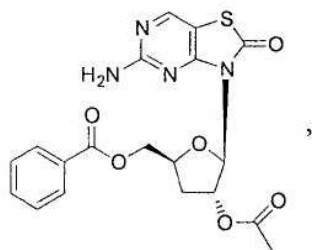
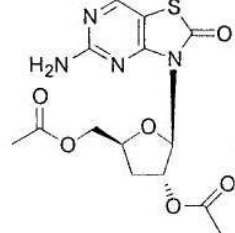
45

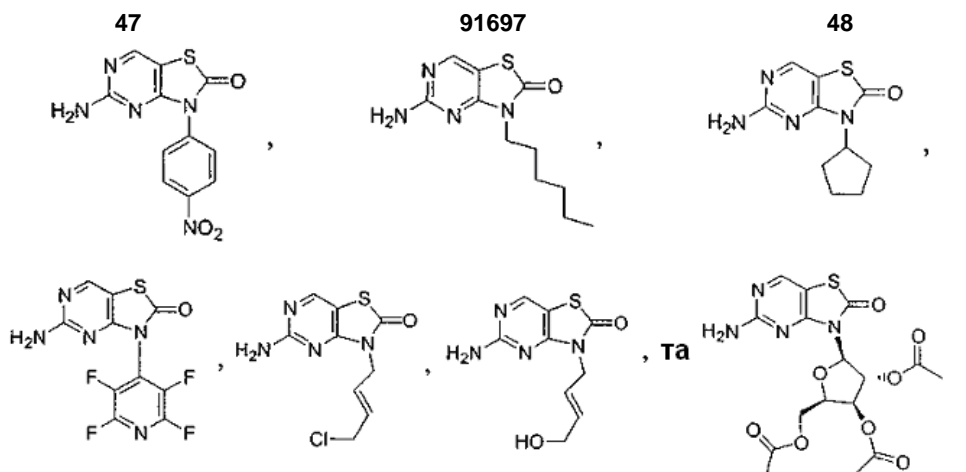


91697

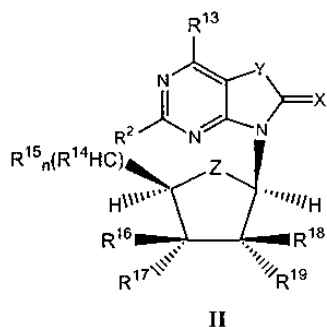


46





В іншому загальному аспекті винахід стосується сполук 3,5-дизаміщеного та 3,5,7-тризаміщеного-3H-оксазолу та 3H-тіазолу[4,5-d]піримідин-2-ону за Формулою II



де  
 X являє собою O або S,  
 Y являє собою O або S,  
 Z являє собою O або CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>2</sup> являє собою -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHR<sup>5</sup>, -N=CHNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 R<sup>4</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл або -O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл),  
 R<sup>5</sup> являє собою -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,  
 R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> являють собою незалежно -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл або разом з азотом утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце,  
 R<sup>13</sup> являє собою OH або SH,  
 R<sup>14</sup> являє собою H, -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>-O-C(O)C<sub>1-18</sub> алкіл,  
 R<sup>15</sup> являє собою OH, алкеніл, -OC(O)C<sub>1-18</sub> алкіл, -OC(O)арил або -OC(O)гетероцикліл,  
 R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> являють собою незалежно H, галоген, N<sub>3</sub>, алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)C<sub>1-18</sub> алкіл, -OC(O)арил, -OS(O)<sub>2</sub>арил, або R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> являють собою алкеніл, або R<sup>17</sup> та R<sup>19</sup> об'єднуються разом, утворюючи діоксольне кільце,  
 R<sup>20</sup> являє собою H або алкіл,  
 m дорівнює 0 або 1,  
 n дорівнює 1 або 2,  
 при цьому якщо R являє собою NH<sub>2</sub>, тоді повинно бути присутнім одне з наступного:  
 Z являє собою CH<sub>2</sub>;  
 або n дорівнює 2, або m дорівнює 1;  
 принаймні один з R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> являє собою галоген, N<sub>3</sub>, алкіл або -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>20</sup>, де m дорівнює 1, та де, якщо R<sup>17</sup> являє собою N<sub>3</sub>, тоді

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> не є H, та де, якщо R<sup>17</sup> являє собою OH, а R<sup>16</sup> та R<sup>19</sup> являють собою H, тоді R<sup>18</sup> не є F; або

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> являють собою алкеніл, де вищевказані алкільні, арильні, циклоалкільні або гетероциклільні складові необов'язково заміщені 1-4 замісниками, вибраними з водню, алканолу, алкіламіну, аміно, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, азидо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гідроксіалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> діалкіламіну, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу,

де кожний з них може бути розірваний одним або більше гетероатомами, карбоксилу, ціано, галогену, гідрокси, меркапто, нітро, тіоалкілу, -N=N-NH<sub>2</sub>, -C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -C(O)<sub>2</sub>-(арилу), -C(O)<sub>2</sub>-(циклоалкілу), -C(O)<sub>2</sub>-(гетероциклілу), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)арилу, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)циклоалкілу, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)гетероциклілу, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)аміно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)алкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)діалкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-C(O)-аміно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-C(O)-алкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-аміно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-алкіламіно, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-C(O)-діалкіламіно, -O-арилу, -O-гетероциклілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу), -NHC(O)-(арилу), -NHC(O)-(циклоалкілу), -NHC(O)-(гетероциклілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)арилу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)циклоалкілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)гетероциклілу, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)аміно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)алкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)діалкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)C(O)аміно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)C(O)алкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)C(O)діалкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ал-



кіл)-C(O)-аміно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-C(O)-алкіламіно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-C(O)-діалкіламіно, -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-3-(гетероциклілу), -NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -NHS(O)<sub>2</sub>(арилу), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-аміно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-алкіламіно, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)-S(O)<sub>2</sub>-діалкіламіно, -NHS(O)<sub>2</sub>-(циклоалкілу), -NHS(O)<sub>2</sub>-(гетероциклілу), -NHS(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -NHS(O)(арилу), -NHS(O)(циклоалкілу), -NHS(O)(гетероциклілу), -NHS(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу), -NHS(арилу), -NHS(циклоалкілу) та -NH-S-(гетероциклілу),

де кожний з вищевказаних замісників може бути далі необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з

аміно,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> діалкіламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гідро-

ксилу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гідроксіалкілу, кожний необов'язково заміщений

ціано,

галогеном та

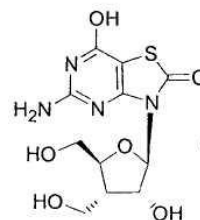
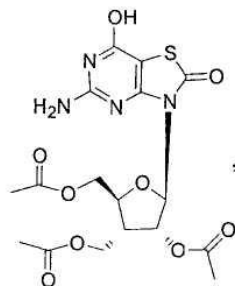
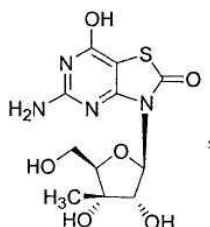
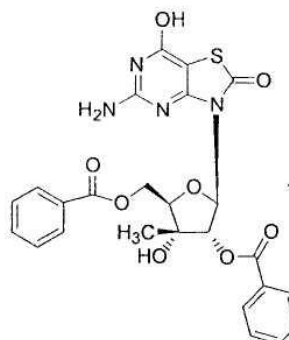
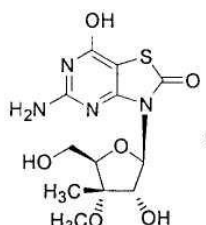
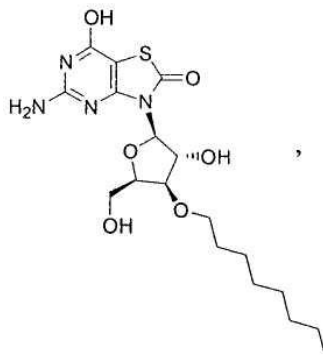
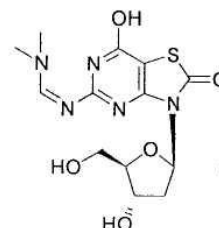
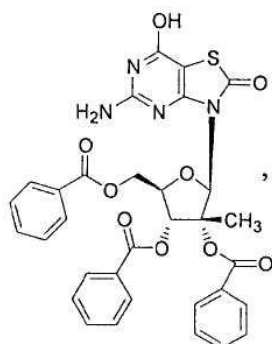
нітро,

або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або стереоізомерів. В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою II, де R<sup>2</sup> являє собою NH<sub>2</sub>.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою II, де R<sup>13</sup> являє собою OH.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою II, де X являє собою O, а Y являє собою S.

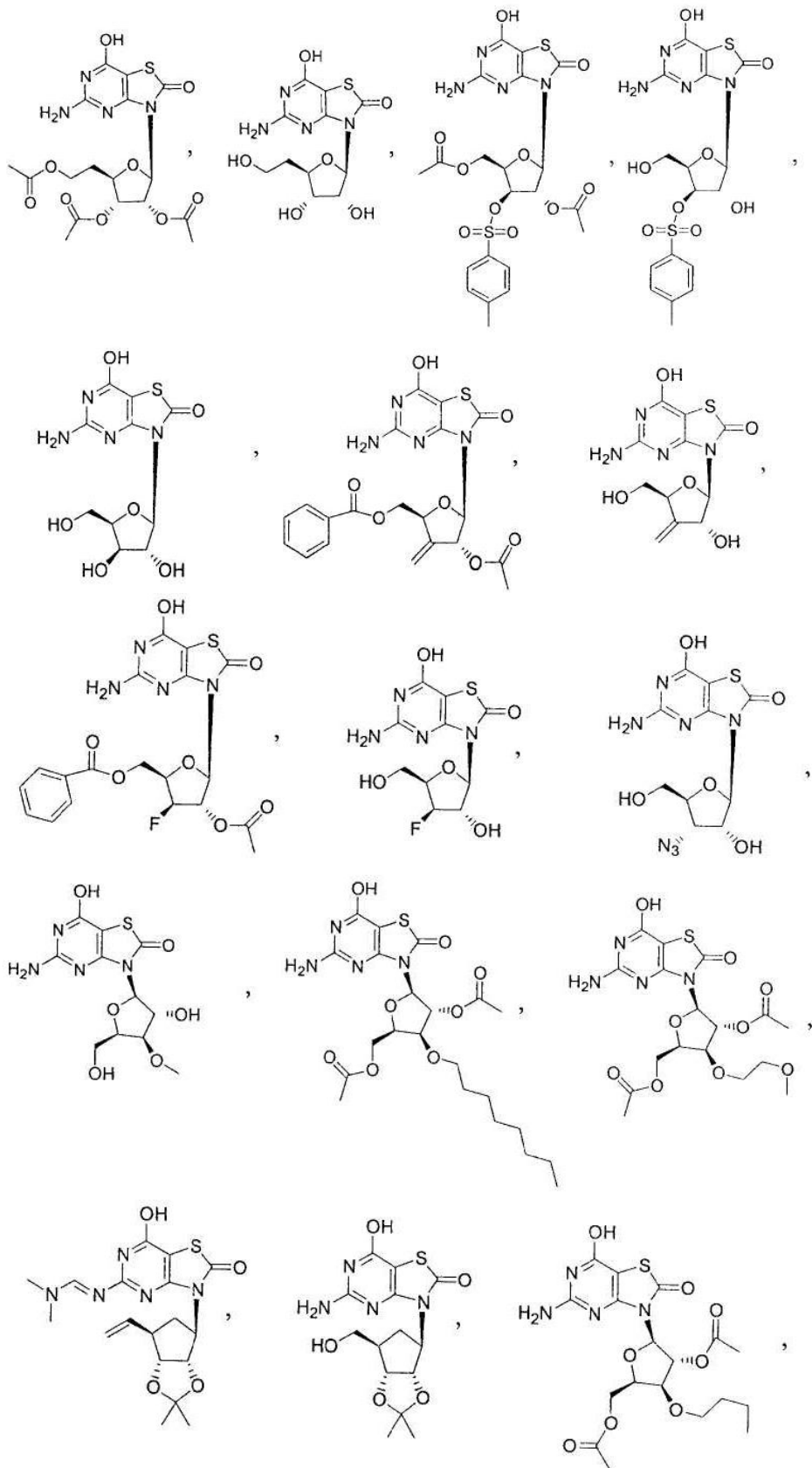
В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполук за Формулою II, вибраних з



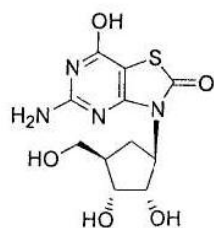
51

91697

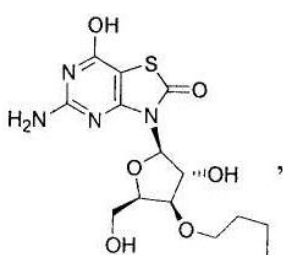
52



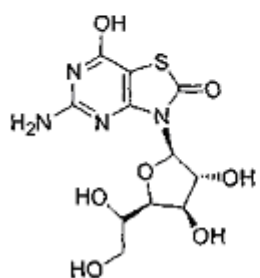
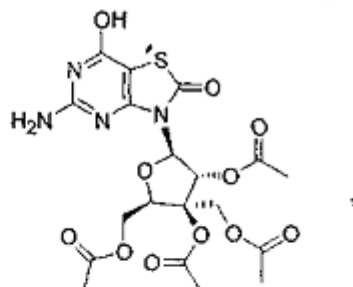
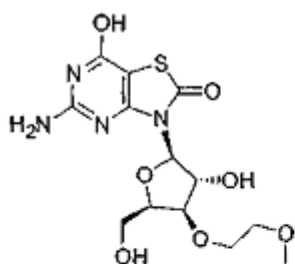
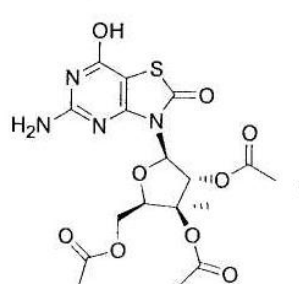
53



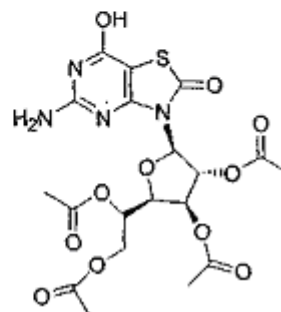
91697



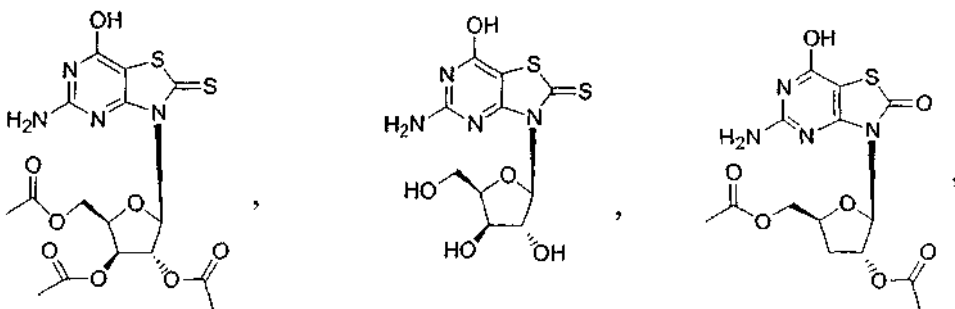
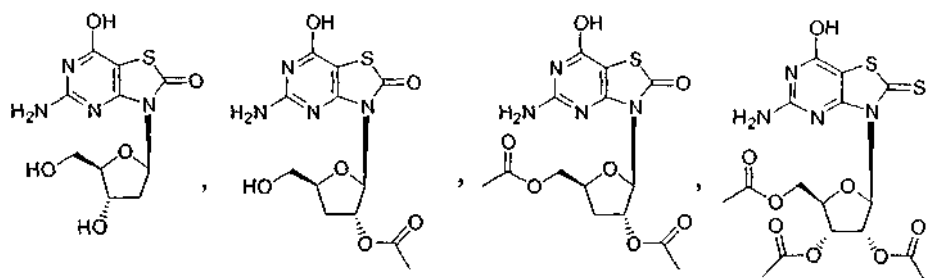
54

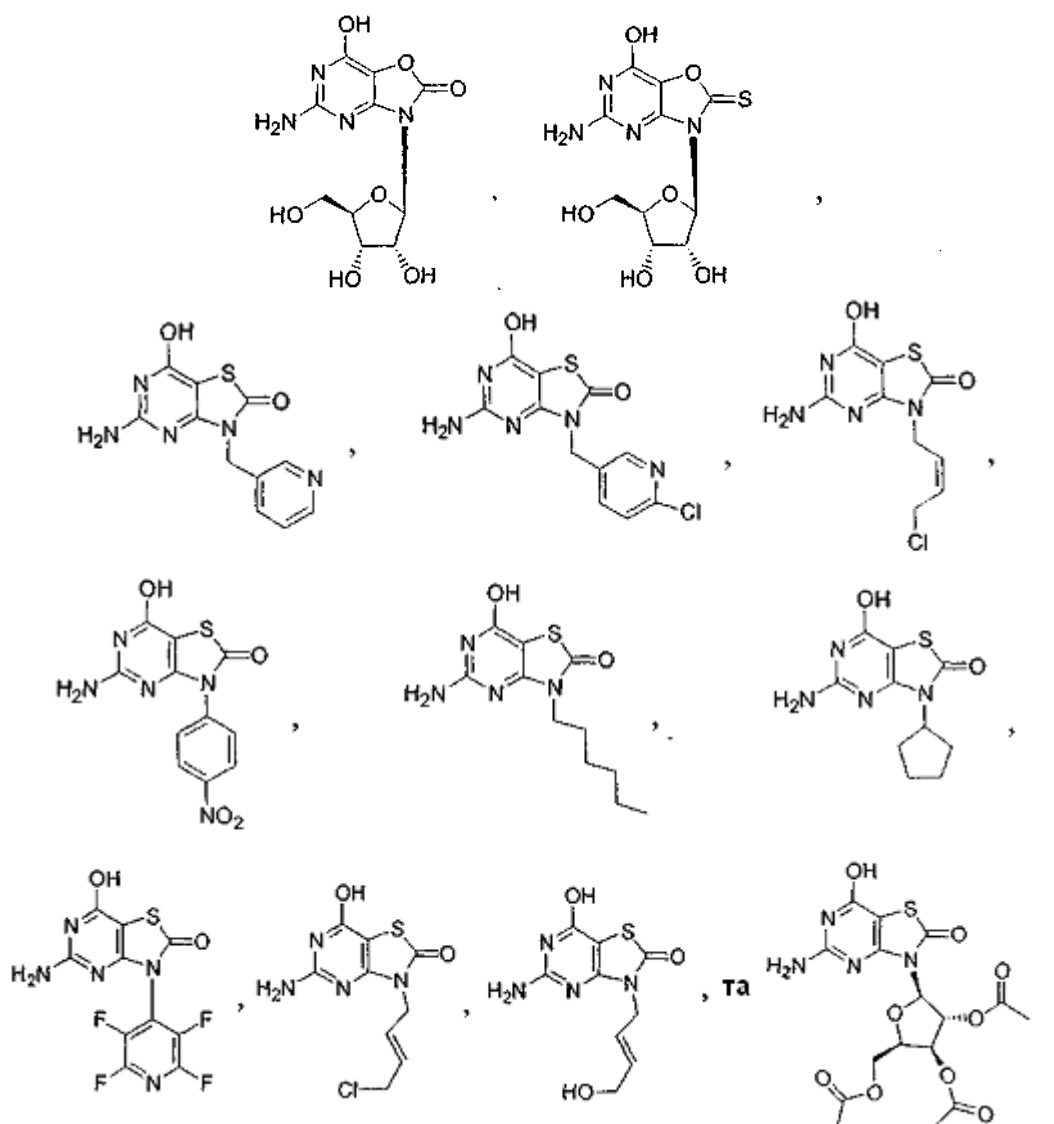


, та



В іншому загальному аспекті винахід стосується сполук 3,5-дизаміщеного та 3,5,7-тризаміщеного-3Н-оксазола та 3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону, вибраних з





Винахід також спрямовано на фармацевтично активні метаболіти, фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично прийнятні сольватні сполук або метаболітів проліків за Формулою I, сполук за Формулою II та інших сполук винаходу. Також описуються переважні способи одержання сполук винаходу.

Проліки за Формулою I, сполуки за Формулою II та інші сполуки винаходу є корисними як підсилювачі імунної системи та мають певні імунні системні властивості, такі як модуляція, мітогенність, підсилення та/або потенціація, або вони є посередниками для сполук, що мають ці властивості. Очікується, що сполуки будуть демонструвати вплив на принаймні природного кілера, макрофаги та лімфоцити імунної системи хазяїна. Завдяки цим властивостям вони є корисними як противірусні та протипухлинні агенти або як посередники для противірусних та протипухлинних агентів. Їх можна застосовувати для лікування ураженого хазяїна, коли вони служать як активний початок придатних фармацевтичних композицій.

В одному аспекті винаходу проліки за Формулою I, сполуки за Формулою II та інші сполуки винаходу застосовуються для лікування повного ряду вірусних хвороб у ссавців, включаючи людину, шляхом введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполук. Вірусні хвороби, які, як передбачається, можна лікувати сполуками цього винаходу, включають гострі та хронічні інфекції, спричинені як РНК-, так і ДНК-вірусами. Не обмежуючи в жодному разі ряд вірусних інфекцій, які можна лікувати, проліки за Формулою I, сполуки за Формулою II та інші сполуки винаходу є особливо корисними у лікуванні інфекцій, спричинених аденовірусом, цитомегаловірусом, вірусом гепатиту А (HAV), вірусом гепатиту В (HBV), флавівірусами, включаючи вірус жовтої гарячки та вірус гепатиту С (HCV), вірусом простого герпесу типу 1 та 2, оперізувальним герпесом, вірусом герпесу 6 людини, вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), вірусом папіломи людини (HPV), вірусом грипу А, вірусом грипу В, кіром, вірусом парагрипу, поліовірусом, поксвірусом (включаючи вірус віспи людини та вірус віспи мавпи), ринові-

русом, респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), численними родинами вірусів, які спричиняють геморагічні гарячки, включаючи Аренавіруси (LCM, вірус Junin, вірус Machupo, вірус Guanarito та вірус гарячки Lassa), віруси Bunya (вірус Hanta та вірус Рифт-Валлі) та Філовіруси (Ебола та Марбург), рядом вірусних енцефалітів, включаючи вірус енцефаліту Західного Нілу, вірус ЛаКросс, вірус каліфорнійського енцефаліту, вірус енцефаліту венесуельського сапу, вірус енцефаліту східного сапу, вірус енцефаліту західного сапу, вірус японського енцефаліту, вірус Kysanur Forest та віруси кліщового енцефаліту, такі як вірус конго-кримської геморагічної гарячки.

В іншому аспекті винаходу проліки за Формулою I, сполуки за Формулою II та інші сполуки винаходу застосовуються для лікування бактеріальних, грибкових та протозойних інфекцій у ссавців шляхом введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполук. Передбачається, що сполуками цього винаходу можна лікувати повний ряд патогенних мікроорганізмів, включаючи без обмежень ті організми, які є стійкими до антибіотиків. Спроможність сполук активувати численні компоненти імунної системи мінає механізми резистентності, які, як звичайно визначається, зменшують сприйнятливість до антибіотиків, та через це лікування інфекцій проліками за Формулою I, сполуками за Формулою II та іншими сполуками у ссавців, спричинених такими резистентними мікроорганізмами, є особливо корисними у цьому винаході.

В іншому аспекті винаходу проліки за Формулою I, сполуки за Формулою II та інші сполуки винаходу застосовуються для лікування пухлин у ссавців шляхом введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполук. Як передбачається, пухлини та ракові хвороби, які можна лікувати, включають ракові хвороби, спричинені вірусом, та ефект може включати інгібування трансформації інфікованих вірусом клітин у неопластичний стан, інгібування розповсюдження вірусів від трансформованих клітин до інших здорових клітин та/або припинення росту трансформованих вірусом клітин. Очікується, що сполуки винаходу будуть корисними проти широкого спектру пухлин, включаючи, проте не обмежуючись ними, карциноми, саркоми та лейкози. Такий клас включає рак грудей, рак товстої кишки, рак сечового міхура, рак легенів, рак простати, рак шлунку та рак підшлункової залози та лімфобластичний та мієлоїдний лейкоз.

В іншому аспекті винаходу спосіб лікування ссавця включає введення терапевтично та/або профілактично ефективної кількості фармацевтичного засобу, що містить сполуку винаходу. У цьому аспекті ефект може мати відношення до модуляції певної частини імунної системи ссавця, особливо до модуляції активності цитокінів Th1 та Th2, включаючи, проте не обмежуючись лише родиною інтерлейкінів, наприклад, від IL-1 до IL-12, та інших цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , та інтерферонів, включаючи інтерферон-альфа, інтерферон-бета та інтерферон-гама, та їх подальших ефекторів. Там, де виникає модуляція цитокінів 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, при якій один вплив на рівні Th1/Th2 (такий як загальна супресія) виникає при високій концентрації, у той час як інший вплив (такий як стимуляція Th1 або Th2 та супресія іншого) виникає при низькій концентрації.

В іншому аспекті винаходу фармацевтичні композиції, що містять проліки за Формулою I, сполуку за Формулою II або інші сполуки винаходу, вводяться у терапевтично ефективній дозі ссавцю, який отримує протиінфекційні ліки, які не включено у сполуки винаходу. В переважному аспекті цього винаходу фармацевтичні композиції, що містять проліки за Формулою I, сполуку за Формулою II або іншу сполуку винаходу, вводяться у терапевтично ефективній дозі разом з протиінфекційними ліками, які діють безпосередньо на інфікувальний агент, з метою інгібувати зростання або знешкодити інфікувальний агент.

У іншому аспекті винахід стосується способу лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту C у ссавця, що потребує цього, переважно у людини, що потребує цього.

У іншому аспекті винахід стосується способу лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту C у пацієнта, що потребує цього, який включає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості проліків за Формулою I, сполуки за Формулою II або іншої сполуки винаходу та фармацевтично прийнятно-го ексципієнта, носія або наповнювача.

У іншому аспекті винахід стосується способу лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту C у пацієнта, що потребує цього, який включає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки проліків за Формулою I, сполуки за Формулою II або іншої сполуки винаходу і додаткового терапевтичного агента, переважно додаткового антивірусного агента або протипухлинного агента, відповідно до застосування, яке передбачається.

У переважному аспекті винаходу фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість проліків за Формулою I, забезпечує поліпшену пероральну придатність та введення як імуномодулятора. В іншому переважному аспекті винаходу фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість проліків винаходу за Формулою I, забезпечує маскування активної структури, коли агент проходить крізь лімфоїдну тканину, що вистилає шлунок, тим самим мінімізуючи активацію цієї тканини, наслідком чого стає поліпшена пероральна переносність.

Стислий опис ілюстративного матеріалу

Фігура 1 являє собою графічне зображення рівнів інтерферону-альфа (пг/мл), індукованих у мононуклеарах периферійної крові людини, від сполуки 134 порівняно з рівнями інтерферону-альфа (пг/мл), індукованих ідентичною концентрацією ізатрибіну.

Фігура 2 являє собою графічне зображення рівнів інтерферону-альфа (пг/мл), індукованих у мононуклеарах периферійної крові людини, від

сполуки 122 порівняно з рівнями інтерферону-альфа (пг/мл), індукованих ідентичною концентрацією ізапорибіну.

Докладний опис винаходу та переважних варіантів здійснення

Там, де наступні терміни застосовуються у цьому описі винаходу, вони застосовуються так, як визначено нижче.

Терміни "що включає" та "включаючи" застосовуються тут у їх відкритому, необмежувальному смислі.

Термін "піримідин" позначає азотні моноциклічні гетероцикли.

Якщо інше не вказано, термін "алкіл", як застосовується тут, включає насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що мають нерозгалужені, розгалужені або циклічні складові (включаючи сконденсовані та біциклічні складові, з'єднані місточковим зв'язком, та спіроциклічні складові), або комбінацію вищезгаданих складових. Стосовно алкільної групи, то, щоб вона мала циклічні складові, група повинна мати принаймні три атоми вуглецю.

Термін "алкеніл", як застосовується тут, якщо інше не вказано, включає алкільні складові, що мають принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, де алкіл є таким, як визначено вище, і

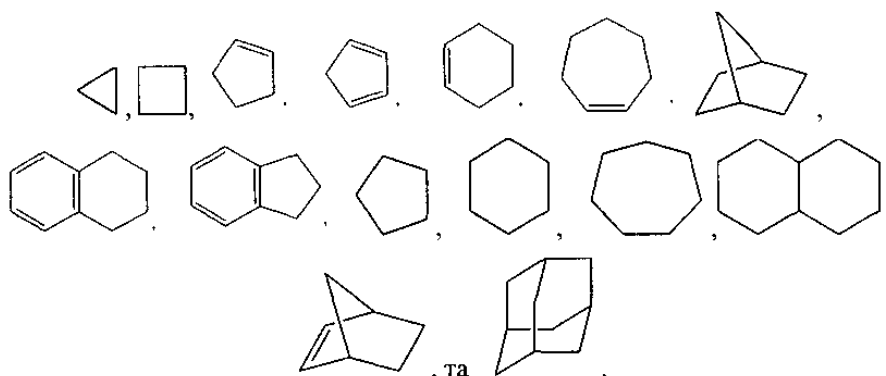
включає E і Z ізомери згаданої алкенільної складової.

Термін "алкініл", як застосовується тут, якщо інше не вказано, включає алкільні складові, що мають принаймні один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, де алкіл є таким, як визначено вище.

Термін "алкокси", як застосовується тут, якщо інше не вказано, позначає -O-алкільні групи, де алкіл є таким, як визначено вище.

Термін "Me" позначає метил, "Et" позначає етил, "Ac" позначає ацетил, "Bz" позначає бензоїл, а "Tol" позначає толуол.

Термін "циклоалкіл", як застосовується тут, якщо інше не вказано, відноситься до неароматичних, насичених або частково насичених, моноциклічних або сконденсованих, спіро або несконденсованих біциклічних або трициклічних вуглеводнів, на які посилаються тут, що містять взагалі від 3 до 10 атомів вуглецю, переважно 5-8 атомів вуглецю в кільці. Приклади циклоалкілів включають моноциклічні кільця, що мають 3-7, переважно 3-6, атомів вуглецю, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібні. Ілюстративними прикладами циклоалкілів є ті, що походять від наступних, але не обмежуючись тільки ними:



Термін "арил", як застосовується тут, якщо інше не вказано, включає органічний радикал, що походить від ароматичного вуглеводню за рахунок видалення одного водню, такий як феніл або нафтил.

Термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний", як застосовується тут, якщо інше не вказано, включає ароматичні (наприклад, гетероарил) та неароматичні гетероциклічні групи, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, кожний вибраний з O, S і N, де кожна гетероциклічна група має від 4 до 10 атомів в її кільцевій системі, та за умови, що кільце згаданої групи не містить два суміжні атоми O або S. Неароматичні гетероциклічні групи включають групи, що мають тільки 4 атоми в їх кільцевій системі, тоді як ароматичні гетероциклічні групи повинні мати принаймні 5 атомів в їх кільцевій системі. Гетероциклічні групи включають бензо-сконденсовані кільцеві системи. Прикладом 4-членної гетероциклічної групи є азетидиніл (походить від азетидину). Прикладом 5-членної гетероциклічної групи є тіазоліл і прикладом 10-членної гетероциклічної групи є хінолі-

ніл. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3H-індоліл і хінолізиніл. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бен-



тньою для забезпечення успішного лікування або профілактики вірусного захворювання, для уповільнення або мінімізації симптомів, пов'язаних з вірусною інфекцією або індукованого вірусом захворювання, або для лікування або ослаблення захворювання або інфекції або їх причин. Зокрема, терапевтично ефективна кількість позначає кількість, яка є достатньою для забезпечення успішного лікування *in vivo*. Коли його застосовують у зв'язку з кількістю сполуки винаходу, цей термін переважно охоплює нетоксичну кількість, яка покращує загальну терапію, зменшує або запобігає симптомам або причинам захворювання або підвищує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного агента або синергічно діє разом з іншим терапевтичним агентом.

Термін "профілактично ефективна кількість" позначає кількість сполуки винаходу або іншого активного інгредієнта, яка є достатньою для профілактики інфекції, рецидиву або розповсюдження вірусної інфекції. Термін "профілактично ефективна кількість" може позначати кількість, яка є достатньою для профілактики початкової інфекції або рецидиву або розповсюдження інфекції або захворювання, пов'язаного з цією інфекцією. Коли цей термін застосовується у зв'язку з кількістю сполуки винаходу, він переважно охоплює нетоксичну кількість, яка покращує загальну профілактику або підвищує профілактичну ефективність іншого профілактичного або терапевтичного агента або синергічно діє разом з іншим профілактичним або терапевтичним агентом.

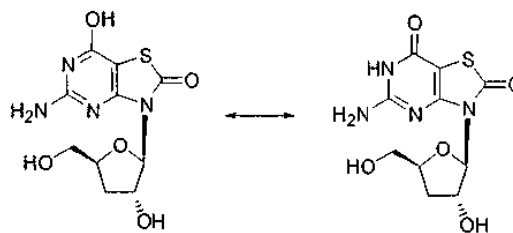
Термін "у комбінації" позначає застосування більш ніж одного профілактичного та/або терапевтичного агента одночасно або послідовно та за способом, при якому їх відповідні ефекти є адитивними або синергічними.

Термін "лікування" позначає:

- i) запобігання виникненню хвороби, розладу або стану у тварини, яка може бути схильною до хвороби, розладу та/або стану, проте у неї ще не діагностували наявність цієї хвороби;
- ii) інгібування хвороби, розладу або стану, тобто припинення її розвитку, та
- iii) ослаблення хвороби, розладу або стану, тобто спричинення регресії хвороби, розладу та/або стану.

Терміни "α" та "β" вказують на специфічну стереохімічну конфігурацію замісника на асиметричному атомі вуглецю у хімічній структурі, як проілюстровано.

Сполуки винаходу можуть демонструвати явище таутомерії. Незважаючи на те, що структурні формули не можуть виразно описати усі можливі таутомерні форми, слід розуміти, що вони призначені для того, щоб представити будь-яку таутомерну форму зображеної сполуки, та також не слід обмежуватися лише специфічною формою сполуки, зображеної на структурних формулах. Наприклад, стосовно Формули II, зрозуміло, що незважаючи на те, чи зображено або не зображено замісників у їх енольній формі або їх кетоформі, вони представляють одну сполуку (як показано на прикладі нижче).



Деякі сполуки винаходу можуть існувати як єдині стереоізомери (тобто, суттєво вільні від інших стереоізомерів), рацемати та/або суміші енантіомерів та/або діастереомерів. Усі такі єдині стереоізомери, рацемати та їх суміші входять до обсягу цього винаходу. Переважно, щоб сполуки винаходу, які є оптично активними, застосовувалися в оптично чистій формі.

Як взагалі зрозуміло для фахівців у галузі, оптично чиста сполука, що має один хіральний центр (тобто, один асиметричний атом вуглецю) є такою, що складається суттєво з одного з двох можливих енантіомерів (тобто є енантіомерно чистою), та оптично чиста сполука, що має більш ніж один хіральний центр, є такою, що вона є як діастереомерно чистою, так і енантіомерно чистою. Переважно, сполуки цього винаходу застосовуються у формі, яка є принаймні на 90% оптично чистою, тобто формою, що містить принаймні 90% єдиного ізомеру (80% надлишку енантіомеру ("e.e.") або надлишку діастереомеру ("d.e.")), більш переважно принаймні 95% (90% надлишку енантіомеру або надлишку діастереомеру), навіть більш переважно принаймні 97,5% (95% надлишку енантіомеру або надлишку діастереомеру) та найбільш переважно принаймні 99% (98% надлишку енантіомеру або надлишку діастереомеру).

Крім того, проліки за формулою I, сполуки за Формулою II та інші сполуки винаходу призначені охоплювати сольватовані, а також несольватовані форми ідентифікованих структур. Наприклад, Формула I включає сполуки вказаної структури як у гідратній, так і у негідратній формах. Інші приклади сольватів включають структури у комбінації з ізопропанолом, етанолом, метанолом, ДМСО (DMSO), етилацетатом, оцтовою кислотою або етаноламіном.

Окрім проліків за Формулою I, сполук за Формулою II та інших сполук винаходу винахід включає фармацевтично активні метаболіти та фармацевтично прийнятні солі таких сполук та метаболітів.

"Фармацевтично прийнятні проліки" являють собою сполуку, яка може перетворюватися за певними фізіологічними умовами або через сольволиз у визначену сполуку або у фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки до того, як вона буде демонструвати свої фармакологічні властивості. Звичайно проліки мають такий склад, щоб досягти поліпшеної хімічної стійкості, поліпшеної прийнятності та сприятливості, поліпшеної біологічної придатності, подовження тривалості дії, поліпшеної селективності щодо органів, удосконаленої технології виготовлення ліків (наприклад, підвищеної розчинності у воді) та/або зниження побічних ефектів (наприклад, токсичності). Пролі-



ки можна легко одержати, застосовуючи способи, відомі у галузі, такі як описані у Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, 1, 172-178, 949-982 (1995). Дивись також Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000); Spraul et al., J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992); та Prox et al., Xenobiol., 3, 103-112(1992).

Термін "фармацевтично активний метаболіт" призначений позначати фармакологічно активний продукт визначеної сполуки або її солі, який виробляється як наслідок метаболізму у тілі. Після потрапляння в організм більшість ліків являють собою субстрати для хімічних реакцій, які можуть змінювати їх фізичні властивості та біологічні ефекти. Ці метаболічні конверсії, які звичайно впливають на полярність сполук винаходу, змінюють спосіб, за яким ліки розповсюджуються у тілі та виводяться з нього. Однак, у деяких випадках метаболізм ліків є необхідним для терапевтичного ефекту. Наприклад, протиракові ліки класу анти-метаболітів повинні перетворюватися на їх активні форми, після того, як вони потраплять у ракову клітину.

Оскільки більшість ліків зазнають метаболічної трансформації певного типу, біохімічні реакції, які відіграють роль у метаболізмі ліків, можуть бути численними та різноманітними. Головне місце метаболізму ліків - це печінка, проте інші тканини можуть також брати участь.

Характерною ознакою багатьох цих трансформацій є те, що продукти метаболізму або "метаболіти" є більш полярними, ніж первинні ліки, хоча і полярні ліки іноді утворюють менш полярний продукт. Речовини з високими коефіцієнтами розподілення ліпід/вода, які легко проходять крізь мембрану, також легко дифундують назад з сечі ниркового каналця крізь клітини епітелію ниркового каналця у плазму. Отже, такі речовини звичайно мають низький нирковий кліренс та тривалу стійкість у тілі. Якщо ліки перетворюються у ході метаболізму у більш полярну сполуку, сполуку з більш низьким коефіцієнтом розподілення, їх реабсорбція з каналця значно знизиться. Крім того, специфічні секреторні механізми для аніонів та катіонів у проксимальних ниркових каналцях та у паренхіматозних печінкових клітинах діють на високополярні речовини.

Як специфічний приклад, фенацетин (ацетофенетидин) та ацетанілід обидва являють собою м'які безпечні та жарознижувальні агенти, проте вони трансформуються в організмі у більш полярний та більш ефективний метаболіт, р-гідроксіацетанілід (ацетамінофен), який широко застосовується сьогодні. Коли дозу ацетаніліду дають пацієнтам, наступні метаболіти досягають максимуму та розкладаються у плазмі послідовно. Протягом першої години ацетанілід являє собою головний компонент плазми. Протягом

другої години, коли рівні ацетаніліду падають, концентрація метаболіту ацетамінофену досягає максимуму. Зрештою, через декілька годин головним компонентом плазми стає наступний метаболіт, який є інертним та може виводитися з організму. Отже, концентрація одного або більше метаболітів у плазмі, а також самих ліків, може бути важливою з фармакологічної точки зору.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" призначений позначати сіль, що зберігає біологічну ефективність вільних кислот та лугів визначеної сполуки та яка не є небажаною з біологічної точки зору або з будь-якої іншої точки зору. Сполука винаходу може мати достатньо кислотну, достатньо основну або обидві функціональні групи та внаслідок цього може реагувати з будь-якими з ряду неорганічних або органічних основ та неорганічних або органічних кислот, утворюючи фармацевтично прийнятну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають ті солі, які одержуються шляхом реакції сполук цього винаходу з мінеральною або органічною кислотою або неорганічним лугом, такі як сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутен-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксibenзоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутирати, гліколати, тартрати, метан-сульфонати, пропансульфонати, нафтален-1-сульфонати, нафтален-2-сульфонати та манделати.

Якщо сполука винаходу є основою, бажану фармацевтично прийнятну сіль можна одержати за будь-яким придатним способом, доступним у галузі, наприклад, шляхом обробки вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдальна кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-оксикислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глютамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, така як р-толуолсульфокислота або етансульфонова кислота тощо.

Якщо сполука винаходу є кислотою, бажану фармацевтично прийнятну сіль можна одержати за будь-яким придатним способом, наприклад, шляхом обробки вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужно-

го металу або гідроксид лужноземельного металу тощо. Ілюстративні приклади придатних солей включають органічні солі, що походять з амінокислот, таких як гліцин та аргінін, аміаку, первинних, вторинних та третинних амінів, циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін та піперазин, та неорганічні солі, що походять з натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

У випадку, коли агенти являють собою тверді речовини, фахівці у галузі розуміють, що сполуки та солі винаходу можуть існувати у різних кристалічних або поліморфних формах, усі з яких, як передбачається, знаходяться в обсязі цього винаходу та визначених формул.

Способи лікування та профілактики вірусної інфекції гепатиту С

Цим винаходом пропонуються способи лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту С у пацієнта, якому це необхідно.

Цим винаходом також пропонуються способи введення терапевтично ефективної кількості проліків за Формулою I, сполуки Формули II або іншої сполуки винаходу або комбінації таких сполук у кровотік пацієнта під час лікування та/або профілактики вірусної інфекції гепатиту С.

Величина профілактичної або терапевтичної дози проліків Формули I, сполуки Формули II або іншої сполуки цього винаходу або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату під час гострого або хронічного лікування або профілактики інфекції буде різною, проте, залежною від природи та суворості інфекції та способу введення активного інгредієнта. Доза та у деяких випадках частота введення дози буде також різнитися залежно від інфекції, яку слід лікувати, віку, ваги тіла та реакції окремого пацієнта. Придатні схеми приймання лікарського засобу фахівцеві у галузі може легко вибрати, враховуючи такі фактори.

Способи цього винаходу є особливо придатними для лікування пацієнтів-людей. Зокрема, способи та дози цього винаходу можуть бути корисними для пацієнтів з імунною загрозою, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, ракових пацієнтів, ВІЛ-інфікованих пацієнтів та пацієнтів з імунодегенеративним захворюванням. Крім того, способи можуть бути корисними для пацієнтів з імунною загрозою, захворювання яких в даний момент знаходиться у стані ремісії. Способи та дози цього винаходу є також корисними для пацієнтів, які зазнають іншого протівірусного лікування. Профілактичні способи цього винаходу є особливо корисними для пацієнтів з ризиком вірусної інфекції. Ці пацієнти включають, проте не обмежуючись тільки ними, робітників охорони здоров'я, наприклад, лікарів, медичних сестер, робітників системи хоспісу; військовий персонал; вчителів; співробітників закладів догляду за дітьми; пацієнтів, що подорожують або мешкають за кордоном, особливо у країнах третього світу, включаючи робітників соціальної допомоги, місіонерів та іноземних дипломатів. Зрештою, способи та композиції включають лікування резистентних пацієнтів або пацієнтів, стійких до лікування, на-

приклад стійких до інгібіторів ревертази, інгібіторів протеази тощо.

Дози

Токсичність та ефективність сполук винаходу можна визначити шляхом стандартних фармацевтичних процедур на клітинних культурах або на експериментальних тваринах, наприклад, для визначення LD<sub>50</sub> (середня летальна доза (летальна доза для 50% популяції)) та ED<sub>50</sub> (середня ефективна доза (терапевтично ефективна доза для 50% популяції)). Співвідношення доз між токсичними та терапевтичними ефектами - це терапевтичний індекс, та його можна визначити як співвідношення LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>.

Дані, отримані з аналізів клітинних культур та дослідів на тваринах можна застосовувати для визначення діапазону доз сполук для застосування до людей. Доза таких сполук знаходиться переважно у межах діапазону циркулюючої концентрації, який включає ED<sub>50</sub> з незначною токсичністю або зовсім без токсичності. Доза може різнитися у межах цього діапазону залежно від лікарської форми, що застосовується, та способу введення, який використовують. Для будь-якої сполуки, яка застосовується у способі винаходу, терапевтично ефективну дозу можна підрахувати початково завдяки аналізам клітинних культур. Дозу можна визначити на тваринних моделях так, щоб досягти діапазону циркулюючої концентрації у плазмі, який включає IC<sub>50</sub> (тобто, концентрація сполуки тесту, при якій досягається напівмаксимальне інгібування симптомів), як визначено у клітинній культурі; альтернативно, дозу сполук можна визначити на тваринних моделях, щоб досягти діапазону циркулюючої концентрації цієї сполуки у плазмі, що відповідає концентрації, необхідній для досягнення фіксованої величини реакції. Таку інформацію можна застосовувати для того, щоб більш точно визначити корисні дози для людей. Рівні у плазмі можна вимірити, наприклад, шляхом рідинної хроматографії високого розрізнення.

Протоколи та склади винаходу переважно випробуються *in vitro*, а потім *in vivo* щодо визначення бажаної терапевтичної або профілактичної активності до того, як застосовувати до людей. Наприклад, аналізи *in vitro*, які можна застосовувати для того, щоб визначити, чи є показанням введення за специфічним терапевтичним протоколом, включають аналізи клітинних культур *in vitro*, при яких клітини, які реагують на дію проліків Формули I, сполук Формули II та інших сполук винаходу, піддають дії ліганду, та величину реакції вимірюють відповідним способом. Оцінка потентності сполук потім здійснюється відповідно до потентності сполук та ступеню конверсії між проліками Формули I та батьківською сполукою Формули II. Сполуки для застосування у способах винаходу можна випробувати на придатних системах тваринних моделей до випробування на людях, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, щурів, мишей, курчат, корів, мавп, кролів, хом'ячків тощо. Сполуки можна потім застосовувати у відповідних клінічних випробуваннях.

Величина профілактичної або терапевтичної дози проліків Формули I, сполуки Формули II або

іншої сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату під час гострого або хронічного лікування або профілактики інфекції або стану буде різнитися залежно від природи та суворості інфекції та способу введення активного інгредієнта. Доза та, можливо, частота введення дози будуть також різнитися залежно від інфекції, яку слід лікувати, віку, ваги тіла та реакції окремого пацієнта. Фахівець у галузі може легко вибрати придатні схеми введення лікарського засобу, враховуючи усі ці фактори. В одному варіанті здійснення доза, що вводиться, залежить від специфічної сполуки, яку слід застосовувати, та ваги та стану пацієнта. Також, доза може різнитися для різних певних сполук винаходу; придатні дози можна передбачити на підставі вищезгаданих вимірювань *in vitro* та на основі вимірювань із застосуванням тварин, так що дрібніші дози будуть придатними для тих сполук, що демонструють ефективність при більш низьких концентраціях порівняно з іншими сполуками, коли ці концентрації вимірюють у системах, які описано або на які посилаються у цьому описі. Взагалі, доза на добу знаходиться у діапазоні від приблизно 0,001 до 100 мг/кг, переважно приблизно від 1 до 25 мг/кг, більш переважно приблизно від 5 до 15 мг/кг. Для лікування людей, інфікованих вірусом гепатиту С, вводиться приблизно від 0,1 мг до 15 г на добу, з розподілом приблизно на 1-4 рази на добу, переважно від 100 мг до 12 г на добу, більш переважно від 100 до 8000 мг на добу.

Крім того, рекомендовану щодобову дозу можна вводити циклами як єдині агенти або у комбінації з іншими терапевтичними агентами. В одному варіанті здійснення щодобова доза вводиться єдиною дозою або порівну розподіленими дозами. У спорідненому варіанті здійснення рекомендовану щодобову дозу можна вводити один раз на тиждень, двічі на тиждень, тричі на тиждень, чотири рази на тиждень або п'ять разів на тиждень.

У переважному варіанті здійснення сполуки винаходу вводяться так, щоб забезпечити системне розповсюдження сполуки в організмі пацієнта. У спорідненому варіанті здійснення сполуки винаходу вводяться з метою системного ефекту в організмі.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу вводяться перорально, крізь слизову оболонку (включаючи сублінгвальне (під язик), букальне (крізь щок), ректальне, назальне або вагінальне введення), парентерально (включаючи підшкірну, внутрішньом'язову, болюсну, внутрішньоартеріальну або внутрішню ін'єкцію), трансдермально або місцево. У специфічному варіанті здійснення сполуки винаходу вводяться крізь слизову оболонку (включаючи сублінгвальне, букальне, ректальне, назальне або вагінальне введення), парентерально (включаючи підшкірну, внутрішньом'язову, болюсну, внутрішньоартеріальну або внутрішню ін'єкцію), трансдермально або місцево. У подальшому специфічному варіанті здійснення, сполуки винаходу вводяться перорально. У подальшому спе-

цифічному варіанті здійснення, сполуки винаходу не вводяться перорально.

Різні терапевтично ефективні кількості можна застосовувати до різних типів інфекцій, що буде добре відомим для звичайних фахівців у галузі. Аналогічним чином, кількості, що є достатніми для лікування або профілактики інфекцій, але не є достатніми спричиняти шкідливі ефекти або є достатніми зменшувати шкідливі ефекти, пов'язані з традиційними видами терапії, також охоплюються вище описаними кількостями доз та розкладом частоти доз.

#### Комбінована терапія

Специфічні способи винаходу також включають введення додаткового терапевтичного агента (тобто, терапевтичного агента, відмітного від сполуки винаходу). У певних варіантах здійснення цього винаходу сполуки винаходу можна застосовувати у комбінації з принаймні одним іншим терапевтичним агентом. Терапевтичні агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, антибіотики, протибіотні агенти, антидепресанти та протигрибкові агенти, протизапальвальні агенти, протівірусні агенти, протиракові агенти, імуномодуляторні агенти,  $\beta$ -інтерферони, алкілувальні агенти, гормони або цитокіни. У переважному варіанті здійснення винахід охоплює введення додаткового терапевтичного агента, який є специфічним для вірусу гепатиту С або який демонструє активність проти вірусу гепатиту С.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з антибіотиками. Наприклад, їх можна змішувати з макролідом (наприклад, тобраміцином (Tobi®)), цефалоспорином (наприклад, цефалексином (Keflex®)), цефтріаксом (Velosef®), цефуроксимом (Ceftin®), цефпрозиллом (Cefzil®), цефаклором (Ceclor®), цефіксимом (Suprax®) або цефадроксиллом (Duricef®)), кларитроміцином (наприклад, кларитроміцином (Biaxin®)), еритроміцином (наприклад, еритроміцином (EMycin®)), пеніциліном (наприклад, пеніциліном V (V-Cillin K® або Pen Vee K®)) або хінолоном (наприклад, офлоксацином (Floxin®)), ципрофлоксацином (Cipro®) або норфлоксацином (Noroxin®)), аміноглікозидними антибіотиками (наприклад, апраміцином, арбекацином, бамберміцинами, бутірозином, дибекацином, неоміцином, ундециленатом, нетилміцином, паромоміцином, рибостаміцином, сизоміцином та спектиноміцином), амфенікольными антибіотиками (наприклад, азидамфеніколом, хлорамфеніколом, фторфеніколом та тіамфеніколом), анзаміциновими антибіотиками (наприклад, рифамідом та рифампіном), карбацефемами (наприклад, лоракарбефом), карбапенемами (наприклад, біапеномом та іміпеномом), цефалоспоринами (наприклад, цефаклором, цефадроксиллом, цефамандолом, цефатризіном, цефазедоном, цефозопраном, цефпимізіолом, цефпірамідом та цефпіромом), цефаміцинами (наприклад, цефбуперазоном, цефметазолом та цефміноксом), монобактамами (наприклад, азтреонамом, карумонамом та тигемонамом), окса-

цефемами (наприклад, фломоксефом та моксалактамом), пеніцилінами (наприклад, амдіноциліном, амдіноциліну півоксилом, амоксициліном, бакампіциліном, бензилпеніциліновою кислотою, бензилпеніциліном натрію, епіциліном, фенбеніциліном, флоксациліном, пенамциліном, пенетамату гідройодидом, пеніцилін о-бенетаміном, пеніциліном О, пеніциліном V, пеніцилін V бензатином, пеніцилін V гідрабіном, пеніметіцикліном та фенцигіциліном калію), лінкозамидами (наприклад, кліндаміцином та лінкоміцином), амфоміцином, бацитрацином, капреоміцином, колістином, ендурацидином, енвіоміцином, тетрациклінами (наприклад, апіцикліном, хлортетрацикліном, кломоцикліном та демеклоцикліном), 2,4-діамінопіримідинами (наприклад, бродимопримом), нітрофуранами (наприклад, фуралтадоном та фуразолхлоридом), хінолінами та їх аналогами (наприклад, цинокасином, клінафлоксацином, флумехіном та грепафлоксацином), сульфонамідами (наприклад, ацетилсульфаметоксипіразиним, бензилсульфамідом, ноприлсульфамідом, фталілсульфацетамідом, сульфакризідином та сульфацитином), сульфонами (наприклад, діатимосульфоном, глюкосульфоном натрію та соласульфоном), циклосерином, мупіроцином та туберином.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна також вводити та виготовляти у комбінації з протиблювотними агентами. Придатні протиблювотні агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромоприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгідрилат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металлатал, метопімазин, набілон, оксиперндил, піпамазин, скополамін, сульпірид, тетрагідроканабінолі, тіетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон та їх суміші.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з антидепресантом. Придатні антидепресанти включають, проте не обмежуються тільки ними, бінедалін, кароксазон, читалопрам, гідретазан, фенкамін, індалпін, інделоксазину дігидрохлорид, нефопам, номіфензин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралін, тіазесим, тразодон, бенмоксин, іпроклозид, іпропіазид, ізокарбоксамід, ніаламід, октамоксин, фенелзин, котинін, роліциприн, роліпрам, мапротилін, метраліндол, міансерин, міртазепін, адиназолам, амітриптилін, амітриптиліноксид, амоксапін, бутриптилін, кломіпрамін, демексиптилін, дезипрамін, дибензепін, диметакрин, дотіепін, доксепін, флуаизин, іміпрамін, іміпраміну N-оксид, іприндол, лофепрамін, мелітрацен, метапрамін, нортриптилін, ноксиптилін, опіпрамол, пізотилін, пропізепін, протриптилін, хінупрамін, тіанептин, триміпрамін, адрафініл, бенактизин, бупропіон, бутацетин, діоксадрол, дулоксетин, етоперидон, фебарбамат, фемоксетин, фенпентадіол, флуоксетин, флувоксамін, гематопорфірин, гіперіцин, левофацетоперан, медифоксамін,

мілнаципран, мінаприн, моклобемід, нефазодон, оксафлоран, пібералін, пролінтан, пірісулцидеанол, ритансерин, роксіндол, рубідію хлорид, сульпірид, тандоспирон, тозалінон, тофенацин, толоксатон, траніципромін, L-триптофан, венлафаксин, вілоксазин та зимелдин.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з протигрибковими агентами. Придатні протигрибкові агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, амфотерицин В, ітраконазол, кетоназол, флуконазол, інтракал, флуцитозин, міконазол, бутконазол, клотримазол, ністатин, терконазол, тіконазол, циклопірокс, еконазол, галопротрин, нафтифін, тербінафін, ундециленат та гризеофулдин.

Проліки Формули I, сполуки Формули I та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з протизапальними агентами. Корисні протизапальні агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, нестероїдні протизапальні ліки, такі як саліцилова кислота, ацетилсаліцилова кислота, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфазалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, етодолак, мефенамова кислота, меклофенат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, ібупрофен, напроксен, напроксен натрію, фенпрофен, кетопрофен, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, набуметом, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипирин, амінопірин, апазон та німесулід; антагоністи лейкотрієну, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, зилеутон, ауротіоглюкозу, натрійіомалат золота та ауранофін; стероїди, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, алклометазону дипропіонат, амцинонід, беклометазону дипропіонат, бетаметазон, бетаметазону бензоат, бетаметазону дипропіонат, бетаметазону натрійфосфат, бетаметазону валерат, клобетазолу пропіонат, клокортололу півалат, гідрокортисон, похідні гідрокортисону, дезонід, дезоксиматазон, дексаматазон, флунізолід, флуоксиналід, флурандренолід, гальцинолід, медризон, метилпреднізолон, метилпреднізолону ацетат, метилпреднізолону натрійсукцинат, метаметазону фураат, параметазону ацетат, преднізолон, преднізолону ацетат, преднізолону натрійфосфат, преднізолону тебуатат, преднізон, триамцинолон, триамцинололу ацетонід, триамцинололу діацетат та триамцинололу гексацетонід; та інші протизапальні агенти, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон та бензбромарон.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з іншим протівірусним агентом. Корисні протівірусні агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, інгібітори протеази, нуклеозидні інгібітори ревертази, нуклеозидні інгібітори ревертази та нуклеозидні аналоги. Протівірусні агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, зидовудин, ацикловір, гангцикловір, відарабін, ідоксуридин, триф-

луридин, левовірин, вірамідин та рибавірин, а також фоскарнет, амантадин, римантадин, сахінавір, індинавір, ампренавір, лопінавір, ритонавір, альфа-інтерферони, бета-інтерферони, адефовір, клемадин, ентекавір та плеконарил.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з імуномодуляторним агентом. Імуномодуляторні агенти включають, проте не обмежуються тільки ними, метотрексат, лефлуномід, циклофосфамід, циклоспорин A, мікофенолату мофетил, рапаміцин (сиролімус), мізорибін, дезоксиспергуалін, брехінар, малонітрилоаміди (наприклад, лефлунамід), модулятори рецепторів Т-клітин та модулятори рецепторів цитокінів, пептидні міметики та антитіла (наприклад, людини, подібні до людських, химерні, моноклональні, поліклональні, фрагменти Fvs, ScFvs, Fab або F(ab)2 або епітоп-зв'язувальні фрагменти), молекули нуклеїнових кислот (наприклад, молекули антисмислової нуклеїнової кислоти та потрійні спіралі), дрібні молекули, органічні сполуки та неорганічні сполуки. Приклади модуляторів рецепторів Т-клітин включають, проте не обмежуються тільки ними, анти-Т-клітинні рецепторні антитіла (наприклад, анти-CD4 антитіла (наприклад, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1® (IDEC та SKB), mAb 4162W94, Orthoclone та OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), анти-CD3 антитіла (наприклад, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) або Rituxan (IDEC)), анти-CD5 антитіла (наприклад, анти-CD5 рицин-зв'язаний імунокон'югат), анти-CD7 антитіла (наприклад, CHN-380 (Novartis)), анти-CD8 антитіла, моноклональні анти-CD40 антитіла ліганду (наприклад, IDEC-131 (IDEC)), анти-CD52 антитіла (наприклад, CAMPATH 1H (Ilex)), анти-CD2 антитіла, анти-CD11a антитіла (наприклад, Xanelim (Genentech)) та анти-Be7 антитіла (наприклад, IDEC-114 (IDEC)) та CTLA4-імуноглобулін. Приклади модуляторів рецепторів цитокінів включають, проте не обмежуються тільки ними, розчинні цитокінні рецептори (наприклад, позаклітинний домен рецептора TNF- $\alpha$  (фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ) або його фрагмент, позаклітинний домен рецептора IL-1 $\beta$  або його фрагмент та позаклітинний домен рецептора IL-6 або його фрагмент), цитокіни або їх фрагменти (наприклад, інтерлейкін (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ , інтерферон (IFN)- $\alpha$ ; IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$  та GM-CSF), антитіла рецепторів анти-цитокінів (наприклад, антитіла рецепторів анти-IFN, антитіла рецепторів анти-IL-2 (наприклад, Zenarax (Protein Design Labs)), антитіла рецепторів анти-IL-4, антитіла рецепторів анти-IL-6, антитіла рецепторів анти-IL-10 та антитіла рецепторів анти-IL-12), антитіла анти-цитокінів (наприклад, антитіла анти-IFN, антитіла анти-TNF- $\alpha$ , антитіла анти-IL-1 $\beta$ , антитіла анти-IL-6, антитіла анти-IL-8 (наприклад, ABX-IL-8 (Abgenix)) та антитіла анти-IL-12.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з агентом, який інгібує вірусні ферменти, включаючи, проте не обмежу-

ючись тільки ними, інгібітори протеази вірусу гепатиту C, такі як BILN 2061, та інгібітори полімерази NS5b, такі як NM107 та його проліки NM283 (Idenix Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA).

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з агентом, який інгібує полімерази вірусу гепатиту C, таким який описано у Wu, Curr Drug Targets Infect Disord. 2003;3(3):207-19, або у комбінації зі сполуками, які інгібують функцію гелікази вірусу, такими які описано у Bretner M, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2003;22(5-8): 1531, або з інгібіторами інших специфічних для вірусу гепатиту C мішеней, такими, які описано у Zhang X. IDrugs. 2002;5(2): 154-8.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з агентом, який інгібує вірусну реплікацію.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з цитокінами. Приклади цитокінів включають, проте не обмежуються тільки ними, інтерлейкін-2 (IL-2), інтерлейкін-3 (IL-3), інтерлейкін-4 (IL-4), інтерлейкін-5 (IL-5), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-7 (IL-7), інтерлейкін-9 (IL-9), інтерлейкін-10 (IL-10), інтерлейкін-12 (IL-12), інтерлейкін-15 (IL-15), інтерлейкін-18 (IL-18), одержаний з тромбоцитів фактор росту (PDGF), еритропоетин (Еро), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (GM-CSF), гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (G-CSF), макрофагальний колонієстимулювальний фактор (M-CSF), пролактин та інтерферон (IFN), наприклад, IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ .

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з гормонами. Приклади гормонів включають, проте не обмежуються тільки ними, гормон, що виділяє лютеїнізуючий гормон (LHRH), гормон росту (GH), гормон, що виділяє гормон росту, адренокортикотропний гормон (АКТГ (АСТН)), соматостатин, соматотропін, соматомедин, параситовидний гормон, фактор, що виділяє гіпоталамус, інсулін, глюкагон, енкефаліни, вазопресин, кальцитонін, гепарин, гепарини з низькою молекулярною масою, гепариноїди, синтетичні та природні опіоїди, інсулін-стимулюючий тироїдний гормон та ендорфіни.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з  $\beta$ -інтерферонами, які включають, проте не обмежуються тільки ними, інтерферон-бета-1a, інтерферон-бета-1b.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з  $\alpha$ -інтерферонами, які включають, проте не обмежуються тільки ними, інтерферон- $\alpha$ -1, інтерферон- $\alpha$ -2a (роферон), інтерферон- $\alpha$ -2b, інтрон, Peg-Intron, Pegasys, консенсусний інтерферон (інферген) та альбуферон.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або

виготовляти у комбінації з агентами, що сприяють абсорбції, особливо тими, які улучають у лімфатичну систему, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, глікохолат натрію, капрат натрію; N-лаурил-γ-D-мальтопіранозид; ЕДТК; змішану міцелу; та ті, про які повідомлялося у роботі Muranishi Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 7-1-33, яку повністю включено сюди шляхом посилання. Також можна застосовувати інші відомі агенти, що підсилюють абсорбцію. Отже, винахід також охоплює фармацевтичну композицію, яка містить одні або більше проліків Формули I, одну або більше сполук Формули II та інших сполук цього винаходу та один або більше агентів, що сприяють абсорбції.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу можна вводити або виготовляти у комбінації з алкілувальним агентом. Приклади алкілувальних агентів включають, проте не обмежуються тільки ними, азотні гірчиці, етиленіміни, метилмеламіни, алкілсульфонати, нітрососечовини, тριαзени, мехлоретамін, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламін, тіотепа, бусульфан, кармустин, стрептозоцин, дакарбазин та темозоломід.

Проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу та інші терапевтичні агенти можуть діяти на додаток або, більш переважно, синергійно. У переважному варіанті здійснення композиція, що містить сполуку винаходу, вводиться одночасно з введенням іншого терапевтичного агента, який може бути частиною тієї ж самої композиції або бути у іншій композиції, яка не включає сполуки винаходу. В іншому варіанті здійснення винаходу сполуку винаходу вводять перед або після введення іншого терапевтичного агента. В окремому варіанті здійснення сполуку винаходу вводять пацієнтові, який раніше не лікувався або у цей час не лікується іншим терапевтичним агентом, особливо противірусним агентом.

В одному варіанті здійснення способи винаходу включають введення одних або більше проліків Формули I, однієї або більше сполук Формули II та інших сполук цього винаходу без додаткового терапевтичного агента.

Фармацевтичні композиції та лікарські форми Фармацевтичні композиції та єдині одиничні лікарські форми, які включають проліки Формули I, сполуки Формули II та інші сполуки цього винаходу або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, також охоплюються цим винаходом. Окремі лікарські форми цього винаходу можуть бути придатними для перорального введення, введення крізь слизову оболонку (включаючи сублінгвальне, букальне, ректальне, назальне або вагінальне введення), парентерального введення (включаючи підшкірні, внутрішньом'язові, болюсну, внутрішньоартеріальну або внутрішню ін'єкції), введення крізь шкіру або місцевого введення. Фармацевтичні композиції та лікарські форми винаходу звичайно також містять один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Також передбачаються стерильні лікарські форми.

В альтернативному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка охоплюється цим варіантом здійснення, включає проліки Формули I, сполуку Формули II або іншу сполуку цього винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат та принаймні один додатковий терапевтичний агент. Приклади додаткових терапевтичних агентів включають, проте не обмежуються тільки ними, агенти, перелічені раніше.

Композиція, форма та тип лікарських форм винаходу будуть звичайно різнитися залежно від їх застосування. Наприклад, лікарська форма, яку застосовують при лікуванні гострого захворювання або спорідненого захворювання, може містити більшу кількість одного або декількох активних інгредієнтів, які вона містить, порівняно з лікарською формою, яку застосовують при лікуванні хронічного стану того ж самого захворювання. Подібно до цього лікарська форма для парентерального введення може містити меншу кількість одного або декількох активних інгредієнтів, які вона містить, порівняно з лікарською формою для перорального введення, яку застосовують для лікування того ж самого захворювання або розладу. Ці та інші способи, якими специфічні лікарські форми охоплюються цим винаходом, будуть різнитися один від одного, будуть добре зрозумілими для фахівців у галузі. Дивись, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990). Приклади лікарських форм включають, проте не обмежуються тільки ними, таблетки; краплі; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; саше; пастилки, коржіки; дисперсії; супозиторії; мазі; припарки; пасти; порошки; пов'язки; креми; пластири; розчини; бляшки; аерозолі (наприклад, назальні спреї або інгалятори); гелі; рідкі лікарські форми, придатні для перорального введення або введення крізь слизову оболонку пацієнтові, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії типу "олія у воді" або рідкі емульсії "вода в олії"), розчини та еліксири; рідкі лікарські форми, придатні для парентерального введення пацієнтові; та стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), які можна перетворити у рідкі лікарські форми, придатні для парентерального введення пацієнтові.

Звичайні фармацевтичні композиції та лікарські форми включають один або декілька носіїв, ексципієнтів, наповнювачів або розріджувачів. Придатні ексципієнти є добре відомими для фахівців у галузі фармації, та у цьому описі запропоновані необмежувальні приклади придатних ексципієнтів. Чи є певний ексципієнт придатним для включення у фармацевтичну композицію або лікарську форму, залежить від численних факторів, які є добре відомими у цій галузі та які включають, проте не обмежуються тільки ними, способи, за якими лікарські форми будуть вводитися пацієнтові. Наприклад, лікарські форми для перорального введення, такі як таблетки, можуть містити ексципієнти, які непридатні для застосування у лікарських формах для парентерального введення. Придатність певного ексципієнта може

також залежати від специфічних активних інгредієнтів у лікарській формі.

Цей винахід також охоплює безводні фармацевтичні композиції та лікарські форми, які включають активні інгредієнти, оскільки вода може спровокувати розщеплення деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5%) широко застосовується у галузі фармакології як засіб для моделювання довготермінового зберігання з метою визначити характеристики, такі як термін зберігання або стійкість фармацевтичних складів протягом часу. Дивись, наприклад, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Фактично, вода та тепло прискорюють розпад деяких сполук. Отже, вплив води на фармацевтичний склад може бути дуже важливим, оскільки волога та/або вологість звичайно враховуються під час виробництва, обробки, пакування, зберігання, транспортування та застосування фармацевтичних складів.

Безводні фармацевтичні композиції та лікарські форми винаходу можна приготувати, застосовуючи безводні інгредієнти або інгредієнти з низьким вмістом вологи та при умовах низької вологи та низької вологості.

Безводну фармацевтичну композицію слід виготовляти та зберігати так, щоб зберігалася її безводна природа. Отже, безводні композиції переважно упаковують, застосовуючи матеріали, про які відомо, що вони захищають від води, так що їх можна включити у придатні набори фармацевтичних складів. Приклади придатних пакувальних матеріалів включають, проте не обмежуються тільки ними, герметичну фольгу, пластик, контейнери для одиної дози (наприклад, пляшечки), блістерні упаковки та упаковки у вигляді стрічок.

Винахід далі охоплює фармацевтичні композиції та лікарські форми, які включають одну або декілька сполук, які знижують швидкість, при якій буде відбуватися розпад активного інгредієнта. Такі сполуки, які називаються у цьому описі "стабілізаторами", включають, проте не обмежуються тільки ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, буфери рН або сольові буфери.

Подібно до кількості та типів ексципієнтів, кількість та специфічні типи активних інгредієнтів у лікарській формі можуть різнитися залежно від факторів, таких як, проте не обмежуючись тільки ними, спосіб, за яким вони будуть вводитися пацієнтам. Проте, звичайні лікарські форми винаходу включають сполуки цього винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, у кількості від 0,1 мг до 1500 мг на одиницю, щоб дози становили від приблизно 0,01 до 200 мг/кг на добу.

Лікарські форми для перорального введення

Фармацевтичні композиції винаходу, які є придатними для перорального введення, можна представити у вигляді дискретних лікарських форм, таких як, проте не обмежуючись тільки ними, таблетки (наприклад, жувальні таблетки), таблетки у вигляді капсул, капсули та рідини (наприклад, ароматизовані сиропи). Такі лікарські форми містять попередньо визначену кількість

активних інгредієнтів, та їх можна приготувати за способами, що є добре відомими у галузі фармації. Дивись взагалі Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Звичайні лікарські форми для перорального введення винаходу виготовляють шляхом змішування активного(-их) інгредієнта(-ів) в однорідну суміш з принаймні одним ексципієнтом згідно з традиційними у фармакології способами. Ексципієнти можуть мати широку різноманітність форм залежно від форми препарату, який необхідно ввести. Наприклад, ексципієнти, придатні для застосування у пероральних рідних або аерозольних лікарських формах, включають, проте не обмежуються тільки ними, воду, гліколи, олії, спирти, ароматизатори, консерванти та барвники. Приклади ексципієнтів, придатних для застосування у твердих пероральних лікарських формах (наприклад, порошки, таблетки, капсули та таблетки у вигляді капсул) включають, проте не обмежуються тільки ними, крохмалі, цукри, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, гранулювальні агенти, змашувальні агенти, зв'язувальні агенти та дезінтегратори.

Завдяки тому, що їх легко вводити, таблетки та капсули являють собою найбільш переважні пероральні лікарські одиничні форми, у випадку яких застосовуються тверді ексципієнти. За бажанням на таблетки можна нанести покриття, застосовуючи стандартні водні та неводні способи. Такі лікарські форми можна виготовити будь-яким способом фармації. Взагалі, фармацевтичні склади та лікарські форми виготовляють шляхом однорідного та ретельного змішування активних інгредієнтів з рідкими носіями, тонко здрібненими твердими носіями або з тими та іншими, а потім надання їм бажаної форми.

Наприклад, таблетку можна виготовляти шляхом пресування або формування. Спресовані таблетки можна приготувати шляхом пресування у придатному пристрої активних інгредієнтів у вільній плинній формі, таких як порошок або гранули, необов'язково змішаних з ексципієнтом. Сформовані таблетки можна виготовити шляхом формування у придатному пристрої суміші сполук у вигляді порошку, зволоженого інертним рідким розріджувачем. Приклади ексципієнтів, які можна застосовувати у лікарських формах для перорального введення винаходу, включають, проте не обмежуються тільки ними, зв'язувальні агенти, наповнювачі, дезінтегратори та змашувальні агенти. Зв'язувальні агенти, які є придатними для застосування у фармацевтичних композиціях та лікарських формах, включають, проте не обмежуються тільки ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші види крохмалю, желатин, природні та синтетичні смоли, такі як аравійська камедь, альгінат натрію, альгінова кислота, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарова смола, целюлозу та її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу кальцію, карбоксиметилцелюлозу натрію), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, попередньо желатинований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (напри-

клад, №№ 2208, 2906, 2910), мікрокристалічну целюлозу та їх суміші.

Приклади наповнювачів, придатних для застосування у фармацевтичних композиціях та лікарських формах, описаних у цьому описі, включають, проте не обмежуються тільки ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, попередньо желатинований крохмаль та їх суміші. Кількість зв'язувального агента або наповнювача у фармацевтичних композиціях винаходу звичайно становить від приблизно 50 до приблизно 99 масових відсотків фармацевтичної композиції або лікарської форми.

Придатні форми мікрокристалічної целюлози включають, проте не обмежуються тільки ними, матеріали, що продаються як AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (які можна отримати у FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) та їх суміші. Специфічним зв'язувальним агентом є суміш мікрокристалічної целюлози та карбоксиметилцелюлози натрію, яка продається як AVICEL RC-581. Придатні безводні ексципієнти або ексципієнти або добавки з низьким вмістом води включають AVICEL-PH-103<sup>TM</sup> та Starch 1500 LM.

Дезінтегратори застосовуються у композиціях винаходу для того, щоб таблетки розпадалися під впливом водного середовища. Таблетки, що містять надмірно багато дезінтегратора, можуть розпадатися під час зберігання, проте, ті таблетки, що містять занадто мало дезінтегратора, можуть не розпадатися з бажаною швидкістю або у бажаних умовах. Отже, достатню кількість дезінтегратора, яка не є ані занадто великою, ані занадто малою, щоб шкідливо змінювати виділення активних інгредієнтів, слід застосовувати для утворення твердих лікарських форм для перорального введення цього винаходу. Кількість дезінтегратора, який застосовується, різниться залежно від типу фармацевтичного складу, та її легко визначить звичайний фахівець у галузі. Звичайні фармацевтичні композиції містять від приблизно 0,5 до приблизно 15 масових відсотків дезінтегратора, особливо від приблизно 1 до приблизно 5 масових відсотків дезінтегратора.

Дезінтегратори, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях та лікарських формах винаходу включають, проте не обмежуються тільки ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, крошкармелозу натрію, крошповідон, полакрилін калію, крохмальний гліколят натрію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, попередньо желатинований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, смоли та їх суміші.

Змашувальні агенти, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях та лікарських формах винаходу, включають, проте не обмежуються тільки ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральну оливу, легку мінеральну оливу, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, натрію лаурилсуль-

фат, тальк, гідрогенізовану рослинну олію (наприклад, кокосову олію, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, оливкову олію, кукурудзяну олію та соєву олію), стеарат цинку, етиллауреат, етиллауреат, агар та їх суміші. Додаткові змашувальні агенти включають, наприклад, силоїдний силікагель (AEROSIL 200, виготовляється W.R. Grace Co., Baltimore, MD), коагульований аерозоль синтетичного діоксиду кремнію (розповсюджується Degussa Co., Plano, TX), CAB-O-SIL (пірогенний діоксид кремнію, який продається Cabot Co., Boston, MA) та їх суміші. Агенти вони взагалі застосовуються, змашувальні агенти звичайно застосовуються у кількості, яка становить менш ніж 1 масовий відсоток від фармацевтичних композицій або лікарських форм, у які їх включено.

Лікарські форми з уповільненим вивільненням

Активні інгредієнти винаходу можна вводити за допомогою засобів регульованого вивільнення або за допомогою засобів доставки, які є добре відомими для звичайних фахівців у галузі. Приклади включають, проте не обмежуються тільки ними, засоби, описані у Патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; та 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556 та 5733566, кожний з яких включено сюди шляхом посилання. Такі лікарські форми можна застосовувати для здійснення повільного або регульованого вивільнення одного або декількох активних інгредієнтів, застосовуючи при цьому, наприклад, гідропропіліметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, багатошарові покриття, мікрочастинки, ліпосоми, мікрокульки або їх комбінацію, щоб отримати бажаний профіль вивільнення у різноманітних пропорціях. Придатні фармацевтичні складки регульованого вивільнення, відомі для звичайних фахівців у цій галузі, включаючи ті, що описані у цьому описі, можна легко вибрати для застосування з активними інгредієнтами винаходу. Винахід, отже, охоплює єдині одиничні лікарські форми, придатні для перорального введення, такі як, проте не обмежуючись тільки ними, таблетки, капсули, гелеві ковпачки та таблетки у вигляді капсули, які є адаптованими для регульованого виділення.

Усі фармацевтичні продукти регульованого вивільнення мають загальну мету удосконалення терапії ліками порівняно з терапією нерегульованими аналогами. Ідеально, застосування оптимального розробленого препарату регульованого вивільнення у медичній практиці характеризується тим, що мінімальна кількість лікарської речовини застосовується для лікування або регулювання стану за мінімальну кількість часу. Переваги фармацевтичних складів регульованого вивільнення включають тривалішу активність ліків, знижену частоту дозування та підвищену піддатливість пацієнта. Крім того, фармацевтичні складки регульованого вивільнення можна застосовувати, щоб впливати на час початку дії або інші характеристики, такі як рівні ліків у крові, що у свою чергу, дозволяє впливати на появу побічних (наприклад, шкідливих) ефектів.



Більшість фармацевтичних складів регульованого вивільнення розроблено так, щоб спочатку виділялася така кількість ліків (активного інгредієнта), яка швидко викликає бажаний терапевтичний ефект, а потім поступово та безперервно виділялася решта ліків для того, щоб підтримувати цей рівень терапевтичного або профілактичного ефекту протягом більш тривалого періоду часу. Для того, щоб у організмі підтримувався цей постійний рівень ліків, ліки повинні виділятися з лікарської форми зі швидкістю, завдяки якій буде замінюватися кількість ліків, які метаболізуються та виділялися з організму. Регульованому вивільненню активного інгредієнта можуть сприяти різні умови, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, рН, температуру, ферменти, воду або інші фізіологічні умови або сполуки.

Лікарські форми для парентерального введення

Парентеральні лікарські форми можна вводити пацієнтам різними способами, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, підшкірну, внутрішню (включаючи болюсне введення), внутрішньом'язову та внутрішньоартеріальну ін'єкції. Оскільки їх введення звичайно обминає природний захист пацієнтів проти домішок, парентеральні лікарські форми є переважно стерильними або здатними до стерилізування перед введенням пацієнтові. Приклади парентеральних лікарських форм включають, проте не обмежуються тільки ними, готові для ін'єкції розчини, сухі та/або ліофілізовані продукти, готові для розчинення або суспендування у фармацевтично прийнятному носії для ін'єкції (розчинні порошки), готові для ін'єкції суспензії та емульсії.

Придатні носії, які можна застосовувати для виготовлення парентеральних лікарських форм винаходу, є добре відомими фахівцям у галузі. Приклади включають, проте не обмежуються тільки ними, воду для ін'єкції USP; водні носії, такі як, проте не обмежуючись тільки ними, фізіологічний розчин для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій Рінгера, декстроза для ін'єкцій, декстроза з фізіологічним розчином для ін'єкцій та розчин Рінгера з лактатом; водорозчинні носії, такі як, проте не обмежуючись тільки ними, етиловий спирт, поліетиленгліколь та поліпропіленгліколь; та неводні носії, такі як, проте не обмежуючись тільки ними, кукурудзяна олія, бавовняна олія, кокосова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат та бензилбензоат.

Сполуки, які підвищують розчинність одного або декількох активних інгредієнтів та які описано у цьому описі, також можна включити у парентеральні лікарські форми винаходу.

Лікарські форми для трансдермального введення

Трансдермальні лікарські форми включають пластири (бляшки) "резервуарного типу" або "матричного типу", які можна наносити на шкіру та залишати їх протягом певного періоду часу для того, щоб проникла бажана кількість активних інгредієнтів.

Придатні експіцієнти (наприклад, носії та розріджувачі) та інші матеріали, які можна застосо-

увати для виготовлення трансдермальних та місцевих лікарських форм, які охоплюються цим винаходом, є добре відомими для фахівців у фармацевтичній галузі та залежать від певної тканини, на яку буде наноситися дана фармацевтична композиція або лікарська форма. Враховуючи цей факт, звичайні експіцієнти включають, проте не обмежуються тільки ними, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1-3-діол, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, мінеральну оливу та їх суміші. Залежно від специфічної тканини, яку слід лікувати, додаткові компоненти можна застосовувати до, разом з або після лікування активними інгредієнтами винаходу. Наприклад, агенти, що сприяють проникненню, можна застосовувати для покращення доставки активних інгредієнтів у тканину. Придатні агенти, що сприяють проникненню, включають, проте не обмежуються тільки ними, ацетон; різні спирти, такі як етанол, олеїл та тетрагідрофурил; алкілсульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; диметилацетамід; диметилформамід; поліетиленгліколь; піролідони, такі як полівінілпіролідон; сорти Kollidon (Povidone, Polyvidone); сечовину та різні водорозчинні або нерозчинні цукрові естери, такі як Tween 80 (полісорбат 80) та Span 60 (сорбітан моностеарат).

рН фармацевтичної композиції або лікарської форми або тканини, на яку наноситься фармацевтична композиція або лікарська форма, можна також відрегулювати з метою покращення доставки одного або декількох активних інгредієнтів. Подібно до цього, полярність носія-розчинника, його іонну силу або тоничність можна відрегулювати для покращення доставки. Сполуки, такі як стеарати, можна також додати до фармацевтичних композицій або лікарських форм, щоб змінити на краще гідрофільність або ліпофільність одного або декількох активних інгредієнтів, так щоб покращити доставку. Стосовно цього стеарати можуть служити ліпідним носієм для фармацевтичного складу поряд з емульгаторами або поверхнево-активними речовинами та поряд з агентом, який сприяє доставці або проникненню. Різні солі, гідрати або сольвати активних інгредієнтів можна застосовувати для подальшого регулювання властивостей отриманої композиції.

Лікарські форми для місцевого введення

Лікарські форми для місцевого введення винаходу включають, проте не обмежуються тільки ними, креми, лосьйони, мазі, гелі, розчини, емульсії, суспензії або інші форми, відомі фахівцям у галузі. Дивись, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); та Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985).

Придатні експіцієнти (наприклад, носії та розріджувачі) та інші матеріали, які можна застосовувати для отримання трансдермальних та місцевих лікарських форм, які охоплюються цим винаходом, є добре відомими фахівцям у фармацевтичній галузі та залежать від певної тканини, на яку буде наноситися дана фармацевтична композиція або лікарська форма. Враховуючи цей факт, звичайні експіцієнти включають, проте

не обмежуються тільки ними, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1-3-діол, ізопропілмірістат, ізопропілпальмітат, мінеральну оливу та їх суміші. Залежно від специфічної тканини, яку слід лікувати, додаткові компоненти можна застосовувати до, разом з або після лікування активними інгредієнтами винаходу. Наприклад, агенти, що сприяють проникненню, можна застосовувати для покращення доставки активних інгредієнтів у тканину. Придатні агенти, що сприяють проникненню, включають, проте не обмежуються тільки ними, ацетон; різні спирти, такі як етанол, олії та тетрагідрофурил; алкілсульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; диметилацетамід; диметилформамід; поліетиленгліколь; піролідони, такі як полівінілпіролідон; сорти Kollidon (Povidone, Polyvidone); сечовину та різні водорозчинні або нерозчинні цукрові естери, такі як Tween 80 (полісорбат 80) та Span 60 (сорбітан моностеарат).

Лікарські форми для введення крізь слизову оболонку

Лікарські форми для введення крізь слизову оболонку винаходу включають, проте не обмежуються тільки ними, офтальмологічні розчини, спреї та аерозолі або інші форми, відомі фахівцям у галузі. Дивись, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); та Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лікарські форми, придатні для лікуванні слизових тканин у ротовій порожнині можна виготовити у вигляді рідин для полоскання роти або у вигляді пероральних гелів. В одному варіанті здійснення аерозоль включає носій. В іншому варіанті здійснення аерозоль не включає носій.

Сполуки цього винаходу можна також вводити безпосередньо у легені шляхом інгаляції. Для введення шляхом інгаляції сполуку цього винаходу можна зручно доставити у легені за допомогою ряду різних пристроїв. Наприклад, дозувальний інгалятор ("MDI"), в якому застосовуються металеві ємності, що містять придатний диспергатор, який кипить при низькій температурі, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інший придатний газ, можна застосовувати для доставки сполуки безпосередньо у легені. Пристрої MDI можна отримати від ряду постачальників, таких як 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough та Vectura.

Альтернативно, пристрій для інгаляції сухого порошку (DPI) можна застосовувати для введення сполуки винаходу у легені (дивись, наприклад, Raleigh et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, що включено сюди шляхом посилання). Пристрої DPI звичайно застосовують механізм, такий як викид газу, утворюючи хмару сухого порошку у контейнері, який потім може вдихатися пацієнтом. Пристрої DPI є також добре відомими у галузі, та їх можна придбати у ряду виробників, які включають, наприклад, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose та Vectura. По-

пулярним варіантом є система DPI багаторазової дози ("MDDPI"), яка дозволяє здійснювати доставку більш ніж однієї терапевтичної дози. Пристрої MDDPI можна придбати у компаній, таких як AstraZeneca, Glaxo Wellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma та Vectura. Наприклад, капсули та картриджі із желатину для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можна виготовити так, щоб вони містили для цих систем порошкову суміш сполуки та придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Інший тип пристрою, який можна застосовувати для доставки сполуки винаходу у легені, - це пристрій для розпилювання рідини, який постачається, наприклад, Aradigm Corporation. Системи для розпилювання рідини застосовують сопла з надзвичайно малими отворами для розпилювання фармацевтичних складів рідких ліків, які можна потім інгалювати безпосередньо у легені.

У переважному варіанті здійснення розпилювач застосовується для доставки сполуки винаходу у легені. Розпилювачі утворюють аерозолі з рідких лікарських складів, застосовуючи, наприклад, ультразвукову енергію для утворення дрібних частинок, які можна легко інгалювати (дивись, наприклад, Verschoyle et al., British J. Cancer, 1999, 80, Suppl 2, 96, яку включено сюди шляхом посилання). Приклади розпилювачів включають пристрої, які постачаються Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd, (дивись: Armer et al., патент США № 5954047; van der Linden et al., патент США № 5950619; van der Linden et al., патент США № 5970974, які включено сюди шляхом посилання), Aventis та Batelle Pulmonary Therapeutics.

В особливо переважному варіанті здійснення електрогідродинамічний ("EHD") аерозольний пристрій застосовується для доставки сполуки винаходу у легені. Аерозольні пристрої EHD застосовують електричну енергію для того, щоб розпилювати розчини або суспензії рідких ліків (дивись, наприклад, Noakes et al., патент США № 4765539; Coffee, патент США № 4962885; Coffee, Заявку PCT, WO 94/12285; Coffee, Заявку PCT, WO 94/14543; Coffee, Заявку PCT, WO 95/26234, Coffee, Заявку PCT, WO 95/26235, Coffee, Заявку PCT, WO 95/32807, які включено сюди шляхом посилання). Електрохімічні властивості фармацевтичного складу можуть бути важливими параметрами для оптимізації під час доставки цих ліків у легені за допомогою аерозольного пристрою EHD, та таку оптимізацію звичайно здійснюють фахівці у цій галузі. Аерозольні пристрої EHD можуть більш ефективно доставляти ліки у легені, ніж існуючі технології пульмонарної доставки. Інші способи внутрішньопульмонарної доставки сполук Формули I є добре відомими для фахівців у цій галузі та вони знаходяться у межах цього винаходу.

Рідкі фармацевтичні склади, придатні для застосування з розпилювачами, пристроями для розпилювання рідини та аерозольними пристроями EHD, будуть звичайно включати сполуку винаходу з фармацевтично прийнятним носієм. Переважно, щоб фармацевтично прийнятний носій був рідиною, такою як спирт, вода, поліети-

ленгліколь або перфторвуглець. За бажанням можна додати інший матеріал, щоб змінити аерозольні властивості розчину або суспензії сполуки. Переважно, щоб цей матеріал був рідиною, такою як спирт, гліколь, полігліколь або жирна кислота. Інші способи виготовлення розчинів або суспензій рідких ліків, придатних для застосування в аерозольних пристроях, є відомими для фахівців у цій галузі (дивись, наприклад, Biesalski, патент США № 5112598; Biesalski, патент США № 5556611, які включено сюди шляхом посилання). Сполуку можна також виготовляти у вигляді композицій для ректального або вагінального введення, таких як супозиторії або утримуюча клізма, наприклад, які містять традиційні для супозиторіїв основи, такі як кокосове масло або інші гліцериди.

Окрім фармацевтичних складів, описаних раніше, сполуку винаходу можна також виготовляти у вигляді препаратів пролонгованої дії. Такі фармацевтичні склади пролонгованої дії можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірної або внутрішньом'язової) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Отже, наприклад, сполуки можна виготовляти з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, як емульсію у придатній олії) або іонообмінними смолами, або у вигляді помірно розчинних похідних, наприклад, у вигляді помірно розчинної солі.

Альтернативно можна застосовувати інші системи фармацевтичної доставки. Ліпосоми та емульсії є добре відомими прикладами носіїв, які можна застосовувати для доставки сполуки винаходу. Певні органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, можна також застосовувати, хоча звичайно за рахунок суттєвішої токсичності. Сполуки цього винаходу можна також доставляти у системі регульованого вивільнення. В одному варіанті здійснення можна застосовувати помпу (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574). В іншому варіанті здійснення можна застосовувати полімерні матеріали (дивись Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; дивись також Levy et al., Science, 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). У ще іншому варіанті здійснення систему регульованого вивільнення можна розташувати близько від мішені сполук винаходу, наприклад, близько від легенів, при цьому потребується лише частина системної дози (дивись, наприклад, Goodson, в Medical Applications of Controlled Release, дивись вище, vol. 2, pp. 115 (1984)). Можна застосовувати іншу систему регульованого вивільнення (дивись, наприклад, Langer, Science, 1990, 249, 1527).

Придатні ексципієнти (наприклад, носії та розріджувачі) та інші матеріали, які можна застосовувати для виготовлення лікарських форм для введення крізь слизову оболонку, які охоплюють-

ся цим винаходом, є добре відомими для фахівців у фармацевтичній галузі та залежать від певного місця або способу, яким дана фармацевтична композиція або лікарська форма буде вводиться. Враховуючи це, звичайні ексципієнти включають, проте не обмежуються тільки ними, воду, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропілмірилат, ізопропілпалмітат, мінеральну оливу та їх суміші, які є нетоксичними та фармацевтично прийнятними. Приклади таких додаткових інгредієнтів є добре відомими у цій галузі. Дивись, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

pH фармацевтичної композиції або лікарської форми, або тканини, на яку наноситься фармацевтична композиція або лікарська форма, можна також відрегулювати з метою покращення доставки одного або декількох активних інгредієнтів. Подібно до цього, полярність носія-розчинника, його іонну силу або тонічність можна відрегулювати для покращення доставки. Сполуки, такі як стеарати, можна також додати до фармацевтичних композицій або лікарських форм, щоб змінити на краще гідрофільність або ліпофільність одного або декількох активних інгредієнтів, так щоб покращити доставку. Стосовно цього стеарати можуть служити ліпідним носієм для фармацевтичного складу поряд з емульгаторами або поверхнево-активними речовинами та поряд з агентом, який сприяє доставці або проникненню. Різні солі, гідрати або сольвати активних інгредієнтів можна застосовувати для подальшого регулювання властивостей отриманої композиції.

#### Набори

Винахід пропонує фармацевтичну упаковку або набір, який включає один або декілька контейнерів, які містять проліки формули I, сполуку Формули II або іншу сполуку винаходу, що є корисною для лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту С. В інших варіантах здійснення винахід пропонує фармацевтичну упаковку або набір, який включає один або декілька контейнерів, які містять сполуку винаходу, що є корисною для лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту С, та один або декілька контейнерів, які включають додатковий терапевтичний агент, включаючи, проте не обмежуючись тільки ними, ті, які перелічені раніше, зокрема, противірусний агент, інтерферон, агент, який інгібує вірусні ферменти, або агент, який інгібує вірусну реплікацію, переважно додатковий терапевтичний агент є специфічним до вірусу гепатиту С або демонструє активність проти вірусу гепатиту С.

Винахід також пропонує фармацевтичну упаковку або набір, який включає один або декілька контейнерів, що містять один або декілька інгредієнтів фармацевтичних композицій винаходу. Необов'язково до цих контейнерів може додаватися інструкція у формі, яку визначає урядова установа, що регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних препаратів або біологічних продуктів, при цьому ця інструкція містить дозвіл установи щодо виробництва, застосування або продажу для введення людині.

Агенти винаходу можна одержати, застосовуючи шляхи реакції та схеми синтезу, які описано нижче, застосовуючи загальні процедури, відомі у галузі, застосовуючи початкові матеріали, які є легко доступними. Синтез сполук, які не наведено як приклади, згідно з цим винаходом можна успішно виконати шляхом модифікацій, відомих фахівцям у галузі, наприклад, шляхом відповідного захисту груп, що уводяться, шляхом заміни на інші придатні реагенти, відомі у науці, або шляхом виконання звичайних модифікацій умов реакції. Альтернативно, зрозуміло, що інші реакції, відмінні від описаних тут та які є загально відомими у галузі, можна буде застосовувати для одержання інших сполук винаходу.

#### Одержання сполук

У схемах синтезу, описаних нижче, якщо не вказано інше, температури позначаються у градусах Цельсія, а усі частини та відсотки вказано за масою. Реагенти купували у комерційних поставальників, таких як Aldrich Chemical Company або Lancaster Synthesis Ltd., та їх застосовували без подальшого очищення, якщо не вказано інше. Тетрагідрофуран (THF) та N,N-диметилформамід (DMF) купували у Aldrich у пляшках Sure Seal та застосовували у тому вигляді, в якому їх отримали. Якщо інше не вказано, наступні розчинники та реагенти дистильовали в атмосфері сухого азоту. THF та Et<sub>2</sub>O очищали дистиляцією від Na-бензофенонкетилу; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, діізопропіламін, піридин та Et<sub>3</sub>N очищали дистиляцією від CaH<sub>2</sub>; MeCN очищали дистиляцією від, по-перше, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, а потім від CaH<sub>2</sub>; MeOH очищали дистиляцією від Mg; PhMe, EtOAc та i-PrOAc очищали дистиляцією від CaH<sub>2</sub>; TFAA очищали шляхом простої перегонки в атмосфері сухого аргону.

Реакції, описані нижче, виконували взагалі в умовах позитивного тиску аргону при кімнатній температурі (якщо не зазначається інше) у безводних розчинах, а до реакційних колб пристосували гумові перегородки для введення субстратів та реагентів шприцом. Скляний посуд висушували у печі та/або висушували шляхом нагрівання. Реакції проаналізували шляхом тонкошарової хроматографії (TLC, ТШХ) та їх припиняли, звертаючи увагу на витрату початкового матеріалу. Аналітичну тонкошарову хроматографію виконували на силікагелевих пластинках з алюмінієвою основою 60 F254 (EM Science) розміром 0,2 мм та за нею спостерігали за допомогою ультрафіолетового випромінювання (254 нм) з наступним нагріванням з комерційною етаноловою фосфомолібденовою кислотою. Препаративну тонкошарову хроматографію виконували на силікагелевих пластинках з алюмінієвою основою 60 F254 (EM Science) розміром 1,0 мм та за нею спостерігали за допомогою ультрафіолетового випромінювання (254 нм).

Змішування звичайно виконували шляхом збільшення об'єму реакційної суміші удвічі розчинником, що застосовується у реакції, або екстракційним розчинником з наступним промиванням вказаними водними розчинами, застосовуючи 25% від об'єму, використаному при екстракції, якщо не вказано інше. Розчини продукту висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та/або

Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до фільтрування та випаровування розчинників в умовах зниженого тиску на ротаторному випарнику та спостерігали як розчинники видалялися в умовах вакууму. Колоночну хроматографію здійснювали з позитивним тиском, застосовуючи силікагель з пористістю у 230-400 меш або нейтральний оксид алюмінію з пористістю у 50-200 меш. Гідрогеноліз виконували в умовах тиску, вказаного у прикладах, або при атмосферному тиску.

Сpektри <sup>1</sup>H-ЯМР реєстрували на апараті Varian Mercury-VX400 при 400 МГц, а спектри <sup>13</sup>C-ЯМР реєстрували при 75 МГц. Сpektри ЯМР отримали стосовно розчинів CDCl<sub>3</sub> (надані у ppm (млн<sup>-1</sup>)), застосовуючи хлороформ як контрольний стандарт (7,27 млн<sup>-1</sup> та 77,00 млн<sup>-1</sup>), CD<sub>3</sub>OD (3,4 та 4,8 млн<sup>-1</sup> та 49,3 млн<sup>-1</sup>), DMSO-d<sub>6</sub> або тетраметилсилан як внутрішній стандарт (0,00 млн<sup>-1</sup>), коли він був доречним. Інші розчинники для ЯМР застосовувалися за необхідністю. Для позначення максимальної мультиплетності застосовуються наступні аббревіатури: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), шир. (розширений), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів). Константи взаємодії, якщо наводяться, визначаються у Герцах (Гц).

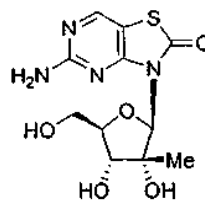
Інфрачервоні (IR) спектри реєструвалися на спектрометрі FT-IR Spectrometer як чисті оливи, як гранули KBr або як розчини CDCl<sub>3</sub>, та коли їх наведено, вони визначаються у хвильових числах (см<sup>-1</sup>). Мас-спектри, які наведено, являють собою (+)-ES LC/MS (рідкісна хроматографія/мас-спектроскопія), яку проводив відділ аналітичної хімії фірми Anadys Pharmaceuticals, Inc. Елементний аналіз був проведений Atlantic Microlab, Inc., з м. Норкросс, штат Джорджія. Точки плавлення (Т. пл.) визначали на відкритому капілярному апараті, та вони не корегувалися.

В наданих схемах синтезу та в описаних експериментальних процедурах застосовано багато звичайних хімічних аббревіатур, THF (тетрагідрофуран), DMF (N,N-диметилформамід), EtOAc (етилацетат), DMSO (диметилсульфоксид, ДМСО), DMAP (4-диметиламінопіридин), DBU (1,8-діазаацкло[5.4.0]ундек-7-ен), DCM (4-(диціанометил)-2-метил-6-(4-диметиламіно-стирил)-4Н-піран), MCPBA (3-хлорпероксибензойна кислота), EDC (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид), HATU (О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат), НОВТ (1-гідроксибензотриазолу гідрат), TFAA (трифтороцтовий ангідрид), ruBOP (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідифосфонію гексафторфосфат), D1EA (діізопропілетиламін), BOC (трет-бутоксикарбоніл), 2,2-DMP (2,2-диметоксипропан), IPA (ізопропіловий спирт), TEA (триетиламін), DCE (1,2-дихлороетан), PPTS (піридинію р-толуолсульфонат), DEAD (діетилазодикарбоксилат), PS (з полімерним носієм), HF (фтороводень), MeCN (ацетонітрил), MeOH (метанол), Val (валін), Phe (фенілаланін), HPLC (рідина хроматографія високого розрізнення), TLC (тонкошарова хроматографія), Bz (бензоїл), Ac (ацетил), Tol (толуоїл), Me (метил) тощо. Крім того на схемах використані також наступні скоро-

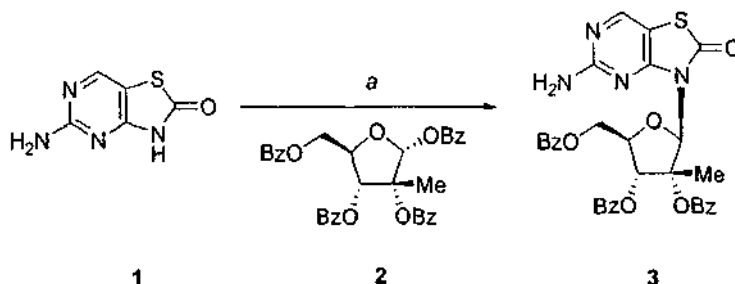
чення: rt - кімнатна температура, h - година, rfx - температура дефлегмації, aq - водний, крім того мажор означає основний, а міног означає другорядний.

Приклад 1

5-Аміно-3-(2'-С-метил-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (4)



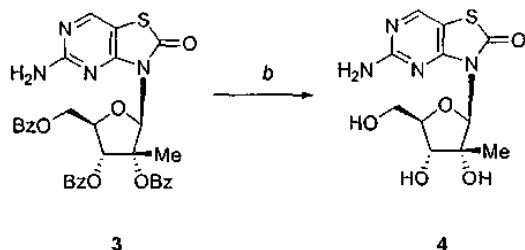
Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(2'-С-метил-2',3',5'-три-О-бензоїл-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (3)



a. BSA, MeCN, rt; TMSOTf, 80°C, 67%

До гетерогенної суміші гетероциклу 1 (168 мг, 1,00 ммоль) та пербензоїлрибози 2 (одержаної згідно зі способом Wolfe et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759) (522 мг, 0,90 ммоль) у безводному MeCN (10 мл) додали BSA (742 мкл, 3,00 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 15 хвилин, після чого додали TMSOTf (333 мкл, 1,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 65°C, потім протягом 3 годин при 90°C. Суміш потім охолодили до кімнатної температури, розвели DCM (150 мл) та розподілили буфером з pH 7 (100 мл). Водну фазу далі екстрагували DCM (3x50 мл), та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, та профільтрували. Прозорий фільтрат розвели EtOAc (200 мл), профільтрували крізь невеликий шар SiO<sub>2</sub>, концентрували та піддали флеш-хроматографії (10-40% EtOAc-DCM), внаслідок чого одержали 380 мг (67%) нуклеозиду 3 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (с, 1H), 7,85-8,02 (м, 6H), 7,46-7,97 (м, 7H), 7,35 (т, J=8,06, 2H), 6,96 (шир. с, 2H), 6,77 (шир. с, 1H), 4,54-4,82 (м, 4H), 1,77 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 627.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(2'-С-метил-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (4)

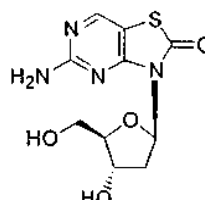


b. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 10%.

До суспензії нуклеозиду 3 (380 мг, 0,606 ммоль) у MeOH (20 мл) додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 мг, 0,12 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, після чого обробили HOAc (15 мкл, 0,25 ммоль), концентрували та піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 20 мг (10%) сполуки 4 з заголовка у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (с, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 6,09 (шир. с, 1H), 5,19 (шир. с, 1H), 4,88 (шир. с, 1H), 4,55 (т, J=5,87, 1H), 3,97 (шир. с, 1H), 3,76-3,81 (м, 1H), 3,61 (шир. с, 2H), 1,04 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 315. Аналіз розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O: C, 39,75; H, 4,85; N, 16,86; S, 9,65. Знайдено: C, 40,23; H, 4,76; N, 16,64; S, 9,45.

Приклад 2

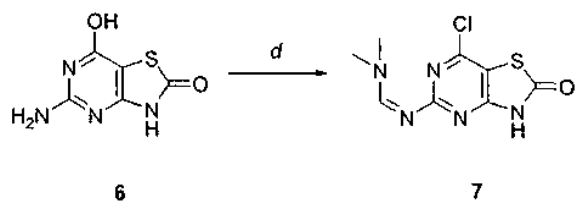
5-Аміно-3-(2'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (10)



10

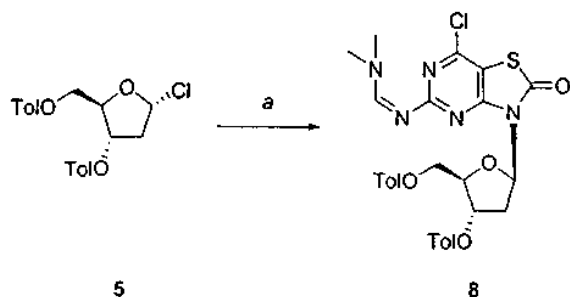
Етап 1) Одержання N'-(7-Хлор-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-5-ін)-N,N-диметилформамідину (7)

91

d.  $\text{SOCl}_2$ , DMF.

До суспензії 5-аміно-7-гідрокси-3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (10,0 г, 53,7 ммоль) у MeCN (200 мл) при 0°C додавали  $\text{SOCl}_2$  (20,0 мл, 274 ммоль) краплями за допомогою додаткової лійки протягом 20 хвилин. Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, потім занурили у масляну баню при 60°C, де її перемішували протягом 48 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та повільно вилили у 300 г розколотого льоду у 300 мл води, що містила  $\text{NaHCO}_3$  (46 г, 548 ммоль). Водну суміш екстрагували 20% IPA-DCM (3x500 мл) та об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, доки не одержали залишок, який розтерли в порошок з EtOAc, внаслідок чого одержали 6,33 г (46%) хлорамідину 7 у вигляді коричневої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,60 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,11 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  258.

Етап 2) Одержання *N'*-(7-Хлор-2-оксо-3-[2'-дезоксидеокси-3',5'-ди-*O*-(*p*-толуїл)- $\beta$ -D-рибофуранозил]-2,3-дигідротіазоло[4,5-*d*]піримідин-5-іл)-*N,N*-диметилформамідину (8)



a. 6, NaH, MeCN, 90%.

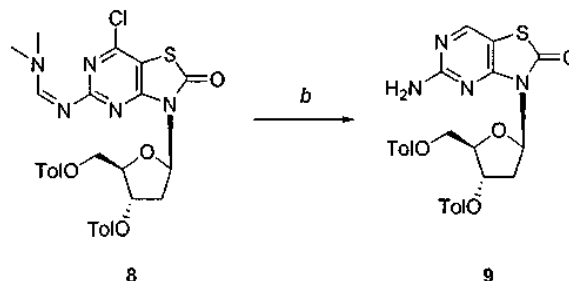
До суспензії гетероциклу 7 (1,79 г, 6,94 ммоль) у безводному MeCN (90 мл) при кімнатній температурі додали 95% NaH (183 мг, 7,63 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого додали хлорцукор 5 (2,70 г, 6,94 ммоль) [купували у Berry & Associates, Inc., Dexter, MI]. Реакційну суміш нагрівали до 55°C, перемішували протягом 1 години, охолодили, концентрували, а потім піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 5-10% EtOAc-DCM), внаслідок чого одержали 3,8 г (90%) нуклеозиду 8 у вигляді твердого матеріалу, який можна далі очищувати шляхом розтирання в порошок у MeOH:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,64 (с, 1H), 7,83 (ABq,  $J_{AB}=8,19$ ,  $\Delta\nu_{AB}=38,53$ , 4H), 7,28 (ABq,  $J_{AB}=8,19$ ,  $\Delta\nu_{AB}=36,13$ , 4H), 6,56 (дд,  $J=8,19$ , 5,07, 1H), 5,76-5,80 (м, 1H), 4,56-4,60 (м, 1H), 4,45-4,50

91697

92

(м, 2H), 3,27-3,34 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

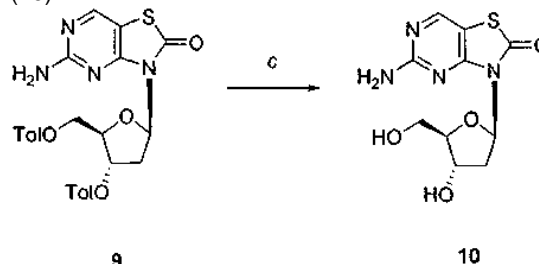
Етап 3) Одержання 5-Аміно-3-(2',3'-ди-*O*-(*p*-толуїл)- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (9)



b. Zn-Cu, HOAc, 67%.

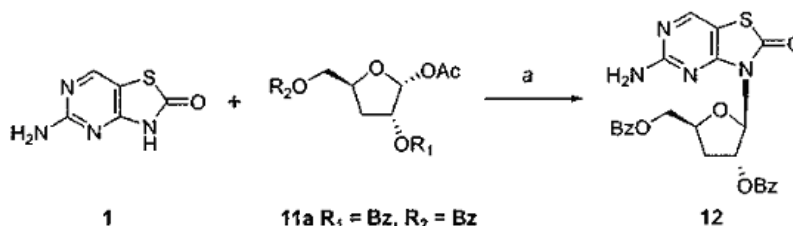
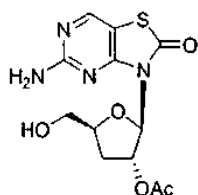
До розчину хлорарилнуклеозиду 8 (924 мг, 1,47 ммоль) в оцтовій кислоті (10,4 мл) при кімнатній температурі додали пару Zn-Cu (1,54 г, 11,9 ммоль). Одержану суспензію сильно перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, профільтрували крізь *celite*, а потім концентрували, доки не одержали твердий матеріал, який потім піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% EtOAc- $\text{CHCl}_3$ ), внаслідок чого одержали 520 мг (67%) сполуки 9 у вигляді коричневої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,34 (с, 1H), 7,85 (ABq,  $J_{AB}=8,4$ ,  $\Delta\nu_{AB}=17,6$ , 4H), 7,30 (ABq,  $J_{AB}=8,4$ ,  $\Delta\nu_{AB}=27,1$ , 4H), 6,87 (с, 2H), 6,47 (м, 1H), 5,78 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Етап 4) Одержання 5-Аміно-3-(2'-дезоксидеокси- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (10)

c.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 46%.

До суспензії діестеру 9 (300 мг, 0,577 ммоль) з Етапу 3 (вище) у MeOH (20 мл) при кімнатній температурі додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (188 мг, 1,36 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 8 годин, після чого її загасили HOAc (164 мкл, 2,86 ммоль), потім її концентрували та піддали HPLC ( $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ , TFA), внаслідок чого одержали 75 мг (46%) сполуки з заголовка 10 у вигляді білої твердої речовини (сіль TFA) після ліофілізації:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,34 (с, 1H), 7,15 (шир. с, 2H), 6,33 (т,  $J=7,0$ , 1H), 4,33 (шир. с, 1H), 3,72-3,73 (м, 1H), 3,39-3,56 (м, 2H), 2,89-2,96 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  285. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ : C, 36,18; H, 3,29; N, 14,31; S, 8,05. Знайдено: C, 36,28; H, 3,35; N, 13,96; S, 8,05.

Приклад 3  
5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (15)



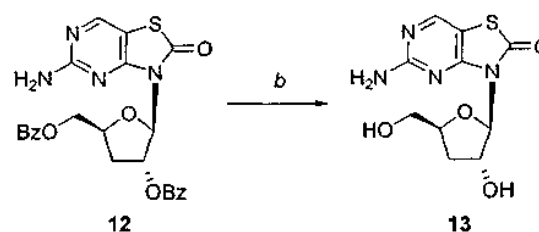
a. 11a, BSA, MeCN, rt; TMSOTf, 80°C, 78%.

До гетерогенної суміші гетероциклу 1 (25,0 г, 0,149 моль) та дезоксирибофуранози 11a (47,0 г, 0,122 моль) [можна приготувати з відповідного метилрибофуранозиду (Walton, et. al. J. Med. Chem. 1965, 8, 659-663) за допомогою способу Valdivia, et. al. Tempahedron Lett. 2005, 46, 6511-6514] у безводному MeCN (640 мл) при кімнатній температурі додавали краплями через додаткову лійку BSA (113 мл, 0,458 моль) протягом 20 хвилин. Одержану суспензію обробляли краплями TMSOTf (41,5 мл, 0,229 моль) при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, після чого вона стала майже гомогенною. Суміш нагрівали у колбі зі зворотним холодильником (внутрішня температура 83°C) та перемішували протягом 8 годин, потім охолодили до кімнатної температури та концентрували, доки не одержали маслянистий залишок, за допомогою роторного випаровування. Залишок розчинили у EtOAc (500 мл) та охолодили до 10°C, де його повільно обробляли фосфатним буфером 1 М рН 7 (400 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 35°C. Після того, як закінчили додавати буфер, рН суміші довели до 7,0 за допомогою твердого K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> та сильне перемішування продовжували протягом 1 години. Celite (25 г) додали та суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Внаслідок фільтрування трифазної суміші через невеликий шар celite одержали дві прозорі фази. Водну фазу насичували твердим NaCl, потім екстрагували EtOAc (4x250 мл). Об'єднані органічні фази промили соляним розчином (400 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та вугіллям (1 г), а потім профільтрували через невеликий шар SiO<sub>2</sub>. Прозорий фільтрат бурштинового кольору концентрували до сухого стану, після чого осадився твердий гетероцикл. Залишок додали у DCM, обробили невеликою кількістю MgSO<sub>4</sub>, а потім профільтрували крізь celite. Прозорий фільтрат концентрували та далі висушували в умовах високого вакууму при 35°C, внаслідок чого одержали коричневу хрустку піну

Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(2',5'-ди-О-бензоїл-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (12)

(69,5 г). Внаслідок флеш-хроматографії цієї твердої піни (SiO<sub>2</sub>, 5-40% EtOAc-гексани) одержали 46,3 г (77%) нуклеозиду 12 у вигляді світло-бежевої твердої піни: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (с, 1H), 7,93-8,01 (м, 4H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,47-7,56 (м, 4H), 6,94 (с, 2H), 6,09 (д, J=1,9,1H), 6,00 (д, J=7,4, 1H), 4,64-4,69 (м, 1H), 4,57 (дд, J=12,1, 2,7, 1H), 4,36 (дд, J=12,1, 5,8, 1H), 2,92-3,00 (м, 1H), 2,32 (дд, J=14,0, 5,8, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 493.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (13)



b. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 78%.

До гетерогенної суміші дибензоату 12 (46,3 г, 94,0 ммоль) та безводного MeOH (1,0 л) додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,59 г, 18,8 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш стала гомогенною за 30 хвилин, а потім знов гетерогенною за 3 години. Додали ще MeOH (100 мл), щоб підвищити плинність, та реакційну суміш перемішували протягом усього 24 годин. Суспензію обробляли HOAc (2,26 мл, 39,5 ммоль), а потім концентрували при 45°C, після чого її охолодили, потім розтерли в порошок з EtOH (200 мл) та етером (1800 мл) протягом 1 години. Твердий матеріал відфільтрували, промили етером (3x250 мл), висушили на повітрі, а потім промили водою (2x250 мл), внаслідок чого одержали 19,47 г (78%) діольної сполуки 13 у вигляді білої твердої речовини, яку висушили в

95

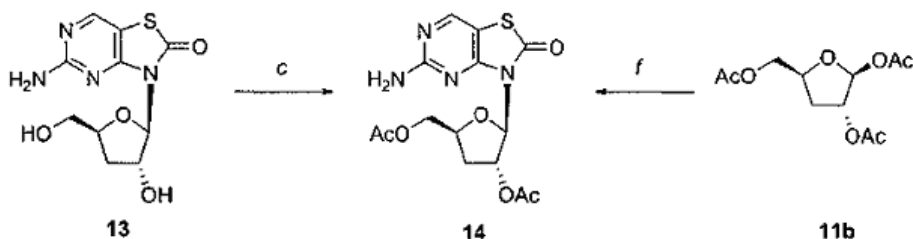
91697

96

умовах вакууму та перекристалізували з води:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 5,82 (д, 1H), 5,41 (д, 1H), 4,79-4,83 (м, 1H), 4,65 (т,  $J=5,8$ , 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 3,40-3,49 (м, 2H), 2,31 (ddd,  $J=16,0$ , 9,4, 7,0, 1H), 1,81 (ddd,  $J=12,5$ , 5,8, 2,3, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  285. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 42,25; H, 4,25; N, 19,71; S,

11,28. Знайдено: C, 42,36; H, 4,32; N, 19,72; S, 11,23.

Етап 3) Одержання 5-Аміно-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (14)

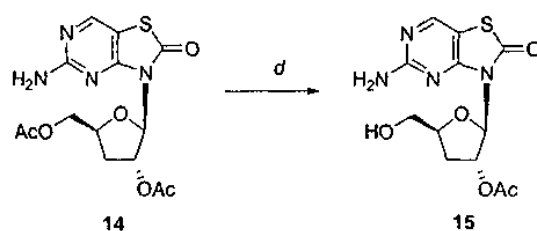


c  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, MeCN. f. 1, BSA, MeCN, rt; TMSOTf,  $80^\circ\text{C}$ .

До суспензії діолу 13 (8,00 г, 28,1 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (11,8 мл, 84,4 ммоль) та DMAP (344 мг, 2,81 ммоль) у безводному MeCN (190 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додали краплями  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5,44 мл, 57,7 ммоль). Одержану суміш, яка стала гомогенною за 1,5 години, повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин, після чого її концентрували, доки не одержали залишок, який піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 0-100% EtOAc-DCM), внаслідок чого одержали 8,34 г (80%) діацетату 14 у вигляді білої твердої піни, яку можна далі очищувати шляхом розтирання в порошок з етером-гексанами:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,34 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 5,90 (д,  $J=1,9$ , 1H), 5,65 (д,  $J=7,4$ , 1H), 4,33-4,39 (м, 1H), 4,25 (дд,  $J=12,1,3,1$ , 1H), 4,01 (дд,  $J=11,7$ , 6,6, 1H), 2,65-2,73 (м, 1H), 2,06 (дд,  $J=13,6$ , 6,2, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,98 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  369. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : C, 45,65; H, 4,38; N, 15,21; S, 8,70. Знайдено: C, 45,69; H, 4,52; N, 15,02; S, 8,64.

Альтернативно, діацетат 14 можна приготувати з гетероциклу 1 та дезоксирибофуранози 11b [можна приготувати за допомогою способу Valdivia, et. al. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 659-663] за способом, подібним до вищеописаного Етапу 1, при цьому вихід діацетату буде становити 63%.

Етап 4) Одержання 5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-3'-дезоксид- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (15)



d *Candida Arctica*, Acetone, pH 7 buffer 91%

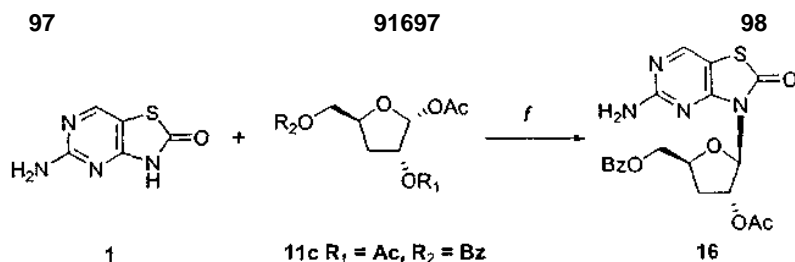
(d *Candida Arctica*, ацетон, буфер pH7, 91%)

До суспензії діацетату 14 (5,08 г, 13,8 ммоль), яку повільно перемішують, та поліакрилату ліпази *Candida Arctica* (2,50 г) [купували у Sigma] в ацетоні (50 мл) додали 50 мМ фосфатного буферу pH 7 (250 мл) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували повільно протягом 18 годин, після чого профільтрували, концентрували та екстрагували EtOAc (4x250 мл). Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували, а потім піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 0-15% IPA-DCM), внаслідок чого одержали 4,11 г (91%) сполуки з заголовку 15 у вигляді білої твердої речовини, яку можна далі очистити шляхом розтирання в порошок з етером-гексанами:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H), 6,87 (с, 2H), 5,88 (д,  $J=2,3$ , 1H), 5,66 (д,  $J=7,8$ , 1H), 4,76 (т,  $J=5,8$ , 1H), 4,11-4,18 (м, 1H), 3,43-3,53 (м, 2H), 2,50-2,57 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,98 (дд,  $J=13,6$ , 5,8, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  327. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 44,17; H, 4,32; N, 17,17; S, 9,83. Знайдено: C, 44,12; H, 4,45; N, 16,88; S, 9,69.

Приклад 4

5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-5'-О-бензоіл-3'-дезоксид- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (16)





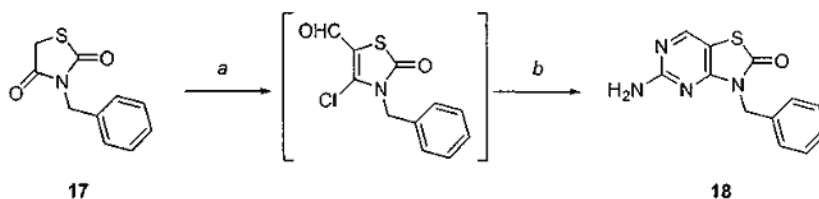
*f* 11c, BSA, MeCN, rt, 80°C

До гетерогенної суміші гетероциклу 1 (106 мг, 0,633 ммоль) та дезоксирибофуранози 11c [купували у Berry & Associates, Inc., Dexter, MI] (183 мг, 0,57 ммоль) у безводному MeCN (8 мл) додали BSA (464 мкл, 1,89 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш занурили у масляну баню при 60°C та перемішували протягом 4 годин. Суміш концентрували шляхом роторного випаровування та розподілили між EtOAc (100 мл) та насиченим NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та потім концентрували. Сирій матеріал розтерли в порошок з Et<sub>2</sub>O-EtOAc, внаслідок чого одержали 132 мг (54%) не зовсім

білої твердої речовини, яку піддали HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), після чого одержали аналітичний зразок: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (с, 1H), 7,91-7,94 (м, 2H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 2H), 6,94 (с, 2H), 5,93 (д, J=1,8, 1H), 5,72 (дд, J=5,9, 1,5, 1H), 4,50-4,53 (м, 2H), 4,31 (к, J=7,0, 1H), 2,80-2,88 (м, 1H), 2,14 (дд, J=13,2, 5,1, 1H), 2,07 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 431.

Приклад 5

5-Аміно-3-бензил-3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-он (18)



a. POCl<sub>3</sub>, DMF, 90°C. b. Guanidine HCl, NaOMe, MeOH, 19% over 2 steps  
(a. POCl<sub>3</sub>, DMF, 90°C. b. Гуанідину гідрохлорид, NaOMe, MeOH, 19% за 2 етапи)

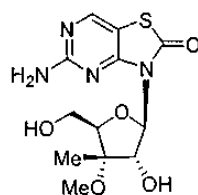
До POCl<sub>3</sub> (8,09 мл, 86,8 ммоль) при 0°C додали послідовно твердий 3-бензил-тіазолідин-2,4-діон [приготували згідно зі способом Lo, et. al. J. Org. Chem. 1957, 999-1001] та DMF. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім перенесли до масляної бані при 90°C, де її перемішували протягом 3 годин. Темну суміш вилили на лід (100 г) та воду (100 мл), а потім екстрагували EtOAc (3x100 мл). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO<sub>4</sub>, потім профільтрували крізь celite, концентрували, додали у DCM, профільтрували через невеликий шар SiO<sub>2</sub> та зрештою концентрували, доки не одержали темну оливу, яку застосовували без додаткового очищення.

Гуанідину гідрохлорид (8,87 г, 92,8 ммоль) додали у вигляді твердої речовини до 25% NaOMe-MeOH (18 мл, 79,6 ммоль) у MeOH (48 мл) при -5°C. Одержану суміш перемішували протягом 5 хвилин, а потім обробили сирим хлоральдегідом [описано вище], як розчин у MeOH (20 мл). Реакційну суміш помістили у масляну баню при 90°C, концентрували шляхом перегонки MeOH протягом 2 годин, а потім нагрівали протягом ще 30 хвилин. Залишок додали у EtOAc (200 мл) та розподілили за допомогою 1 N HCl (100 мл). Водну фазу обробляли твердим NaHCO<sub>3</sub> та розподілили за допомогою EtOAc (3x100 мл). Об'єднані органічні фази з лужного екстрагування висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а потім концентрували, внаслідок чого одержали залишок, який піддали

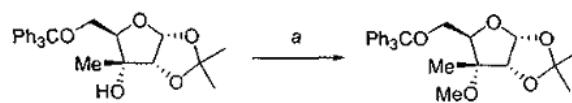
хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 50-70% EA-DCM), внаслідок чого одержали 1,4 г (19%) сполуки з заголовка 18 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (с, 1H), 7,24-7,34 (м, 5H), 6,83 (с, 2H), 5,01 (с, 2H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 259.

Приклад 6

5-Аміно-3-(3',3'-C,O-диметил-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-он (23)



Етап 1) Одержання 1,2-О-Ізопропіліден-3-метил-3-О-метил-5-О-третил-α-D-рибофуранози (20)



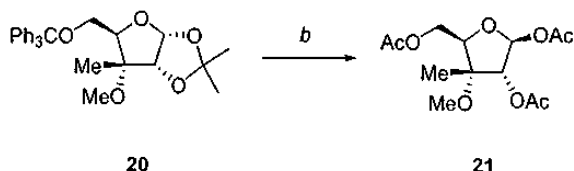
19

20

a. KH (xs), dioxane, DMF (3:1); MeI, rt, 72 h, 87%  
(a. KH (надл.), діоксан, DMF (3:1); MeI, кімн. темп., 72 години, 87%)

До суміші третинного спирту 19 (716 мг, 1,60 ммоль) [приготували згідно зі способом Just et. al. *Tempahedron Lett.* 2000, 41, 9223-9227] у безводному діоксані (6 мл) додали надмірну кількість КН (30% дисперсія у мінеральній оливі) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 1 години, а потім обробили MeI (2 мл, 32 ммоль), внаслідок чого одержали рясний осад. DMF (2 мл) додали, щоб підтримувати плинність реакційної суміші, достатньою для перемішування протягом 72 годин. Суміш розвели EtOAc (100 мл) та розподілили насиченою водною NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували та піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 10-60% EtOAc-гексани), внаслідок чого одержали 640 мг метилового етеру 20 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22-7,35 (м, 15H), 5,72 (д, J=2,9, 1H), 4,30 (д, J=2,9, 1H), 4,07 (дд, J=7,7, 2,6, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,92-3,05 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 0,82 (с, 3H).

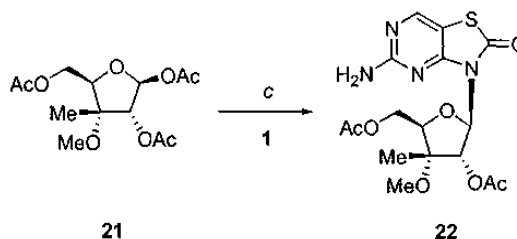
Етап 2) Одержання 1,2,5-тетра-О-Ацетил-3,3'-С,О-диметил-β-D-рибофуранози (21)



b. HOAc, Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rt, 33%.

До розчину HOAc (50,0 мл) та Ac<sub>2</sub>O (3,83 мл, 40,6 ммоль) додали фуранозу 20 (3,62 г, 8,11 ммоль). До цього безбарвного розчину додали 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> у HOAc (0,41 мл, 0,41 ммоль), внаслідок чого одержали розчин інтенсивного жовтого кольору. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім концентрували шляхом роторного випаровування. Надмірну кількість HOAc азеотропували декількома об'ємами толуолу. Залишок розчинили у DCM (100 мл) та промили насиченим NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантували та концентрували, доки не одержали маслянисту гетерогенну суміш. Цю суміш піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 5-35% EtOAc-гексани), внаслідок чого одержали 0,78 г (33%) триацетату 21 у вигляді блідо-жовтої оливи: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,91 (д, J=2,0, 1H), 5,07 (д, J=2,4, 1H), 4,29 (дд, J=3,2, 12,0, 1H), 4,15 (дд, J=3,2, 7,2, 1H), 3,96 (дд, J=6,8, 12,0, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,04 (с, 6H), 1,33 (с, 3H).

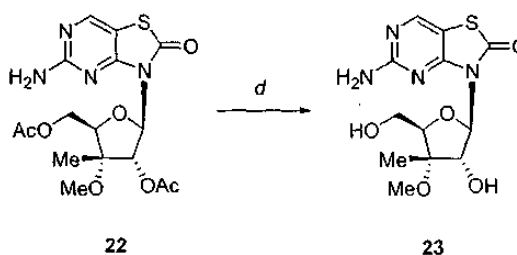
Етап 3) Одержання 5-Аміно-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3',3'-С,О-диметил-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (22)



c. BSA, MeCN, rt; TMSOTf, 80°C, 65%.

До суміші гетероциклу 1 у безводному MeCN (5,0 мл) додали краплями BSA (0,52 мл, 2,11 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш занурили у масляну баню при 40°C та перемішували протягом 90 хвилин, після чого вона стала гомогенною. Додали фуранозу 21 (0,20 г, 0,73 ммоль), а потім додали TMSOTf (158,4 мкл, 0,88 ммоль). Реакційну суміш потім занурили у масляну баню при 80°C та нагрівали протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та розподілили між 1 М рН 7 фосфатним буфером (15 мл) та EtOAc (30 мл). Одержану емульсію профільтрували крізь шар celite, внаслідок чого одержали два чіткі шари. Органічний шар виділили та висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтрували та концентрували в умовах вакууму, внаслідок чого одержали темний помаранчево-коричневий залишок. Цей залишок піддали очищенню шляхом флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 5-50% EtOAc-гексани), внаслідок чого одержали 0,30 г (59%) нуклеозиду 22 у вигляді тонко роздрібної блідо-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 2H), 6,11 (дд, J=8,0, 27,6, 2H), 4,3-4,17 (м, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,35 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 413.

Етап 4) Одержання 5-Аміно-3-(3',3'-С,О-диметил-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (23)



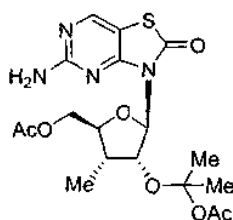
d. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt.

Нуклеозид 22 (230 мг, 0,56 ммоль) розчинили у 5,6 мл MeOH. Твердий K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,4 мг, 0,11 ммоль) додали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. HOAc (16,0 мкл, 0,28 ммоль) додали та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім концентрували суміш до сухого стану в умовах вакууму. Жовті тверді речовини, що залишилися, розтерли в порошок з Et<sub>2</sub>O (3x10 мл), обережно зливаючи фільтрати крізь піпетку. Твердий матеріал потім промили H<sub>2</sub>O (3x5 мл), прополоскали Et<sub>2</sub>O (2x5 мл) та висушували на вакуумному при-

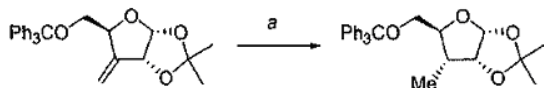
строї протягом 24 годин, після чого одержали 76,4 мг (42%) тонко роздрібної білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,35 (с, 1H), 6,83 (шир. с, 2H), 5,93 (д,  $J=8,58$ , 1H), 5,24 (д,  $J=7,02$ , 1H), 4,95 (т,  $J=7,4$ , 1H), 4,57 (т,  $J=5,46$ , 1H), 3,95 (т,  $J=5,07$ , 1H), 3,46-3,58 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,29 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  329.

#### Приклад 7

5-Аміно-3-(5'-О-Ацетил-2'-О-[2"-О-ацетилпропіл]-3-метил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (27)



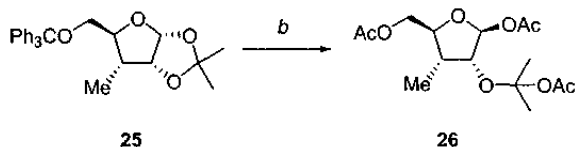
Етап 1) Одержання 1,2-О-ізопропіліден-3-метил-5-О-тритил- $\alpha$ -D-рибофуранози (25)



24  
a.  $\text{H}_2$ , 5% Pd/C, EtOAc, rt, 48hr, 6:1 ( $\alpha/\beta$ ), 78%.

До розчину 24 (2,40 г, 5,60 ммоль) [приготували згідно з Vega, et. al. Helvetica Chimica Acta 2000, 83 (7), 1398-1407], розчиненого у EtOAc (50 мл), в атмосфері  $\text{N}_2$ , додали 5% Pd/C (240 мг). В колбу подали  $\text{H}_2$  під тиском в 1 атмосферу та перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш профільтрували крізь celite та концентрували в умовах вакууму, доки не одержали прозору безбарвну оливу. Внаслідок очищення шляхом флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 0-40% EtOAc-гексани) одержали 1,88 г сполуки 25 (78%) суміші ізомерів ( $\alpha/\beta$ ) 6:1:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,22-7,38 (м, 15H), 7,63 (д,  $J=3,2$ , 1H), 4,53 (т,  $J=4,0$ , 1H), 3,67 (дд,  $J=2,8$ , 1,6, 1H), 3,18 (дд,  $J=3,2$ , 10,4, 1H), 2,99 (дд,  $J=5,2$ , 10,8, 1H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,81 (д,  $J=6,8$ , 3H).

Етап 2) Одержання 1,5-ді-О-Ацетил-2-О-(2'-О-ацетилпропіл)-3-метил- $\beta$ -D-рибофуранози (26)

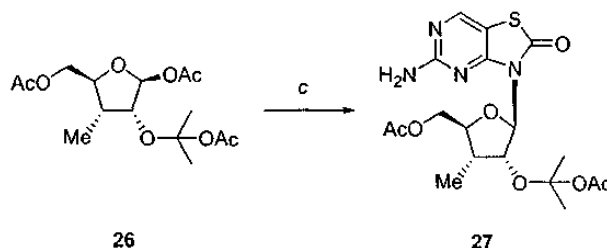


b. HOAc,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , rt, 19%.

Способом, подібним до Етапу 3 Прикладу 6, сполуку 25 перетворили у сполуку 26 з 19% виходом. Сирий залишок піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 2-30% EtOAc-гексани), внаслідок чого одержали суміш аномерів ( $\beta/\alpha$ ) 5:1 (до якої увели трифенілметан) за  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ),

яку застосовували на наступному етапі без подальшого очищення:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,07 (д,  $J=2,8$ , 1H), 5,02 (ддд,  $J=6,8$ , 6,8, 2,8, 1H), 4,25 (дд,  $J=12,0$ , 3,2, 1H), 4,06-4,21 (м, 2H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,91 (д,  $J=6,8$ , 3H).

Етап 3) Одержання 5-Аміно-3-(5'-О-Ацетил-2'-О-[2"-О-ацетилпропіл]-3-метил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (27)

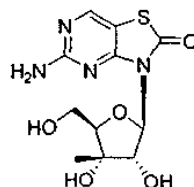


c. BSA, MeCN, rt; TMSOTf, 60°C, 11%.

До суміші гетероциклу 1 у безводному MeCN (5,0 мл) при кімнатній температурі додали краплями BSA (0,52 мл, 2,11 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім додали фуранозу 26 (0,20 г, 0,73 ммоль) та TMSOTf (158,4 мкл, 0,88 ммоль). Реакційну суміш занурили у масляну баню при 60°C, після чого вона стала гомогенним розчином. Перемішування продовжували протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, потім розподілили між 1 М рН 7 фосфатним буфером та EtOAc. Суміш профільтрували крізь шар celite та виділили окремі шари. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профільтрували, концентрували та піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 5-50% EtOAc-гексани), внаслідок чого одержали 30,0 мг сполуки з заголовка 27 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,09 (д,  $J=7,2$ , 1H), 5,16 (т,  $J=7,2$ , 1H), 4,88 (дт,  $J=6,4$ , 3,2 1H), 4,20 (дд,  $J=3,2$ , 12,0, 1H), 4,08 (дд,  $J=6,4$ , 12,0, 1H), 2,28 (дд,  $J=6,8$ , 14, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 0,86 (д,  $J=6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  441.

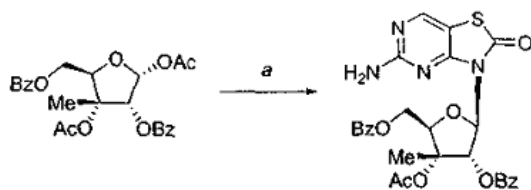
#### Приклад 8

5-Аміно-3-(3'-метил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (30)



Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(3'-О-ацетил-2',5'-ди-О-бензоїл-3'-метил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (29)

103



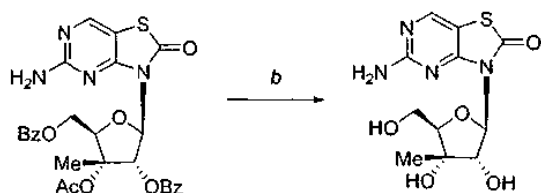
28

29

a. Heterocycle 1, BSA, TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 88%.  
(а. Гетероцикл 1, BSA, TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 88%)

5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (123 мг, 0,733 ммоль), 3'-С-метил-рибофуранозу 28 [приготували згідно зі способом Wang et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713] (302 мг, 0,66 ммоль), BSA (447 мг, 2,2 ммоль) та MeCN (8 мл) сильно перемішували протягом 30 хвилин, доки не одержали гомогенний розчин. До реакційної суміші потім додали TMSOTf (0,186 мл, 1,1 ммоль) та її помістили у попередньо нагріту масляну баню при 65°C. Через 3 години реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та розчинник видалили шляхом роторного випаровування. Одержану тверду речовину розчинили у EtOAc (200 мл) та екстрагували насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (2x100 мл). Органічну фазу висушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Сирий продукт піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, від 0 до 40% EtOAc-CHCl<sub>3</sub>), внаслідок чого одержали 365 мг (88%) коричневої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,38 (с, 1H), 7,92 (д, J=6,4, 4H), 7,69 (м, 2H), 7,53 (м, 4H), 6,93 (шир. с, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,43 (д, J=7,2, 1H), 6,10 (т, J=9,2, 1H), 4,80 (шир. с, 1H), 4,59 (шир., с, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 565.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(3'-метил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (30)



29

30

b. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 66%.

5-Аміно-3-(2',5'-ди-О-бензоїл-3'-(9-ацетил-3'-С-метил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (365 мг, 0,647 ммоль) розчинили у MeOH (10 мл). Додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,9 мг, 0,129 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додали оцтову кислоту (15,5 мг, 0,258 ммоль) та реакційну суміш концентрували шляхом роторного випаровування. Сирий продукт потім піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 135 мг (66%) твердого матеріалу: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,35 (с, 1H), 6,82 (шир. с, 2H), 5,91 (д, J=8,0, 1H), 5,38 (д, J=6,4, 1H), 4,81 (т, J=6,0, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,51 (т, J=5,6,

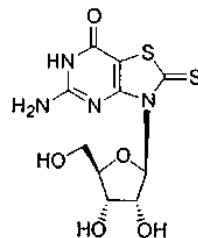
91697

104

1H), 3,78 (т, J=5,6, 1H), 3,48-3,53 (м, 2H), 1,21 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 315. Аналіз розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 40,86; H, 4,68; N, 17,33; S, 9,92. Знайдено: C, 40,78; H, 4,90; N, 16,94; S, 9,87.

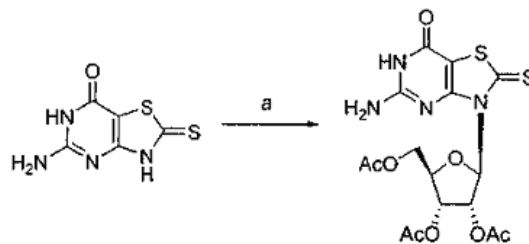
Приклад 9

Одержання 5-аміно-2,3-дигідро-2-тіоксо-3-β-D-рибофуранозил-тіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-ону (33)



33

Етап 1) Одержання 5-аміно-2,3-дигідро-2-тіоксо-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7-(6H)-ону (32)



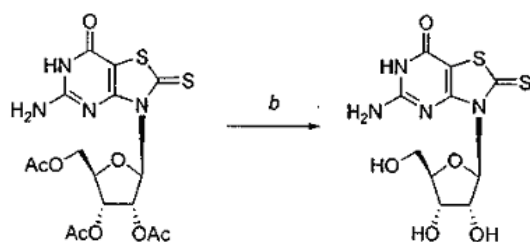
31

32

a. BSA, TAR, MeCN, 60°C; TMSOTf, 60°C, 80%.

Гетероцикл 31 [приготували згідно зі способом Robins et. al. J. Med. Chem. 1990, 33, 407-415] (150 мг, 0,75 ммоль), TAR (214 мг, 0,675 ммоль), MeCN (10 мл) та BSA (0,55 мл, 2,25 ммоль) об'єднали та нагрівали протягом 1 години при 60°C. До реакційної суміші потім додали TMSOTf (250 мг, 1,13 ммоль) та перемішували протягом 16 годин при 60°C. Суміш концентрували шляхом роторного випаровування та сиру тверду речовину розчинили у EtOAc (20 мл). Цю органічну фазу потім екстрагували насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (2x10 мл) та концентрували до сухого стану шляхом роторного випаровування. Внаслідок розтирання в порошок залишку з Et<sub>2</sub>O (10 мл) одержали 200 мг (80%) твердого матеріалу, який далі очищували шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), щоб одержати аналітично чистий зразок: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,54 (с, 1H), 7,04 (шир. с, 2H), 6,59 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,70 (т, J=7,2, 1H), 4,42 (дд, J=12,0, 3,2, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,99 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 459. Аналіз розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: C, 41,92; H, 3,96; N, 12,22; S, 13,99. Знайдено: C, 41,78; H, 3,99; N, 12,02; S, 13,72.

Етап 2) Одержання 5-аміно-2,3-дигідро-2-тіоксо-3-β-D-рибофуранозилтіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-ону (33)

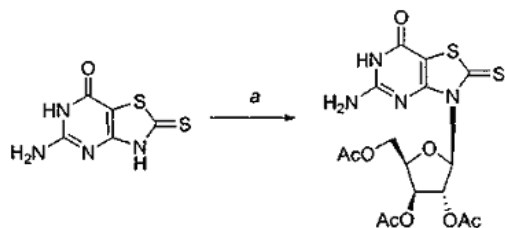


32

33

b.  $K_2CO_3$ , MeOH, rt, 66%.

Нуклеозидний триестер 32 (100 мг, 0,21 ммоль) та  $K_2CO_3$  (42,7 мг, 0,31 ммоль) розчинили у MeOH (5 мл) та перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. До цієї суміші додали HOAc (37 мг, 0,62 ммоль) та розчинник видалили шляхом роторного випаровування. Залишок потім піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN- $H_2O$ ), внаслідок чого одержали 47 мг (66%) твердої речовини:  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,66 (с, 1H), 6,91 (шир. с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,31 (д,  $J=5,2$ , 1H), 4,94 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,27 (д,  $J=8,0$ , 1H), 3,78 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,52



31

34

a. BSA, tetraacetylxylofuranose, MeCN, 60° C, 30 min; TMSOTf, 4 h, 15%.  
(a. BSA, тетраацетилксилофураноза, MeCN, 60°С, 30 хвилини, TMSOTf, 4 години, 15%)

Гетероцикл 31 (265,3 мг, 1,33 ммоль), тетраацетилксилофуранозу (380 мг, 1,19 ммоль), BSA (1,26 мл, 5,32 ммоль) та MeCN (10 мл) нагрівали до 60°С протягом 30 хвилин. До реакції додали TMSOTf (0,36 мл, 2,0 ммоль). Через 4 години реакцію завершили видаленням розчинника в умовах роторного вакууму та зібрали сиру тверду речовину етилацетатом (15 мл). Органічну фазу потім екстрагували насиченим бікарбонатом натрію (2x10 мл). Органічну фазу концентрували та сиру тверду речовину розтерли в порошок у EtOAc-гексанах 1:1. Тверду речовину зібрали та піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN- $H_2O$ ), внаслідок чого одержали 40 мг (15%):  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,45 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 2H), 6,49-6,58 (м, 1H), 6,35-6,49 (м, 1H), 5,58 (д,  $J=5,6$ , 1H), 4,55 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 2,11 (м, 3H), 1,99 (м, 3H), 1,98 (м, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 459. Аналіз розраховано для  $C_{16}H_{18}N_4O_8S_2$ : C, 41,92; H, 3,96; N, 12,22; S, 13,99. Знайдено: C, 42,14; H, 3,99; N, 12,11; S, 14,01.

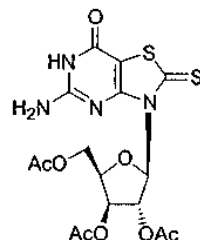
#### Приклад 11

5-Аміно-3- $\beta$ -D-рибофуранозил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіон (39)

(м, 1H);  $[M+H]^+$  m/z 333. Аналіз розраховано для  $C_{10}H_{12}N_4O_5S_2 \cdot 0,5TFA \cdot 0,75H_2O \cdot 0,25MeCN$ : C, 33,43; H, 3,60; N, 14,41. Знайдено: C, 33,11; H, 3,73; N, 14,80.

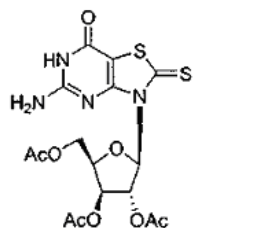
#### Приклад 10

5-аміно-2,3-дигідро-2-тіохо-3-(2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7-(6H)-он (34)



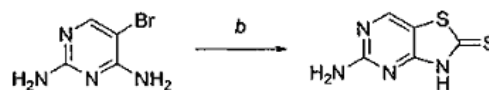
34

Одержання 5-аміно-2,3-дигідро-2-тіохо-3-(2',3',5')-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7-(6H)-ону (34)



39

Етап 1) Одержання 5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіону (37)



36

37

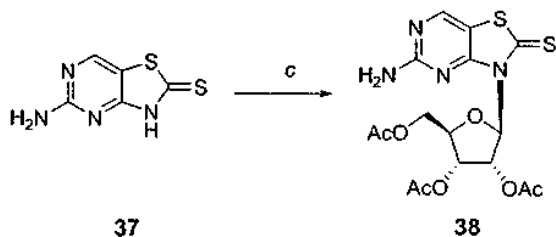
b. O-Ethylxanthic acid potassium salt, DMF, 30%.  
(b. Калієва сіль О-етилксантогенової кислоти, DMF, 30%)

5-Бром-піримідин-2,4-діамін (2,0 г, 10,58 ммоль) [приготували способом, подібним до English et. al. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 453-458]



та калієву сіль О-етилксантогенової кислоти (3,39 г, 21,16 ммоль) нагрівали у DMF (25 мл) до 140°C. Через 5 годин реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та додали 25 мл води. рН потім довели до 5,0, застосовуючи 1 N HCl. Утворився червоний осад, який зібрали шляхом фільтрації, внаслідок чого одержали 900 мг (30%) твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13,85 (с, 1H), 8,33 (шир. с, 1H), 6,90 (с, 2H).

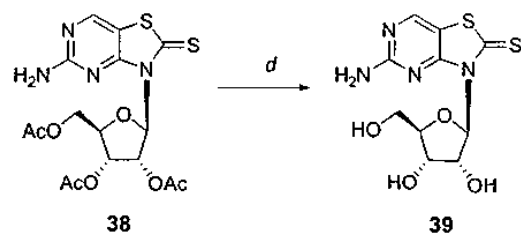
Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіону (38)



c. TAR, BSA, CH<sub>3</sub>CN, TMSOTf, 57%.

5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіон (250 мг, 1,36 ммоль), TAR (389 мг, 1,22 ммоль) та BSA (1,0 мл, 4,08 ммоль) нагрівали до 60°C в ацетонітрилі (10 мл). Через 30 хвилин до реакційної суміші додали TMSOTf (0,37 мл, 2,04 ммоль) та реакції дозволили відбуватися протягом 16 годин. Розчинник потім видалили шляхом роторного випаровування та сирий продукт повторно розчинили у EtOAc (15 мл). Органічну фазу екстрагували концентрованим водним NaHCO<sub>3</sub> (2x10 мл). Органічну фазу потім знов концентрували та піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH-EtOAc), внаслідок чого одержали 301 мг (57%) білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,49 (с, 1H), 7,08 (шир. с, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,79 (т, J=8,0, 1H), 4,43 (дд, J=12,0, 3,6, 1H), 4,28-4,34 (м, 1H), 4,17 (дд, J=11,6, 6,8, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,97 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 443.

Етап 3) Одержання 5-Аміно-3-β-D-рибофуранозил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіону (39)



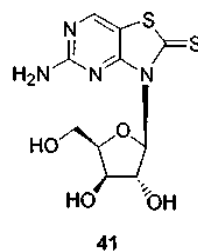
d. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 74%.

5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіон (202 мг, 0,46 ммоль) розчинили у MeOH (5 мл) та додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,9 мг, 0,14 ммоль). Через 1 годину додали оцтову кислоту (21 мг, 0,28

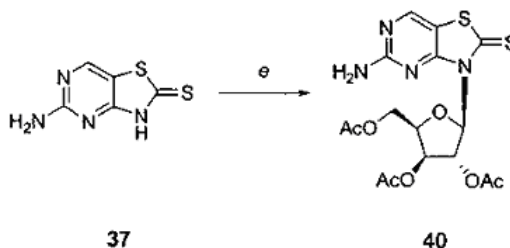
ммоль) та реакційну суміш концентрували шляхом роторного випаровування. Сиру тверду речовину потім піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 108 мг (74%) білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,45 (с, 1H), 6,96 (шир. с, 2H), 6,53 (д, J=4,4, 1H), 5,33 (д, J=6,0, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,86 (д, J=6,4, 1H), 4,67 (т, J=6,0, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,53 (м, 1H). Аналіз розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0,35H<sub>2</sub>O: C, 37,22; H, 3,97; N, 17,36; S, 19,87. Знайдено: C, 37,64; H, 3,87; N, 17,02; S, 19,39.

Приклад 12

5-Аміно-3-β-D-ксилофуранозил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіон (41)



Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіону (40)

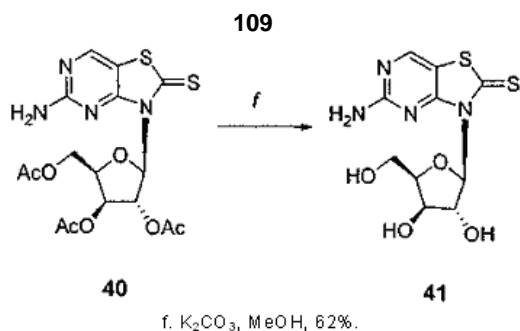


e. Tetraacetylxylofuranose, BSA, MeCN, TMSOTf, 13%.

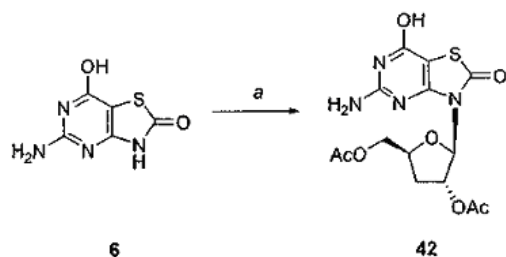
(e. Тетраацетилксилофурано́за, BSA, MeCN, TMSOTf, 13%)

5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіон (237 мг, 1,28 ммоль), тетра-ацетилксилозу (370 мг, 1,16 ммоль) та BSA (1,25 мл, 5,12 ммоль) нагрівали у MeCN (10 мл) до 60°C протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали TMSOTf (347 мкл, 1,92 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин, після чого розчинник видалили шляхом роторного випаровування, а сиру тверду речовину знов розчинили у EtOAc (15 мл). Цю органічну фазу потім екстрагували концентрованим NaHCO<sub>3</sub> (2x10 мл), а потім концентрували, доки не одержали твердий залишок, який піддали флеш-хроматографії (0-100% EtOAc-CHCl<sub>3</sub>), внаслідок чого одержали 67 мг (13%) коричневої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,51 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 2H), 6,67 (д, J=4,0, 1H), 6,49 (т, J=2,0, 1H), 5,62 (м, 1H), 5,63 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,21 (шир. м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 443.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-β-D-ксилофуранозил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-тіону (41)



5-Аміно-2,3-Дигідро-2-тіоксо-3-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7-тіон (65 мг, 0,14 ммоль) розчинили у MeOH (5 мл). До цієї суміші додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 мг, 0,137 ммоль) та одержану суміш перемішували протягом 3 годин, після чого різко загасили HOAc (140 мкл, 2,4 ммоль), а розчинник видалили шляхом роторного випаровування. Сирий продукт піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 30 мг (62%) білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,50 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 2H), 6,45 (д, J=5,2, 1H), 5,67 (д, J=8,0, 1H), 5,49 (д, J=8,4, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,49 (т, J=5,2, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,72 (м, 2H).



До суміші гетероциклу 6 (4,60 г, 25,00 ммоль) у безводному MeCN (83,0 мл) додали краплями BSA (15,28 мл, 62,49 ммоль). Реакційну суміш потім занурили у масляну баню при 40°C та перемішували протягом 90 хвилин, додали 1,2,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозу (5,42 г, 20,80 ммоль), а потім TMSOTf (5,65 мл, 31,24 ммоль). Одержану густу суміш занурили у масляну баню при 80°C, після чого суміш висвітлювали, доки не одержали через 15 хвилин гомогенний розчин. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 80°C, охолодили до кімнатної температури, а потім розподілили між 1 М рН 7 фосфатним буфером (50 мл) та EtOAc (100 мл). Одержану емульсію профільтрували через шар celite, внаслідок чого одержали два чіткі шари, які відокремили. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтрували та концентрували в умовах вакууму, доки не одержали залишок. Цей залишок піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH-DCM), внаслідок чого одержали 3,41 г (43%) нуклеозиду 42 у вигляді тонко роздіреної блідо-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (с, 1H), 6,95 (шир. с, 2H), 5,79 (д, J=2,0, 1H), 5,59 (д, J=7,2, 1H), 4,20-4,34 (м, 1H), 4,22 (дд, J=3,2, 12,0, 1H), 3,99 (дд, J=6,4, 11,6, 1H), 2,57-2,67 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,97-2,03 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup>

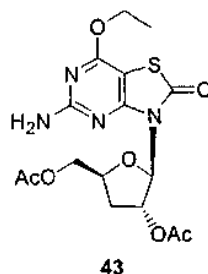
91697

110

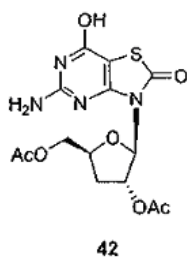
Аналіз розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0,4H<sub>2</sub>O: C, 37,12; H, 3,99; N, 17,32; S, 19,82. Знайдено: C, 37,53; H, 3,80; N, 17,04; S, 19,42.

Приклад 13

5-Аміно-7-етокси-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (43)

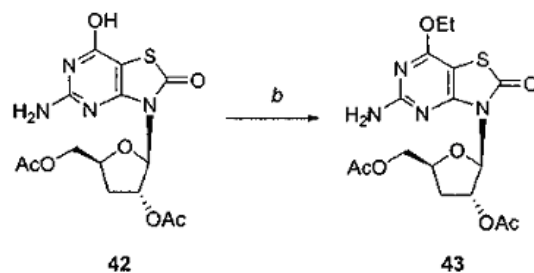


Етап 1) Одержання 5-Аміно-7-гідрокси-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (42)



m/z 385. Аналіз розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: C, 43,75; H, 4,20; N, 14,58; S, 8,34. Знайдено: C, 43,64; H, 4,31; N, 14,37; S, 8,19.

Етап 1) Одержання 5-Аміно-7-етокси-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (43)

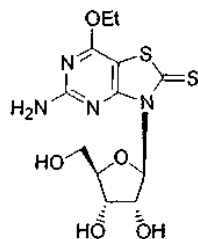


До розчину 42 (99 мг, 0,26 ммоль), розчиненого у безводному THF (5,5 мл), додали полімер S-TPP PPh<sub>3</sub> (0,36 г, 0,77 ммоль, 2,15 ммоль/г). Суміш охолодили до 0°C та додали EtOH (30,1 мкл, 0,52 ммоль), а потім DEAD (176,0 мкл, 0,39 ммоль). Реакційну суміш видалили з льодяної бані та нагріли до кімнатної температури, після чого її перемішували протягом 16 годин. Суміш

концентрували в умовах вакууму, внаслідок чого одержали залишок, який піддали декілька разів очищенню шляхом флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , елюювання 2%  $\text{MeOH}/0\text{--}40\%$   $\text{EtOAc}$  у гексанах), внаслідок чого одержали 0,22 мг сполуки 43 (20%):  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,95 (шир. с, 2H), 5,87 (д,  $J=2,4$ , 1H), 5,64 (д,  $J=7,2$ , 1H), 4,39 (к,  $J=6,8$ , 2H), 4,32–4,4 (м, 1H), 4,25 (дд,  $J=3,2$ , 11,6, 1H), 3,96–4,03 (м, 1H), 2,63–2,71 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,03–2,08 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,30 (т,  $J=6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  413.

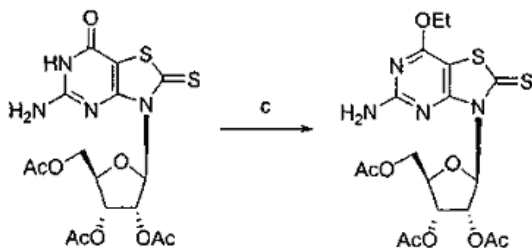
#### Приклад 14

5-Аміно-7-етокси-3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-2,3-дигідро-2-тіоксотіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-он (45)



45

Етап 1) Одержання 5-Аміно-7-етокси-3-(2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-2,3-дигідро-2-тіоксотіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-ону (44)



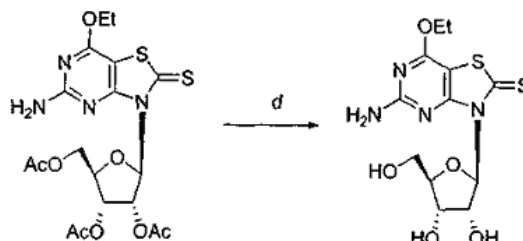
32

44

c. S-TPP, Ethanol, DEAD, THF, 65%.  
(с. S-TPP, етанол, DEAD, THF, 65%)

5-Аміно-2,3-дигідро-2-тіоксо-3-(2,3,5-три-О-ацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-он (250 мг, 0,54 ммоль) та полімер S-TPP  $\text{Ph}_3\text{P}$  (753 мг, 1,62 ммоль) суспендували у THF (15 мл) та охолодили до  $0^\circ\text{C}$ . Послідовно додавали етиловий спирт (50 мкл, 1,08 ммоль) та DEAD (148 мкл, 0,82 ммоль). Через одну годину реакційну суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш потім профільтрували, концентрували та піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 15%  $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$ ), внаслідок чого одержали 200 мг (65%) білої піни:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  6,91 (с, 1H), 6,47 (шир. с, 2H), 6,29 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,62–4,31 (м, 5H), 1,42 (т,  $J=4,2$ , 3H), 1,38 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  487.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-7-етокси-3- $\beta$ -D-рибофуранозил-2,3-дигідро-2-тіоксо-тіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-ону (45)



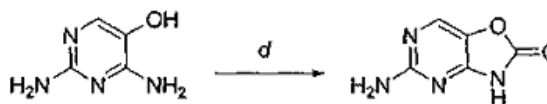
44

45

d.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 83%.

5-Аміно-2,3-дигідро-2-тіоксо-3-(2,3,5-три-О-ацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-етиловий етер (180 мг, 0,37 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,8 мг, 0,01 ммоль) суспендували у MeOH (5 мл). Через 1 годину додали оцтову кислоту та розчинник видалили шляхом роторного випаровування. Сирий продукт потім піддали очищенню шляхом HPLC ( $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ ), внаслідок чого одержали 105 мг (83%) твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  6,98 (с, 2H), 6,50 (д,  $J=4,8$ , 1H), 5,32 (д,  $J=5,2$ , 1H), 5,01 (с, 1H), 4,85 (д,  $J=5,6$ , 1H), 4,68 (т,  $J=5,6$ , 1H), 4,43 (дд,  $J=13,6$ , 6,8, 2H), 4,30 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 1,31 (т,  $J=6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  361.

Одержання 5-Аміно-3H-оксазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (50)



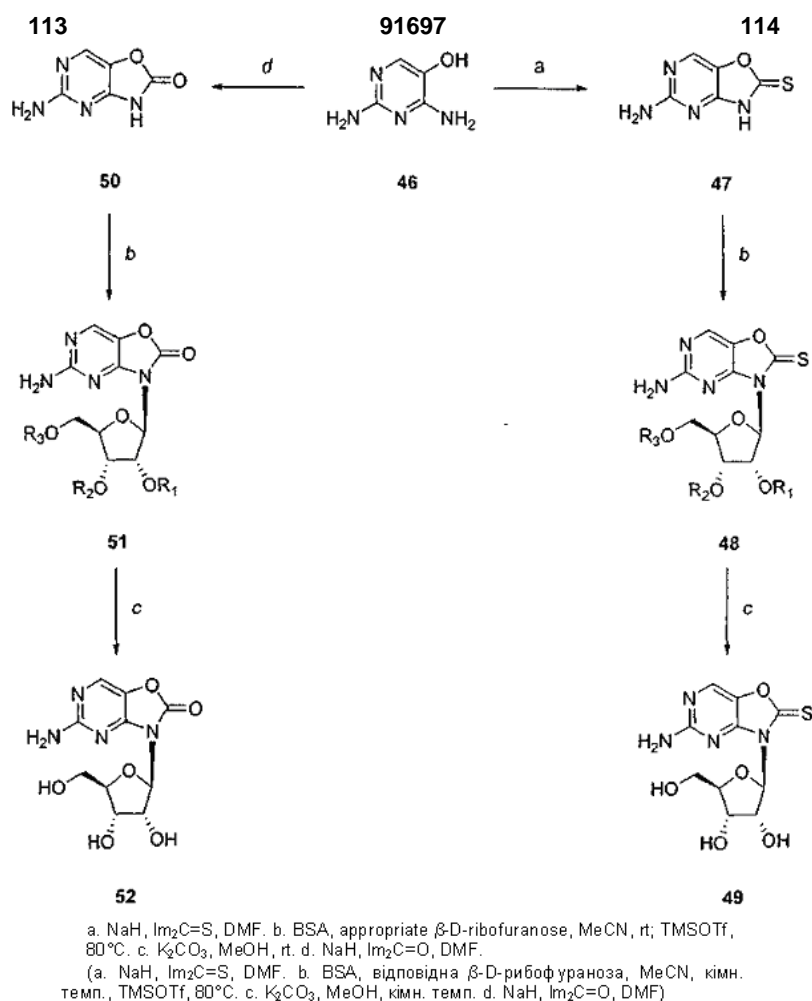
46

50

d. NaH,  $\text{Im}_2\text{C}=\text{O}$ , DMF.

2,4-Діаміно-піримідин-5-ол (500 мг, 3,97 ммоль) [який приготували згідно зі способом Hull. J. Chem. Soc. 1956, 2033–2035] суспендували у DMF (10 мл). До цього додали послідовно NaH (86,7 мг, 3,77 ммоль) та CDI (707 мг, 4,36 ммоль) та реакційну суміш нагрівали, при цьому сильно перемішуючи при  $60^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, а потім загасили водою (25 мл). Розчинник та воду видалили шляхом роторного випаровування, а залишок потім розтерли в порошок у воді (5 мл). Тверду речовину потім зібрали шляхом фільтрації та висушили, внаслідок чого одержали 230 мг (38%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,90 (шир. с, 1H), 7,72 (шир. с, 1H), 6,72 (с, 2H); Аналіз розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 38,56; H, 2,85; N, 35,98. Знайдено: C, 39,01; H, 2,71; N, 35,58;  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  153.

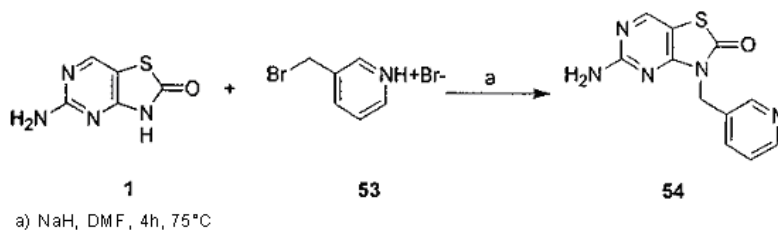




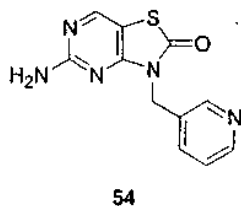
Діаміногідроксипіримідин 46 реагував з NaH та CDI у DMF, внаслідок чого одержали гетероцикл 50, або з NaH та TCDI у DMF, внаслідок чого одержали гетсроцикл 47. Обидва амінопіримідини 47 та 50 можуть незалежно зазнавати реакцій сполучання, опосередкованих BSA-TMSOTf, з

відповідно обраною β-D-рибофуранозою (де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> можуть бути незалежно ацетилом або бензоїлом), внаслідок чого одержують нуклеозиди 48 та 51, відповідно. Внаслідок лужного метанолізу 48 та 51 одержують незахищені нуклеозиди 49 та 52, відповідно.

Схема 1



Приклад 15  
 Одержання 5-Аміно-3-піридин-3-ілметил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (54)



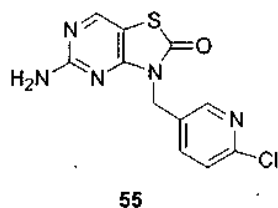
Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-піридин-3-ілметил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (54)

5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (107 мг, 0,64 ммоль) розчинили у DMF (4 мл) при кімнатній температурі. Гідрид натрію (30 мг, 1,32 ммоль) додали та суміш нагрівали до 30°C. Перемішування продовжували протягом 0,5 години до того, як додали 3-бромметилпіридину гідробромід (179 мг, 0,71 ммоль). Суміш потім нагрівали до 75°C та залишили перемішуватися протягом 4 годин. Після завершення реакції дозволили охолотитися до кімнатної температури, а потім концентрували. Додали воду (12 мл). Одержану су-

міш розвели  $\text{H}_2\text{O}$  (12 мл), потім екстрагували етилацетатом (3x5 мл). Об'єднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профільтрували та концентрували. Сирій матеріал очистили шляхом колоночної хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 20-50%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ ), внаслідок чого одержали 90 мг (54%) сполуки 54 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=3,6$ , 1H), 8,32 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=8,4$ , 1H), 7,36 (м, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,04 (с, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  260,1.

Приклад 16

Одержання 5-Аміно-3-(6-хлорпіридин-3-ілметил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (55)

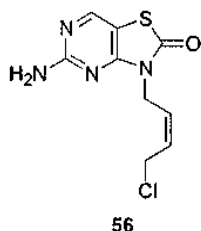


Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(6-хлорпіридин-3-ілметил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (55)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, 111 мг сполуки з заголовку 55 одержали з виходом 54% у вигляді помаранчевої твердої речовини:  $^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,77 (д,  $J=8,8$ , 1H), 7,47 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,85 (с, 2H), 5,11 (с, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  294,1.

Приклад 17

Одержання (Z)-5-Аміно-3-(4-хлор-2-бутен-1-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (56)

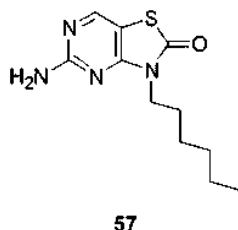


Етап 1: Одержання (Z)-5-Аміно-3-(4-хлор-2-бутен-1-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (56)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, 74 мг сполуки з заголовку 56 одержали з виходом 46% у вигляді жовтої твердої речовини:  $^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,29 (с, 1H), 6,80 (с, 2H), 5,81 (м, 1H), 5,66 (м, 1H), 4,53 (д,  $J=6,0$ , 2H), 4,27 (д,  $J=8,0$ , 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  257,2.

Приклад 18

Одержання 5-Аміно-3-гексил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (57)

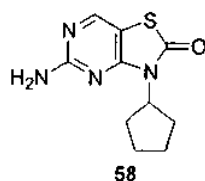


Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-гексил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (57)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, 51 мг сполуки з заголовку 57 одержали з виходом 15% у вигляді не зовсім білої твердої речовини:  $^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,82 (т,  $J=7,2$ , 2H), 1,64 (м, 2H), 1,27 (м, 6H), 0,85 (т,  $J=6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  253,1.

Приклад 19

Одержання (±)-5-Аміно-3-циклопентил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (58)

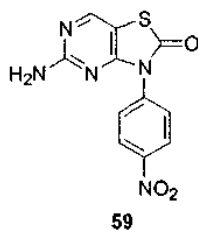


Етап 1: Одержання (±)-5-Аміно-3-циклопентил-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (58)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, 1,21 мг сполуки з заголовку 58 одержали з виходом 5% у вигляді світло-жовтої твердої речовини:  $^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 1,66 (м, 4H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  237,0.

Приклад 20

Одержання 5-Аміно-3-(4-нітрофеніл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (59)

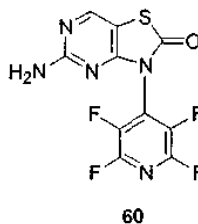


Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(4-нітрофеніл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (59)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, 45 мг сполуки з заголовку 59 одержали з виходом 10% у вигляді помаранчевої твердої речовини:  $^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=9,2$ , 2H), 7,99 (д,  $J=9,2$ , 2H), 5,74 (с, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  290,2.

Приклад 21

5-Аміно-3-(2,3,5,6-тетрафторпіридин-4-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (60)



Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(2,3,5,6-тетрафторпіридин-4-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (60)

117

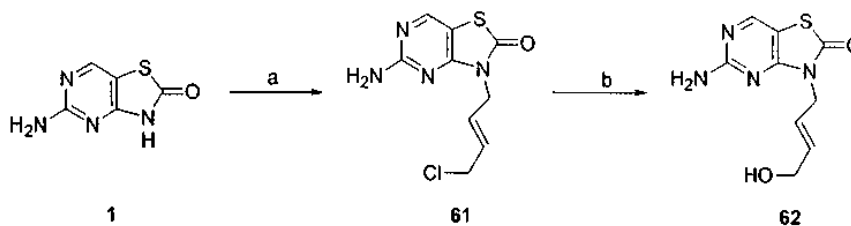
91697

118

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, 35 мг сполуки з заголовка 60 одержали з виходом 5% у вигляді помаранчевої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -

ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H), 4,01 (с, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  318,4.

Схема 2



a) (E)-1,4-dichloro-2-butene, NaH, DMF

b) 0.1M HCl

a) (E)-1,4-дихлор-2-бутен, NaH, DMF

b) 0.1M HCl

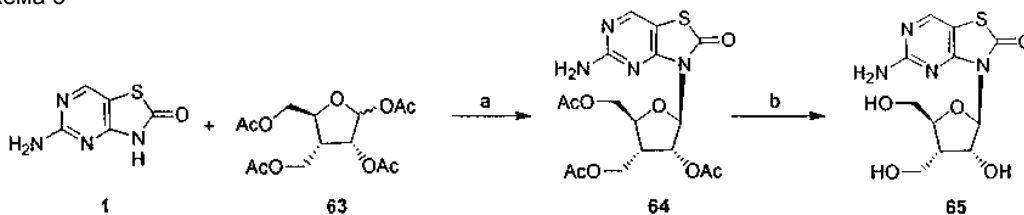
## Приклад 22

Одержання (E)-5-Аміно-3-(4-хлор-2-бутен-1-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (62)

Етап 1: Одержання (E)-5-Аміно-3-(4-хлор-2-бутен-1-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (61)

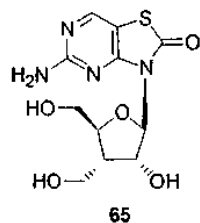
Сполуку з заголовка 61 можна синтезувати шляхом обробки 5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (1) у DMF гібридом натрію та (E)-1,4-дихлор-2-бутеном в різних умовах.

Схема 3

a) BSA, TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 80 °C, 3-4 hb)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, rt, overnighta) BSA, TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 80°C, 3-4 годиниb)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, кімн. темп., протягом ночі

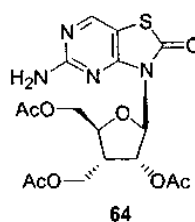
## Приклад 23

Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-дезоксид-3'-гідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (65)



65

Етап 1: Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-ацетоксиметил-2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (64)



64

(3S)-3-O-Ацетоксиметил-1,2,5-три-О-ацетил-3-дезоксид-α,β-D-рибофуранозу (63) [яку приготували згідно зі способом Cooperwood et al. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids 2000,19, 219-236, у якому одержали енантіомер такої ж самої сполуки] (176 мг, 0,53 ммоль) розчинили в ацетонітрилі (7 мл) при кімнатній температурі. 5-Аміно-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (1) (89 мг, 0,53 ммоль) додали, а суміш потім перемішували протягом 0,5 години до того, як її нагрівали до 40°C. Через 5 хвилин при 40°C додали BSA (0,39 мл, 1,59 ммоль) та суміш перемішували протягом ще 0,5 години. Суміш потім нагрівали до 80°C. Додали TMSOTf (0,14 мл, 0,80 ммоль) та реакційну суміш перемішували протя-

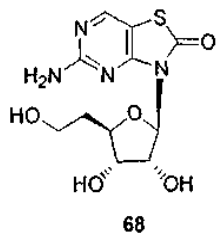
гом 3-4 годин при 80°C. Після завершення реакції дозволили охолотитися до кімнатної температури, а потім її загасили буфером pH 7,0 (1,0 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> та 1,0 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 мл). Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 мл). Об'єднані органічні шари промоли соляним розчином, висушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в умовах вакууму. Сирий продукт очистили шляхом колоночної хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), внаслідок чого одержали 77 мг (33%) сполуки 64 у вигляді порошкоподібної світло-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (с, 1H), 6,04 (д, J=1,6, 1H), 5,90 (дд, J=6,8, 1,6, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,52 (дд, J=12,0, 2,8, 1H), 4,36 (м, 2H), 4,17 (м, 2H), 3,54 (м, 1H), 2,18 (с, 9H); [M+H]<sup>+</sup> 441,2. Елементний аналіз для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S·0,6H<sub>2</sub>O: розраховано: C, 45,25; H, 4,74; N, 12,42; S, 7,11; знайдено: C, 45,24; H, 4,66; N, 12,02; S, 7,24.

Етап 2: Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-дезоксигідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (65)

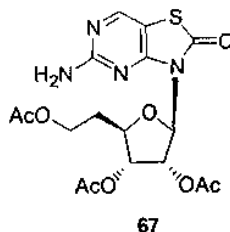
(3'S)-5-Аміно-3-(3'-ацетоксиметил-2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксигідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он 64 (114 мг, 0,28 ммоль) розчинили у метанолі (2 мл) при кімнатній температурі. Додали карбонат калію (2 мг, кат.) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення додали оцтову кислоту (2 мкл) та суміш перемішували протягом ще 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш концентрували, очистили шляхом HPLC, потім розтерли в порошок з EtOAc, внаслідок чого одержали 79 мг (90%) сполуки 65 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,28 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,00 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup> 315,2. Елементний аналіз для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O·0,15iPrOH: розраховано: C, 41,83; H, 4,84; N, 17,04; S, 9,75; знайдено: C, 41,92; H, 4,61; N, 16,89; S, 9,78.

#### Приклад 24

Одержання 5-Аміно-3-(5'-дезоксигідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (68)



Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(5'-О-ацетоксиметил-2',3'-ді-О-ацетил-5'-дезоксигідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (67)



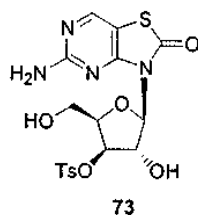
Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 1, 113 мг сполуки з заголовка 67 одержали з 5-О-ацетоксиметил-1,2,3-три-О-ацетил-5'-дезоксигідроксиметил-β-D-рибофуранози (66) [яку приготували згідно зі способом Pakulski et al. Polish J. Chem. 1995, 69, 912-917] з виходом 53% у вигляді липкої жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (с, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,25 (д, J=6,0, 1H), 6,11 (д, J=4,0, 1H), 6,04 (м, 1H), 5,76 (т, J=6,0, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,21 (к, J=5,6, 1H), 2,20 (с, 9H); [M+H]<sup>+</sup> 441,2.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(5'-дезоксигідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (68)

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 2, 43 мг сполуки з заголовка 68 одержали з виходом 71% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,33 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 5,86 (д, J=4,4, 1H), 5,26 (д, J=5,2, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,74 (к, J=10,0, 4,4, 2H), 4,40 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 1,76 (м, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 315,2; Елементний аналіз для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0,4H<sub>2</sub>O·0,2iPrOH: розраховано: C, 41,77; H, 4,96; N, 16,90; S, 9,61; знайдено: C, 41,61; H, 4,85; N, 16,68; S, 9,58.

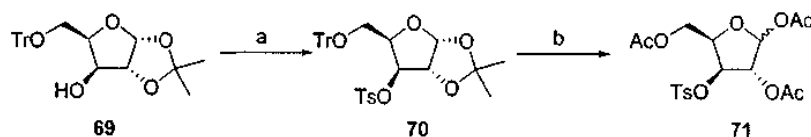
#### Приклад 25

Одержання 5-Аміно-3-(3'-дезоксигідроксиметил-β-D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (73)



73

Схема 4



a) TsCl, py, rt, 24 h

b) Ac<sub>2</sub>O, AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rt, 24 h

Етап 1: Одержання 1,2-О-ізопропіліден-3-О-р-толуолсульфоніл-5-О-тритил-β-D-ксилофуранози (70)

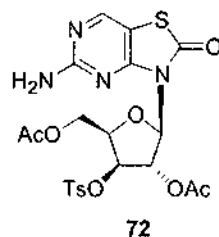
1,2-О-Ізопропіліден-5-О-тритил-β-D-ксилофуранозу (69) [яку приготували згідно зі способом Johnston et al. *Tempahedron Lett.* 1995, 36, 4341-4344] (4,25 г, 9,83 ммоль) розчинили у піридині (60 мл) при кімнатній температурі. Р-толуолсульфонілхлорид (2,81 г, 14,74 ммоль) додали до розчину. Після того, як реакція завершилася через 24 години, сиру суміш концентрували. Залишок розчинили у EtOAc (50 мл), промили насиченою водною NH<sub>4</sub>Cl (25 мл), насиченою водною NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) та соляним розчином (25 мл). Органічну фазу висушили над MgSO<sub>4</sub>, профільтрували, потім концентрували. Суміш потім очистили шляхом ІСХ-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 2-15% EtOAc-Гексан), внаслідок чого одержали 5,20 г (90%) сполуки 70 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (м, 2H), 7,32-7,34 (м, 6H), 7,23-7,32 (м, 9H), 5,92 (д, J=4,4, 1H), 4,74 (дд, J=11,2, 3,6, 2H), 4,19-4,22 (м, 1H), 3,45 (дд, J=10,4, 6,4, 1H), 3,05 (к, J=5,2, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Етап 2: Одержання 1,2,5-Три-О-ацетил-3-О-р-толуолсульфоніл-α,β-D-ксилофуранози (71)

1,2-О-ізопропіліден-3-О-р-толуолсульфоніл-5-О-тритил-β-D-ксилофуранозу (70) (5,20 г, 8,86 ммоль) розчинили у AcOH (60 мл) при кімнатній температурі. Оцтовий ангідрид (4,23 мл, 44,71 ммоль) додали краплями до розчину. Одержану суміш охолодили до 0°C, а потім повільно додали 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9,75 мл, 9,75 ммоль). Після того, як через 24 години реакція завершилася, сиру суміш концентрували, потім азеотропували толуолом (2x20 мл). Залишок розчинили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), промили насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органічну фазу висушили над MgSO<sub>4</sub>, профільтрували, потім концентрували. Суміш потім очистили шляхом ІСХ-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 2-40% EtOAc-Гексан), внаслідок чого одержали 3,09 г (81%) сполуки 71 у вигляді безбарвної оливи: <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (суміш α та β ізомерів) 7,80-7,85 (м), 7,37-7,39 (м), 6,36 (д, J=4,4), 6,06 (с),

5,20-5,30 (м), 4,56-4,62 (м), 4,26-4,29 (м), 2,50 (с), 2,06-2,08 (м).

Етап 3: Одержання 5-Аміно-3-[2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксиз-3'-О-р-толуолсульфоніл-β-D-ксилофуранозил]-3Н-тіазоло-[4,5-d]піримідин-2-ону (72)



72

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 1, 161 мг сполуки з заголовка 72 одержали з виходом 54% у вигляді пухкої жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8, 2H), 7,39 (д, J=8,8, 2H), 6,18 (д, J=2,8, 1H), 5,90 (шир. с, 2H), 5,77 (д, J=4,4, 1H), 5,01 (дд, J=6,4, 5,2, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,27 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,04 (с, 6H); [M+H]<sup>+</sup> 539,3.

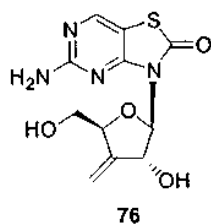
Етап 4: Одержання 5-Аміно-3-[3'-дезоксиз-3'-О-р-толуолсульфоніл-β-D-ксилофуранозил]-3Н-тіазоло-[4,5-d]піримідин-2-ону (73)

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 2, 68 мг сполуки з заголовка 73 одержали з виходом 61% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0, 2H), 7,48 (д, J=8,0, 2H), 6,80 (с, 2H), 5,92 (д, J=6,0, 1H), 5,71 (д, J=6,4, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,89 (к, J=5,6, 3,6, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,10 (м, 2H), 2,43 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 455,2. Елементний аналіз для (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>·0,4H<sub>2</sub>O): розраховано: С, 44,22; Н, 4,10; N, 12,14; S, 13,89; знайдено: С, 44,45; Н, 4,15; N, 12,07; S, 13,71.

Приклад 26

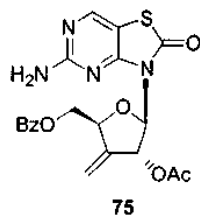
Одержання 5-Аміно-3-(3'-дезоксиз-3'-метиліден-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (76)

123



76

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-5'-О-бензоїл-3'-дезоксиг-3'-метиліден-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (75)



75

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 1, 107 мг сполуки з заголовка 75 одержали з 1,2-ді-О-ацетил-5-О-бензоїл-3-дезоксиг-3-метиліден-α,β-D-рибофуранози (74) [яку приготували згідно зі способом Girardet et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713] з виходом 85% у вигляді жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,4,1,2, 2H), 7,57 (тт, J=7,2, 1,2, 1H), 7,44 (т, J=7,2, 2H), 6,51 (м, 1H), 6,17 (д, J=4,4, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,11 (м, 2H), 4,82 (дд, J=11,6, 4,8, 2H), 4,52 (дд, J=11,6, 6,8, 1H), 2,14 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 443,2.

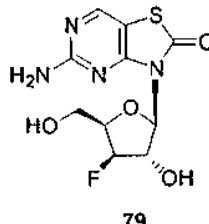
Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-дезоксиг-3'-метиліден-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (76)

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 2, 35 мг сполуки з заголовка 76 одержали з виходом 35% у вигляді сіро-білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 5,83 (д, J=5,6, 1H), 5,74 (д, J=7,6, 1H), 5,51 (м, 2H), 5,19 (д, J=11,2, 2H), 4,72 (т, J=6,0, 1H), 4,54 (шир. с, 2H), 3,85 (с, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 297,2; Елементний аналіз для (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O·0,25iPrOH): розраховано: С, 44,81; Н, 4,61; N, 17,79; S, 10,18; знайдено: С, 44,84; Н, 4,33; N, 17,76; S, 10,22.

Приклад 27

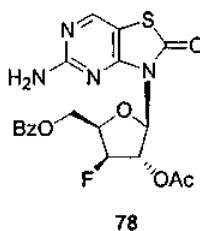
Одержання (3'R)-5-Аміно-3-(3'-дезоксиг-3'-фтор-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (79)

91697



79

Етап 1: Одержання (3'R)-5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-5'-О-бензоїл-3'-дезоксиг-3'-фтор-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (78)



78

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 1, 1,148 мг сполуки з заголовка 78 одержали з 1,2-ді-О-ацетил-5-О-бензоїл-3-дезоксиг-3-(R)-фтор-α,β-D-ксилофуранози (77) [яку приготували згідно зі способом Gosselin et al. Carbohydrate Research 1993, 249, 1-17] з виходом 56% у вигляді світло-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,8, 2H), 7,57 (т, J=7,6, 1H), 7,44 (т, J=8,0, 2H), 6,29 (ддд, J=21,2, 4,8, 1,2, 1H), 5,98 (д, J=4,8, 1H), 5,32 (ддд, J=52,0, 4,0, 1,2, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,83 (дд, J=11,2, 4,8, 1H), 4,61 (м, 1H), 2,00 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 449,3.

Етап 2: (3'R)-5-аміно-3-(3'-дезоксиг-3'-фтор-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он (79)

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 2, 43 мг сполуки з заголовка 79 одержали з виходом 56% у вигляді жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (с, 1H), 6,87 (с, 2H), 5,97 (д, J=4,8, 1H), 5,73 (д, J=5,6, 1H), 5,22 (ддд, J=24,4, 5,6,2,0, 1H), 5,02 (ддд, J=52,8, 4,4, 1,6, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,62 (м, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 303,6.

Приклад 28

Одержання (3'S)-5-аміно-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-азидо-3'-дезоксиг-β-D-рибофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (83)

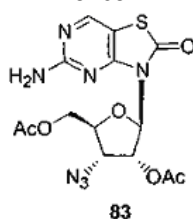
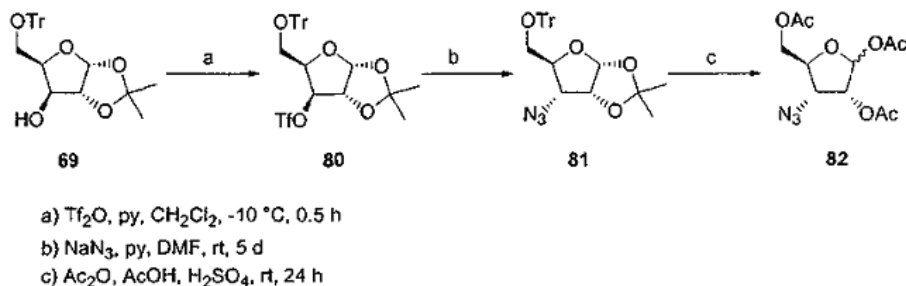


Схема 5



Етап 1: Одержання (3R)-3-Азидо-3-дезоксид-1,2-О-ізопропіліден-5-О-тритил-β-D-рибофуранози (81)

1,2-О-Ізопропіліден-5-О-тритил-β-D-кситофуранозу (69) [яку приготували згідно зі способом Johnston et al. *Tempahedron Lett.* 1995, 36, 434M344] (3,28 г, 7,58 ммоль) розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 мл) при кімнатній температурі до того, як її охолодили до  $-10^\circ\text{C}$ . Піридин (0,86 мл, 10,61 ммоль) додали до розчину, а потім повільно додавали трифторметансульфоновий ангідрид (1,53 мл, 9,10 ммоль). Після перемішування при  $-10^\circ\text{C}$  протягом 1 години реакцію загасили шляхом повільного додавання 5%  $\text{NaHSO}_3$  (150 мл) до того, як її нагріли до кімнатної температури. Шари потім розділили та водну фазу далі екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x75 мл). Органічні шари об'єднали, висушили  $\text{MgSO}_4$ , потім профільтрували та концентрували. Залишок азеотропували толуолом (2x10 мл), потім висушили в умовах високого вакууму, внаслідок чого одержали трифлат 80.

Трифлат 80 розчинили у DMF (100 мл) при кімнатній температурі. Піридин (0,92 мл, 11,37 ммоль) додали до розчину, а потім повільно додавали азид натрію (1,97 г, 30,32 ммоль). Після того, як через 5 годин реакція завершилася, сиру суміш концентрували. Залишок розчинили у  $\text{EtOAc}$  (60 мл), промили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл). Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували та концентрували. Суміш потім очистили шляхом ІСХ-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 2-15%  $\text{EtOAc}$ -Гексан), внаслідок чого одержали 1,80 г (52% для 2 етапів) сполуки 81 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,47 (м, 6H), 7,26-7,32 (м, 6H), 7,24-7,25 (м, 3H), 5,90 (д,  $J=3,6$ , 1H), 4,77 (т,  $J=4,4$ , 1H), 4,18-4,22 (м, 1H), 3,66 (к,  $J=6,0$ , 1H), 3,52 (дд,  $J=10,4$ ,

3,2, 1H), 3,20 (дд,  $J=10,8$ , 4,0, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Етап 2: Одержання (3R)-1,2,5-Три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-α,β-D-рибофуранози (82)

(3R)-3-Азидо-3-дезоксид-1,2-О-ізопропіліден-5-О-тритил-β-D-рибофуранозу (81) (1,20 г, 2,62 ммоль) розчинили у AcOH (30 мл) при кімнатній температурі. Оцтовий ангідрид (1,24 мл, 13,10 ммоль) додали краплями до розчину. Одержану суміш охолодили до  $0^\circ\text{C}$ , а потім повільно додавали 1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,88 мл, 2,88 ммоль). Після того, як через 24 години реакція завершилася, сиру суміш концентрували, потім азеотропували толуолом (2x10 мл). Залишок розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл), промили насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органічну фазу висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували та концентрували. Суміш потім очистили шляхом ІСХ-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 2-40%  $\text{EtOAc}$ -Гексан), внаслідок чого одержали 0,66 г (83%) сполуки 82 у вигляді безбарвної оливи:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (суміш α та β ізомерів) 6,43 (д,  $J=4,4$ ), 6,14 (с), 5,34 (д,  $J=4,8$ ), 5,21 (дд,  $J=7,6$ ), 4,20-4,37 (м), 4,04-4,10 (м), 2,10-2,20 (м).

Етап 3: Одержання (3'R)-5-аміно-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-азидо-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (83)

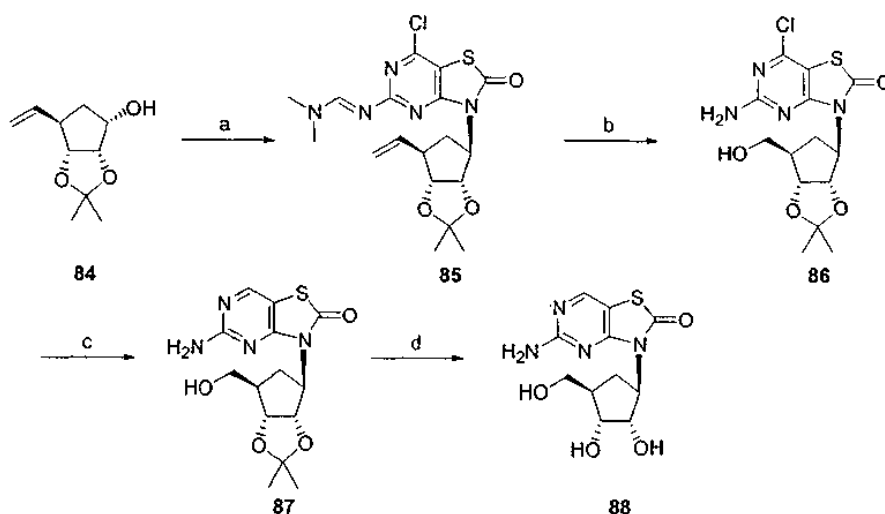
Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 1, 288 мг сполуки з заголовка 83 одержали з виходом 85% у вигляді помаранчевої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 6,18 (д,  $J=2,4$ , 1H), 5,95 (дд,  $J=6,4$ , 2,8, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,61 (м, 1H), 4,24 (дд,  $J=12,0$ , 5,2, 1H), 4,17 (м, 2H), 2,12 (с, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,4.

127

91697

128

Схема 6

a)  $\text{TiF}_2\text{O}$ , py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 0.5 h; Chloroamidine base, NaH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , rt, 50 °C, 12 hb)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ 

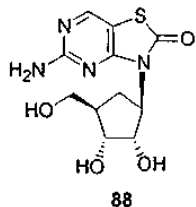
c) Zn-Cu, AcOH

d) 2M HCl,  $\text{CH}_3\text{OH}$ 

(a) хлорамідинова основа)

## Приклад 29

Одержання (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-хлор-2-оксо-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-вініл-циклопентан-1'-іл)-2,3-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-5-іл]-N,N-диметилформамідину (88)



Етап 1: Одержання (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-хлор-2-оксо-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-вінілциклопентан-1'-іл)-2,3-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-5-іл]-N,N-диметилформамідину (85)

(1R,2S,3R,4R)-2,3-О-ізопропіліден-4-вінілциклопентан-1-ол (84) [який приготували згідно зі способом Yang et al. J. Org. Chem. 2004, 69, 3993-3996] (96 мг, 0,52 ммоль) розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) та піридині (10 мл) при кімнатній температурі. Розчин охолодили до 0 °C, після чого повільно додавали трифторметансульфоновий ангідрид (115 мкл, 0,68 ммоль). Після того, як через 5 годин реакція завершилася, її загасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), потім далі розвели  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Після того, як розділили шари, водну фазу далі промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 мл). Органічні фракції об'єднали, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували. Одержану жовту оливу застосовували безпосередньо для наступного етапу.

Вищевказаний трифлат (131 мг, 0,51 ммоль) суспендували у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при кімнатній температурі. Гідрид натрію (15 мг, 0,62 ммоль) дода-

ли до розчину, а після додали розчин N'-[7-хлор-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-5-іл]-N,N-диметилформамідин (хлорамідинова основа, 160 мг, 0,62 ммоль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 12 годин до того, як її загасили шляхом додавання  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Одержану суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3x20 мл). Органічні фракції об'єднали, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували, потім концентрували. Суміш потім очистили шляхом колоночної хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 2-20%  $\text{EtOAc}$ -Гексан), внаслідок чого одержали 94,8 мг (43%) сполуки 85 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (с, 1H), 5,92 (м, 1H), 5,09-5,29 (м, 4H), 4,55-4,61 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,65-2,77 (м, 1H), 2,42-2,51 (м, 1H), 2,18-2,22 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,29 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  424,1.

Етап 2: Одержання (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-Аміно-Т-хлор-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-гідроксиметилциклопентан-1'-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (86)

Сполуку з заголовку 86 можна синтезувати шляхом, по-перше, обробки (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-хлор-2-оксо-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-вінілциклопентан-1'-іл)-2,3-дигідротіазоло[4,5-d]піримідин-5-іл]-N,N-диметилформамідину (85) у  $\text{CH}_3\text{OH}$  та  $\text{H}_2\text{O}$  періодатом натрію та тетроксидом осмію. Сирий продукт можна потім обробити борогідридом натрію у  $\text{CH}_3\text{OH}$ , щоб одержати сполуку 86.

Етап 3: Одержання (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-Аміно-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-гідроксиметилциклопентан-1'-іл)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (87)

Сполуку з заголовку 87 можна синтезувати шляхом обробки (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-Аміно-7-хлор-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-гідроксиметилциклопентан-1'-іл)-3H-тіазоло[4,5-



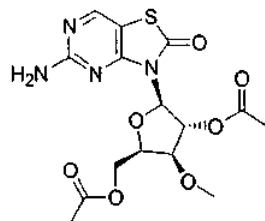
d]піримідин-2-ону (86) у AcOH парою цинк-мідь у різних умовах.

Етап 4: Одержання (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-Аміно-3-(2',3'-діокси-4'-гідроксиметилциклопентан-1'-іл)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (88)

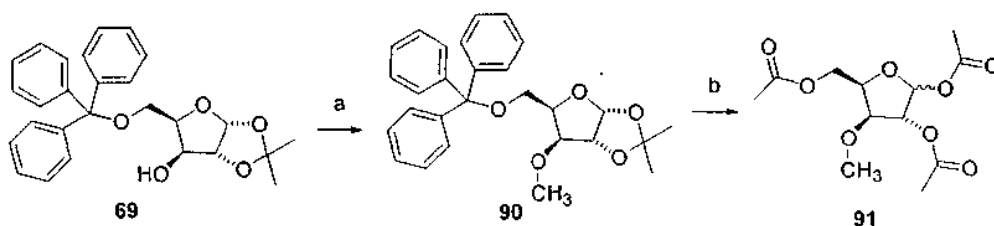
Сполуку з заголовку 88 можна синтезувати шляхом обробки (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-Аміно-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-гідроксиметилциклопентан-1'-іл)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (87) у CH<sub>3</sub>OH за допомогою 2 М HCl у різних умовах.

Приклад 30

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-метокси-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (89)



Необхідний цукор, суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3)-метокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (91) приготували наступним способом:



a. NaH, THF, CH<sub>3</sub>I b. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

Етап 1: Одержання 1,2-О-ізопропіліден-3-метокси-5-О-тритил-D-ксилофуранози (90)

Тритиловий спирт 69 (5 г, 11,57 ммоль) змішали з метилйодидом (2,5 мл, 34,7 ммоль) у THF (40 мл). Тетрабутиламонію йодид (427 мг) додали та суміш охолодили на льодяній бані. В умовах повільного потоку азоту дрібними порціями додали суміш твердого гідриду натрію-оливи (1,33 г, 60% NaH, 34,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно охолоджуючи до кімнатної температури. Реакційну суміш обережно вилили у суміш насиченого хлориду амонію та льоду та екстрагували тричі етиловим етером. Етерні частини об'єднали, промили соляним розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та випаровували розчинник, внаслідок чого одержали сполуку 90 у вигляді мутної оливи: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (м, 6H), 7,26 (м, 9H), 5,85 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,785 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,35 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,336 (с, 3H).

Етап 2: Суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-метокси-D-ксилофуранози (91)

Тритилову сполуку 90 (6,1 г, 11,57 ммоль) розчинили у суміші оцтової кислоти (20 мл) та оцтового ангідриду (10 мл) та охолодили на бані з холодною водою. Додали суміш сірчаної кислоти в оцтовому ангідриді та оцтовій кислоті (0,5 мл сірчаної кислоти, 2,5 мл оцтової кислоти, 2,5 мл оцтового ангідриду попередньо охолодили на льодяній бані до того, як додали) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш вилили на 400 г льодяної води та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні частини об'єднали, промили насиченим бікарбонатом натрію, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та випаровували, внаслідок чого

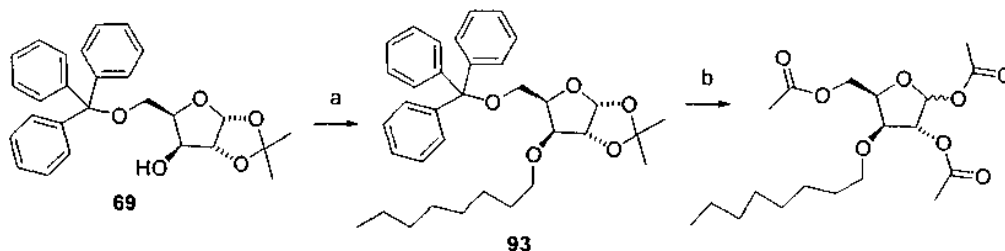
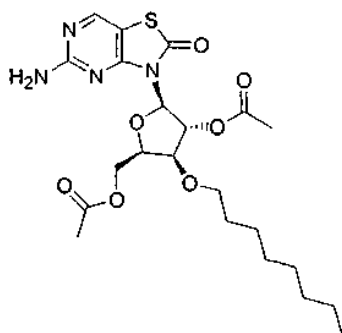
одержали напівтверду речовину. Продукт очистили шляхом флеш-хроматографії на 120-грамовій силікагелевій колонці, яку елювали з градієнтом етилацетату у гексані (10-100%), внаслідок чого одержали сполуку 91 (1,26 г, 4,34 ммоль, 38%) у вигляді маслянистої суміші аномерів. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,39 (д, J=4,4 Гц), 6,17 (с), 4,4-4,52 (м), 4,3-4,39 (м), 4,1-4,24 (м), 3,86 (д, J=5,6 Гц), 3,45 (с), 3,41 (с), 2,07-2,16 (м).

Етап 3: Одержання 5-Аміно-3-(3'-метокси-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (89)

Способом, подібним до Прикладу 23, Етап 1, застосовуючи суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-метокси-D-ксилофуранози (91), одержали 43 мг (6%) сполуки 89 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 2,01 (д, J=9,2 Гц, 6H), 3,36 (с, 3H), 4,17-4,24 (м, 2H), 4,31-4,37 (м, 2H), 5,86 (д, J=6 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 6,85 (шир. с, 2H), 8,35 (с, 1H); MS (ESI) [(M + H)<sup>+</sup>] 399,96. Елементний аналіз для (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O): розраховано: C, 44,22; H, 4,70; N, 13,75. Знайдено C, 44,27; H, 4,54; N, 13,60.

Приклад 31

Одержання 5-Аміно-3-(3'-октилокси-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (92)



a. NaH, THF, octylbromide    b. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

a) NaH, THF, октилбромід

b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

Етап 1: Одержання 1,2-О-ізопропіліден-3-октилокси-5-О-тритил-D-ксилофуранози (5)

Тритиловий спирт 69 (5 г, 11,57 ммоль) змішали з октилбромідом (3,99 мл, 23,14 ммоль) у THF (40 мл). Тетрабутиламонію йодид (427 мг) додали та суміш охолодили на льодяній бані. В умовах повільного потоку азоту суміш твердого гідриду натрію-оливи (1,33 г, 60% NaH, 34,7 ммоль) додали дрібними порціями. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш обережно вилили у суміш насиченого хлориду амонію та льоду та екстрагували тричі етиловим етером. Етерні частини об'єднали, промили соляним розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та розчинник випарувували, внаслідок чого одержали мутну оливу. Оливу очистили шляхом флеш-хроматографії на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (1-30%), внаслідок чого одержали сполуку 93 у вигляді прозорої оливи (2,37 г, 4,72 ммоль, 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (м, 6H), 7,26 (м, 9H), 5,85 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,50 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,343 (м, 1H), 3,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 1,54 (м, 3H), 1,41 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,22 (м, 10H), 0,889 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 2: Суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-октилокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (94)

Тритилову сполуку 93 (4,12 г, 7,57 ммоль) розчинили у суміші оцтової кислоти (35 мл) та оцтового ангідриду (15 мл) та охолодили на бані з холодною водою. Суміш сірчаної кислоти в оцтовому ангідриді та оцтової кислоти додали (0,5 мл сірчаної кислоти, 2 мл оцтової кислоти, 2 мл оцтового ангідриду, що попередньо охолодили на льодяній бані перед додаванням) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш вилили у 400 г льодяної води та ек-

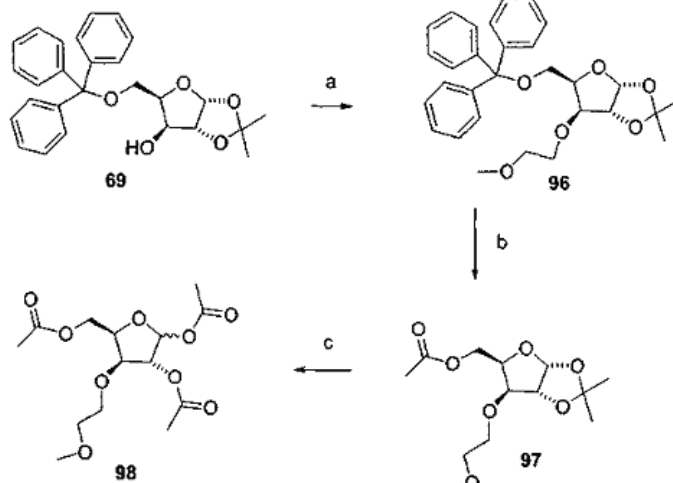
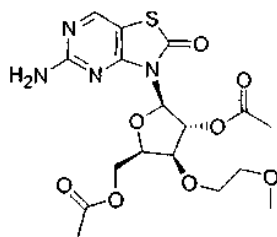
трагували тричі етилацетатом. Органічні частини об'єднали, промили насиченим бікарбонатом натрію, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та випарувували, внаслідок чого одержали напівтверду речовину. Її очистили, застосовуючи флеш-хроматографію на 120-грамовій силікагелевій колонці, яку елюювали з градієнтом етилацетату у гексані (5-60%), внаслідок чого одержали сполуку 94 (1,12 г, 2,88 ммоль, 38%) у вигляді маслянистої суміші аномерів. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,39 (д, J=3,6 Гц), 6,1 (с), 5,19 (м), 4,46-4,52 (м), 4,31-4,43 (м), 4,11-4,25 (м), 3,93 (м), 3,45-3,68 (м), 3,4-3,46 (м), 2,07-2,1 (м), 1,540 (м), 1,27 (м), 0,882 (т, J=6,8 Гц).

Етап 3: Одержання 5-Аміно-3-(3'-октилокси-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (92)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-октилокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (94), одержали 80 мг (11%) сполуки 92 у вигляді пухкої білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,88 (м, 3H), 1,23-1,30 (м, 10H), 1,49-1,52 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 3,41-3,44 (м, 1H), 3,57-3,59 (м, 1H), 4,16-4,21 (м, 1H), 4,30-4,37 (м, 3H), 5,87 (д, J=5,6, 1H), 6,12 (дд, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 6,85 (шир. с, 2H), 8,35 (с, 1H); MS (ESI) [(M+H)<sup>+</sup>] знайдено 497,40. Елементний аналіз для (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S): C, 53,21; H, 6,50; N, 11,28. Знайдено C, 53,52; H, 6,49; N, 11,21.

Приклад 32

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-(2-метоксіетокси),2',5'-ді-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (95)



a. NaH, THF, 2-bromoethylmethyl ether b. Acetyl bromide, Ac<sub>2</sub>O, c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O  
a) NaH, THF, брометилметилловий етер b) Ацетилбромід Ac<sub>2</sub>O, c.) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

Етап 1: 1,2-О-ізопропіліден-3-(2-метоксіетокси)-5-О-тритил-D-ксилофураноза (96)

Тритиловий спирт 69 (5 г, 11,57 ммоль) змішали з 2-брометилметилловим етером (2,17 мл, 23,14 ммоль) у THF (40 мл). Тетрабутиламонію йодид (427 мг) додали та суміш охолодили на льодяній бані. В умовах повільного потоку азоту дрібними порціями додали суміш твердого гідриду натрію-оливи (1,33 г, 60% NaH, 34,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш обережно вилили у суміш насиченого хлориду амонію та льоду та екстрагували тричі етиловим етером. Етерні частини об'єднали, промили соляним розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та розчинник випаровували, внаслідок чого одержали мутну оливу. Оливу очистили шляхом флеш-хроматографії на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (3-30%). Етерний продукт 96 виділили у вигляді густої оливи (4,54 г, 9,26 ммоль, 80%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (м, 6H), 7,26 (м, 9H), 5,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J=4 Гц, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,95 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,47-3,52 (м, 2H), 3,29-3,33 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,326 (с, 3H).

Етап 2: 1,2-О-ізопропіліден-3-(2-метоксіетокси)-5-О-ацетил-D-ксилофураноза (97)

Тритиловий етер 96 (5,5 г, 11,22 ммоль) розчинили в оцтовому ангідриді (30 мл) та додали ацетилбромід (2,0 мл, 22,4 ммоль). Через одну годину реакційну суміш профільтрували та фільтрат випаровували до сухого стану. Залишок

Необхідний цукор, суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-(2-метоксіетокси)-D-ксилофуранози оцтової кислоти (98) одержали наступним способом:

очистили, застосовуючи флеш-хроматографію на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (10-100%), внаслідок чого одержали 1,54 г (5,31 ммоль, 47%) ацетату 97. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,925 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,38 (м, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,92 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Етап 3: Суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-(2-метоксіетокси)-D-ксилофуранози оцтової кислоти (98)

Ацетат 97 (1,71 г, 5,89 ммоль) розчинили у суміші оцтового ангідриду та оцтової кислоти (1:4, 30 мл) та охолодили на льодяній бані. Розчин сірчаної кислоти в оцтовій кислоті (125 мкл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> у 1,0 мл оцтового ангідриду) додали та суміш витримували при -10 градусах протягом ночі. Холодний розчин вилили на 80 г льоду, залишили настоюватися протягом 20 хвилин, потім екстрагували тричі етилацетатом. Органічні частини об'єднали, промили соляним розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та розчинник видалили, внаслідок чого одержали 1,94 г сирого продукту. Сирий продукт очистили, застосовуючи флеш-хроматографію на 120-грамовій силікагелевій колонці, яку елюювали з градієнтом етилацетату у гексані (10-75%), внаслідок чого одержали 760 мг (2,27 ммоль, 38%) сполуки 98 у вигляді суміші аномерів. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,40 (д, J=4,4 Гц), 6,10 (с), 5,21 (м), 4,47-4,54 (м), 4,33-4,45 (м), 4,16-4,27 (м), 4,03 (м), 3,72-3,85 (м), 3,6-3,7 (м), 3,48-3,54 (м), 3,35-3,48 (м), 2,06-2,11 (м).

135

Етап 4: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(2-метоксіетокси),2',5'-ді-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (95)

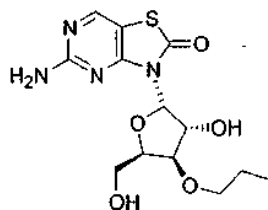
Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-(2-метоксіетокси)-D-ксилофуранози оцтової кислоти (98), одержали 220 мг (42%) сполуки 95 у вигляді пухкої білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,04 (д, J=8,4 Гц, 6H), 3,29 (с, 3H), 3,49-3,52 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 1H), 4,19-4,24 (м, 1H), 4,36-4,43 (м, 3H), 5,88 (д, J=6 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=3,6,2 Гц, 1H), 6,87 (шир. с, 2H), 8,38 (с, 1H); MS (ESI) [(M+H)<sup>+</sup>] знайдено 443,31. Елементний аналіз для (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O·0,2EtOAc): C, 46,29; H, 5,19; N, 12,13. Знайдено C, 46,09; H, 5,25; N, 11,72.

Приклад 33

Одержання 5-Аміно-3-(3'-Бутоксі-α-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (99)

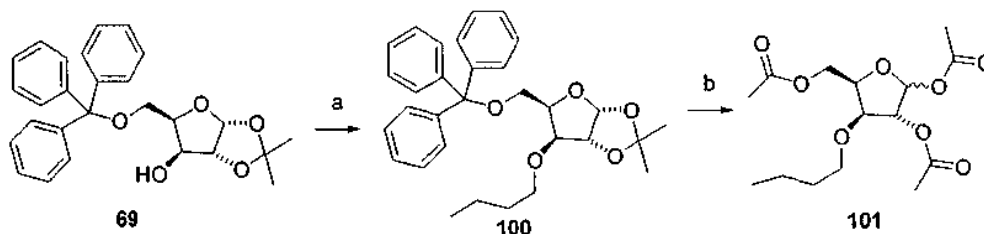
91697

136



99

Необхідний цукор, суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-бутоксі-D-ксилофуранози оцтової кислоти (101) приготували наступним способом:



a. NaH, THF, nbutyliodide b. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

a) NaH, THF, n-бутиліодид

b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

Етап 1: Одержання 1,2-О-ізопропіліден-3-бутоксі-5-О-ацетил-D-ксилофуранози (100)

Тритиловий спирт 69 (5 г, 11,57 ммоль) змішали з n-бутиліодидом (2,6 мл, 23,14 ммоль) у THF (40 мл). Тетрабутиламонію йодид (427 мг) додали та суміш охолодили на льодяній бані. В умовах повільного потоку азоту дрібними порціями додавали суміш твердого гідриду натрію-оливи (1,33 г, 60% NaH, 34,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш обережно вилили у суміш насиченого хлориду амонію та льоду та екстрагували тричі етиловим етером. Етилові частини об'єднали, промили соляним розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та розчинник випаровували, внаслідок чого одержали каламутну оливу. Оливу очистили шляхом флеш-хроматографії на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (1-30%), внаслідок чого одержали сполуку 100 у вигляді прозорої оливи (2,32 г, 4,75 ммоль, 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (м, 6H), 7,26 (м, 9H), 5,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 1,54 (м, 3H), 1,38 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,23 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Етап 2: Одержання суміші α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-бутоксі-D-ксилофуранози оцтової кислоти (101)

Тритилову сполуку 100 (2,32 г, 4,75 ммоль) розчинили у 5% оцтовому ангідриді в оцтовій кислоті (50 мл), охолодили на бані з холодною водою та додали 0,02 мл сірчаної кислоти, а суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш вилили на 150 г льоду та екстрагували тричі метиленхлоридом. Органічні частини висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та обробляли до сухого стану толуолом, внаслідок чого одержали 3,19 г напівтвердої речовини. Продукт очистили, застосовуючи флеш-хроматографію на 50-грамовій силікагелевій колонці, яку елюювали з градієнтом етилацетату у гексані (5-75%), внаслідок чого одержали сполуку 101 (0,760 г, 2,29 ммоль, 48%) у вигляді маслянистої суміші аномерів. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,38 (д, J=3,6 Гц), 6,11 (с), 5,2 (м), 4,50 (м), 4,31-4,42 (м), 4,13-4,25 (м), 3,93 (д, J=3,6 Гц), 3,5-3,7 (м), 3,4-3,47 (м), 2,06-2,15 (м), 1,51-1,55 (м), 1,3-1,4 (м), 0,89-0,94 (м).

Етап 3: Одержання 5-Аміно-3-(3'-Бутоксі-2',5'-ді-О-ацетил-α-D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (102)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи суміш α та β 1,2,5-три-О-ацетил-3-бутоксі-D-ксилофуранози оцтової кислоти (101),

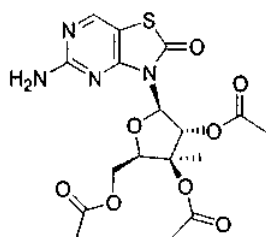
одержали 40 мг (8%) сполуки 102 у вигляді білої твердої речовини. Застосовували у сирому вигляді на етапі 2.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-Бутоксі- $\alpha$ -D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d] піримідин-2-ону (99)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 2, застосовуючи сполуку 102, одержали 5 мг (15%) сполуки 99 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,27-1,32 (м, 2H), 1,51-1,54 (м, 2H), 3,20 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,35 (т,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,72-3,84 (м, 3H), 3,97-4,01 (м, 1H), 4,74 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,17 (шир. с, 2H), 5,38 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,96 (с, 1H); MS (ESI)  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  знайдено 356,80.

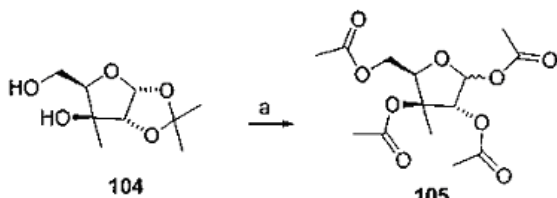
#### Приклад 34

Одержання 5-Аміно-3-(3'-метил,2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (103)



103

Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,3,5 тетра-О-ацетил-3(S)-метил D-ксилофуранози (105) приготували наступним способом:



a. i.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, ii.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ -AcOH  
a. i.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , піридин, ii.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ -AcOH

Етап 1: Суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,3,5 тетра-О-ацетил-3-метил D-ксилофуранози (105)

Діол 104 [який приготували як описано у Lu and Just; Tempahedron Letters 41 (2000) 9223-9227] (1,69 г, 8,28 ммоль) розчинили у метиленхлориді (25 мл) та додали піридин (4,7 мл). Оцтовий ангідрид (3,9 мл, 41 ммоль) додали разом з DMAP (50 мг) та цю суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розвели метиленхлоридом та промили насиченим хлоридом амонію. Водну фазу екстрагували ще двічі метиленхлоридом, органічні частини об'єднали, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), профільтру-

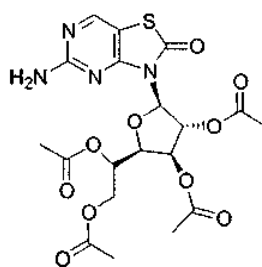
вали та випаровували, внаслідок чого одержали безбарвну оливу. Оливу розчинили у 5% оцтовому ангідриді в оцтовій кислоті (68 мл) та додали сірчану кислоту (0,02 мл) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш вилили на 150 г льоду, екстрагували тричі метиленхлоридом, органічні фази об'єднали, промили двічі насиченим бікарбонатом натрію, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), профільтрували та випаровували, внаслідок чого одержали 2,84 г оливи. Залишок очистили, застосовуючи флеш-хроматографію на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (5-75%), внаслідок чого одержали 1,2 г (3,61 ммоль, 44%) сполуки 105 у вигляді прозорої оливи, спектри якої відповідали спектрам суміші аномерів.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,41 (д,  $J=4,8$  Гц), 6,03 (д,  $J=1,2$  Гц), 5,75 (д,  $J=0,8$  Гц), 5,49 (д,  $J=5,2$  Гц), 4,37-4,45 (м), 4,2-4,29 (м), 2,03-2,135 (м), 1,637 (с), 1,624 (с).

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-метил,2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (103)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,3,5 тетра-О-ацетил-3-метил D-ксилофуранози (105), одержали 170 мг (28%) сполуки 103 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,57 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 2,07 (с, 3H), 4,04 (дд,  $J=8,0$ , 2,8 Гц, 1H), 4,24 (м, 1H), 4,41 (дд,  $J=12,0$ , 2,8 Гц, 1H), 5,73 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,24 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 6,89 (шир. с, 2H), 8,36 (с, 1H); MS (ESI)  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  знайдено 441,08. Елементний аналіз для ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ ): C, 45,80; H, 4,66; N, 12,57. Знайдено C, 45,84; H, 4,50; N, 12,47.

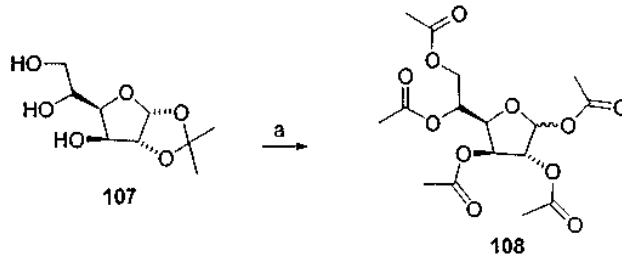
#### Приклад 35

Одержання 5-Аміно-3-(5'-(1,2-діацетоксіетил),2',3'-ді-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (106)



106

Необхідний цукор, пента-О-ацетилглюкофуранозу (108) приготували способом, описаним нижче.



a.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ -AcOH

Етап 1: Пента-О-ацетилглюкофураноза (108)  
1,2-О-Ізопропілідін- $\alpha$ -D-глюкофуранозу (107) (5 г, 22,7 ммоль) розчинили в оцтовій кислоті (180 мл) та оцтовому ангідриді (21,5 мл), охолодили на бані з холодною водою та додали сірчану кислоту (0,02 мл, 98%) та суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Суміш вилили на 500 г льоду, додали воду та цей продукт екстрагували чотири рази метиленхлоридом. Органічні частини об'єднали, промили двічі насиченим бікарбонатом натрію, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та профільтрували, внаслідок чого одержали маслянистий залишок. Його очистили на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (20-100%), внаслідок чого одержали 5,33 г (13,66 ммоль, 60%) сполуки 18 у вигляді оливи, спектри якої відповідали суміші аномерів.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,41 (д,  $J=3,6$  Гц), 6,12 (с), 5,58 (м), 5,41 (д,  $J=3,6$  Гц), 5,20-5,37 (м), 4,56-4,62 (м), 4,02-4,18 (м), 2,00-2,13 (м).

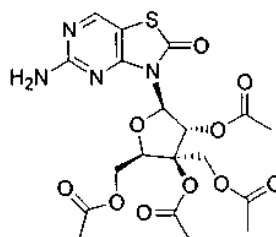
Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(5'-(1,2-діацетоксіетил),2',3'-ді-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (106)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи пента-О-ацетилглюкофуранозу (108), одержали 80 мг (9%) сполуки 106 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,07 (с, 6H), 2,09 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 4,03-4,07

(м, 1H), 4,47 (дд,  $J=6,4$ , 2 Гц, 1H), 4,67 (дд,  $J=12,4$ , 2,0 Гц, 1H), 5,31 (шир. с, 2H), 5,58-5,6 (м, 1H), 5,68 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,10 (дд,  $J=3,6$ , 2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H); MS (ESI  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ) знайдено 499,40. Елементний аналіз для ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ , 0,1IPA): C, 45,95; H, 4,56; N, 11,11. Знайдено C, 45,92; H, 4,76; N, 10,80.

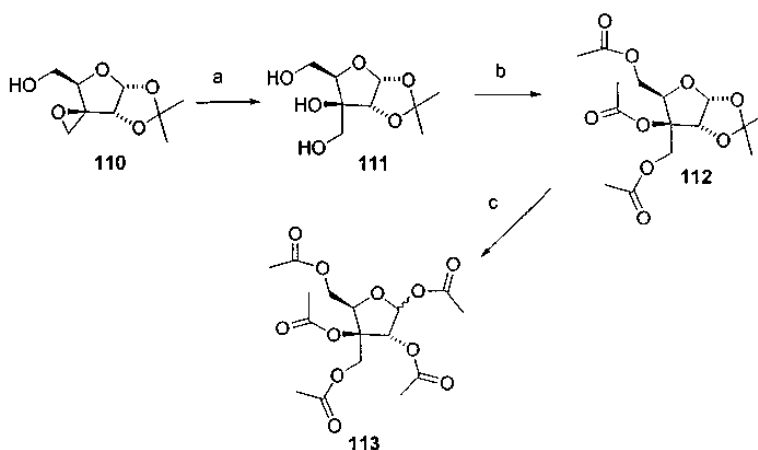
Приклад 36

Одержання 5-Аміно-3-(3'-ацетоксиметил-,2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (109)



109

Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  тетра-О-ацетил-3-ацетоксиметил-D-ксилофуранози (113) приготували наступним способом:



a. NaOH, dioxane b. Acetic Anhydride, Pyridine, c.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ -AcOH

a. NaOH, діоксан b. Оцтовий ангідрид, піридин, c.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ -AcOH

Етап 1: 1,2-О-ізопропіліден-3(S)-(гідроксигідроксиметил)-D-ксилофураноза (111)

Епоксид 110 [який приготували як описано Lu and Just; Tempahedron Letters 41 (2000) 9223-

9227] (1,68 г, 8,3 ммоль) розчинили у діоксані (9 мл) та додали 1,0 М NaOH (16,6 мл, 16,6 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 50 градусів протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, додали 16,6 мл 1,0 М HCl та 100 мл абсолютного етанолу, перемішували протягом 5 хвилин та суміш випаровували в умовах вакууму, внаслідок чого одержали тверду речовину. Тверду речовину суспендували у 200 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та обробляли ультразвуком, внаслідок чого одержали дуже тонку суспензію твердої речовини. Її висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували крізь Celite та випаровували, внаслідок чого одержали сполуку 111 у вигляді густої оливи (1,81 г, 8,22 ммоль, 99%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,94 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,4 (д, J=4 Гц, 2H), 4,03 (м, 2H), 3,83 (д, J=11,6, 1H), 3,78 (д, J=12 Гц, 1H), 2,66 (шир. с, 2H, OH), 1,7 (шир. с, 1H, OH), 1,52 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Етап 2: 1,2-О-ізопропіліден-3-(ацетоксиметилацетокси)-5-О-ацетил-D-ксилофураноза (112)

Тріол 111 (1,81 г, 8,22 ммоль) розчинили у піридині (30 мл), додали оцтовий ангідрид (7,75 мл, 82 ммоль), а потім додали DMAP (50 мг) та суміш перемішували протягом 72 годин. Леткі компоненти випаровували в умовах вакууму та залишок розподілили між метиленхлоридом та насиченим хлоридом амонію. Водну фазу екстрагували двічі метиленхлоридом та органічні частини об'єднали, висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та розчинник випаровували, внаслідок чого одержали 2,83 г оливи. Залишок очистили, застосовуючи флеш-хроматографію на 120-грамовій силікагелевій колонці, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані (10-80%), внаслідок чого одержали 1,82 г (5,26 ммоль, 64%) сполуки 112 у вигляді прозорої оливи. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,92 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,02 (м, 2H), 4,51-4,58 (м, 2H), 4,35 (дд, J=8,4 Гц, J=2,8 Гц, 1H), 4,16-4,22 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Етап 3: Суміш α та β Тетра-О-ацетил-3-(ацетоксиметил)-D-ксилофуранози (113)

Триацетат 112 (1,74 г, 5,01 ммоль) розчинили в оцтовій кислоті (45 мл), додали оцтовий ангідрид (2,37 мл, 25 ммоль), а потім сірчану кислоту в оцтовій кислоті (0,5 мл 1,0 М розчин, 0,5 ммоль) та цю суміш перемішували протягом розі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розвели метиленхлоридом (70 мл) та промили водою. Водний шар екстрагували двічі метиленхлоридом. Органічні частини об'єднали, перенесли до великої хімічної склянки та додали насичений бікарбонат натрію. До цього продукту додавали твердий бікарбонат натрію, доки не припинилося барботування. Виділили органічну фазу, екстрагували водну фазу метиленхлоридом, об'єднали органічні фази та висушили (MgSO<sub>4</sub>), профільтрували та випаровували, внаслідок чого одержали оливу, яку потім обробляли до сухого стану толуолом, внаслідок чого одержали сполуку 113 у вигляді прозорої оливи (1,91 г, 3,89 ммоль, 97%), ЯМР якої відповідає суміші аномерів. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,42 (д, J=4,4 Гц), 6,05 (д, J=1,6 Гц), 5,79 (д, J=1,6 Гц), 5,5 (д, J=4,4 Гц),

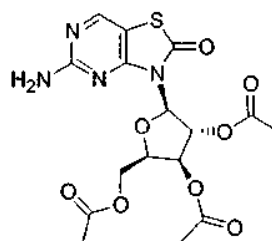
4,89-4,93 (м), 4,12-4,58 (м), 2,04-2,2 (багато синглетів).

Етап 4: Одержання 5-Аміно-3-(3'-ацетоксиметил-,2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (109)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи суміш α та β тетра-О-ацетил-3-ацетоксиметил-D-ксилофуранози (113), одержали 272 мг (37%) сполуки 109 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 4,20 (м, 1H), 4,44-4,57 (м, 3H), 4,79 (д, J=12,4 Гц, 1H), 5,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,38 (д, J=6 Гц, 1H), 6,87 (шир. с, 2H), 8,37 (с, 1H); MS (ESI) [(M+H)<sup>+</sup>] знайдено 499,12. Елементний аналіз для (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O): C, 45,61; H, 4,47; N, 11,20. Знайдено C, 45,93; H, 4,44; N, 10,83.

Приклад 37

Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (114)



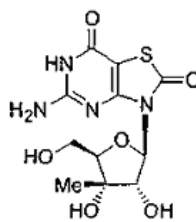
114

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (114)

Способом, подібним до Прикладу 23, етап 1, застосовуючи комерційно доступну тетра-О-ацетилксилофуранозу, одержали 110 мг (14%) сполуки 114 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц CDCl<sub>3</sub>) δ 2,08 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 4,42-4,45 (м, 2H), 4,52-4,56 (м, 1H), 5,13 (шир. с, 2H), 5,49 (дд, J=3,6, 2,4 Гц, 1H), 6,00 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,22 (дд, J=4, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H); MS (ESI) [(M+H)<sup>+</sup>] знайдено 426,93. Елементний аналіз для (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S): C, 45,07; H, 4,25; N, 13,14. Знайдено C, 44,86; H, 4,17; N, 13,05.

Приклад 38

5-Аміно-3-(3'-C-метил-β-D-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(3H,6H)-діон (117)



117

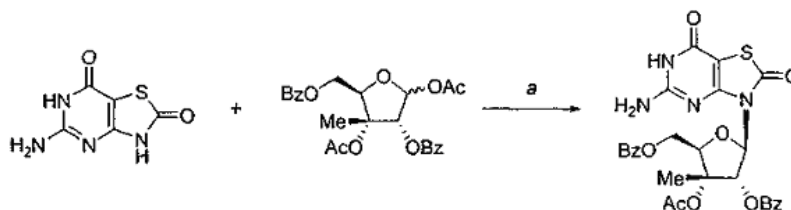
Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(3'-О-ацетил-2',5'-ди-О-бензоїл-3'-C-метил-β-D-



143  
рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-

91697  
2,7(3H,6H)-діону (116)

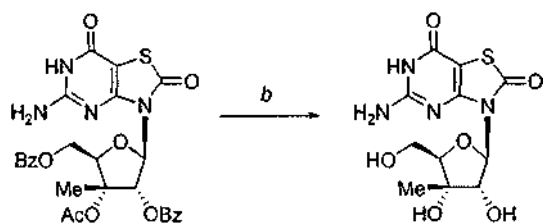
144



а. BSA, MeCN, rt, 1 h; + sugar, TMSOTf, 60°C, 1 h, 45%.  
(а. BSA, MeCN, кімн. темп., 1 година; + цукор, TMSOTf, 60°C, 1 година, 45%)

5-Аміно-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин (116 мг, 0,631 ммоль), 3'-С-метил-рибофуранозу 11 (272 мг, 0,598 ммоль) [яку приготували згідно зі способом Giradet, et. al. J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713], BSA (0,462 мл, 1,89 ммоль) та ацетонітрил (5 мл) сильно перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Коли одержали гомогенний розчин, до реакційної суміші додали TMSOTf (0,171 мл, 210 мг). Потім реакційну суміш нагрівали до 60°C. Через 1 годину розчинник видалили шляхом роторного випаровування. Одержану тверду речовину розчинили в етилацетаті (10 мл) та екстрагували насиченим бікарбонатом натрію (2x5 мл). Водну фазу потім знов екстрагували етилацетатом (5 мл) та органічні шари об'єднали. Тверді забруднення швидко випали в осад з органічної фази, продукт відфільтрували та відкинули. Органічну фазу концентрували та одержану тверду речовину потім розтерли в порошок з етером (5 мл), внаслідок чого одержали 167 мг (45%) коричневої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,2 (шир. с, 1H), 8,01 (м, 4H), 7,83 (м, 2H), 7,53 (м, 4H), 7,28 (шир. с, 2H), 6,4 (м, 1H), 6,02 (м, 1H), 4,82-4,67 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,98 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 581.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(3'-С-метил-β-D-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(3H,6H)-діону (117)



116

117

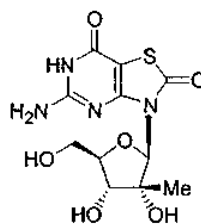
b. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 74%.

Нуклеозидний триестер 116 (100 мг, 0,172 ммоль) розчинили у метанолі (5 мл) та додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,6 мг, 0,207 ммоль). Реакцію продовжу-

вали протягом 16 годин. Реакційну суміш нейтралізували оцтовою кислотою (24,8 мг, 0,412 ммоль). Потім розчинник видалили шляхом роторного випаровування у вакуумі та тверду речовину піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 42 мг (74%) білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,20 (с, 1H), 6,89 (шир. с, 2H), 5,80 (д, J=8,0, 1H), 5,36 (д, J= 6,0, 1H), 4,77 (т, J=8,0, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,58-3,44 (м, 2H), 1,19 (с, 3H); Аналіз розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·0,125H<sub>2</sub>O·0,125HCO<sub>2</sub>H: C, 39,33; H, 4,34; N, 16,43; S, 9,40. Знайдено: C, 39,77; H, 4,81; N, 15,02; S, 9,69; [M+H]<sup>+</sup> m/z 331.

Приклад 39

5-Аміно-3-(2'-С-метил-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (120)



120

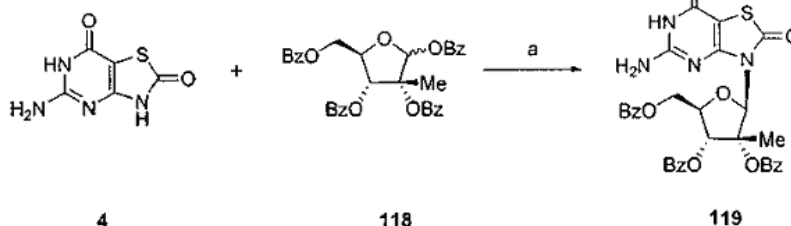
Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-бензоїл-2'-С-метил-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (119)



145

91697

146



4

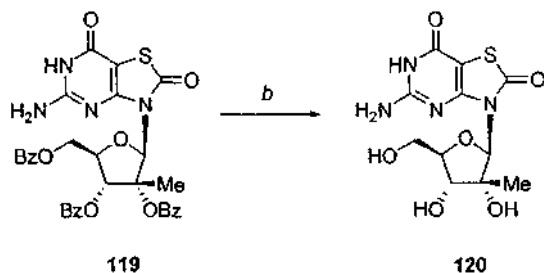
118

119

a. BSA, MeCN, 80°C, 2,5 h; + sugar, SnCl<sub>4</sub>, 80°C, 1,5 h, 42%.  
(a. BSA, MeCN, 80°C, 2,5 години; + цукор, SnCl<sub>4</sub>, 80°C, 1,5 години, 42%)

До суспензії гетероциклу 4 (268 мг, 1,44 ммоль) у безводному MeCN (8 мл) при кімнатній температурі додали BSA (971 мкл, 3,93 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 80°C протягом 2,5 годин, після чого додали 2-С-метил-β-D-рибофуранозу 118 [яку приготували згідно з Wolfe et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759] (760 мг, 1,31 ммоль) у вигляді розчину у MeCN (6 мл). До цієї суміші додали SnCl<sub>4</sub> (276 мкл, 2,35 ммоль) та перемішування при 80°C продовжували протягом ще 1,5 години. Аналіз ТШХ з 10% MeOH-CHCl<sub>3</sub> показав, що реакція закінчилася. Суміш охолодили до кімнатної температури, розвели EtOAc (150 мл) та розподілили сумішню 1:1 (100 мл) соляного розчину-NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу далі екстрагували EtOAc (50 мл) та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтрували та концентрували. Залишок піддали HPLC (SiO<sub>2</sub>, 0-4% MeOH-DCM), внаслідок чого одержали 353 мг (42%) білої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,3 (шир. с, 1H), 7,93-8,08 (шир. м, 3H), 7,85-7,87 (м, 2H), 7,33-7,66 (м, 10H), 6,97 (шир. с, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,16-6,26 (шир. м, 1H), 4,56-4,79 (шир. м, 3H), 1,79 (с, 3H); M<sup>+</sup> m/z 642.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(2'-С-метил-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7-діону (120)



119

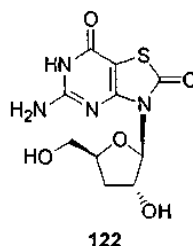
120

b. NH<sub>3</sub> (g), MeOH, rt, 34%.

Суміш нуклеозидного триестеру 119 (209 мг, 0,325 ммоль) та MeOH (10 мл), насичену NH<sub>3</sub> (газ) при -30°C, перемішували у герметичній трубці протягом 48 годин. Суміш нагріли до кімнатної температури, розгерметизували, концентрували, потім піддали очищенню шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 36 мг (34%) сполуки з заголовка у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 5,95 (с, 1H), 5,18-5,28 (шир. м, 1H), 4,75 (шир. с, 1H), 4,53 (дд, J=11,3, 5,46, 1H), 3,95 (шир. с, 1H), 3,73-3,78 (м, 1H), 3,29 (шир. с, 2H), 1,04 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 331.

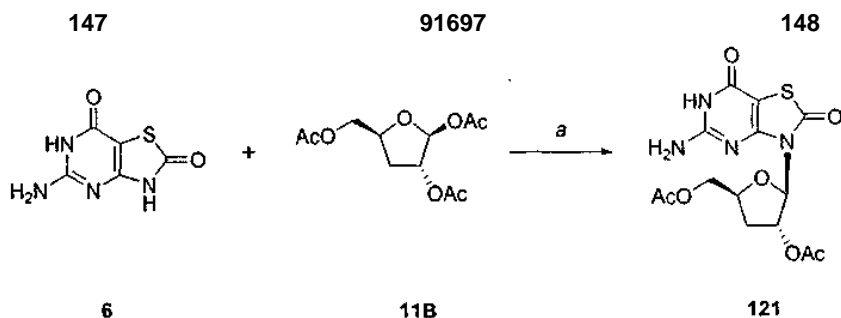
Приклад 40

5-Аміно-3-(3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7-діон (122)



122

Етап 1) Одержання 5-Аміно-3-(2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7-діону (121)

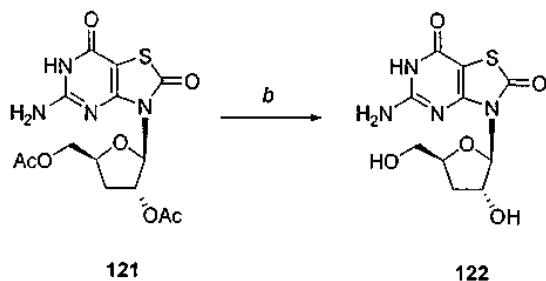


a. BSA, MeCN, rt, 1 h; + sugar, TMSOTf, 60° C, 1 h, 45%.

(a. BSA, MeCN, кімн. темп., 1 година; + цукор, TMSOTf, 60°C, 1 година, 45%)

До суспензії гетероциклу **6** (4,60 г, 25,0 ммоль) та дезоксирибофуранози **11B** (5,42 г, 20,8 ммоль) у MeCN (83 мл) при кімнатній температурі додали BSA (15,3 мл, 62,5 ммоль). Одержану суміш занурили у масляну баню при 40°C на 1,5 години та TMSOTf (5,65 мл, 31,2 ммоль) додали краплями. Густу реакційну суміш занурили у масляну баню при 80°C та перемішували протягом 2,5 годин, після чого її концентрували шляхом роторного випаровування, доки не одержали залишок, який розподілили між EtOAc (300 мл) та буфером з pH 7 (100 мл). Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, доки не одержали залишок, який розтерли в порошок з EtOAc, а потім профільтрували, внаслідок чого одержали 2,31 г (29%) тонкої білої твердої речовини. Фільтрат концентрували, доки не одержали залишок, який піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH-DCM), внаслідок чого одержали 1,12 г (14%) дуже тонкої біло-жовтої твердої речовини. Разом вихід становив 43% об'єднаного виходу нуклеозиду **121**: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (шир. с, 1H), 6,93 (шир. с, 1H) 7,14 (д, J=2,4, 1H), 5,39 (д, J=4,4, 1H), 4,74-4,79 (м, 1H), 4,65 (т, J=5,6, 1H), 4,09-4,16 (м, 1H), 3,41-3,43 (м, 2H), 2,23-2,30 (м, 1 H), 1,78 (ddd, J=2,4, 6,4, 8,4, 1H) 1,76-1,81 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup> @ m/z 301,5. Аналіз розраховано для: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·1,25H<sub>2</sub>O: C, 37,20; H, 4,53; N, 17,36; S, 9,93. Знайдено: C, 37,06; H, 4,27; N, 17,14; S, 9,84.

Етап 2) Одержання 5-Аміно-3-(3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7-діону (**122**)



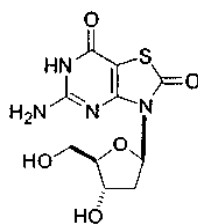
b. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 74%.

До суспензії нуклеозидного діестеру **121** (1,91 г, 4,97 ммоль) у MeOH (50 мл) при кімнатній температурі додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (820 мг, 5,97 ммоль). Реа-

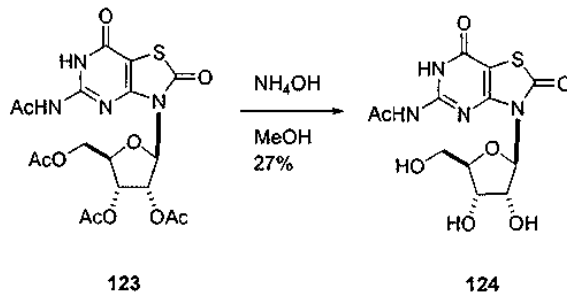
кційну суміш перемішували протягом 18 годин, потім загасили HOAc (0,68 мл, 12 ммоль), перемішували протягом 30 хвилин та, зрештою, концентрували шляхом роторного випаровування. Залишок азеотропували толуолом (3x50 мл), а потім розтерли в порошок з водою (250 мл). Твердий матеріал відфільтрували, промили водою (2x250 мл), висушили на повітрі, розтерли в порошок з етером (250 мл) та відфільтрували, внаслідок чого одержали 1,17 г (62%) нуклеозиду **122** у вигляді не зовсім білої твердої речовини: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,26 (шир. с, 1H), 6,93 (шир. с, 1H) 7,14 (д, J=2,4, 1H), 5,39 (д, J=4,4, 1H), 4,74-4,79 (м, 1H), 4,65 (т, J=5,6, 1H), 4,09-4,16 (м, 1H), 3,41-3,43 (м, 2H), 2,23-2,30 (м, 1 H), 1,78 (ddd, J=2,4, 6,4, 8,4, 1H) 1,76-1,81 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup> @ m/z 301,5. Аналіз розраховано для: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·1,25H<sub>2</sub>O: C, 37,20; H, 4,53; N, 17,36; S, 9,93. Знайдено: C, 37,06; H, 4,27; N, 17,14; S, 9,84.

Приклад 41

5-Аміно-3-(2'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7-діон (**130**)

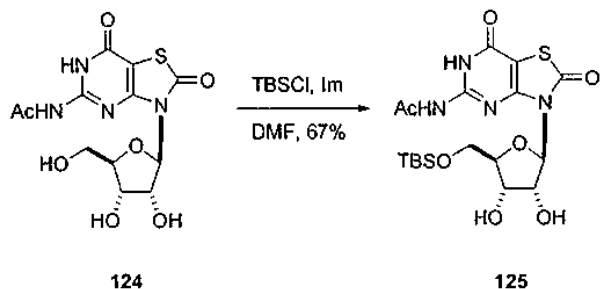


Етап 1) Одержання 5-N-Ацетил-аміно-3-(β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2,7-діону

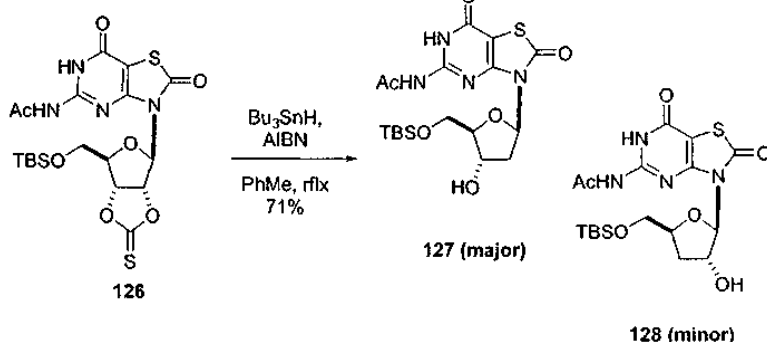


До суспензії тетраацетату ізаторибіну 123 [CAS # 533897-42-6, яку приготували згідно з Webber et. al. патент США № 6924271] (12,3 г, 25,4 ммоль) у MeOH (180 мл) додали концентрований  $\text{NH}_4\text{OH}$  (180 мл). Одержану суміш перемішували протягом 1 години, після чого концентрували та піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 15-30% IPA- $\text{CHCl}_3$ ), внаслідок чого одержали 2,50 г (27%) ацетаміду 124 у вигляді білої твердої речовини:  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  359.

Етап 2) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(5'-O-трет-бутилдиметилсиліл- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



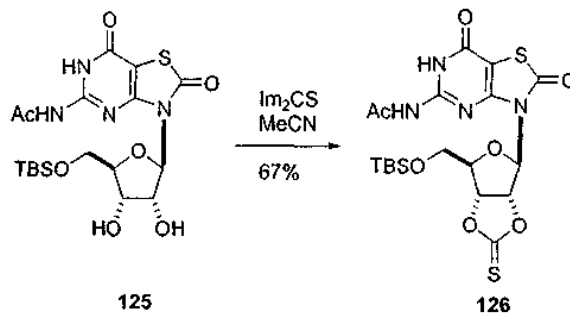
До розчину тріолу 124 (2,48 г, 6,93 ммоль) у DMF (15 мл) додали послідовно імідазол (943 мг, 13,9 ммоль) та TBSCl (1,04 г, 6,93 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 1 години, потім розвели EtOAc (300 мл) та екстрагували водою (2x100 мл), а потім соляним розчином (100 мл). Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували та розтерли в порошок з етером, внаслідок чого одержали 2,18 г (67%) силоксану 125 у вигляді не зовсім білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,16 (шир. с, 1H), 11,81 (шир. с, 1H), 5,81 (д,  $J=4,77$ , 1H), 5,34 (д,  $J=5,13$ , 1H), 5,03 (д,  $J=5,50$ ,



До суспензії тіокарбонату 126 (712 мг, 1,38 ммоль) та  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2,66 мл, 10,0 ммоль) у безводному толуолі (140 мл) додали AIBN (30 мг, 0,18 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш занурили у масляну баню при  $130^\circ\text{C}$  на 15 хвилин, потім її вилучили з неї, охолодили, концентрували та піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 80-100% EtOAc- $\text{CHCl}_3$ ), внаслідок чого одержали 450 мг (71%) суміші (2:1) 2'-дезоксита та 3'-дезоксита регіоізомерів (повідомлялося про головний ізомер):  $^1\text{H}$

1H), 4,79 (дд,  $J=10,3$ , 5,13, 1H), 4,13 (дд,  $J=10,6$ , 5,5, 1H), 3,71-3,78 (м, 2H), 3,40-3,64 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  473.

Етап 3) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(5'-O-трет-бутилдиметилсиліл-2',3'-тіоксо- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



До розчину діолу 125 (1,00 г, 2,12 ммоль) у MeCN (50 мл) додали TCDI (754 мг, 4,23 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 18 годин, після чого її концентрували та піддали флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 40% EtOAc- $\text{CHCl}_3$ ) та розтиранню в порошок з етером, внаслідок чого одержали 730 мг (67%) білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,18 (шир. с, 1H), 11,75 (шир. с, 1H), 6,21-6,24 (м, 2H), 5,79 (шир. с, 1H), 4,35 (шир. с, 1H), 3,72 (шир. д,  $J=6,6$ , 2H), 2,21 (с, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,01 (с, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  515.

Етап 4) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(5'-O-третбутилдиметилсиліл-2'-дезоксита- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

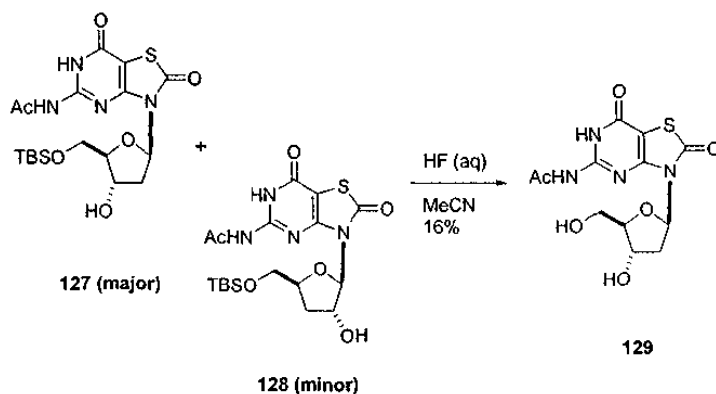
(400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,12 (шир. с, 1H), 11,82 (шир. с, 1H), 6,26 (т,  $J=7,0$ , 1H), 5,22 (д,  $J=4,0$ , 1H), 4,31-4,34 (м, 1H), 3,69-3,75 (м, 2H), 3,57-3,62 (м, 1H), 2,93-2,99 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,00-2,18 (м, 1H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  457.

Етап 5) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(2'-дезоксита- $\beta$ -D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону

151

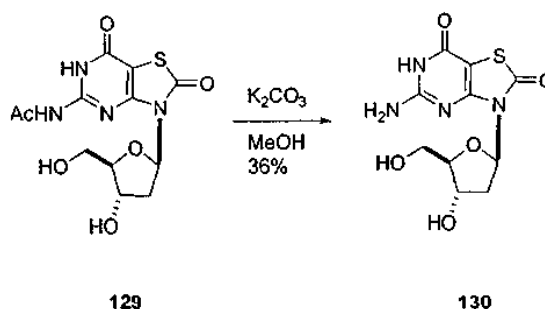
91697

152



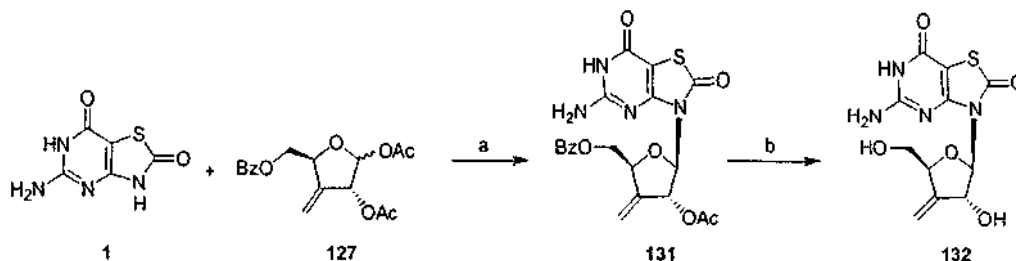
До суспензії регіоізомерів (744 мг, 1,60 ммоль) з Етапу 4 (описано вище) у MeCN (30 мл) при кімнатній температурі додали 48% водний HF (1,67 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, після чого її концентрували, доки не одержали пурпурний залишок, який піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 1,5-15% MeOH-DCM), внаслідок чого одержали 503 мг (92%) суміші регіоізомерів, яку далі очищували шляхом HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 169 мг (31%) нуклеозиду 129 у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (с, 1H), 11,85 (с, 1H), 6,26 (т, J=7,0, 1H), 4,30-4,32 (м, 1H), 3,69-3,71 (м, 1H), 3,38-3,53 (м, 4H), 2,92-2,98 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,97-2,03 (с, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 343.

Етап 6) Одержання 5-Аміно-3-(2'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону



До розчину ацетаміду 129 (169 мг, 0,494 ммоль) у MeOH (10 мл) додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 мг, 1,14 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 8 годин, після чого її загасили HOAc (137 мкл, 2,40 ммоль), концентрували та піддали HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), внаслідок чого одержали 125 мг (84%) сполуки з заголовка 130 у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації: <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 2H), 6,22 (т, J=7,0, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,67-3,71 (м, 1H), 3,52 (дд, J=11,3, 5,5, 1H), 3,40 (дд, J=11,7, 6,2, 1H), 2,86-2,93 (м, 1H), 1,97 (ддд, J=12,9, 7,0, 3,5, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 301. Аналіз розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O: C, 37,73; H, 4,43; N, 17,60; S, 10,07. Знайдено: C, 38,13; H, 4,27; N, 17,40; S, 9,89.

### Схема 7



a) BSA, TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 80 °C, 3-4 h

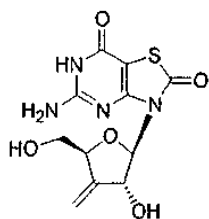
b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt, overnight

a) BSA, TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 80°C, 3-4 години

b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, кімн. темп., протягом ночі

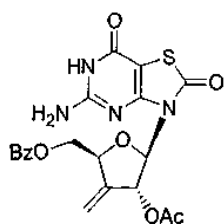
Приклад 42

Одержання 5-Аміно-3-(3'-дезоксид-β-D-метиліден-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (132)



132

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-5'-О-бензоїл-3'-дезоксид-3'-метиліден-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (131)



131

1,2-ді-О-ацетил-5-О-бензоїл-3-дезоксид-3-метиліден-α,β-D-рибофуранозу (127) (132 мг, 0,39 ммоль) [яку приготували згідно зі способом Girardet et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713] розчинили в ацетонітрилі (5 мл) при кімнатній температурі. Додали 5-Аміно-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (1) (73 мг, 0,39 ммоль), суміш потім перемішували протягом 0,5 години до того, як її нагрівали до 40°C. Через 5 хвилин при температурі 40°C додали BSA (0,29 мл, 1,18 ммоль) та суміш перемішували протягом ще 0,5 години. Суміш потім нагрівали до 80°C. Додали TMSOTf (0,107 мл, 0,59 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 3-4 годин при 80°C. Після завершення, реакції дозволили охолотитися до кімнатної температури, а потім її загасили буфером pH 7,0 (1,0 М K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> та 1,0 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 мл). Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 мл). Об'єднані органічні шари промивалим соляним розчином, висушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в умовах вакууму. Сирий продукт очистили шляхом колоночної хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, внаслідок чого одержали 23 мг (13%) сполуки 131 у вигляді світло-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,85 (с, 1H), 8,03 (д, J=8, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,417 (т, J=8, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,07 (д, J=4,8, 1H), 5,73 (м, 1H), 5,37 (д, J=3,2, 2H), 4,83 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 2,00 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 459,3; Елементний аналіз для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S·0,7EtOAc: розраховано: C, 52,65; H, 4,57; N, 10,77; S, 6,16; знайдено: C, 53,59; H, 4,57; N, 10,83; S, 6,17.

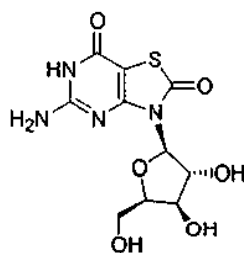
Етап 2: Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-дезоксид-3'-метиліден-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (132)

(3'S)-5-Аміно-3-(3'-ацетоксиметил-2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-он 131 (113 мг, 0,25 ммоль) розчинили у метанолі (5 мл) при кімнатній

температурі. Додали карбонат калію (38 мг, 0,27 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення додали оцтову кислоту (34 мкл) та суміш перемішували протягом ще 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш концентрували, очистили шляхом HPLC, потім розтерли в порошок з EtOAc, внаслідок чого одержали 49 мг (64%) сполуки 132 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,563 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 5,80 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 5,16 (д, J=14,4, 2H), 4,51 (м, 1H), 3,53 (м, 2H), 1,89 (с, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 313,07.

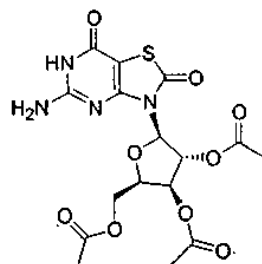
Приклад 43

Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-гідрокси-β-D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (134)



134

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (133)



133

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, застосовуючи комерційно доступну тетра-О-ацетилксилофуранозу, одержали 740 мг сполуки з заголовка 133 з виходом 20% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,32 (с, 1H), 6,98 (шир. с, 2H), 6,09 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,14 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,00 (с, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 442,8; Елементний аналіз для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O: розраховано: C, 41,74; H, 4,38; N, 12,17; знайдено: C, 41,92; H, 4,23; N, 11,71.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(2',3',5'-три-гідрокси-β-D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (134)

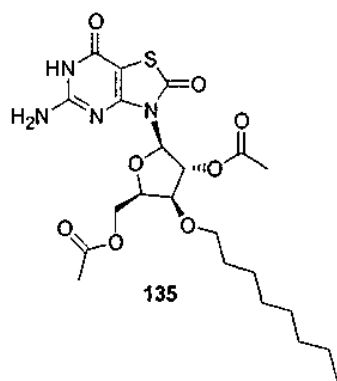
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 43 мг сполуки з заголовка 134 з виходом 67% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,24 (шир. с, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 5,60 (д, J=4,68 Гц, 1H), 5,57 (д,

155

$J=4,68$  Гц, 1H), 5,04 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,54 (м, 2H);  $[M+H]^+$  316,9; Елементний аналіз для  $C_{11}H_{14}N_4O_5S \cdot 1,3H_2O$ : розраховано: С, 35,35; Н, 4,33; N, 16,49; знайдено: С, 35,73; Н, 4,21; N, 16,15.

Приклад 44

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-октилокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (135)



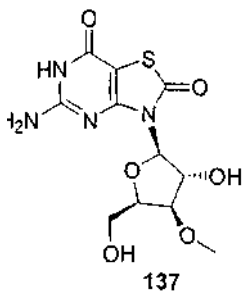
Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3(S)-октилокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (94) приготували так, як описано у Прикладі 31.

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-октилокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (135)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, 18,8 мг сполуки з заголовка 135 одержали з суміші  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3(S)-октилокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (94) з виходом 2% у вигляді білої твердої речовини:  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,21 (с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 6,12 (м, 1H), 5,74 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,30 (м, 3H), 4,16 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,02 (д,  $J=8,6$  Гц, 6H), 1,50 (м, 2H), 1,26 (м, 10H), 0,86 (м, 3H);  $[M+H]^+$  512,9; Елементний аналіз для  $C_{22}H_{32}N_4O_6S$ : розраховано: С, 51,55; Н, 6,29; N, 10,93; знайдено: С, 51,47; Н, 6,37; N, 10,77.

Приклад 45

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-Метокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (137)

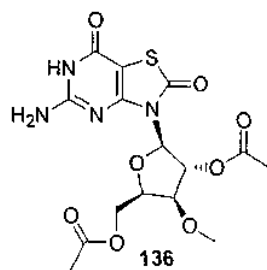


Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3-(2-метоксіетокси)-D-ксилофуранози оцтової кислоти (91) приготували так, як описано у Прикладі 30.

91697

156

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-Метокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (136)



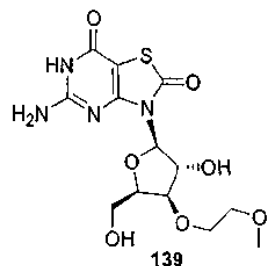
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 230 мг сполуки з заголовка 136 з суміші  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3)-метокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (91) з виходом 31% у вигляді білої твердої речовини:  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,21 (с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 6,14 (м, 1H), 5,74 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,18 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,01 (с, 3H);  $[M+H]^+$  414,8; Елементний аналіз для  $C_{15}H_{18}N_4O_6S$ : розраховано: С, 43,48; Н, 4,38; N, 13,52; знайдено: С, 43,12; Н, 4,36; N, 13,17.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-Метокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (137)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 43 мг сполуки з заголовка 137 з виходом 29% у вигляді білої твердої речовини:  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,50 (шир. с, 1H), 6,98 (шир. с, 2H), 5,68 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,60 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,10 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,35 (с, 3H);  $[M+H]^+$  330,9; Елементний аналіз для  $C_{11}H_{14}N_4O_6S \cdot 0,7H_2O \cdot 0,1iPrOH$ : розраховано: С, 38,89; Н, 4,68; N, 16,06; знайдено: С, 38,78; Н, 4,30; N, 15,84.

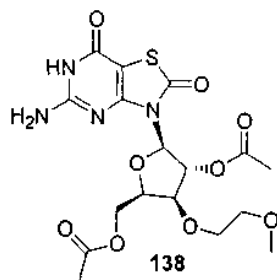
Приклад 46

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-(2-метоксіетокси),2',5'-ди-гідрокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (139)



Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3-(2-метоксіетокси)-D-ксилофуранози оцтової кислоти (98) одержали так, як описано у Прикладі 32.

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-(2-метоксіетокси),2',5'-ді-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (138)



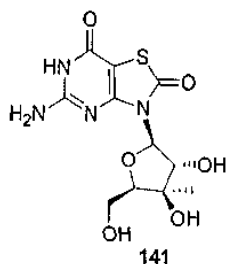
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 118 мг сполуки з заголовка 138 з суміші  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3-(2-метоксіетокси)-D-ксилофуранози оцтової кислоти (98) з виходом 21% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,23 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 2H), 6,13 (м, 1H), 5,74 (д,  $J=6,24$  Гц, 1H), 4,33 (м, 3H), 4,17 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,01 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,3; Елементний аналіз для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}\cdot 0,5\text{EtOAc}$ : розраховано: С, 44,93; Н, 5,28; N, 11,03; знайдено: С, 44,93; Н, 5,01; N, 11,14.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-(2-метоксіетокси),2',5'-ди-гідрокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (139)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 43 мг сполуки з заголовка 139 з виходом 36% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,44 (шир. с, 1H), 6,97 (шир. с, 2H), 5,67 (д,  $J=5,46$  Гц, 1H), 5,60 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,10 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,59 (м, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,27 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,9; Елементний аналіз для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}\cdot 0,25\text{EtOAc}$ : розраховано: С, 40,57; Н, 5,35; N, 13,52; знайдено: С, 40,81; Н, 4,96; N, 13,40.

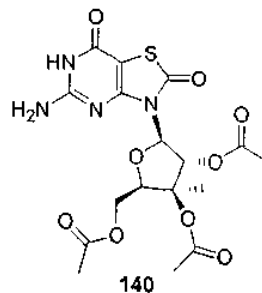
#### Приклад 47

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(S)-метил,2',3',5'-три-гідрокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (141)



Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,3,5 тетра-О-ацетил-3(S)-метил D-ксилофуранози (105) одержали так, як описано у Прикладі 34.

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(S)-мети,2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (140)



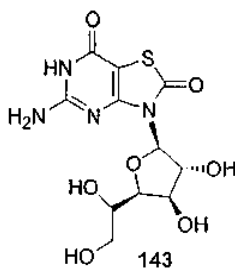
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 110 мг сполуки з заголовка 140 з суміші  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,3,5 тетра-О-ацетил-3(S)-метил D-ксилофуранози (105) з виходом 15% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,27 (шир. с, 1H), 6,98 (шир. с, 2H), 6,25 (д,  $J=4,68$  Гц, 1H), 5,77 (д,  $J=4,68$  Гц, 1H), 4,40 (дд,  $J=9,4$ , 3,1 Гц, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,68 (дд,  $J=4,7$ , 3,1 Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,56 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  456,8; Елементний аналіз для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}\cdot 0,2\text{iPrOH}$ : розраховано: С, 44,27; Н, 4,77; N, 11,73; знайдено: С, 44,45; Н, 4,55; N, 11,62.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(S)-метил,2',3',5'-три-гідрокси- $\beta$ -D-ксилофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (141)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 31 мг сполуки з заголовка 141 з виходом 54% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,36 (шир. с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 5,70 (д,  $J=5,46$  Гц, 1H), 5,58 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 5,09 (шир. с, 1H), 4,48 (м, 2H), 3,59 (м, 3H), 1,17 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330,9; Елементний аналіз для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$ : розраховано: С, 37,73; Н, 4,66; N, 16,00; знайдено: С, 37,66; Н, 4,22; N, 15,60.

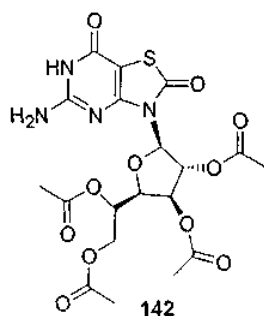
#### Приклад 48

Одержання 5-Аміно-3-(5'-(1,2-діацетоксіетил),2',3'-ди-гідрокси- $\beta$ -D-глюкофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (143)



Необхідний цукор, пента-О-ацетилглюкофуранозу (108) приготували так, як описано у Прикладі 35.

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(5'-(1,2-діацетоксіетил),2',3'-ді-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2-ону (142)



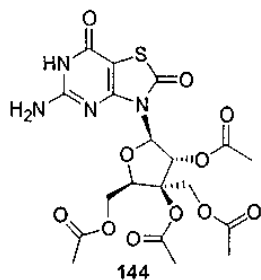
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 100 мг сполуки з заголовка 142 з пента-О-ацетилглюкофуранози (108) з виходом 10% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,91 (м, 1H), 5,81 (шир. с, 2H), 5,73 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 5,51 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 4,55 (дд,  $J=12,5$ , 2,3 Гц, 1H), 4,29 (т,  $J=7,02$  Гц, 1H), 3,90 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,55 (шир. с, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  515,3; Елементний аналіз для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : розраховано: С, 44,29; Н, 4,39; N, 10,79; знайдено: С, 44,69; Н, 4,44; N, 10,41.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(5'-(1,2-діацетоксіетил),2',3'-ди-гідрокси-β-D-глюкофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (143)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 45 мг сполуки з заголовка 143 з виходом 83% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,34 (шир. с, 1H), 6,96 (шир. с, 2H), 5,72 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 5,63 (д,  $J=3,12$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,56 (м, 2H), 4,39 (т,  $J=5,46$  Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,36 (м, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  346,9; Елементний аналіз для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ : розраховано: С, 36,26; Н, 4,43; N, 15,38; знайдено: С, 36,20; Н, 4,37; N, 15,01.

#### Приклад 49

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(S)-ацетоксиметил-,2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (144)



Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  тетра-О-ацетил-3-ацетоксиметил-D-ксилофуранози (113) приготували так, як описано у Прикладі 36.

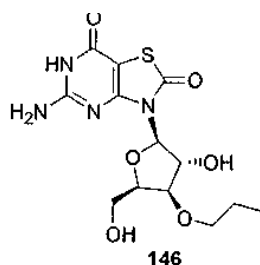
Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(S)-ацетоксиметил-,2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (144)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 80 мг сполуки з заголовка 144 з суміші  $\alpha$  та  $\beta$  тетра-О-ацетил-3-ацетоксиметил-D-

ксилофуранози (113) з виходом 13% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,23 (с, 1H), 6,93 (шир. с, 2H), 6,37 (д,  $J=5,46$  Гц, 1H), 5,69 (д,  $J=5,46$  Гц, 1H), 4,77 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,52 (м, 3H), 4,39 (дд,  $J=7,8$ , 1,6 Гц, 1H), 4,17 (дд,  $J=7,8$ , 3,9 Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  514,8; Елементний аналіз для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : розраховано: С, 44,36; Н, 4,31; N, 10,89; знайдено: С, 44,16; Н, 4,37; N, 10,69.

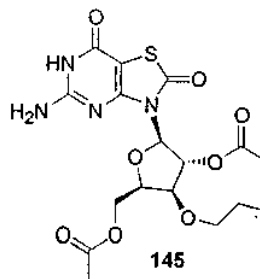
#### Приклад 50

Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-Бутокси-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (146)



Необхідний цукор, суміш  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3-бутокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (101) одержали так, як описано у Прикладі 33.

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-Бутокс-,2',5'-ді-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (145)



Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, сполуку з заголовку 145 одержали з суміші  $\alpha$  та  $\beta$  1,2,5-три-О-ацетил-3-бутокси-D-ксилофуранози оцтової кислоти (101) та її застосовували у вигляді сирого продукту на Етапі 2.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(3'-(R)-Бутокси-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-*d*]піримідин-2-ону (146)

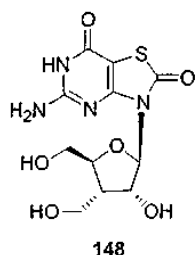
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 5,3 мг сполуки з заголовка 146 з виходом 16% у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,22 (шир. с, 1H), 6,92 (шир. с, 2H), 5,64 (д,  $J=5,46$  Гц, 1H), 5,60 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,39 (т,  $J=6,24$  Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,92 (т,  $J=7,02$  Гц, 1H), 3,57 (м, 3H), 3,42 (м, 1H), 1,48 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 0,88 (т,  $J=7,02$  Гц, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372,9; Елементний аналіз для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : розраховано: С, 42,89; Н, 5,90; N, 13,89; знайдено: С, 43,18; Н, 5,68; N, 13,65.

#### Приклад 51



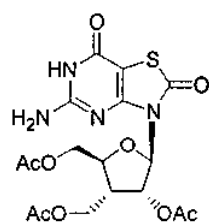
161

Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-дезоксид-3'-гідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (148)



148

Етап 1: Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-ацетоксиметил-2',5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (147)



147

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 224 мг сполуки з заголовка 147 з (3'S)-3-О-Ацетоксиметил-1,2,5-три-О-ацетил-3-дезоксид-α,β-D-рибофуранози [яку приготували згідно зі способом Cooperwood et al. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids 2000, 19, 219-236, у якому одержали енантіомер такої ж самої сполуки] з виходом 49% у вигляді не зовсім білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (с, 1H), 7,00 (с, 2H), 5,77 (м, 1H), 4,35 (дд, J=11,7, 2,3, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,15 (м, 2H), 4,07 (м, 3H), 2,013 (с, 9H); [M+H]<sup>+</sup> 457,3.

Етап 2: Одержання (3'S)-5-Аміно-3-(3'-дезоксид-3'-гідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (148)

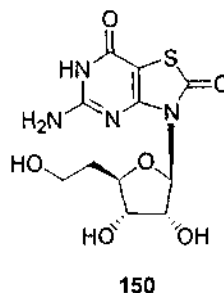
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 34 мг сполуки з заголовка 148 з виходом 58% у вигляді не зовсім білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 5,99 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 2,93 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup> 331,2; Елементний аналіз для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: розраховано: С, 35,20; Н, 5,10; N, 14,93; S, 8,54; знайдено: С, 35,17; Н, 4,35; N, 14,73; S, 8,46.

Приклад 52

Одержання 5-Аміно-3-(5'-дезоксид-5'-гідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (150)

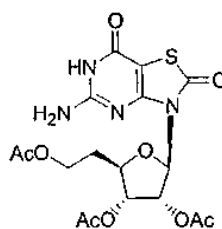
91697

162



150

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(5'-О-ацетоксиметил-2',3'-ді-О-ацетил-5'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (149)



149

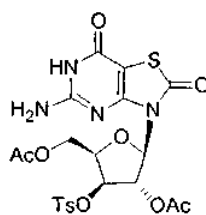
Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 96 мг сполуки з заголовка 149 з 5-О-ацетоксиметил-1,2,3-три-О-ацетил-5-дезоксид-α,β-D-рибофуранози [яку приготували згідно зі способом Pakulski et al. Polish J. Chem. 1995, 69, 912-917] з виходом 34% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,92 (с, 1H), 6,15 (д, J=6,4, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,71 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,16 (м, 2H), 2,09 (с, 9H), 2,00 (м, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 457,0; Елементний аналіз для (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O): розраховано: С, 44,30; Н, 4,48; N, 12,16; S, 6,96; знайдено: С, 44,79; Н, 4,62; N, 11,55; S, 6,59.

Етап 2: Одержання 5-Аміно-3-(5'-дезоксид-5'-гідроксиметил-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (150)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 28 мг сполуки з заголовка 150 з виходом 56% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,23 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 5,74 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,72 (м, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 330,9.

Приклад 53

Одержання 5-Аміно-3-[3'-дезоксид-3'-О-р-толуолсульфоніл-β-D-ксилофуранозил]-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (151)



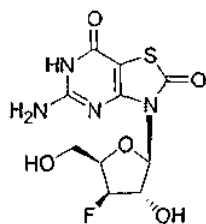
151

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-[2'5'-ді-О-ацетил-3'-дезоксиг-3'-О-р-толуолсульфоніл-β-D-ксилофуранозил]-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (151)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 24,6 мг сполуки з заголовка 151 з виходом 12% у вигляді не зовсім білої твердої речовини: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,89 (с, 1Н), 7,84 (д, J=8,4, 2Н), 7,40 (д, J=8,4, 2Н), 6,22 (д, J=4,4, 1Н), 5,92 (шир. с, 2Н), 5,75 (д, J=4,8, 1Н), 4,95 (д, J=4,8, 1Н), 4,30 (м, 1Н), 4,25 (д, J=6, 2Н), 2,48 (с, 3Н), 2,05 (с, 6Н); [M+H]<sup>+</sup> 555,3.

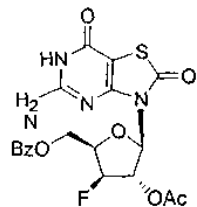
Приклад 54

Одержання (3'R)-5-Аміно-3-(3'-дезоксиг-3'-фтор-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (153)



153

Етап 1: Одержання (3'R)-5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-5'-О-бензоїл-3'-дезоксиг-3'-фтор-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (152)



152

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 1, одержали 149 мг сполуки з заголовка 152 з 1,2-ді-О-ацетил-5'-О-бензоїл-3'-дезоксиг-3-(R)-фтор-α,β-D-ксилофуранозил [яку приготували згідно зі способом Gosselin et al. Carbohydrate Research 1993, 249, 1-17] з виходом 24% у вигляді жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,57 (с, 1Н), 8,04 (д, J=6,8, 2Н), 7,56 (т, J=7,6, 1Н), 7,43 (т, J=7,6, 2Н), 6,35 (дд, J=22,4, 4,8, 1Н), 5,92 (с, 2Н), 5,32 (дд, J=51,6, 4,8, 1Н), 5,20 (с, 1Н), 4,79 (дд, J=11,2, 4, 1Н), 4,59 (м, 2Н), 4,5 (м, 1Н), 2,06 (с, 3Н); [M+H]<sup>+</sup> 465,3.

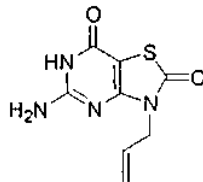
Етап 2: (3'R)-5-аміно-3-(3'-дезоксиг-3'-фтор-β-D-ксилофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (153)

Способом, подібним до Прикладу 42, Етап 2, одержали 14,3 мг сполуки з заголовка 153 з 45 % виходом у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,41 (с, 1Н), 6,97 (с, 2Н), 5,77 (м, 1Н), 5,19 (м, 1Н), 4,98 (м, 1Н), 4,01 (м, 1Н), 3,60 (м, 2Н), 2,09 (с, 2Н); [M+H]<sup>+</sup> 318,9; Елементний аналіз для

(C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0,4EA·2H<sub>2</sub>O): розраховано: С, 35,76; Н, 4,71; N, 14,3; знайдено: С, 35,71; Н, 3,68; N, 14,15.

Приклад 55

Одержання 3-аліл-5-аміно-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (154)



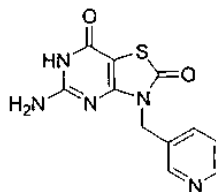
154

Етап 1: Одержання 3-аліл-5-аміно-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (154)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, схема 1, одержали 178 мг сполуки з заголовка 154 з виходом 35% у вигляді блідо-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,26 (с, 1Н), 6,09 (с, 2Н), 5,06-5,01 (м, 1Н), 4,32 (дд, J=10,3, 1,5, 1Н), 4,196 (дд, J=16,9, 1,5, 1Н), 3,55 (д, J=4,4, 2Н); [M+H]<sup>+</sup> 225,1.

Приклад 56

Одержання 5-Аміно-3-піридин-3-ілметил-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (155)



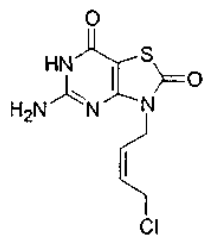
155

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-піридин-3-ілметил-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (155)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, одержали 143 мг сполуки з заголовка 155 з виходом 24% у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (с, 1Н), 7,76 (д, J=2,2, 1Н), 7,68 (дд, J=2,2, 1,5, 1Н), 6,88 (м, 1Н), 6,55 (с, 2Н), 6,15 (с, 2Н), 4,17 (с, 2Н); [M+H]<sup>+</sup> 276,1.

Приклад 57

Одержання 5-Аміно-3-(4-хлор-бут-2-еніл)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (156)



156

165

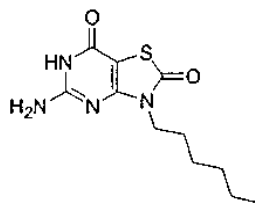
Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-(4-хлор-бут-2-еніл)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-д]піримідин-2,7-діону (156)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, одержали 440 мг сполуки з заголовка 156 з виходом 63% у вигляді блідо-жовтої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,33 (с, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,82-5,74 (м, 1H), 5,65-5,59 (м, 1H), 4,45 (д,  $J=7,0$ , 2H), 4,39 (д,  $J=7,8,2\text{H}$ );  $[\text{M}+\text{H}]^+$  273,1.

Приклад 58

Одержання 5-Аміно-3-гексил-3Н,6Н-тіазоло[4,5-д]піримідин-2,7-діону (157)

91697



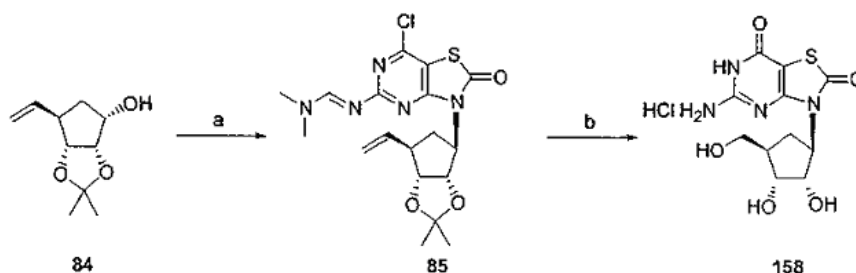
157

Етап 1: Одержання 5-Аміно-3-гексил-3Н,6Н-тіазоло[4,5-д]піримідин-2,7-діону (157)

Способом, подібним до Прикладу 15, Етап 1, одержали 154 мг сполуки з заголовка 157 з виходом 35% у вигляді не зовсім білої твердої речовини:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,03 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 3,74 (т,  $J=6,8$ , 2H), 1,61 (м, 4H), 1,26 (м, 4H), 0,85 (т,  $J=6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  269,31.

166

Схема X



84

85

158

a)  $\text{TiF}_2\text{O}$ , py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h; Chloroamidine base, NaH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , rt,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h  
b)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h - rt, 2 h;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , rt, 1 h; 2M HCl,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , reflux, 5 h  
a)  $\text{TiF}_2\text{O}$ , піримідин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0,5 години, хлорамідинова основа, NaH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , кімн. темп.,  $50^\circ\text{C}$ , 12 годин  
b)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 година - кімн. темп., 2 години,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , кімн. темп., 1 година, 2M HCl,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , температура дефлегмації, 5 годин

Приклад 59

Одержання (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-Аміно-3-(2',3'-діокси-4'-гідроксиметил-циклопентан-1'-іл)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-д]піримідин-2,7-діону (158)

(1'R,2'S,3'R,4'R)-N-[7-хлор-2-оксо-3-(2',3'-О-ізопропіліден-4'-вініл-циклопентан-1-іл)-2,3-дигідротіазоло[4,5-д]піримідин-5-іл]-N,N-диметилформамідин (85) (85 мг, 0,20 ммоль) розчинили в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3,0 мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл) при кімнатній температурі. Розчин охолодили до  $0^\circ\text{C}$ . Періодат натрію (90 мг, 0,42 ммоль) та тетроксид осмію (2 мг, каталітичний) додали потім до розчину. Реакційну суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом 2 годин до того, як її профільтрували та концентрували. Одержану суміш розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл), потім промили  $\text{H}_2\text{O}$  (2x10 мл). Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували, потім концентрували.

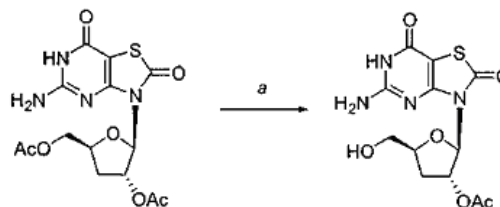
Вищевказаний продукт розчинили у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3 мл) при кімнатній температурі. Боргідрид натрію (12 мг, 0,32 ммоль) потім додали до розчину. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім концентрували. Одержану суміш розчинили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промили  $\text{H}_2\text{O}$  (2x10 мл). Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , профільтрували, потім концентрували.

Вищевказаний продукт розчинили в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 мл) та 2 M HCl (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при температурі

дефлегмації протягом 5 годин, потім концентрували. Одержану суміш очистили шляхом HPLC з оберненою фазою, внаслідок чого одержали 9,1 мг (13%) сполуки 158 у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,95(м, 1H), 4,69 (дд,  $J=7,2$ , 5,6, 1H), 4,03 (т,  $J=5,2$ , 1H), 3,71 (дд,  $J=11,2$ , 6,4, 1H), 3,60 (дд,  $J=11,2$ , 6,4, 1H), 3,35 (с, 1H), 1,93-2,14 (м, 3H).

Приклад 60

5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-а]піримідин-2,7-діон (160)



121

160

a. *Candida Arctica*, acetone, pH 7 phosphate buffer, 97%.  
(a. *Candida Arctica*, ацетон, фосфатний буфер pH7, 97%)

Одержання 5-Аміно-3-(2'-О-ацетил-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-3Н,6Н-тіазоло[4,5-д]піримідин-2,7-діону (160)

До суспензії нуклеозидного діацетату 121 (200,0 мг, 0,52 ммоль) в ацетоні (5,0 мл), фосфа-

167

тного буферу pH 7 (2,5 мл) та H<sub>2</sub>O (22,5 мл) додали імобілізований поліакрилат *Candida Arctica* (0,10 г). Суміш знебарвилася через 5 хвилин після додавання ферменту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додали Celite (1,0 г) та після перемішування протягом 10 хвилин суміш профільтрували через шар celite. Осад промили в ацетоні (3x10 мл), а ацетон відновили в умовах вакууму. Водний шар, що залишився, потім сильно підсолили твердою NaCl. Додали етилацетат, двофазну суміш сильно перемішували протягом 30 хвилин до того, як її розділили. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантували, концентрували та очищували шляхом флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOAc-гексани+2% MeOH). Внаслідок цього одержали 155,0 мг моноацетату 160 (97%): <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 5,79 (д, J=2,4, 1H), 5,63 (д, J=8,0, 1H), 4,76 (т, J=6,0, 1H), 4,11 (дт, J=5,2, 10,4, 1H), 3,43-3,52 (м, 2H), 2,44-2,5 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,95 (дд, J=6,0,13,6, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 342. Аналіз розрахо-

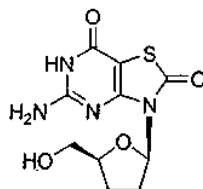
91697

168

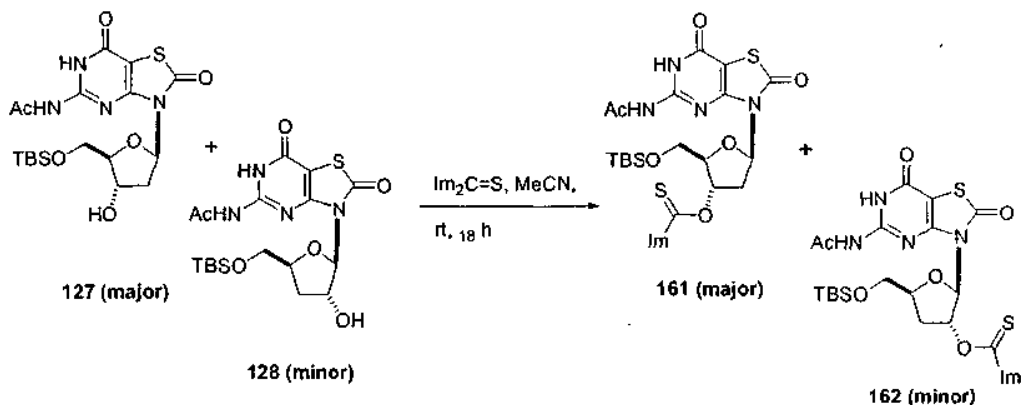
вано для: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 42,10; H,4,12; N, 16,37; S, 9,37, Знайдено: C, 42,30; H, 4,26; N, 16,37; S, 9,23.

Приклад 61

5-Аміно-3-(2',3'-дидезокси-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діон (165)



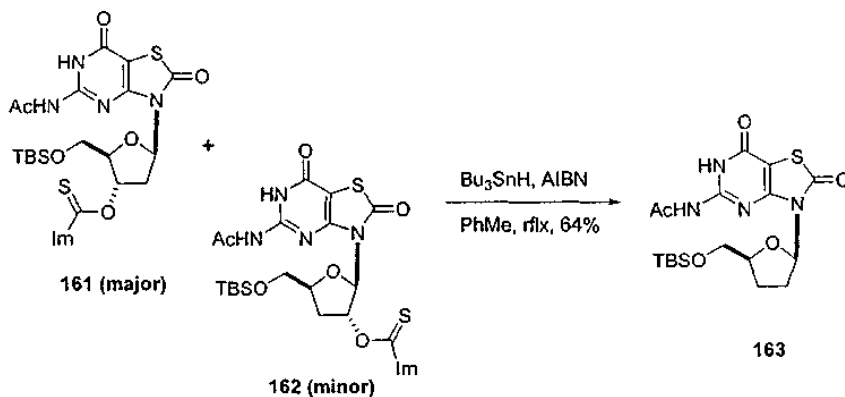
Етап 1) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(5'-трет-бутилдиметилсиліл-2'-дезоксигідрокси-β-D-тіокарбонілімідазол-β-D-рибофуранозил)-3H, 6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (161)



До суміші спиртів 127 та 128 (247 мг, 0,541 ммоль) у MeCN (8 мл) при кімнатній температурі додали TCDI (193 мг, 1,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, після чого її концентрували та піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, EtOAc), внаслідок чого одержали 150 мг (49%) суміші тіокарбаматів 161 та 162 у вигляді твердого матеріалу: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,18 (шир. с, 1H), 11,72 (шир. с, 1H), 8,54 (с,

1H), 7,86 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,38-4,43 (м, 1H), 3,68-3,80 (м, 2H), 2,63-2,69 (шир. м, 1H), 2,36-2,41 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 567.

Етап 2) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(5'-трет-бутилдиметилсиліл-2',3'-дидезокси-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (163)

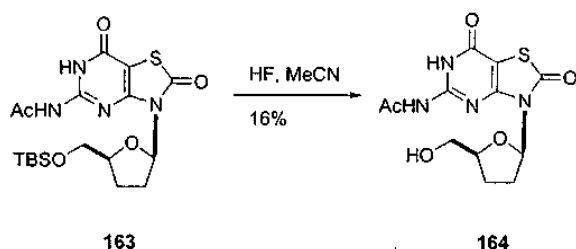


До суміші тіокарбаматів 161 та 162 (57 мг, 0,10 ммоль) та Bu<sub>3</sub>SnH (187 мкл, 0,705 ммоль) у

PhMe (10 мл) при кімнатній температурі додали AIBN (1,6 мг, 0,010 ммоль). Реакційну суміш за-

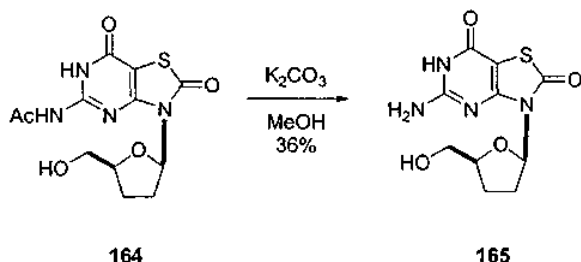
нурили у масляну баню при 130°C, перемішували протягом 20 хвилин, концентрували, а потім піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 60-80% EtOAc-CHCl<sub>3</sub>), внаслідок чого одержали 28 мг (64%) сполуки 163 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,13 (шир. с, 1H), 11,80 (шир. с, 1H), 6,11 (дд, J=8,4, 3,7, 1H), 3,95-4,02 (м, 1H), 3,64 (д, J=5,1, 2H), 2,54-2,59 (м, 1H), 2,23-2,33 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,04-2,13 (м, 1H), 1,94-1,97 (м, 1H), 0,82 (с, 9H), -0,01 (6H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 441.

Етап 3) Одержання 5-N-Ацетиламіно-3-(2',3'-дидезокси-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (164)



Розчин силосану 163 (84 мг, 0,19 ммоль) у 2 М HF-MeCN (20 мл) перемішували протягом 10 хвилин, потім концентрували та піддали флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 5-10% MeOH-CHCl<sub>3</sub>), внаслідок чого одержали 10 мг (16%) спирту 164 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,15 (шир. с, 1H), 11,78 (шир. с, 1H), 6,10 (дд, J=8,4, 4,0, 1H), 4,66 (т, J=5,9, 1H), 3,91-3,97 (м, 1H), 3,46 (т, J=5,9, 2H), 2,51-2,58 (м, 1H), 2,21-2,32 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,01-2,18 (м, 1H), 1,89-1,97 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 327.

Етап 4) Одержання 5-Аміно-3-(2',3'-дидезокси-β-D-рибофуранозил)-3H,6H-тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7-діону (165)



До розчину ацетаміду 164 (19 мг, 0,058 ммоль) у MeOH (3 мл) при кімнатній температурі додали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, після чого її загасили HOAc (53 мкл), концентрували та розтерли в порошок з MeOH-H<sub>2</sub>O, внаслідок чого одержали 6 мг (36%) сполуки з заголовка 165 у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,15 (с, 1H), 6,85 (шир. с, 2H), 6,07 (дд, J=8,4, 4,4, 1H), 4,63 (т, J=5,9, 1H), 3,89-3,95 (м, 1H), 3,46 (т, J=5,5, 2H), 2,44-2,48 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 1H), 2,01-2,11 (м, 1H), 1,86-1,93 (м, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 285.

Противірусна активність сполук

Ряд аналізів можна застосовувати згідно з цим винаходом з метою визначення ступеня противірусної активності сполуки винаходу, такі як клітинна культура, тваринні моделі та введення людині. Аналізи, описані у цьому описі, можна застосовувати для аналізу вірусного росту протягом часу з метою визначення характеристик росту вірусу у присутності сполуки винаходу.

В іншому варіанті здійснення вірус та сполуку винаходу вводять тваринним суб'єктам, сприйнятливим до вірусної інфекції. Частоту захворювання, суворість, тривалість, вірусне навантаження, коефіцієнт смертності від інфекції тощо можна порівняти з частотою захворювання, суворістю, тривалістю, вірусним навантаженням, коефіцієнтом смертності від інфекції тощо, які спостерігають, коли суб'єктам вводять лише вірус (у відсутності сполуки винаходу). Противірусна активність сполуки винаходу демонструється зниженням частоти захворювання, суворості, тривалості, вірусного навантаження, коефіцієнту смертності від інфекції тощо у присутності сполуки винаходу. У специфічному варіанті здійснення вірус та сполуку винаходу вводять тваринному суб'єктові одночасно. В іншому специфічному варіанті здійснення вірус вводять тваринному суб'єктові перед введенням сполуки винаходу. В іншому специфічному варіанті здійснення сполуку винаходу вводять тваринному суб'єктові перед введенням вірусу.

В іншому варіанті здійснення швидкість росту вірусу можна визначити шляхом отримання зразків біологічних рідин/клінічних зразків (наприклад, назального матеріалу, отриманого шляхом аспірації, мазка з горла, мокроти, бронхоальвеолярного лаважу, сечі, слини, крові або сироватки) від людських або тваринних суб'єктів у багатьох часових точках після інфекції як у присутності, так і у відсутності сполуки винаходу, та вимірювання рівнів вірусу. У специфічних варіантах здійснення швидкість росту вірусу аналізують шляхом аналізу присутності вірусу у зразку після росту у клітинній культурі, росту на середовищі, що сприяє росту, або росту у суб'єкта, застосовуючи будь-який відомий у галузі спосіб, наприклад, проте не обмежуючись тільки ними, імунний аналіз (наприклад, твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA), обговорення стосовно ELISA дивись, наприклад, в Ausubel et al., eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., New York at 11.2.1), імунофлуоресцентне забарвлення або імунний блот-аналіз, застосовуючи антитіло, яке імуноспецифічно розпізнає вірус, який слід аналізувати, або виявлення вірус-специфічної нуклеїнової кислоти (наприклад, шляхом саузерн-блотингу або аналізу ПЛР ревертази тощо).

У специфічному варіанті здійснення вірусні титри можна визначити шляхом отримання біологічних рідин/клінічних зразків з інфікованих клітин або інфікованого суб'єкта, приготування серії розведених зразків та інфікування моношару клітин, які є сприйнятливими до вірусної інфекції (наприклад, первинних клітин, трансформованих клітинних ліній, зразків тканини пацієнта тощо) при розведенні вірусу, що дозволяє видалити

одиначні бляшки. Бляшки можна потім підрахувати та виразити вірусний титр як кількість одиниць, що утворюють бляшки, на мілілітр зразка.

В іншому специфічному варіанті здійснення швидкості росту вірусу у суб'єкта можна оцінити за допомогою титру антитіла проти вірусу у суб'єкта. Титр антитіла у сироватці можна визначити за будь-яким відомим у цій галузі способом, наприклад, проте не обмежуючись тільки ним, кількість антитіла або фрагмента антитіла у зразках сироватки можна кількісно оцінити шляхом, наприклад, ELISA.

Крім того, активність *in vivo* сполуки Формули I можна визначити шляхом безпосереднього введення цієї сполуки тестовій тварині, шляхом збирання біологічних рідин (наприклад, назального матеріалу, отриманого шляхом аспірації, мазка з горла, мокроти, бронхо-альвеолярного лаважу, сечі, слини, крові або сироватки) та шляхом тестування рідини на протівірусну активність.

У варіантах здійснення, де зразки, які слід тестувати на рівні вірусу, є біологічними рідинами/клінічними зразками (наприклад, назальним матеріалом, отриманим шляхом аспірації, мазком з горла, мокротою, бронхо-альвеолярним лаважем, сечею, слиною, кров'ю або сироваткою), зразки можуть містити інтактні клітини або можуть не містити інтактні клітини. Зразки від суб'єктів, що містять інтактні клітини, можна безпосередньо обробляти, тоді як ізоляти без інтактних клітин можна спочатку культивувати на припустимій клітинній лінії або можна спочатку не культивувати на припустимій клітинній лінії (наприклад, первинних клітинах, трансформованих клітинних лініях, зразках тканини пацієнта тощо) або середовищі росту (наприклад, LB бульйон/агар, YT бульйон/агар, кров'яний агар тощо). Клітинні суспензії можна зробити прозорими шляхом центрифугування при, наприклад, 300хg протягом 5 хвилин при кімнатній температурі з наступним промиванням фізіологічним розчином з фосфатним буфером, pH 7,4 (без  $\text{Ca}^{++}$  та  $\text{Mg}^{++}$ ), в однакових умовах. Клітинні осадки можна знов суспендувати у невеликому об'ємі фізіологічного розчину з фосфатним буфером для подальшого аналізу. Первинні клінічні ізоляти, що містять інтактні клітини, можна змішати з фізіологічним розчином з фосфатним буфером та центрифугувати при 300хg протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Слиз видаляється з поверхні розподілу стерильною піпеткою та клітинні осадки можна промити ще один раз у фізіологічному розчині з фосфатним буфером при таких самих умовах. Осадки можна потім знов суспендувати у невеликому об'ємі фізіологічного розчину з фосфатним буфером для аналізу.

В іншому варіанті здійснення сполуку винаходу вводять суб'єкту-людині, що інфікована вірусом. Частоту захворювання, суворість, тривалість, вірусне навантаження, коефіцієнт смертності від інфекції тощо можна порівняти з частотою захворювання, суворістю, тривалістю, вірусним навантаженням, коефіцієнтом смертності від інфекції тощо, які спостерігають у суб'єктах-людей, інфікованих вірусом у відсутності сполуки вірусу або у присутності плацебо.

Протівірусна активність сполуки винаходу демонструється зниженням частоти захворювання, суворості, тривалості, вірусного навантаження, коефіцієнту смертності від інфекції тощо у присутності сполуки винаходу. Будь-які відомі у галузі способи можна застосовувати для визначення протівірусної активності у суб'єкта, такі як ті, що описані раніше.

Крім того, активність *in vivo* сполуки Формули I можна визначити шляхом безпосереднього введення сполуки тваринному суб'єкту або суб'єкту-людині, збирання біологічних рідин/клінічних зразків (наприклад, назального матеріалу, отриманого шляхом аспірації, мазка з горла, мокроти, бронхо-альвеолярного лаважу, сечі, слини, крові або сироватки) та тестування біологічних рідин/клінічних зразків щодо протівірусної активності (наприклад, шляхом додавання у клітинну культуру у присутності вірусу).

Метаболізм проліків Формули I

Проліки Формули I цього винаходу повинні метаболізуватися у тілі до сполук за Формулою II або інших сполук винаходу, якщо вони є ефективними проліками. Гепатоцити часто використовують для визначення ступеня, до якого сполука може перетворюватися в організмі тварини, і відомо, що такі перетворювання можуть варіюватися в залежності від гепатоцитів з різних зразків, так щоб відобразити метаболізм в усьому організмі тварині. Дивіться Seddon T. et al., *Biochem Pharmacol*, 38(10), 1657-65 (1989).

Здійснили дослідження з метою оцінки метаболічної стабільності сполук Формули I 14, 15, 13, 114, 30, 103, 67, 65 та 76 у присутності свіжих гепатоцитів мавпи *synomolgus* та здійснили моніторинг утворення 6-окси метаболітів, тобто сполук Формули II та інших сполук винаходу. Для порівняння оцінювали також метаболічну стабільність фамцикловіру.

Приготування суспензії свіжих гепатоцитів

Суспензію свіжих гепатоцитів мавпи *synomolgus* (Lot #: Cy 141) купили у CellDirect (Tucson, AZ). Середовище для інкубації гепатоцитів (без сироватки, стерильне) купили у In Vitro Technologies (Baltimore, MD).

Суспензію гепатоцитів мавпи *synomolgus* приготували зі свіжих гепатоцитів мавпи *synomolgus* у середовищі для інкубації гепатоцитів при концентрації 1,25 млн. клітин/мл. Кінцева концентрація під час інкубації (після додавання зразків тесту) становила 1,0 млн. клітин/мл.

Приготування початкових розчинів

Застосовували існуючі 100 мМ початкові розчини у DMSO. Концентрації зразків тесту перевіряли, застосовуючи пристрій для читання мікропланшетів на основі ультрафіолетового випромінювання. Коефіцієнти корекції визначали, застосовуючи абсорбцію щойно приготовленого початкового розчину сполуки 122 у DMSO.

Інкубації

Суспензії реакції приготували у з'ємних 96-коміркових трубках, кожна з яких містила 320 мкл суспензії свіжих гепатоцитів мавпи *synomolgus* з щільністю 1,25 млн. клітин на мл та 40 мкл середовища для інкубації гепатоцитів. Вищевказані суміші попередньо інкубували відкритими при

37°C, вологості 95% та 5% CO<sub>2</sub> протягом 30 хвилин. Реакції ініціювали шляхом додавання 40 мкл зразка тесту при 10X концентрації до кожної трубки, внаслідок чого досягли кінцевої концентрації 50 мкл для зразка (зразків) тесту та щільності клітин 1 млн/мл. Суспензію реакції у кожній трубці перемішали шляхом перекидання трубки декілька разів. Аліквотні проби по 50 мкл з кожної суспензії реакції розподілили у шести додаткових з'ємних 96-коміркових трубках (одна трубка відповідала одній часовій точці - 15, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин). Відкриті трубки інкубували при 37°C, вологості 95% та 5% CO<sub>2</sub>.

#### Приготування зразків для аналізів

У попередньо визначених часових точках реакції припиняли шляхом додавання 150 мкл зупинювального розчину до кожної трубки, що містила 50 мкл суспензії реакції. Склад зупинювального розчину був наступним: 15 мл ацетонітрилу (містив 1 мкг/мл небуларину як внутрішній стандарт та 0,1% мурашиної кислоти) та 1 мл води.

Калібрувальні криві отримали наступним способом. До 80 мкл клітинної суспензії (при щільності клітин 1,25 млн/мл) додали 10 мкл середовища для інкубації гепатоцитів та 10 мкл відповідної

концентрації сполуки у середовищі для інкубації гепатоцитів. Одразу після додавання сполуки додали 300 мкл зупинювального розчину (дивись вище).

Усі зразки, які загасили, зберігали на вологому льоді, доки їх не застосовували для аналізу. Потім їх перемішували, застосовуючи пристрій для легких фракцій Multi-Tube Vortexer (VWR Scientific Products), протягом приблизно 30 секунд та центрифугували при 4000 обертах за хвилину (3220 gcf) протягом 10 хвилин при 4°C. Прозорі надосадкові рідини (100 мкл) перенесли до 96-коміркового планшета з чистими глибокими комірками, випаровували до сухого стану в атмосфері азоту, відновили у 100 мкл води:ацетонітрилу (90:10) та проаналізували щодо батьківської форми та метаболітів зразка тесту, застосовуючи відповідний спосіб LC/MS/MS (PX/MC/MC).

#### Біоаналіз

Сполуки кількісно оцінювали на пристрої API3000 LC/MS/MS у режимі ESI-Positive MRM (численний моніторинг реакції). Висновки щодо результатів розпаду проліків Формули I та утворення продукту наведено у Таблиці.

Таблиця

Концентрація метаболізованого продукту, утвореного у гепатоцитах мавп *Сynomolgus* після інкубації протягом 2 годин 50 мкМ проліків Формули I

Сполука Формули I	Метаболізований продукт	Концентрація продукту (мкМ)	Реакція
14	122	9,7	+
15	122	31,8	++++
13	122	24,2	+++
114	134	21,7	+++
30	117	21,5	+++
103	141	13,1	++
57	157	1,7	+
65	148	14,7	++
76	132	21,4	+++
Фамцикловір	Пенцикловір	5,9	+

У свіжих гепатоцитах мавп *Сynomolgus* сполуки 14,15,13,114, 30, 103, 67, 65 та 76, а також фамцикловір метаболізувалися, внаслідок чого утворилися відповідні 6-окси метаболіти: 122 з перших трьох проліків Формули I та 134,117,141,157,148 та 132 з решти, відповідно. З фамцикловіру утворився пенцикловір.

Індукція IFN- $\alpha$  з мононуклеарів периферійної крові (PBMC)

Мононуклеари периферійної крові (PBMC) приготували за стандартними способами з крові людини, та вони спочатку включали моноцити, природні клітини-кілери, циркулюючі дендритні клітини та Т- та В-клітини. Стисло, їх очистили шляхом центрифугування у градієнті густини зі світлого шару кров'яного зсідка, який є компонентом цільної крові, яка містить лейкоцити та тромбоцити. У свою чергу, світлий шар кров'яного зсідка отримують шляхом центрифугування цільної крові та виділення тонкого шару кремового

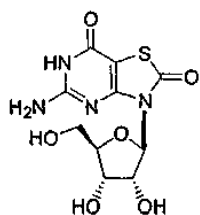
кольору між верхнім шаром плазми та верхньою частиною еритроцитів виділеної суміші.

Очищення мононуклеарів периферійної крові

Щойно зібрані світлі шари кров'яного зсідка донорів отримали з Банку крові Сан Дієго. Мононуклеари периферійної крові виділили зі світлих шарів кров'яних зсідків, застосовуючи гістопак-1077 градієнт (Sigma) так, як описано у протоколі виробника. Світлі шари кров'яних зсідків перенесли у трубки центрифуги об'ємом 50 мл та додали PBS до загального об'єму 35 мл. 10 мл гістопак-1077 розташували на дні кожної трубки, які потім центрифугували при 259хg протягом 30 хвилин при кімнатній температурі без перерви у центрифугу 5804 R (Eppendorf). Верхній рівень фізіологічного розчину з фосфатним буфером (PBS) видалили з кожної трубки та відкинули, а світлий шар кров'яних зсідків перенесли до нової трубки. Загальний об'єм складав до 50 мл з PBS, та трубки потім центрифугували протягом 10 хвилин при 259хg при кімнатній температурі. Клі-

тини промили ще тричі фізіологічним розчином з фосфатним буфером таким самим способом.

Осад клітин (мононуклеарів периферійної крові) після центрифугування потім знов суспендували у 30-40 мл повного середовища (RPMI 1640). Мононуклеари периферійної крові посіяли у повних середовищах з щільністю 2,5 або  $7,5 \times 10^6$  клітин/мл (1 х та 3 х посіви, відповідно) та залишили їх на ніч до того, як вони зазнавали впливу сполуки протягом 24 годин. Клітини та середовища потім зібрали, центрифугували протягом 5 хвилин при 735хg у пристрої 5415 C microfuge (Eppendorf) при кімнатній температурі, а надосадкові рідини проаналізували шляхом ЕЛАЙЗА IFN- $\alpha$ . Спроможність проліків Формули I, сполук Формули II та інших сполук винаходу демонструвати переважні характеристики для пероральної доставки та викликати імунні реакції внаслідок введення вибраним способом можна порівняти з результатами подібних експериментів зі сполуками, описаними у літературі. До послань цього опису включено у повному обсязі патенти США №№ 5041426 та 4880784 та патентну заявку США № 10/861,430 (публікація патентної заявки США № US 2005/0070556), які описують, *inter alia*, індукцію IFN- $\alpha$  ізаторибіном.



Isatoribine

### Ізаторибін

Отже, відносну активність сполук винаходу виражають як відсоток від рівня IFN- $\alpha$ , індукованого 32 або 100 мкМ ізаторибіну.

#### Протокол ЕЛАЙЗА

ЕЛАЙЗА IFN- $\alpha$  людини (#KHC4012) виконували як описано у протоколі Biosource. Проте, для того, щоб переконатися, що дані були у межах лінійного діапазону детекції, зразки надосадкових рідин мононуклеарів периферійної крові звичайно розводили 1:3 (посів  $2,5 \times 10^6$  клітин/мл) або 1:15 (посів  $7,5 \times 10^6$  клітин/мл), а потім проаналізували разом з нерозведеними зразками

надосадкових рідин. Концентрацію у кожному зразку розраховували від оптичної густини, посиляючись на стандартну криву.

Сполуки винаходу демонстрували індукцію IFN- $\alpha$  від мононуклеарів периферійної крові відносно ізаторибіну в наступних діапазонах:

0-10%: Сполуки 142, 157, 141, 148 та 33

11-50%: Сполуки 152 та 165

51-100%: Сполуки 32, 160, 130 та 137

>100%: Сполуки 133, 34, 147, 121, 122, 134, 117, 132 та 153.

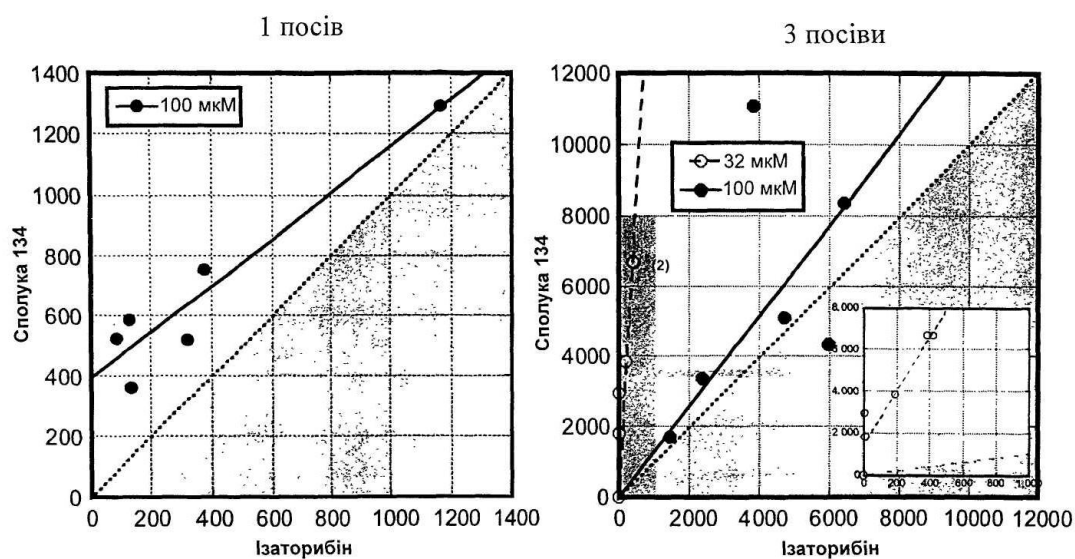
#### Порівняння з ізаторибіном

Результати демонструють помітну перевагу сполук 134 та 122 стосовно ізаторибіну щодо підвищення виробництва IFN- $\alpha$  з мононуклеарів людини *in vitro*. Фігури 1 та 2 демонструють графіки рівнів IFN- $\alpha$  у пг/мл, індукованого у мононуклеарах периферійної крові людини сполуками 134 та 122, порівняно з рівнями IFN- $\alpha$  у пг/мл, індукованого такою ж самою концентрацією ізаторибіну. Можна зробити наступні висновки.

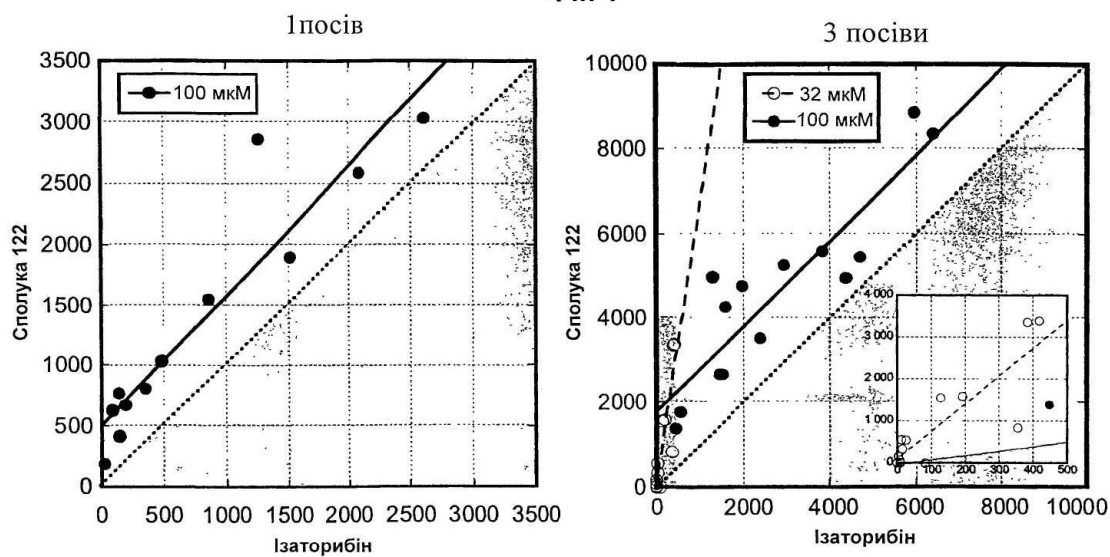
При посіві 1X мононуклеарів периферійної крові, як сполука 134, так і сполука 122 індукують більш суттєво виробництво IFN- $\alpha$  при 100 мкМ сполуки тесту, ніж ізаторибін, особливо це стосується суб'єктів зі слабкою реакцією на ізаторибін (ліві графіки Фігур 1 та 2). Коли посів збільшують до 3X, різниця між кількістю IFN- $\alpha$ , виробленого при 100 мкМ агента тесту, є менш очевидною, хоча візуально вона є помітною та статистично суттєвою (праві графіки Фігур 1 та 2). Коли концентрація сполук 134 та 122 становить 32 мкМ при посіві 3X, тоді як сполука 134, так і сполука 122 несподівано значно перевершують ізаторибін (Праві графіки та вставки Фігур 1 та 2).

Слід розуміти, що вищенаведений опис є за своєю природою прикладом та поясненням, та він призначений для ілюстрації винаходу та його переважних варіантів здійснення. Виконуючи звичайні експерименти, фахівець у галузі розпізнає очевидні модифікації та варіанти, які можна зробити, не відходячи від духу винаходу. Отже, треба розуміти, що винахід визначається не вищенаведеним описом, а наступною формулою винаходу та її еквівалентами.





Фіг. 1



Фіг. 2