



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89787 (13) C2

(51) МПК

C07H 17/02 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФТОРГЛІКОЗИДНІ ПОХІДНІ ПІРАЗОЛІВ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЩО МІСТИТЬ ЇХ, І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200700259

(22) 03.06.2005

(24) 10.03.2010

(86) PCT/EP2005/005959, 03.06.2005

(31) 10 2004 028 241.2

(32) 11.06.2004

(33) DE

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) БРУММЕРХОП ХАРМ, DE, ФРІК ВЕНДЕЛІН,
DE, ГЛОМБІК ХАЙНЕР, DE, ПЛЕТТЕНБУРГ ОЛІ-
ВЕР, DE, БІККЕЛЬ МАРТІН, DE, ХОЙЕР ХУБЕРТ,
DE, ТАЙС ШТЕФАН, DE

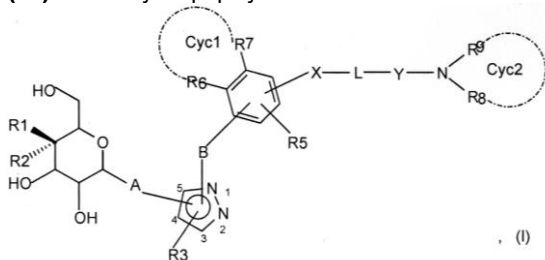
(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(56) EP 1213296 A

EP 0850948 A

WO 2004052903

(57) 1. Сполуки формули I



де

R1 і R2 незалежно один від одного означають F або H, причому один із залишків R1 або R2 повинен бути F;

A означає O, NH, CH₂, S або зв'язок;R3 означає водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-алкіл, COO(C₁-C₆)-алкіл, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-алкіл, CON[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₆)-циклоалкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, феніл, бензил, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніл, причому в алкільному, алкенільному, алкінільному або O-алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-алкіл, SO₂N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, S-(C₁-C₆)-алкіл, S-(CH₂)_o-феніл, SO-(C₁-C₆)-алкіл, SO-(CH₂)_o-феніл, SO₂-(C₁-C₆)-алкіл, SO₂-(CH₂)_o-феніл, причому o може дорівнювати від 0 до 6, афенільний залишок може бути до двох разів заміщений F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂;NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкіл, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, NH-CO-(C₁-C₇)-алкіл, феніл, O-(CH₂)_o-феніл, причому o може дорівнювати від 0 до 6, причому фенільний залишок може бути від одного до трьох разів заміщений F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂, NH(C₁-C₆)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом, CONH₂;R4 означає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₃-C₆)-циклоалкіл або феніл, який за необхідності може бути заміщений галогеном або (C₁-C₄)-алкілом;В означає (C₀-C₁₅)-алкілен, причому один або декілька атомів C алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, N[(C₁-C₆)-алкіл]-, -N[(C₁-C₆)-алкілфеніл]- або -NH-;R5, R6, R7 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-алкіл, CO(C₁-C₄)-алкіл, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-алкіл, CON[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному, алкенільному, алкінільному або O-алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-алкіл, SO₂N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, S-(C₁-C₆)-алкіл, S-(CH₂)_o-феніл, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-алкіл, SO-(CH₂)_o-феніл, SO₂-(C₁-C₆)-алкіл, SO₂-(CH₂)_o-феніл, причому o може дорівнювати від 0 до 6, а фенільний залишок може бути до двох разів заміщений F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂;NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкіл, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкіл, феніл, O-(CH₂)_o-феніл, причому o може дорівнювати від 0 до 6, причому фенільний залишок може бути від одного до трьох разів заміщений F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂, NH(C₁-C₆)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом, CONH₂;

(13) C2

(11) 89787

(19) UA

або

R6 і R7 разом з атомами С, що несуть їх, утворюють 5-7-членний насичений, частково або повністю ненасичений цикл Суcl, причому 1 або 2 атоми С у кільці також можуть бути заміщені N, O або S, і Суcl за необхідності може бути заміщений (C₁-C₆)-алкілом, (C₂-C₅)-алкенілом, (C₂-C₅)-алкінілом, причому у кожному випадку одна CH₂-група може бути заміщена O, або H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-алкілом, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-алкілом, OCF₃;

X означає CO, O, NH, S, SO, SO₂ або зв'язок;

L означає (C₁-C₆)-алкілен, (C₂-C₅)-алкенілен, (C₂-C₅)-алкінілен, причому у кожному випадку одна або дві CH₂-групи можуть бути заміщені O або NH;

Y означає CO, NHCO, SO, SO₂ або зв'язок;

R8, R9 незалежно один від одного означають водень, SO₃H, залишок цукру, (C₁-C₆)-алкіл, причому одна або більше CH₂-груп алкільного залишку незалежно одна від одної можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, OH, (C₁-C₆)-алкілен-OH, (C₂-C₆)-алкенілен-OH, залишок O-цукру, OSO₃H, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкілом, залишком NH-цукру, NH-SO₃H, (C₁-C₆)-алкілен-NH₂, (C₂-C₆)-алкенілен-NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-COOH, (C₀-C₆)-алкілен-CONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-CONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH-(C₁-C₆)-алкілом, адамантилом;

або

R8 і R9 разом з атомом N, що несе їх, утворюють 5-7-членний насичений цикл Суs2, причому одна або більше CH₂-груп циклу також можуть бути заміщені O, S, NH, NSO₃H, залишком N-цукру, N-(C₁-C₆)-алкілом, причому одна або декілька CH₂-груп алкільного залишку незалежно одна від одної можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, OH, (C₁-C₆)-алкілен-OH, (C₂-C₆)-алкенілен-OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкілом, залишком NH-цукру, (C₁-C₆)-алкілен-NH₂, (C₂-C₆)-алкенілен-NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-COOH, (C₀-C₆)-алкілен-CONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-CONH-(C₀-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH-(C₁-C₆)-алкілом,

а також їх фармацевтично прийнятні солі

2. Сполуки формули I за п.1, де

A означає O, NH, зв'язок;

R3 означає водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(C₁-C₆)-алкіл, COO-(C₁-C₆)-алкіл, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкіл, CO-N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, феніл, бензил, (C₁-C₄)-алкілен-COOH, SO-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором; або

R4 означає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкеніл, (C₃-C₆)-циклоалкіл;

В означає (C₀-C₆)-алкілен, причому один або декілька атомів С алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -

(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-алкілен)-, -N((C₁-C₆)-алкіленфенілен)- або -NH-.

3. Сполуки формули I за п.1 або 2, де залишки цукрів приєднані у положенні бета (β), і стереохімія у положеннях 2, 3 і 5 залишку цукру відповідає конфігурації D-глюко.

4. Сполуки формули I за п.1, де

R1 означає водень і

R2 означає фтор;

або

R1 означає фтор і

R2 означає водень;

A означає O, NH;

R3 означає водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₆)-циклоалкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, O-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

R4 означає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₆)-циклоалкіл;

В означає (C₀-C₄)-алкілен, причому один або декілька атомів С алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, CHF-, -CF₂- або -NH-;

R5, R6, R7 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-алкіл, CO(C₁-C₄)-алкіл, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкіл, CO-N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному, алкенільному, алкінільному або O-алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкіл, N((C₁-C₆)-алкіл)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкіл,

або

R6 і R7 разом з атомами С, що несуть їх, утворюють 5-7-членний насичений, частково або повністю ненасичений цикл Суs1, причому 1 або 2 атоми С циклу також можуть бути заміщені N, O або S, і Суs1 за необхідності може бути заміщений (C₁-C₆)-алкілом, (C₂-C₅)-алкенілом, (C₂-C₅)-алкінілом, причому у кожному випадку одна CH₂-група може бути заміщена O, або може бути заміщений H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-алкілом, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-алкілом, OCF₃;

X означає CO, O, NH, зв'язок;

L означає (C₁-C₆)-алкілен, (C₂-C₅)-алкенілен, причому кожного разу одна або дві CH₂-групи можуть бути заміщені O або NH;

Y означає CO, NHCO, зв'язок.

5. Сполуки формули I за п.1, де

R1 означає водень;

R2 означає фтор;

A означає O;

R3 означає CF₃, метил, ізопропіл;

R4 означає водень;

В означає (C₀-C₄)-алкілен, причому один або декілька атомів С алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CHF- або -CF₂;

X означає CO, O, зв'язок;

L означає (C₁-C₄)-алкілен, (C₂-C₄)-алкенілен, причому у кожному випадку одна або дві CH₂-групи можуть бути заміщені O або NH;

Y означає CO, NHCO, зв'язок.

6. Сполуки формули I за п.1, де

R1 означає водень;

R2 означає фтор;

A означає O;

B означає -CH₂-;

R5 означає водень, Cl, метил, етил, OH, CF₃;

R6, R7 означають водень;

X означає CO, O, зв'язок;

L означає (C₁-C₃)-алкілен, (C₂-C₃)-алкенілен, причому у кожному випадку одна CH₂-група може бути заміщена O або NH;

Y означає CO, NHCO, зв'язок.

7. Сполуки формули I за п.1, причому замісники A і B займають сусіднє положення (орто-положення), а R3 займає сусіднє положення (орто-положення) до B.

8. Сполуки формули I за п.1, де

R8, R9 незалежно один від одного означають водень, SO₃H, залишок цукру, (C₁-C₄)-алкіл, причому алкільний залишок може бути однократно або незалежно один від одного багато разів заміщений (C₁-C₂)-алкілом, OH, (C₁-C₂)-алкілен-OH, OSO₃H, NH₂, CONH₂, SO₂NH₂, NH-SO₃H або адамантилом; або

R8 і R9 разом з атомом N, що несе їх, утворюють 5-7-членний насичений цикл Cys2, вибраний з гру-

пи піперазину, який при N може бути заміщений (C₁-C₂)-алкілом, (C₁-C₂)-алкілен-OH або SO₃H, піперидину, азепану, піролідину або морфоліну.

9. Лікарський засіб, що містить одну або декілька сполук за будь-яким з пп.1-8.

10. Лікарський засіб, що містить одну або декілька сполук за будь-яким з пп.1-8 і одну або декілька активних речовин, які знижують рівень цукру у крові.

11. Застосування сполук за будь-яким з пп.1-8 для одержання медикаменту для зниження рівня цукру у крові.

12. Застосування за п.11 для одержання медикаменту для лікування діабету першого і другого типів.

13. Застосування сполук за будь-яким з пп.1-8 у комбінації з щонайменше ще однією активною речовиною, яка знижує рівень цукру у крові, для одержання медикаменту для зниження рівня цукру у крові.

14. Застосування за п.13 для одержання медикаменту для лікування діабету першого і другого типів.

15. Спосіб одержання лікарського засобу, що містить одну або декілька сполук за будь-яким з пп.1-8, який **відрізняється** тим, що активну речовину змішують з фармацевтично придатною основою і цю суміш приводять у придатну для прийому форму.

Винахід стосується заміщених фтор глікозидних похідних піразолів, їх фізіологічно прийнятних солей, а також фізіологічно функціональних похідних.

У літературі вже відомо декілька класів речовин з SGLT-дією. Всі ці структури служать зразком природної речовини флоризину. З них були виведені наступні класи, які описані у наведених нижче охоронних документах:

- пропіофенонглікози, Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 і EP 850948);

- 2-(глюкопіранозилокси)-бензилбензоли, Kissei (WO 0244192, WO 0228872, WO 03011880 і WO 0168660);

- глюкопіранозилокспіпазоли, Kissei, Bristol-Myers Squibb і Ajinomoto (WO 02068440, WO 02068439, WO 0236602, WO 01016147, WO 02053573, WO 03020737, WO 03090783, WO 04014932, WO 04019958 і WO 04018491);

- O-глікозидбензаміди, Bristol-Myers Squibb (WO 0174835 і WO 0174834);

- глюкопіранозилокситіофени, Aventis (WO 04007517);

- і C-арилглікози, Bristol-Myers Squibb (WO 03099836, WO 0127128 і US 2002137903).

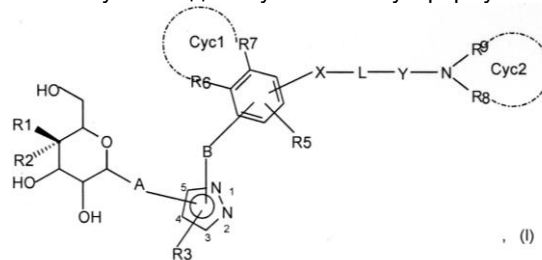
Всі відомі структури містять глюкозу як дуже важливий структурний елемент.

В основі винаходу стоїть задача надати нові сполуки, з якими можливе попередження і лікування діабету першого і другого типів.

Автори несподівано виявили, що фторглікозидні похідні піразолів посилюють дію на SGLT Тому

ці сполуки особливо підходять для попередження і лікування діабету першого і другого типів.

Тому винахід стосується сполук формули I



де

R1 і R2 незалежно один від одного означають F або H, причому один із залишків R1 або R2 повинен бути F;

A означає O, NH, CH₂, S або зв'язок;

R3 означає водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-алкіл, COO(C₁-C₆)-алкіл, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-алкіл, CON[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₆)-циклоалкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, феніл, бензил, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніл, причому в алкільному, алкенільному, алкінільному або O-алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-алкіл, SO₂N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, S-(C₁-C₆)-алкіл, S-(CH₂)₆-феніл, SO-(C₁-C₆)-алкіл, SO-(CH₂)₆-феніл, SO₂-(C₁-C₆)-алкіл, SO₂-(CH₂)₆-феніл, причому o може дорівнювати від 0

до 6, а фенільний залишок може бути до двох разів заміщений F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкіл, N((C₁-C₆)-алкіл)₂, NH-CO-(C₁-C₇)-алкіл, феніл, O-(CH₂)₀-феніл, причому о може дорівнювати від 0 до 6, причому фенільний залишок може бути від одного до трьох разів заміщений F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂, NH(C₁-C₆)-алкілом, N((C₁-C₆)-алкіл)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом, CONH₂;

R4 означає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₃-C₆)-циклоалкіл, або феніл, який за необхідності може бути заміщений галогеном або (C₁-C₄)-алкілом;

В означає (C₀-C₁₅)-алкілен, причому один або декілька атомів С алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-алкіл)-, -N((C₁-C₆)-алкілфеніл)- або -NH-;

R5, R6, R7 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-алкіл, CO(C₁-C₄)-алкіл, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-алкіл, CON[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₈)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному, алкенільному, алкінільному або O-алкільному залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-алкіл, SO₂N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, S-(C₁-C₆)-алкіл, S-(CH₂)₀-феніл, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-алкіл, SO-(CH₂)₀-феніл, SO₂-(C₁-C₆)-алкіл, SO₂-(CH₂)₀-феніл, причому о може дорівнювати від 0 до 6, а фенільний залишок може бути до двох разів заміщений F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкіл, N((C₁-C₆)-алкіл)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкіл, феніл, O-(CH₂)₀-феніл, причому о може дорівнювати від 0 до 6, причому фенільний залишок може бути від одного до трьох разів заміщений F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-алкілом, (C₁-C₆)-алкілом, NH₂, NH(C₁-C₆)-алкілом, N((C₁-C₆)-алкіл)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом, CONH₂;

або

R6 і R7 разом з атомами С, що несуть їх, утворюють 5-7-членний насичений, частково або повністю ненасичений цикл Суs1, причому 1 або 2 атоми С циклу також можуть бути заміщені N, O або S, і Суs1 за необхідності може бути заміщений (C₁-C₆)-алкілом, (C₂-C₅)-алкенілом, (C₂-C₅)-алкінілом, причому у кожному випадку одна CH₂-група може бути заміщена O, або може бути заміщений H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-алкілом, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-алкілом, OCF₃;

Х означає CO, O, NH, S, SO, SO₂ або зв'язок;

Л означає (C₁-C₆)-алкілен, (C₂-C₅)-алкенілен, (C₂-C₅)-алкінілен, причому у кожному випадку одна або дві CH₂-групи можуть бути заміщені O або NH;

У означає CO, NHCO, SO, SO₂ або зв'язок;

R8, R9 незалежно один від одного означають водень, SO₃H, залишок цукру, (C₁-C₆)-алкіл, причому одна або декілька CH₂-груп алкільного зали-

шку незалежно одна від одної можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, OH, (C₁-C₆)-алкілен-OH, (C₂-C₆)-алкенілен-OH, залишком O-цукру, OSO₃H, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкілом, залишком NH-цукру, NH-SO₃H, (C₁-C₆)-алкілен-NH₂, (C₂-C₆)-алкенілен-NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-COOH, (C₀-C₆)-алкілен-CONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-CONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH-(C₁-C₆)-алкілом, адамантилом;

або

R8 і R9 разом з атомом N, що несе їх, утворюють 5-7-членний насичений цикл Суs2, причому одна або декілька CH₂-груп циклу також можуть бути заміщені O, S, NH, NSO₃H, залишком N-цукру, N-(C₁-C₆)-алкілом, причому одна або декілька CH₂-груп алкільного залишку незалежно одна від одної можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, OH, (C₁-C₆)-алкілен-OH, (C₂-C₆)-алкенілен-OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкілом, залишком NH-цукру, (C₁-C₆)-алкілен-NH₂, (C₂-C₆)-алкенілен-NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-COOH, (C₀-C₆)-алкілен-CONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-CONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SONH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SONH-(C₁-C₆)-алкілом, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH₂, (C₀-C₆)-алкілен-SO₂NH-(C₁-C₆)-алкілом,

а також їх фармацевтично прийнятні солі

Під залишками цукру розуміють сполуки, які є похідними альдоз і кетоз з 3-7 атомами вуглецю, які можуть відноситися до ряду D або L; до них відносяться також аміноцукрові, цукрові спирти або цукрові кислоти (Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, Thieme Verlag 1976). Як приклади потрібно назвати глюкозу, манозу, фруктозу, галактозу, рибозу, еритрозу, гліцериновий альдегід, седогептулозу, глюкозамін, галактозамін, глюкуронову кислоту, галактуронову кислоту, глюконову кислоту, галактонову кислоту, манонову кислоту, глюкамін, 3-аміно-1,2-пропандіол, глікарову кислоту і галактарову кислоту. При цьому зв'язки можуть знаходитися в альфа- і бета-формі

Місця приєднання A, B, R3 і R5 до циклу можуть бути вибрані вільно. Всі одержувані сполуки формули I стосуються даного винаходу.

Переважні сполуки формули I, де

A означає O, NH, зв'язок;

R3 означає водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(C₁-C₆)-алкіл, COO-(C₁-C₆)-алкіл, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкіл, CO-N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, феніл, бензил, (C₁-C₄)-алкілен-COOH, SO-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

або

R4 означає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкеніл, (C₃-C₆)-циклоалкіл;

В означає (C₀-C₆)-алкілен, причому один або декілька атомів С алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-алкілен)-, -N((C₁-C₆)-алкіленфенілен)- або -NH-.

Далі переважні сполуки формули I, в яких залишки цукру приєднані у бета(P)-положенні, і стереохімія у положеннях 2, 3 і 5 залишку цукру відповідає конфігурації D-глюко.

Далі переважні сполуки формули I, де

R1 означає водень і

R2 означає фтор;

або

R1 означає фтор і

R2 означає водень;

A означає O, NH;

R3 означає водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₆)-циклоалкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, O-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

R4 означає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₆)-циклоалкіл;

B означає (C₀-C₄)-алкілен, причому один або декілька атомів C алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂- або -NH-;

R5, R6, R7 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-алкіл, CO(C₁-C₄)-алкіл, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкіл, CO-N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, O-(C₁-C₆)-алкіл, HO-(C₁-C₆)-алкілен, (C₁-C₆)-алкілен-O-(C₁-C₆)-алкіл, причому в алкільному, алкенільному, алкінільному або O-алкільному залишку один, декілька або всі атоми водню можуть бути заміщені фтором;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкіл, N((C₁-C₆)-алкіл)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-алкіл,

або

R6 і R7 разом з атомами C, що несуть їх, утворюють 5-7-членний насичений, частково або повністю ненасичений цикл Суc1, причому 1 або 2 атоми C циклу також можуть бути заміщені N, O або S, і Суc1 за необхідності може бути заміщений (C₁-C₆)-алкілом, (C₂-C₅)-алкенілом, (C₂-C₅)-алкінілом, причому у кожному випадку одна CH₂-група може бути заміщена O, або може бути заміщений H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-алкіл, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-алкілом, OCF₃;

X означає CO, O, NH, зв'язок;

L означає (C₁-C₆)-алкілен, (C₂-C₅)-алкенілен, причому у кожному випадку одна або дві CH₂-групи можуть бути заміщені O або NH;

Y означає CO, NHCO, зв'язок.

Особливо переважні сполуки формули I, де

R1 означає водень;

R2 означає фтор;

A означає O;

R3 означає CF₃, метил, ізопропіл;

R4 означає водень;

B означає (C₀-C₄)-алкілен, причому один або декілька атомів C алкіленового залишку незалежно один від одного можуть бути заміщені -O-, -(C=O)-, -CHF- або -CF₂-;

X означає CO, O, зв'язок;

L означає (C₁-C₄)-алкілен, (C₂-C₄)-алкенілен, причому у кожному випадку одна або дві CH₂-групи можуть бути заміщені O або NH;

Y означає CO, NHCO, зв'язок.

Ще більш переважні сполуки формули I, де

R1 означає водень;

R2 означає фтор;

A означає O;

B означає -CH₂-;

R5 означає водень, Cl, метил, етил, OH, CF₃;

R6, R7 означають водень;

X означає CO, O, зв'язок;

L означає (C₁-C₃)-алкілен, (C₂-C₃)-алкенілен, причому у кожному випадку одна CH₂-група може бути заміщена O або NH;

Y означає CO, NHCO, зв'язок.

Особливо переважні сполуки формули I, де замісники A і B займають сусідні положення (ортоположення), а R3 займає сусідні положення (ортоположення) до B.

Крім того, ще більш переважні сполуки формули I, де

R8, R9 незалежно один від одного означають водень, SO₃H, залишок цукру, (C₁-C₄)-алкіл, причому алкільний залишок може бути однократно або незалежно один від одного багато разів заміщений (C₁-C₂)-алкілом, OH, (C₁-C₂)-алкілен-OH, OSO₃H, NH₂, CONH₂, SO₂NH₂, NH-SO₃H або адамантилом;

або

R8 і R9 разом з атомом N, що несе їх, утворюють 5-7-членний насичений цикл Суc2, вибраний з групи піперазину, який при N може бути заміщений (C₁-C₂)-алкілом, (C₁-C₂)-алкілен-OH або SO₃H, або піперидину, азепану, піролідину або морфоліну.

В одній окремій формі реалізації сполук формули I замісники B і X знаходяться у парі аположенні до фенільного кільця.

У наступній формі реалізації сполук формули I замісник A знаходиться у положенні 3, B - у положенні 4, і R3 - у положенні 5 до циклу піразолу.

У наступній формі реалізації сполук формули I замісник A знаходиться у положенні 5, B - у положенні 4, і R3 - у положенні 3 до циклу піразолу.

Алкільні залишки у замісниках R3, R4, R5, R6, R7, R8 і R9 можуть бути як лінійними, так і розгалуженими. Під галогеном розуміють F, Cl, Br, I, переважно F і Cl.

Винахід стосується сполук формули I у формі їх рацематів, рацемічних сумішей і чистих енантіомерів, а також їх діастереомерів і їх сумішей. Даний винахід охоплює всі ці ізомерні і за необхідності таутомерні форми сполук формули I. Ці ізомерні форми, навіть якщо це (частково) не описано дослівно, можуть бути одержані за відомими методами.

Фармацевтично прийнятні солі завдяки їх більш високій розчинності у воді, у порівнянні з вихідними, або базисними, сполуками, особливо підходять для медичних застосувань. Ці солі повинні мати фармацевтично прийнятний аніон або катіон. Придатними фармацевтично прийнятними кислотно-адитивними солями сполук відповідно до винаходу є такі солі неорганічних кислот, як соляна, бромистоводнева, фосфорна, метафосфорна, азотна і сірчана кислоти, а також таких органічних кислот, як, наприклад, оцтова, бензосульфонова, бензойна, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, гліколева, ізетіонова, молочна, лакто-

біонова, малеїнова, яблучна, метансульфонова, бурштинова, п-толуолсульфонова і винна кислоти. Придатними фармацевтично прийнятними основними солями є аміачні солі, солі лужних металів (наприклад, солі натрію і калію), лужноземельні солі (наприклад, солі магнію і кальцію) і солі триметамолу (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол), діетаноламіну, лізину або етилендіаміну.

Солі з фармацевтично неприйнятним аніоном, наприклад, трифторацетат, також охоплюються винаходом як корисні проміжні продукти для одержання або очищення фармацевтично прийнятних солей і/або для нетерапевтичних застосувань, наприклад, для застосувань *in vitro*.

Використовуване у даному описі поняття "фізіологічно функціональне похідне" означає будь-яке фізіологічно переносиме похідне сполуки формули I відповідно до винаходу, наприклад, складний ефір, який при введенні такому ссавцеві як, наприклад, людина, здатний (прямо або опосередковано) утворити сполуку формули I або її активний метаболіт.

До фізіологічно функціональних похідних відносяться також такі проліки сполук відповідно до винаходу, як, наприклад, описані у роботі H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Такі проліки можуть бути метаболізовані *in vivo* у сполуку відповідно до винаходу. Самі ці проліки можуть бути активними або неактивними.

Сполуки відповідно до винаходу можуть знаходитися у таких різних поліморфних формах, наприклад, як аморфні і кристалічні поліморфні форми. Всі поліморфні форми сполук відповідно до винаходу охоплюються об'ємом винаходу і є наступним об'єктом винаходу.

Далі всі посилання на "сполуку(и) формули I" стосуються сполуки(сполук) формули I, як вони описані вище, а також їх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних, як описані у даному описі

Застосування

Даний винахід стосується, крім того, застосування сполук формули I і їх фармацевтичних композицій для інгібування SGLT1 (натрійзалежний переносник глюкози 1). SGLT1 бере участь у засвоєнні вуглеводів у кишечнику, зокрема, у засвоєнні глюкози у кишечнику (E. Turk et al., Nature 1991, 350, 354-356). Інгібування всмоктування глюкози перешкоджає підвищенню концентрації глюкози у крові. Тим самим інгібітори SGLT1 підходять для лікування, контролю і профілактики метаболічних захворювань, зокрема, цукрового діабету.

Сполуки формули I відрізняються сприятливою дією на обмін глюкози, вони, зокрема, знижують рівень цукру у крові і підходять для лікування діабету першого і другого типів. При цьому сполуки можуть прийматися самостійно або у комбінації з іншими активними речовинами, які знижують рівень цукру у крові (антидіабетичними засобами).

Сполуки формули I підходять, крім того, для попередження і лікування таких пізніх ускладнень діабету, як наприклад, нефропатії, ретинопатії, невропатії, а також синдрому Х, ожиріння, інфаркту серця, інфаркту міокарда, периферичних облі-

теруючих ендартеріїтів, тромбозів, артеріосклерозу, запалень, імунних захворювань, аутоімунних захворювань, наприклад, СНІД, астми, остеопорозу, раку, псоріазу, хвороби Альцгеймера, шизофренії та інфекційних захворювань; переважно лікування діабету першого і другого типів, а також попередження і лікування пізніх ускладнень діабету, синдрому Х і ожиріння.

Галенові препарати

Кількість сполуки формули I, яка потрібна для досягнення бажаного біологічного ефекту, залежить від ряду факторів, наприклад, конкретно вибраної сполуки, планованого застосування, типу введення і клінічного стану пацієнта. Звичайно добова доза становить від 0,3мг до 100мг (звичайно від 3мг до 50мг) на день на кілограм ваги тіла, наприклад, 3-10мг/кг/доба. Такі готові препарати, що приймаються орально, з разовою дозою, як, наприклад, таблетки або капсули, можуть, наприклад, містити від 1,0 до 1000мг, звичайно від 10 до 600мг. Для лікування зазначених вище станів сполуки формули I можуть застосовуватися самостійно як сполука, однак переважно вони пропонуються разом з сумісною основою у вигляді однієї фармацевтичної композиції. Основа повинна, природно, бути переносимою, у тому значенні, що вона повинна бути сумісною з іншими компонентами композиції і не повинна шкодити здоров'ю пацієнта. Основа може бути твердою речовиною або рідиною, або тим і іншим і переважно її складають зі сполукою як таку разову дозу, як, наприклад, таблетка, яка може містити від 0,05 до 95мас.% активної речовини. Також можуть мати місце і інші фармацевтично активні речовини, у тому числі інші сполуки формули I. Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть бути одержані за одним з відомих фармацевтичних методів, які в основному полягають у тому, щоб змішати компоненти з фармакологічно прийнятною основою і/або з допоміжними речовинами.

Фармацевтичними композиціями відповідно до винаходу є такі композиції, які підходять для орального, ректального, перорального (наприклад, сублінгвального) застосування, хоча найбільш придатний спосіб введення у кожному окремому випадку залежить від виду і тяжкості захворювання, яке треба лікувати, і від типу фактичного застосуваної сполуки формули I. Об'ємом винаходу охоплюються також дражовані лікарські форми і дражовані лікарські форми пролонгованої дії. Переважні рецептури, стійкі до дії кислот і шлункового соку. Придатні стійкі до дії шлункового соку покриття включають ацетатфталат целюлози, полівініл-ацетатфталат, фталат гідропропілметилцелюлози і аніонні полімери метакрилової кислоти і складного метилового ефіру метакрилової кислоти.

Фармацевтичні сполуки, придатні для орального застосування, можуть бути запропоновані у таких окремих елементах, як, наприклад, капсули, облатки, смоктальні таблетки або таблетки, які містять визначену кількість сполуки формули I; як порошок або гранулят; як розчин або суспензія у водній або неводній рідині або як емульсія "масло-у-воді" або "вода-у-маслі". Ці композиції можуть, як

вже згадувалося, бути приготовані за будь-яким придатним фармацевтичним методом, що включає етап, на якому активну речовину і основу (яка може складатися з одного або декількох додаткових компонентів) приводять у контакт. Звичайно композиції одержують шляхом рівномірного і однорідного змішування активної речовини з рідкою і/або тонкодисперсною твердою основою, після чого продукт, якщо потрібно, формують. Так, наприклад, таблетку можна зробити тим, що порошок або гранулят сполуки пресують або формують, за необхідності з одним або декількома додатковими компонентами. Пресовані таблетки можуть бути одержані таблетуванням сполуки у такій вільнотекучій формі як, наприклад, порошок або гранулят, можливо, змішаний зі зв'язуючим, мастилом, інертним розріджувачем і/або однією (декількома) поверхнево-активною речовиною/диспергуючим агентом, у придатному апараті. Формовані таблетки можуть бути одержані формуванням порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем, у придатному апараті.

Фармацевтичні композиції¹ придатні для перорального (сублінгвального) прийому, включають смоктальні таблетки, які містять сполуку формули I разом зі смаковою речовиною, звичайно сахарозою і гуміарабіком або трагантом, і пастилки, які містять сполуку у такій інертній основі, як желатин і гліцерин, або сахарозу і гуміарабік.

Фармацевтичні композиції, придатні для ректального введення, пропонуються переважно як свічки з разовою дозою. Вони можуть бути одержані тим, що сполуку формули I змішують з однією або декількома звичайними твердими основами, наприклад, олією какао, і утворену суміш формують.

Комбінації з іншими медикаментами

Сполуки відповідно до винаходу приймають самостійно або у комбінації з однією або декількома додатковими фармакологічно активними речовинами, які наприклад, здійснюють сприятливий вплив на порушення обміну речовин або на часто пов'язані з цим захворювання. Такими медикаментами є, наприклад:

1. медикаменти, що знижують рівень цукру у крові антидіабетичні засоби,
2. активні речовини для лікування дисліпідемії,
3. антиатеросклеротичні медикаменти,
4. засоби від ожиріння,
5. протизапальні активні речовини,
6. активні речовини для лікування злоякісних пухлин,
7. антитромботичні активні речовини,
8. активні речовини для лікування високого кров'яного тиску,
9. активні речовини для лікування серцевої недостатності, а також
10. активні речовини для лікування і/або попередження ускладнень, обумовлених діабетом або пов'язаних з діабетом.

Вони можуть бути скомбіновані зі сполуками формули I відповідно до винаходу, зокрема, для поліпшення синергетичної дії. Введення комбінації активних речовин може здійснюватися або через

роздільне введення активних речовин пацієнту, або у вигляді комбінованого препарату, в якому декілька активних речовин знаходяться в одній фармацевтичній готовій лікарській формі.

Як приклади потрібно назвати:

Антидіабетичні засоби

Придатні антидіабетичні засоби описані наприклад, у Червоному списку 2001, розділ 12, і в USP словнику US AN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003. Антидіабетичні засоби включають всі види інсуліну і похідних інсуліну, наприклад, Lantus® (дивіться www.lantus.com) або Apidra®, а також інші швидкодійні інсуліни (дивіться документ US 6221633), такі модулятори рецепторів ГПП-1, які описані у WO 01/04146, а також, наприклад, ті які описані у документі WO 98/08871, що належить Novo Nordisk A/S.

Діючі орально гіпоглікемічні активні речовини переважно включають сульфонілсечовину, бігуанідин, меглітинід, оксадіазоліндіон, тіазоліндіон, інгібітори глюкозидази, антагоністи глюкагону, оральні агоністи ГПП-1, інгібітори DPP-IV, активатори калієвих каналів, наприклад, ті що розкриті у документах WO 97/26265 і WO 99/03861, сенсibiliзатори інсуліну, інгібітори ферментів печінки, які беруть участь у стимулюванні глюконеогенезу і/або глюкенолізу, модулятори засвоєння глюкози, сполуки, що змінюють обмін речовин, які приводять до зміни складу ліпідів у крові сполуки, які зменшують споживання і засвоєння продуктів харчування, модулятори PPAR і PXR, і активні речовини, які впливають на АТФ-залежні калієві канали бета-клітин.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з інсуліном.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з речовинами, які впливають на продукування глюкози у печінці такими, наприклад, як інгібітори глюконеоген фосфорилази (дивіться WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з такою сульфонілсечовиною, як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпізид або глімепірид.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з активною речовиною, яка впливає на АТФ-залежні калієві канали бета-клітин, такою, наприклад, як толбутамід, глібенкламід, гліпізид, глімепірид або репаглінід.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з таким бігуанідом, як, наприклад, метформін.

У ще одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з таким меглітинідом, як, наприклад, репаглінід.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з таким тіазоліндіоном, як, наприклад, циглітазон, піоглітазон, розиглітазон, або зі сполуками, розкритими у патенті WO 97/41097, що належить Дослідницькому центру ім. др. Reddy, зокрема, 5-[[4-[(3,4-дигідро-3-метил-4-оксо-2-хіназолінілметокси)феніл]метил]-2,4-тіазоліндіон.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з інгібітором DPP-IV, наприклад, описаним у документах WO 98/19998, WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, WO 01/72290, WO 02/38541, WO 03/040174, зокрема, P-93/01 (1-циклопентил-3-метил-1-оксо-2-пентанамонійхлорид), P-31/98, LAF237 (1-[2-(3-гідроксіадамантил-1-иламіно)ацетил]піролідин-2-(S)-карбонітрил), TS021 ((2S,4S)-4-фтор-1-[[2-(гідроксидиметилетил)аміно]ацетил]піролідин-2-карбонітрил монобензолсульфонат).

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким агоністом PPAR-гамма, як, наприклад, розиглітазон, піоглітазон.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з такими сполуками з інгібуючою дією на SGLT-1 і/або -2, як, наприклад, явно або неявно описані у документах WO 2004/007571, WO 2004/052902, WO 2004/052903.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з таким інгібітором α -глюкозидази, як, наприклад, міглітол або акарбоза.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з більш ніж однією з наведених вище сполук, наприклад, у комбінації з сульфонілсечовиною і метформіном, сульфонілсечовиною і акарбозою, репаглінідом і метформіном, інсуліном і сульфонілсечовиною, інсуліном і метформіном, інсуліном і троглітазоном, інсуліном і ловастатином і т.д.

Модулятори ліпідів

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, як ловастатин, флювастатин, правастатин, симвастатин, івастатин, ітавастатин, аторвастатин, розувастатин.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з інгібітором всмоктування жовчної кислоти (дивіться, наприклад, документи US 6245744, US 6221897, US 6277831, EP 0683773, EP 0683774).

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким полімерним поглиначем жовчної кислоти, як, наприклад, холестирамін, колезевелам.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким інгібітором всмоктування холестерину, як, наприклад, описаний у документі WO 0250027, або езетимібом, тиквезидом, памаквезидом.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з індуктором ЛНП-рецепторів (дивіться документ US 6342512).

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з баластними речовинами, переважно нерозчинними баластними речовинами (дивіться, наприклад, цератонія/каромакс® (Zunft HJ; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Каромакс є продуктом, що містить цератонію, фірми Nutrinova, (Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Комбінація з каромаксом® може бути здійснена в одній

лікарській формі або шляхом роздільного прийому сполуки формули I і каромаксу®. При цьому каромакс® приймають також у вигляді такого продукту харчування, як, наприклад, випічка або пластівці мюслі.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з агоністом PPAR-альфа.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з такими змішаними агоністами PPAR альфа/гамма, як, наприклад, AZ 242 (тезаглітазар, (S)-3-(4-[2-(4-метансульфонілоксифеніл)етокси]феніл)-2-етоксипропіонова кислота), BMS 298585 (N-[(4-метоксифенокси)карбоніл]-N-[4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси]феніл]метил]гліцин) або як описані у документах WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO 96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 або WO 00/64876.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким фібратом, як, наприклад, фенофібрат, гемфіброзил, клофібрат, безафібрат.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з ніотиновою кислотою або ніацином.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з CETP-інгібітором, наприклад, CP-529, 414 (торсетрапіб).

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з інгібітором ACAT.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким MTP-інгібітором, як, наприклад, імплітапід.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з антиоксидантом.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з інгібітором ліпопротеїнази.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з інгібітором АТФ-цитратліази.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з інгібітором скваленсинтети.

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з ліпопротеїном (-ами).

Засоби від ожиріння

В одному способі здійснення винаходу сполуки формули I приймають у комбінації з таким інгібітором ліпази, як, наприклад, орлістат.

В одному способі здійснення додатковою активною речовиною є фенфлурамін або дексфенфлурамін.

Ще в одному способі здійснення додатковою активною речовиною є сибутрамін.

У наступному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з модуляторами CART (дивіться "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et. al., M.:

Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), антагоністами NPY, наприклад, гідрохлоридом {4-[(4-амінохіназолін-2-іламіно)метил]циклогексил-метил}аміднафталін-1-сульфонової кислоти (CGP 71683A)), агоністами MC4 (наприклад, [2-(3а-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагідропіразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-1-(4-хлорфеніл)-2-оксоетил]амід 1-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-карбонової кислоти (WO 01/91752)), антагоністами орексину (наприклад, гідрохлорид 1-(2-метилбензоксазол-6-іл)-3-[1,5]нафтиридин-4-іл-сечовини (SB-334867-A)), агоністами H3 (сіль щавлевої кислоти і 3-циклогексил-1-(4,4-диметил-1,4,6,7-тетрагідропімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)пропан-1-ону (WO 00/63208)); агоністами TNF, антагоністами CRF (наприклад, [2-метил-9-(2,4,6-триметилфеніл)-9Н-1,3,9-триазафлуорен-4-іл]дипропіламін (WO 00/66585)), антагоністами CRF-BP (наприклад, урокортин), агоністами урокортину, β 3-агоністами (наприклад, гідрохлорид 1-(4-хлор-3-метансульфонілметилфеніл)-2-[2-(2,3-диметил-1Н-індол-6-ілокси)етиламіно]етанолу (WO 01/83451)), агоністами MSH (меланоцитстимулюючих гормонів), агоністами ССК-А (наприклад, сіль трифтороцтової кислоти і {2-[4-(4-хлор-2,5-диметоксифеніл)-5-(2-циклогексилетил)тіазол-2-ілкарбамоїл]-5,7-диметиліндол-1-іл}оцтової кислоти (WO 99/15525)), інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (наприклад, дексфенфлюрамін), змішаними серотонінергічними і норадренергічними сполуками (наприклад, WO 00/71549), агоністами 5НТ, наприклад, сіль щавлевої кислоти і 1-(3-етилбензофуран-7-іл)піперазину (WO 01/09111), агоністами бомбезину, антагоністами галаншу, гормоном росту (наприклад, гормоном росту людини), сполуками, що вивільняють гормони росту (складний трет-бутиловий ефір 6-бензилокси-1-(2-діізопропіламіноетилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти (WO 01/85695)), агоністами TRH (дивіться, наприклад, документ EP 0462884), 2- і 3-модуляторами, що розщеплюють білок, агоністами лептину (дивіться наприклад, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), агоністами DA (бромокриптин, допрексин), інгібіторами ліпази/амілази (наприклад, WO 00/40569), модуляторами PPAR (наприклад, WO 00/78312), модуляторами RXR або агоністами TR- β .

В одному способі здійснення винаходу іншою активною речовиною є лептин.

В одному способі здійснення іншою активною речовиною є дексамфетамін, амфетамін, мазіндол або фентермін.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з такими медикаменти, що діють на серцево-судинну і кровоносну систему, як, наприклад, інгібітор ACE (наприклад, раміприл), з медикаменти, які діють на систему ангіотензин-ренін, антагоністами кальцію, бета-блокаторами і т.д.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з протизапальними медикаментами.

В одному способі здійснення сполуки формули I приймають у комбінації з медикаментами, які застосовуються для лікування і попередження раку.

Зрозуміло, будь-яка придатна комбінація сполук відповідно до винаходу з однією або декількома згаданими вище сполуками і за вибором з однією або декількома додатковими фармакологічно активними речовинами розглядається як така, що попадає в об'єм захисту даного винаходу.

Ефективність сполук перевірялася наступним чином:

Одержання мембранних везикул щіткової облямівки з тонкої кишки кроликів, щурів і свиней

Одержання мембранних везикул щіткової облямівки з кишкових клітин тонкої кишки проводилося за так званим методом осадження Mg^{2+} . Зішкрібали слизову оболонку з тонкої кишки і диспергували у 60мл льодяного буфера Трис/HCl (pH7,1)/300мМ маніту, 5мМ ЕГТА. Після розбавлення до 300мл льодяною дистильованою водою гомогенізували за допомогою змішувача Ultraturrax (18-вальний, IKA Werk Staufen, ФРН) 2 рази по 1 хвилині при 75% максимальній потужності при охолодженні на льоді. Після додання 3мл 1М розчину $MgCl_2$ (кінцева концентрація 10мМ) залишали рівно на 15 хвилин при 0°C. При доданні Mg^{2+} клітинні мембрани агрегували і випадали в осад, за винятком мембран щіткової облямівки. Після 15-хвилинного центрифугування при 3000хг (5000об./хв., ротор SS-34) осад викидали, а шар, що сплив, який містив мембрани щіткової облямівки, центрифугували 30 хвилин при 26700хг (15000об./хв., ротор SS-34). Шар, що сплив, відкидали, а осад повторно гомогенізували за допомогою гомогенізатора Поттера-Ельвенгейма (Braun, Melsungen, 900об./хв., 10 ходів) у 60мл суміші 12мМ буфер Трис/HCl (pH7,1)/60мМ маніт, 5мМ ЕГТА. Після додання 0,1мл 1М розчину $MgCl_2$ і 15-хвилинного витримання при 0°C знову центрифугували 15 хвилин при 3000хг. Потім шар, що сплив, знову центрифугували 30 хвилин при 46000хг (20000об./хв., ротор SS-34). Осад вводили у 30мл суміші 20мМ буфер Трис/Нерес (pH7,4)/280мМ маніт і за 20 ходів однорідно редиспергували у гомогенізаторі Поттера-Ельвенгейма при 1000об./хв. Після 30-хвилинного центрифугування при 48000хг (20000об./хв., ротор SS-34) осад вводили в 0,5-2мл буфера Трис/Нерес (pH7,4)/280мМ маніту (кінцева концентрація 20мг/мл) і редиспергували за допомогою шприца для ін'єкції туберкуліну з голкою 27-го калібру.

Везикули або використовували відразу після одержання для досліджень з радіоактивним маркуванням або перенесення, або зберігали при -196°C у 4-мг порціях у рідкому азоті.

Для одержання мембранних везикул щіткової облямівки з тонкої кишки щурів умертвили від 6 до 10 самців щурів серії Wistar (виведених у Kastengrund, Aventis Pharma), шляхом цервікальної дислокації і тонкі кишки були видалені і промиті холодним ізотонічним розчином кухонної солі Кишки розрізали і зішкрібали слизову оболонку. Обро-

буку для виділення мембран щіткової облямівки проводили, як описано вище. Для відділення цитоскелетних фракцій мембранні везикули щіткової облямівки з тонкої кишки щурів обробляли KSCN як хаотропним іоном.

Для одержання мембран щіткової облямівки з тонкої кишки кроликів, кроликів умертвляли внутрішньовенною ін'єкцією 0,5мл водного розчину 2,5мг тетракаїн-НСІ, 100мг т-бутраміду і 25мг йодиду мебезонію. Тонкі кишки видаляли, промивали льодяним фізіологічним розчином кухонної солі заморожували у пластиковому пакеті в атмосфері азоту при -80°C і зберігали від 4 до 12 тижнів. Для одержання мембранних везикул заморожені кишки піддавали відтаванню при 30°C у водяній бані і потім зішкрібали слизову оболонку. Обробку мембранних везикул проводили, як описано вище.

Для одержання мембранних везикул щіткової облямівки зі свинячої кишки сегменти тонкої кишки щойно заколотої свині промивали льодяним ізотонічним розчином кухонної солі і заморожували у пластикових пакетах в атмосфері азоту при -80°C. Одержання мембранних везикул проводили, як описано вище.

Вимірювання всмоктування глюкози через мембранні везикули щіткової облямівки

Всмоктування міченої [¹⁴C]-глюкози у мембранних везикулах щіткової облямівки вимірювали за методом мембранної фільтрації. 10мкл суспензії мембранних везикул щіткової облямівки у суміші 10мМ буфер Трис/Нерес (pH7,4)/300мМ манітол з'єднували при 20°C з 90 мкл розчину 10пМ [¹⁴C]D-глюкози і з інгібітором, що знаходиться у відповідній концентрації, (5-200мкМ) у суміші 10мМ буфер Трис/Нерес (pH7,4)/100мМ NaCl/100мМ.

Після 15-секундного витримання процес перенесення зупиняли додаванням 1мл льодяного стоперуючого розчину (10мМ буфер Трис/Нерес (pH7,4)/150мМ KCl) і суспензію везикул відразу ж відсмоктували через мембранний фільтр з нітрату целюлози (0,45мкМ, діаметр 25мм, Schleicher & Schull) при тиску вакууму від 25 до 35мбар. Фільтр додатково промивали 5мл льодяного стоперуючого розчину. Кожну точку вимірювання проводили як подвійне або потрійне визначення.

Для вимірювання вбирання міченого субстрату мембранний фільтр розчиняли у 4мл відповідного сцинтилятора (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Франкфурт на Майні) і радіоактивність вимірювали за допомогою лічильника рідинної сцинтиляції. Виміряні значення були одержані у вигляді dpm (число розпадів за хвилину) після калібрування приладу за допомогою стандартних зразків і після корекції на можливо наявну хемілюмінесценцію.

Порівняння активності активних речовини проводили за значеннями IC₅₀, одержаними для вибраних речовин у дослідах на перенесення на мембранних везикулах щіткової облямівки тонкої кишки кроликів (абсолютні значення можуть залежати від виду і експерименту).

Наступним методом оцінки ефективності сполук є інгібування *in vitro* активності перенесення натрійзалежного переносника глюкози-1 людини (SGLT1, SLC5A1):

1. Клонування вектора експресії для SGLT1 людини

кДНК для SGLT1 людини вводили за такими стандартними молекулярно-біологічними методами, як описані у Sambrook та ін. (Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd Edition), у вектор пкДНК4/TO (Invitrogen). Подальше секвенування вставки давало повну ідентичність з основами 11-2005 описаної Hediger та ін. (Hediger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86, 5748-5752) і внесеної у базу даних послідовностей "GenBank" послідовності основ SGLT1 людини (код доступу GenBank: M24847). Основи 11-2005 відповідають повній кодуючій області SGLT1 людини.

2. Одержання рекомбінантної клітинної лінії з експресією, що індукується, для SGLT1 людини

Вектор експресії для SGLT1 людини вводили ліпофекцією FuGeneo (Roche) у клітини CHO-TRex (Invitrogen). Для відбору окремих клітинних клонів у середовище клітинної культури, суміш поживних речовин F-12 (Ham), (Invitrogen) доповнену 10% сироватки ембріона теляти (BD Biosciences), додавали 10мкг/мл бластицидину S (CN Biosciences), 100одиниць/мл пеніциліну, 100одиниць/мл стрептомицину, 600мкг/мл цеозину (Invitrogen). Функціональність одержаних селекцією окремих клітинних клонів перевіряли за їх активністю поглинання міченого метил-α-D-глюкопіранозиду. Клітинні клони з найвищою активністю поглинання метил-α-D-глюкопіранозиду, що позначаються далі CHO-TRex-hSGLT1, відбирали для наступних експериментів і, крім того, культивували у присутності 600мкг/мл цеозину.

3. Вимірювання інгібуючої дії випробовуваних речовин на поглинання метил-α-D-глюкопіранозиду (q-MDG)

Клітини CHO-TRex-hSGLT1 висівали у концентрації 50000 клітин на ямку у сцинтиляційний 96-ямковий планшет Cytostar-T (Amersham Biosciences) у середовище клітинної культури і культивували 24 години. Експресію рекомбінантного SGLT1 людини індукували додаванням 1мкг/мл тетрацикліну на наступні 24 години. Для експериментів з поглинання α-MDG клітини промивали PBS і потім протягом години витримували у середовищі без поживних речовин (PBS з доданням 10% сироватки ембріона теляти) при 37°C. Після додаткового етапу промивання буфером досліду з перенесення (140мМ хлориду натрію, 2мМ хлориду калію, 1мМ хлориду магнію, 1мМ хлориду кальцію, 10мМ HEPES/Трис, pH7,5) клітини інкубували 15 хвилин при кімнатній температурі або за відсутності або у присутності речовин, що тестуються, у різній концентрації. Речовини, що тестуються, розбавляли відповідним чином, виходячи з 10мМ концентрованого розчину у диметилсульфоксиді у буфері досліду з перенесення (40мкл/ямка). Потім доданням 10мкл суміші міченого метил-α-D-[U-¹⁴C]глюкопіранозиду (Amersham) і неміченого метил-α-D-глюкопіранозиду (Acros) починали дослід. Кінцева концентрація метил-α-D-глюкопіранозиду у досліді становила 50мкМ. Після періоду витримання 30 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням 50мкл/ямка 10мМ метил-

α -D-глюкопіранозиду у буфері аналізу на перенесення (4°C), і на сцинтиляційному мікропланшетному лічильнику MicroBeta (Wallac) визначали радіоактивність, поглинуту клітинами.

Інгібуючу дію тестованих сполук, що становить половину від максимального (величина IC_{50}), визначали наступним чином:

1. Встановлення значень для інгібування 0%. Це є величина, виміряна за відсутності речовини у буфері що містить натрій, досліді з перенесення.

2. Встановлення значення для 100% інгібування. Ця величина виміряна за відсутності речовини у буфері що не містить натрію, досліді з перенесення (140мМ холінхлориду, 2мМ хлориду калію, 1мМ хлориду магнію, 1мМ хлориду кальцію, 10мМ HEPES/Трис, pH7,5).

3. Проводили розрахунок процентного значення інгібування для тих вимірювань, які були проведені у присутності різних концентрацій тестованих речовин. Потім з цього можна було визначити концентрацію тестованої речовини, яка знижує погли-

нання метил- α -D-глюкопіранозиду на 50% (значення IC_{50}).

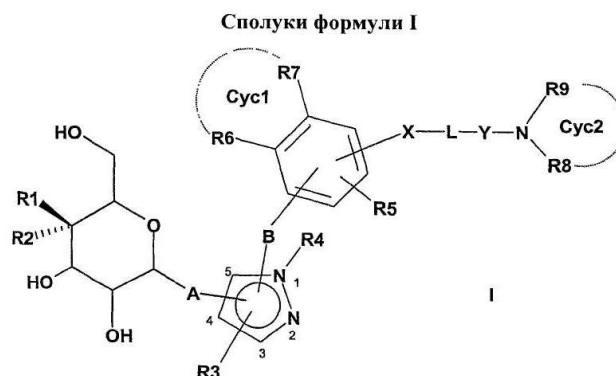
Значення IC_{50} для протестованих речовин (мкМ)

[випробування in vitro поглинання метил- α -D-глюкопіранозиду]


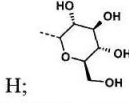
Приклад №	IC_{50} [мкМ]
3	0,043
6	0,133
9	0,081
12	0,139
15	0,170
18	0,080
21	0,047
22	0,144
24	0,208
31	0,252
33	0,070
36	0,043

Наведені нижче приклади служать для пояснення винаходу, однак не обмежують його.

Таблиця 1



Приклад	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MC*	t_R [хв.]
1	H	F	i-PR	H	H	H	H	$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$	O	CH_2	-	$-CH=CHCH_2-$	-	505,47	1,19
2	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; $CH_2CH_2CH_2CH_3$	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2CH_2-$	CO	522,57	1,74
3	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; $CH_2CH_2CONH_2$	O	CH_2	-	$-CH=CHCH_2-$	CO	535,44	1,15
4	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; $CH_2CH_2CONH_2$	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2CH_2-$	CO	537,44	1,13
5	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; CH_2CONH_2	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2CH_2-$	CO	523,38	1,15
6	H	F	CH_3	H	H	H	H	H; $CH_2CH_2CONH_2$	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2CH_2-$	CO	509,33	1,02
7	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; $CH_2CH_2CONH_2$	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2-$	CO	523,42	1,36
8	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; CH_2CONH_2	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2-$	CO	509,29	1,08
9	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; $CH[CH_2OH]CONH_2$	O	CH_2	-	$-CH_2CH_2CH_2-$	CO	552,29	1,13

10	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	525,31	1,02
11	H	F	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₂ CH ₂ OH]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	551,30	0,95
12	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	549,30	1,07
13	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	534,54	1,77
14	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	548,56	1,83
15	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	520,52	1,67
16	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	535,32	1,06
17	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	496,43	1,37
18	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	524,26	1,34
19	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	538,28	1,26
20	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH=CH-	CO	494,28	1,10
21	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; C[CH ₂ OH] ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	570,33	1,14
22	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522,52	1,74
23	H	F	i-PR	H	H	H	H		O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	614,45	2,11
24	H	F	i-PR	H	H	H	H		O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	628,25	1,07
25	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[SO ₃ H]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	615,42	1,64
26	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; H ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	603,41	1,56
27	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	588,50	1,60
28	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	616,52	1,61
29	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536,48	1,58
30	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536,54	1,84
31	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	494,12	2,77
32	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	494,97	0,97
33	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	481,19	1,02
34	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	521,16	1,00
35	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	507,16	1,20
36	H	F	i-PR	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	н.в.	н.в.
37	H	F	i-PR	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	н.в.	н.в.

Приєднання вказані в описі прикладів в експериментальній частині

*Градiєнт для РХ-МС: від ацетонітрил +0,05% ТФА:вода +0,05% ТФА: 5:95 (0 хвилини) до 95:5 (2,5 хвилини) до 95:5 (3 хвилини); колонка: YMC J'shere 33×2,4М, потік 1,3мл/хв. (градієнт 1.)

Крім того, в експериментальній частині вказані інші відмінні від цього, градiєнти РХ-МС:

Градiєнт 2: від 96% Н₂О (0,05% ТФА) при 0 хвилини до 95% MeCN (2,0 хвилини), потім до 95% MeCN (2,4 хвилини); потім до 4% MeCN (2,45 хви-

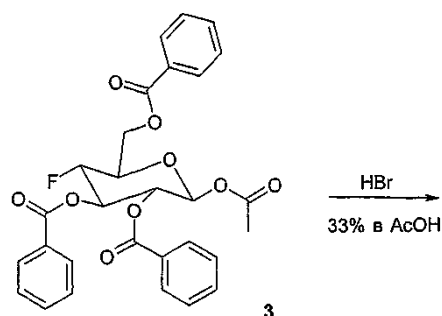
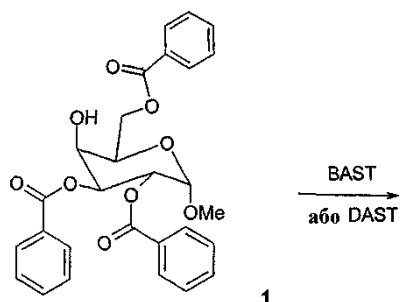
лини); 1мл/хв.; 110-1000МВт; 0,4л (YMC J'shere ODS H80 20×21,4

Градiєнт 3: 0 хвилини - 95% Н₂О (5ммоль амоніацетату) до 95% MeCN при 3,5 хвилини, потім для 2 хвилини - 95% ACN; потім через одну хвилину до 5% MeCN; 0,5мл/хв.; 115-1000МВт; 1л (Merck Purospher 3,2×55мм),

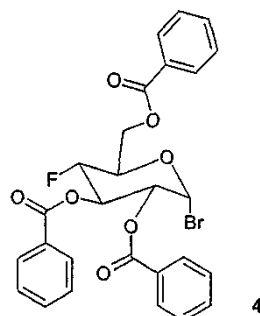
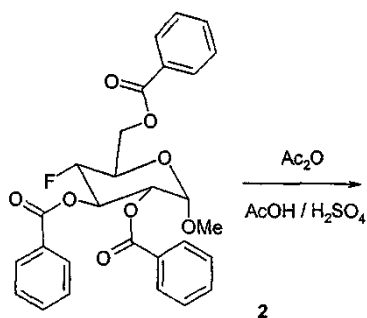
Предметом винаходу є, крім того, спосіб одержання сполук загальної формули I.

Нижче детально описане одержання прикладів. Сполуки за винаходом можуть бути одержані

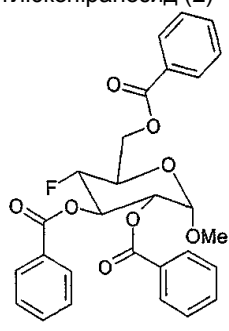
аналогічно або відповідно до способів, описаних у документах WO 0414932 і WO 0418491.



Експериментальна частина:
Реакційна схема: Синтез β -бромглікозиду 4



Метил-2,3,6-три-О-бензоїл-4-фтор-4-дезоксид- α -D-галактопіранозид (2)



3,0г

2

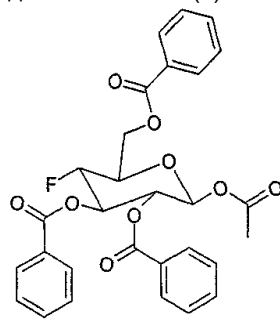
метил-2,3,6-три-О-бензоїл- α -D-галактопіранозиду (Reist et al., J. Org. Chem. 1965, 30, 2312) вводять у дихлорметан і охолоджують до -30°C . Потім по краплях додають 3,06мл [біс(2-метоацетил)аміно]трифториду арки (BAST). Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури і перемішують 12 годин. Осад розбавляють дихлорметаном і органічну фазу екстрагують H_2O , розчином NaHCO_3 і насиченим розчином NaCl . Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Сирий продукт кристалізують з етилацетату і гептану. Одержують 1,95г продукту 2 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508,51): МС (ESI^+) 526,18 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Альтернативно реакцію можна провести з використанням 2,8екв. діетиламінотрифториду сірки (DAST); тоді реакційний розчин після здійсненого додання кип'ятять зі зворотним холодильником 18

годин. Обробка проводиться аналогічно до описаного вище.

1-О-ацетил,2,3,6-три-О-бензоїл-4-фтор-4-дезоксиглюкоза (3)

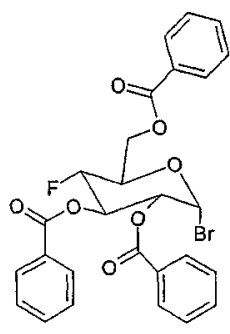


3

12,0г сполуки метил-2,3,6-три-О-бензоїл-4-фтор-4-дезоксид- α -D-галактопіранозиду суспендують у 150мл ангідриду оцтової кислоти. Змішують 8,4мл концентрованої сірчаної кислоти зі 150мл льодяної оцтової кислоти і при охолодженні додають до осаду. Осад перемішують при кімнатній температурі протягом 60 годин. Реакційну суміш виливають у розчин NaHCO_3 і одержаний розчин екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу промивають розчином NaCl , сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Залишок перекристалізують з етилацетату і гептану. Одержують 5,97г продукту 3 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FO}_9$ (536,52): МС (ESI^+) 554,15 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

1-бром-4-дезоксид-4-фтор-2,3,6-три-О-бензоїл- α -D-глюкоза (4)



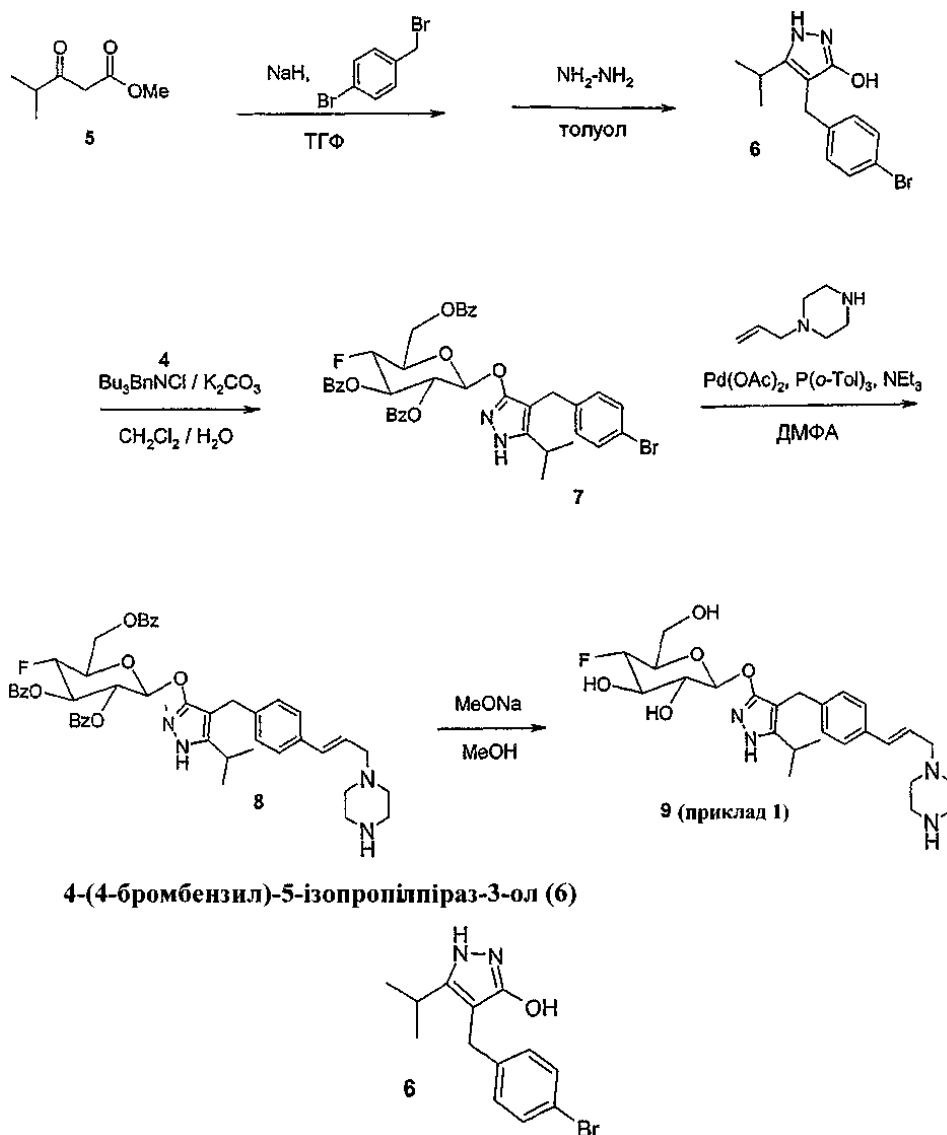
4

1,44г 1-О-ацетил,2,3,6-три-О-бензот-4-фтор-4-дезоксиглюкози у 20мл бромистоводневої кислоти розчиняють у льодяній оцтовій кислоті (33%) і пе-

ремішують при кімнатній температурі Через 5 годин осад вміщують на льодяну воду, водну фазу тричі екстрагують дихлорметаном. З'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують досуха. Сирий продукт фільтрують через силікагель із сумішшю етилацетат/гептан (70:30). Одержують 1,40г продукту 4 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{27}H_{22}BrFO_7$ (557,37): МС (ESI⁺) 574,05/576,05 (M+NH₄⁺).

Реакційна схема I: Синтез прикладу 1:



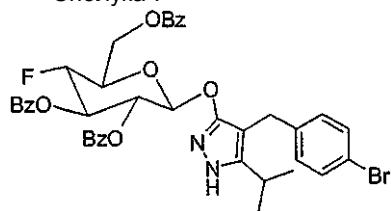
15,2г складного метилового ефіру ізобутирилоцтової кислоти (5) вводять при охолодженні льодом у суспензію гідриду натрію (60%, 3,85г) у 250мл тетрагідрофурану. Потім додають розчин 20,0г 4-бромбензилброміду у 100мл ТГФ і перемішують 48 годин при кімнатній температурі Після додання 300мл H₂O і 300мл EtOAc органічну фазу

сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють на ротційному випарнику. Одержаний сирий продукт розчиняють у 120мл толуолу, змішують з гідрозингідратом (8,01г) і кип'ятять зі зворотним холодильником 12 годин на водовіддільнику. Реакційну суміш згущують до об'єму 50мл і охолоджують до 0°C. Продукт, що викристалізувався, відсмоктують

і промивають гептаном. Одержують 10,8г сполуки 6 у вигляді світло-жовтої субстанції

$C_{13}H_{15}BrN_2O$ (295,18): MC (ESI⁺) 294,04 (M+H⁺).

Сполука 7

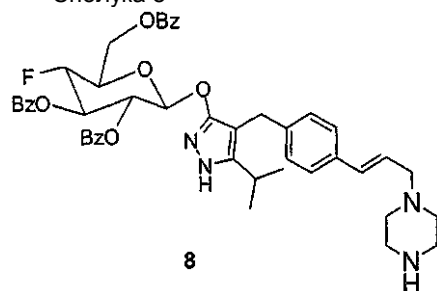


7

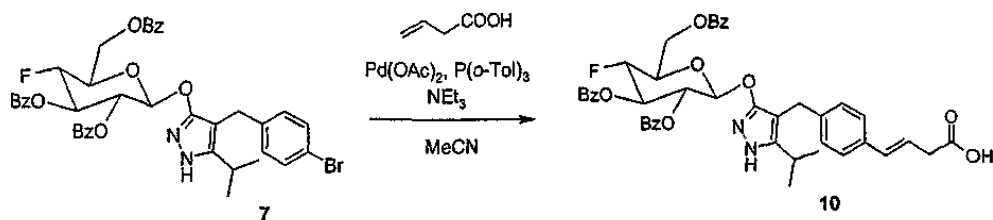
530мг 4-(4-бромбензил)-5-ізопропілпіраз-3-олу (6) і 1,50г броміду 4 розчиняють у 50мл метиленхлориду. До цього розчину послідовно додають 1,86г карбонату калію, 91мг бензилтриетиламоній-броміду і 0,8мл води і потім перемішують 24 години при кімнатній температурі. Реакційний розчин вміщують у ділільну лійку і послідовно промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і концентрують на ротаційному випарнику. Сирий продукт відділяють шляхом хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан). Одержують 193мг 7 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{40}H_{36}BrFN_2O_8$ (771,6): MC (ESI⁺) 773,1 (M+H⁺).

Сполука 8

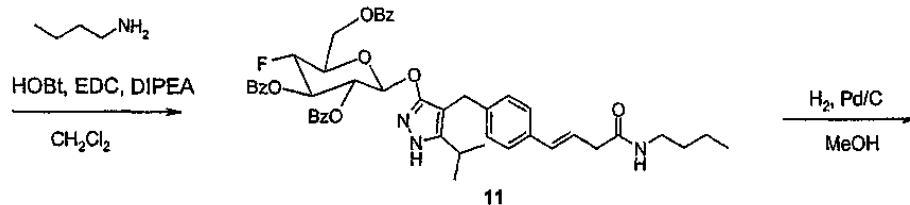


8



7

10

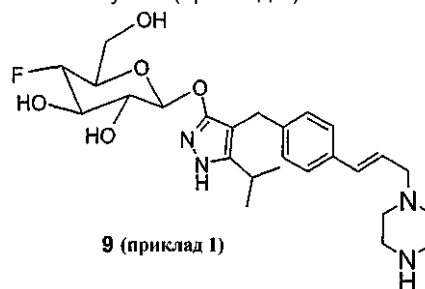


11

193мг глікозиду 7 розчиняють в 1,25мл ДМФА і змішують з 2,3мг Pd(OAc)₂, 6,09мг три-о-толілфосфіну, 0,25мл триетиламіну і 84,6мл 1-алілпіперазину. Реакційну суміш нагрівають у нагрітій до 100°C масляній бані протягом 18 годин. Розчинник видаляють на ротаційному випарнику і сирий продукт очищують шляхом хроматографії на силікагелі (EtOAc/MeOH). Одержують 117мг сполуки 8 у вигляді безбарвного воску.

$C_{47}H_{49}FN_4O_8$ (816,9): MC (ESI⁺) 817,05 (M+H⁺).

Сполука 9 (приклад 1)

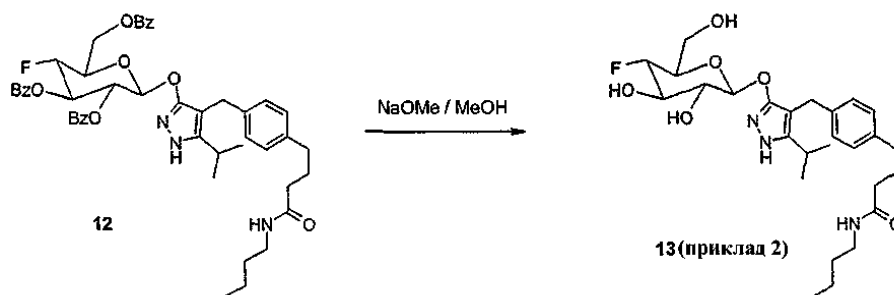


9 (приклад 1)

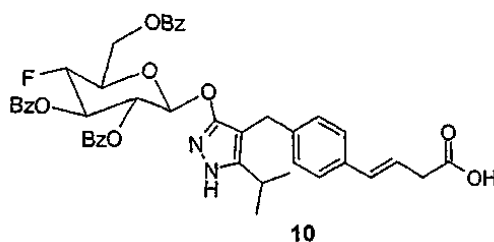
98мг глікозиду 8 вводять у 4мл суміші метанол/вода/триетиламін (3:3:1) і перемішують 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують на ротаційному випарнику і залишок очищують шляхом хроматографії на силікагелі (метиленхлорид/метанол/концентрований аміак). Одержують 34мг сполуки 9 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{26}H_{37}FN_4O_5$ (504,61): MC (ESI⁺) 505,47 (M+H⁺).

Реакційна схема II: Синтез прикладу 2



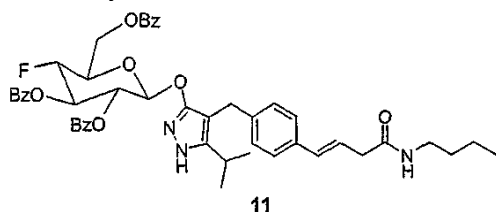
Сполука 10



7,20г глікозиду 7 розчиняють у 109мл ацетонітрилу і змішують з 41,9мг Pd(OAc)₂, 113,6мг три-о-толілфосфіну, 39,2мл триетиламіну і 1,04г вінілоцтової кислоти. Реакційну суміш кип'яють 60 годин зі зворотним холодильником. Розчинник видаляють на ротаційному випарнику і сирий продукт очищають шляхом хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH/концентрований аміак =30/5/1). Одержують 6,18г сполуки 10 у вигляді безбарвного воску.

C₄₄H₄₁FN₂O₁₀ (776,8).

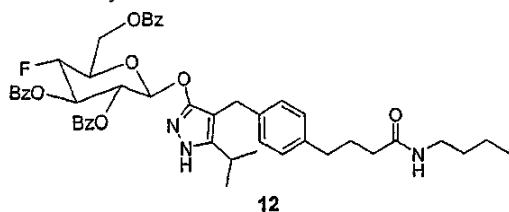
Сполука 11



100мг сполуки 10 розчиняють у 4,00мл дихлорметану і 9,41мг н-бутиламіну, додають 119,8мг діізопропілетиламіну, 26,1мг 1-гідроксибензотриазолу і 30мг N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду. Реакційну суміш перемішують 16 годин при 20°C. Розчин послідовно промивають 5мл розчину NaHCO₃, 5мл соляної кислоти (0,2M) і 5мл насиченого розчину NaCl. Розчинник видаляють на ротаційному випарнику і сирий продукт без подальшого очищення перетворюють у сполуку 12.

C₄₈H₅₀FN₂O₉ (831,9).

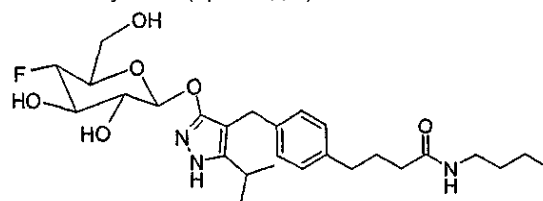
Сполука 12



82мг сполуки 11 розчиняють у 5,00мл метанолу і додають 10,5мг паладію на активованому вугіллі (10%). Реакційну суміш перемішують 16 годин в атмосфері H₂ при 1бар. Паладій на вугіллі відфільтровують і розчинник видаляють на ротаційному випарнику. Подальше очищення сирого продукту через силікагель не потрібне. Одержують 72мг бажаної сполуки 12 у вигляді безбарвного воску.

C₄₈H₅₂FN₂O₉ (834,0).

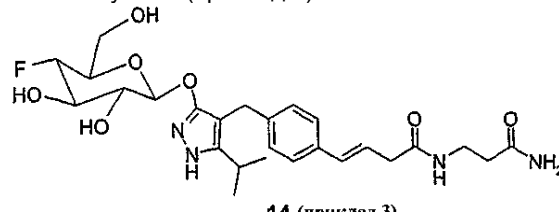
Сполука 13 (приклад 2)



72мг глікозиду 12 розчиняють у 10мл метанолу і змішують з 1,72мл метанольного розчину метилату натрію (0,2M). Реакційну суміш перемішують 4 години при 20°C і змішують з 46,2мг хлориду амонію. Розчинник видаляють на ротаційному випарнику і сирий продукт очищають через силікагель (спочатку сумішшю етилацетат/гептан =5/1, потім сумішшю метиленхлорид/метанол/концентрований аміак =30/5/1). Одержують 24мг сполуки 13 у вигляді безбарвної твердої речовини.

C₂₇H₄₀FN₃O₉ (521,63); MC (ESI⁺) 522,57 (M+H⁺).

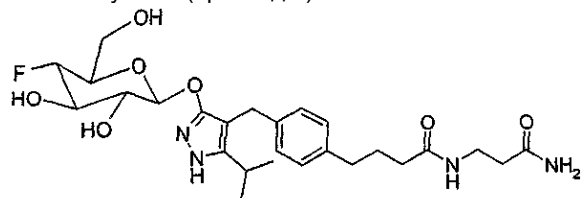
Сполука 14 (приклад 3)



Синтез сполуки 14 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з гідрохлоридом 3-амінопропіонаміду, і не проводячи подальшого гідрування, одержують сполуку 14 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{26}H_{35}FN_4O_7$ (534,6): MC (ESI⁺) 535,44 (M+H⁺).

Сполука 15 (приклад 4)

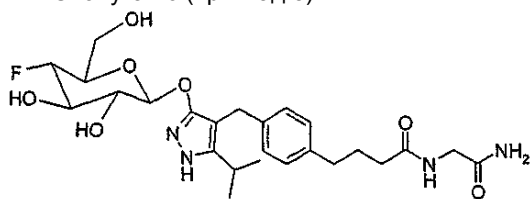


15 (приклад 4)

Синтез сполуки 15 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з гідрохлоридом 3-амінопропіонаміду, одержують сполуку 15 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{26}H_{37}FN_4O_7$ (536,6): MC (ESI⁺) 537,44 (M+H⁺).

Сполука 16 (приклад 5)

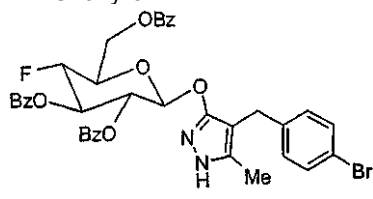


16 (приклад 5)

Синтез сполуки 16 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з гідрохлоридом гліцинаміду, одержують сполуку 16 у вигляді безбарвного воску.

$C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MC (ESI⁺) 523,38 (M+H⁺).

Сполука 17

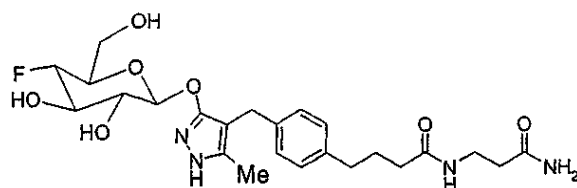


17

Синтез сполуки 17 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 7 (схема I). Однак замість складного метилового ефіру ізобутироїлової кислоти виходять з етилацетоацетату. Одержують сполуку 17 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{38}H_{32}BrFN_2O_8$ (743,6).

Сполука 18 (приклад 6)

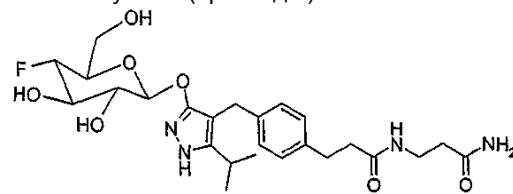


18 (приклад 6)

Синтез сполуки 18 проводять аналогічно до синтезу, описаного для сполуки 15 (приклад 4). Однак замість глікозиду 10 виходять з глікозиду 17. Одержують сполуку 18 у вигляді безбарвного воску.

$C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MC (ESI⁺) 509,33 (M+H⁺).

Сполука 19 (приклад 7)

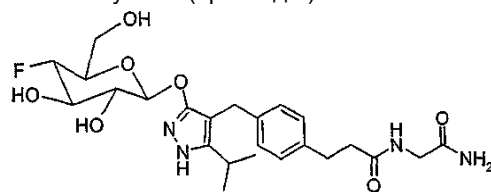


19 (приклад 7)

Синтез сполуки 19 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 15 (приклад 4). Однак у реакцію з акриловою кислотою замість вінілоїтової кислоти приводять сполуку бром 7. Одержують сполуку 19 у вигляді безбарвного воску.

$C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MC (ESI⁺) 523,42 (M+H⁺).

Сполука 20 (приклад 8)

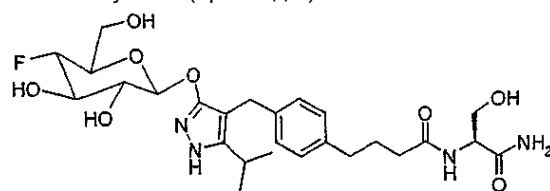


20 (приклад 8)

Синтез сполуки 20 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 19 (приклад 7). Однак при амідному зв'язуванні гідрохлорид 3-амінопропіонаміду замінюють гідрохлоридом гліцинаміду. Одержують сполуку 20 у вигляді безбарвного воску.

$C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MC (ESI⁺) 509,29 (M+H⁺).

Сполука 21 (приклад 9)

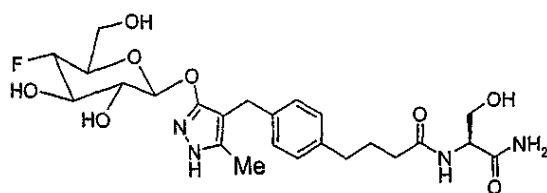


21 (приклад 9)

Синтез сполуки 21 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з гідрохлоридом L-серинаміду, одержують сполуку 21 у вигляді безбарвної твердої речовини.

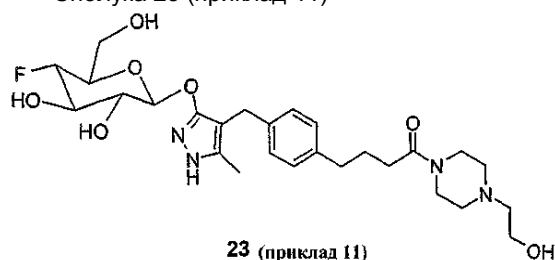
$C_{26}H_{37}FN_4O_8$ (552,6): MC (ESI⁺) 553,29 (M+H⁺).

Сполука 22 (приклад 10)

**22** (приклад 10)

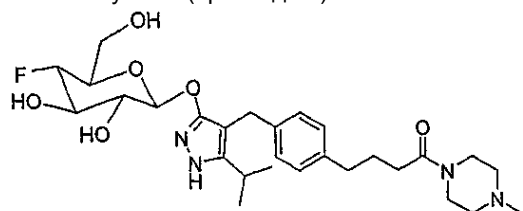
Синтез сполуки 22 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 18 (приклад 6). Виходячи з глікозиду 17, який, однак, приводять у взаємодію не з гідрохлоридом 3-амінопропіонаміду, а гідрохлоридом L-серінаміду, одержують сполуку 22 у вигляді безбарвного воску.

$C_{24}H_{33}FN_4O_8$ (524,6): MC (ESI⁺) 525,31 (M+H⁺).
Сполука 23 (приклад 11)

**23** (приклад 11)

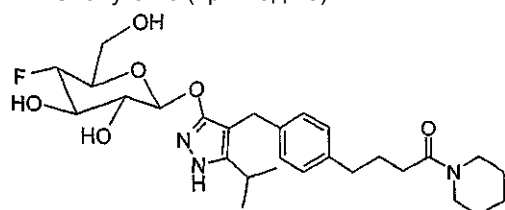
Синтез сполуки 23 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 18 (приклад 6). Виходячи з глікозиду 17, який, однак, приводять у взаємодію не з гідрохлоридом 3-амінопропіонаміду, а з N-(2-гідрокаетил)піперазином, одержують сполуку 23 у вигляді безбарвного воску.

$C_{27}H_{39}FN_4O_7$ (550,6): MC (ESI⁺) 551,30 (M+H⁺).
Сполука 24 (приклад 12)

**24** (приклад 12)

Синтез сполуки 24 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з N-метилпіперазином, одержують сполуку 24 у вигляді безбарвного воску.

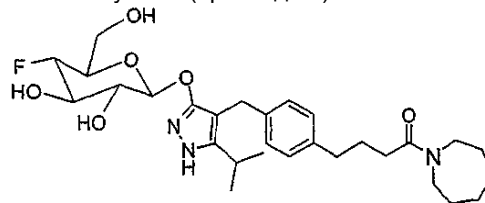
$C_{28}H_{41}FN_4O_6$ (548,7): MC (ESI⁺) 549,30 (M+H⁺).
Сполука 25 (приклад 13)

**25** (приклад 13)

Синтез сполуки 25 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, при-

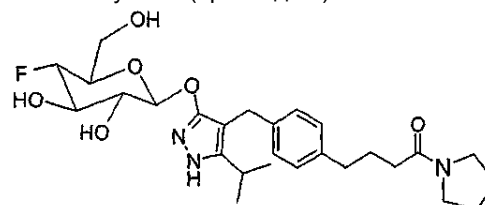
водять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з піперидином, одержують сполуку 25 у вигляді безбарвного воску.

$C_{28}H_{40}FN_3O_6$ (533,7): MC (ESI⁺) 534,54 (M+H⁺).
Сполука 26 (приклад 14)

**26** (приклад 14)

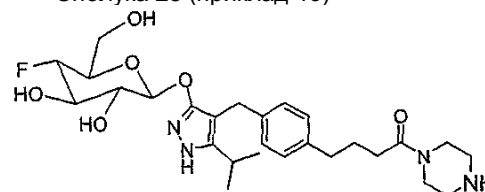
Синтез сполуки 26 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з гексагідро-1H-азепіном, одержують сполуку 26 у вигляді безбарвного воску.

$C_{29}H_{42}FN_3O_6$ (547,7): MC (ESI⁺) 548,56 (M+H⁺).
Сполука 27 (приклад 15)

**27** (приклад 15)

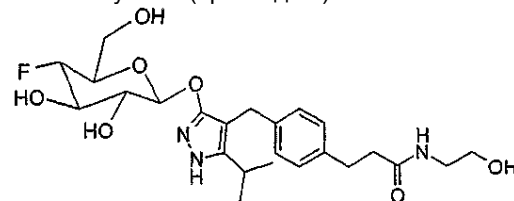
Синтез сполуки 27 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з піролідином, одержують сполуку 27 у вигляді безбарвного воску.

$C_{27}H_{38}FN_3O_6$ (519,6): MC (ESI⁺) 520,52 (M+H⁺).
Сполука 28 (приклад 16)

**28** (приклад 16)

Синтез сполуки 28 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з бензил-1-піперазинкарбоксилатом, одержують сполуку 28 у вигляді безбарвного воску.

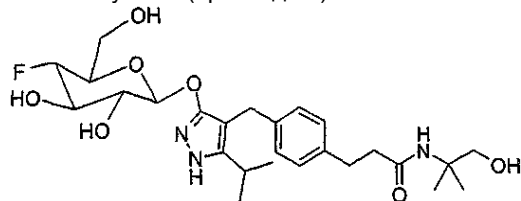
$C_{27}H_{39}FN_4O_6$ (534,6): MC (ESI⁺) 535,32 (M+H⁺).
Сполука 29 (приклад 17)

**29** (приклад 17)

Синтез сполуки 29 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 19 (приклад 7). Однак при амідному зв'язуванні гідрохлорид 3-амінопропіонаміду замінюють 2-аміноетанолом. Одержують сполуку 29 у вигляді безбарвного масла.

$C_{24}H_{34}FN_3O_7$ (495,6): MC (ESI⁺) 496,43 (M+H⁺).

Сполука 30 (приклад 18)

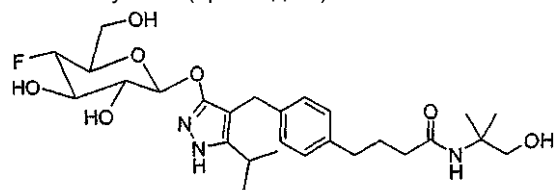


30 (приклад 18)

Синтез сполуки 30 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 19 (приклад 7). Однак при амідному зв'язуванні гідрохлорид 3-амінопропіонаміду замінюють 2-аміно-2-метил-1-пропанолом. Одержують сполуку 30 у вигляді безбарвного масла.

$C_{26}H_{38}FN_3O_7$ (523,6): MC (ESI⁺) 524,26 (M+H⁺).

Сполука 31 (приклад 19)

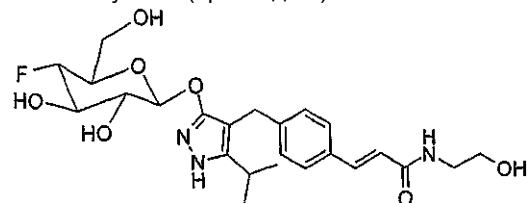


31 (приклад 19)

Синтез сполуки 31 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, проводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з 2-аміно-2-метил-1-пропанолом, одержують сполуку 31 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{27}H_{40}FN_3O_7$ (537,6): MC (ESI⁺) 538,28 (M+H⁺).

Сполука 32 (приклад 20)

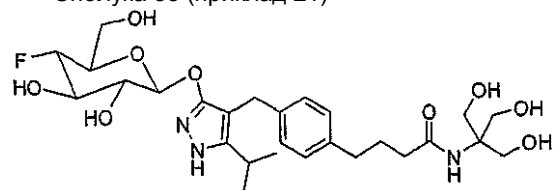


32 (приклад 20)

Синтез сполуки 32 проводять аналогічно до синтезу, описаного для сполуки 29 (приклад 17). Однак етап гідрування не проводять. Одержують сполуку 32 у вигляді безбарвного воску.

$C_{24}H_{32}FN_3O_7$ (493,6): MC (ESI⁺) 494,28 (M+H⁺).

Сполука 33 (приклад 21)

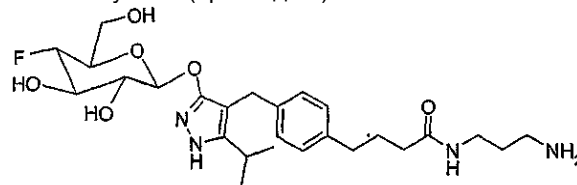


33 (приклад 21)

Синтез сполуки 33 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, проводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з трис(гідроксиметил)амінометаном, одержують сполуку 33 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{27}H_{40}FN_3O_9$ (569,6): MC (ESI⁺) 570,33 (M+H⁺).

Сполука 34 (приклад 22)

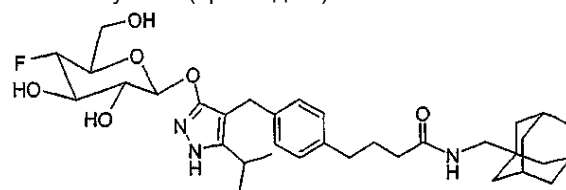


34 (приклад 22)

Синтез сполуки 34 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, проводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з гідрохлоридом N-карбобензокси-1,3-діамінопропану, одержують сполуку 34 у вигляді безбарвного масла.

$C_{26}H_{39}FN_4O_6$ (522,6): MC (ESI⁺) 522,52 (M+H⁺).

Сполука 35 (приклад 23)

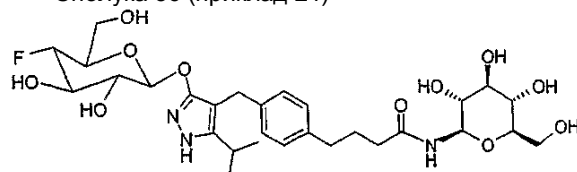


35 (приклад 23)

Синтез сполуки 35 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, проводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з 1-адамантанметиламіном, одержують сполуку 35 у вигляді безбарвного воску.

$C_{34}H_{48}FN_3O_6$ (613,8): MC (ESI⁺) 614,45 (M+H⁺).

Сполука 36 (приклад 24)

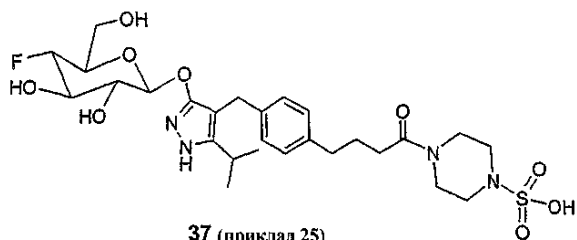


36 (приклад 24)

Синтез сполуки 36 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, проводять у взаємодію не з н-бутиламіном, а з 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-аміно-1-дезоксид-бета-D-глюкозою, одержують сполуку 36 у вигляді безбарвного масла.

$C_{29}H_{42}FN_3O_8$ (627,7): MC (ESI⁺) 628,25 (M+H⁺).

Сполука 37 (приклад 25)

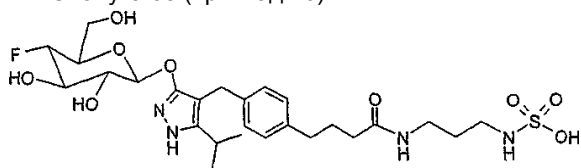


37 (приклад 25)

Синтез сполуки 37 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 28 (приклад 16). Однак перед останнім етапом - видаленням захисту з метанолятом натрію - проводять реакцію з комплексом триоксид сірки/триетиламін. Для цього 63.0мг сполуки піперазину розчиняють у 10,0мл метанолу, змішують при 0°C з 202мг комплексу триоксид сірки/триетиламін і перемішують 2 години при 0°C. Розчинник видаляють на ротаційному випарнику і сирий продукт очищають через силікагель (метиленхлорид/метанол/концентрований аміак =30/5/1). Одержують 59мг сульфатної сполуки, яка аналогічна до синтезу сполуки 28, метилатом натрію переводять у сполуку 37, яку одержують у вигляді безбарвного воску.

$C_{27}H_{39}FN_4O_9S$ (614,7): MC (ESI⁺) 615,42 (M+H⁺).

Сполука 38 (приклад 26)

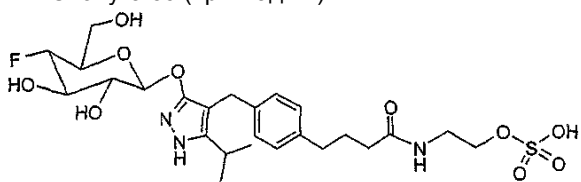


38 (приклад 26)

Синтез сполуки 38 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 37 (приклад 25). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з бензил-1-піперазинкарбоксилатом, а з гідрохлоридом N-карбобензокси-1,3-діамінопропану, одержують сполуку 38 у вигляді безбарвного воску.

$C_{26}H_{39}FN_4O_9S$ (602,7): MC (ESI⁺) 603,41 (M+H⁺).

Сполука 39 (приклад 27)

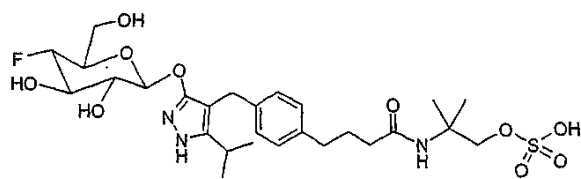


39 (приклад 27)

Синтез сполуки 39 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 37 (приклад 25). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з бензил-1-піперазинкарбоксилатом, а з 2-аміноетанолом, одержують сполуку 39 у вигляді безбарвного воску.

$C_{25}H_{36}FN_3O_{10}S$ (589,6): MC (ESI⁺) 588,50 (M⁺-H).

Сполука 40 (приклад 28)

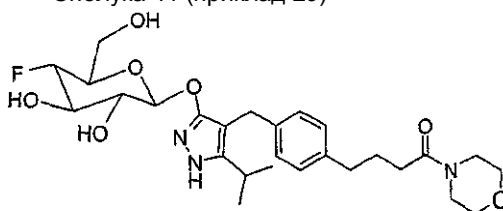


40 (приклад 28)

Синтез сполуки 40 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 37 (приклад 25). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з бензил-1-піперазинкарбоксилатом, а з 2-аміно-2-метил-1-пропанолом, одержують сполуку 40 у вигляді безбарвного воску.

$C_{27}H_{40}FN_3O_{10}S$ (617,7): MC (ESI⁺) 616,52 (M⁺-H).

Сполука 41 (приклад 29)

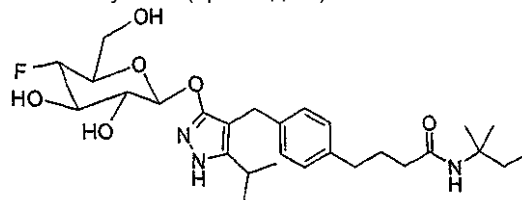


41 (приклад 29)

Синтез сполуки 41 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з n-бутиламіном, а з морфоліном, одержують сполуку 41 у вигляді світло-жовтого воску.

$C_{27}H_{38}FN_3O_7$ (535,6): MC (ESI⁺) 536,48 (M+H⁺).

Сполука 42 (приклад 30)

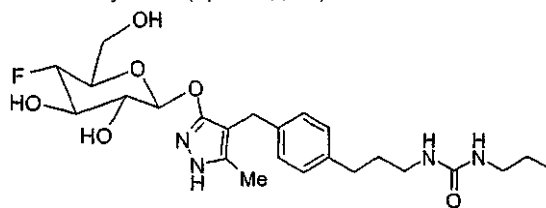


42 (приклад 30)

Синтез сполуки 42 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 13 (приклад 2). Виходячи з глікозиду 10, який, однак, приводять у взаємодію не з n-бутиламіном, а з трет-аміламіном, одержують сполуку 42 у вигляді світло-жовтого воску.

$C_{28}H_{42}FN_3O_6$ (535,7): MC (ESI⁺) 536,54 (M+H⁺).

Сполука 43 (приклад 31)



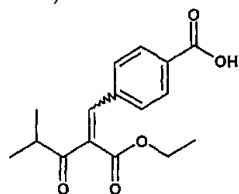
43 (приклад 31)

41,3мг 1-аліл-3-пропілсечовини розчиняють у 5,00мл ТГФ, змішують з 1,21мл розчину 9-BBN у

толуолі (0,5M) і перемішують 4 години при 20°C. Потім додають розчин 180мг глікозиду 17 у 10,0мл толуолу, 7,4мг три-о-толілфосфіну, 102,7мг фосфату калію і 2,7мг Pd(OAc)₂. Реакційну суміш нагрівають 3 години при 100°C. Осад відфільтровують і органічну фазу промивають 10мл води і сушать над сульфатом магнію. Розчинник видаляють на ротаційному випарнику і сирий продукт очищають шляхом хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан). Одержують 59мг безбарвної твердої речовини, яка аналогічна одержанню сполуки 13 (приклад 2), приводять у взаємодію з метилатом натрію. Одержують сполуку 43 у вигляді безбарвного воску.

C₂₄H₃₅FN₄O₆ (494,6) MC (ESI⁺) 494,12 (M⁺).

4-(2-етоксикарбоніл-4-метил-3-оксопент-1-еніл)бензойна кислота (суміш ізомерів E/Z) (44)

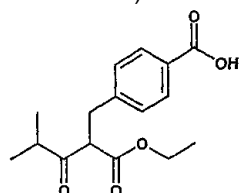


44

29,0г етилізобутирилацетату і 33,0г 4-карбоксибензальдегіду нагрівають 6 годин на водовіддільнику. Реакційний розчин концентрують, вводять в етилацетат і екстрагують 20%-ним розчином хлориду амонію і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, концентрують і відразу перетворюють у 45. Одержують 50,0г масла.

C₁₆H₁₈O₅ (290,3): MC (ESI⁺): 291,1 (M+H)⁺, t_R=1,42 хвилини (градієнт 2).

4-(2-етоксикарбоніл-4-метил-3-оксопентил)бензойна кислота (45)

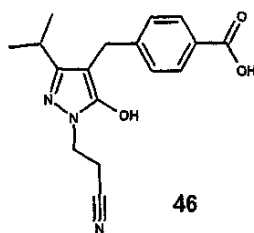


45

50г 4-(2-етоксикарбоніл-4-метил-3-оксопент-1-еніл)бензойної кислоти розчиняють у 300мл ТГФ, змішують з 1,00г паладію на вугіллі (10%) і гідрують 24 години в автоклаві при тиску водню 4 бар. Осад розбавляють дихлорметаном, фільтрують у вакуумі через целіт, залишок промивають дихлорметаном і концентрують у вакуумі. Залишок очищають шляхом хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гептан =3/1). Одержують 45г сполуки 45 у вигляді масла.

C₁₆H₂₀O₅ (292,3) MC (ESI⁺): 293,1 (M+H)⁺, t_R=1,37 хвилини (градієнт 2).

4-[1-(2-ціаноетил)-5-гідроксі-3-ізопропіл-1Н-піразол-4-ілметил]бензойна кислота (46)

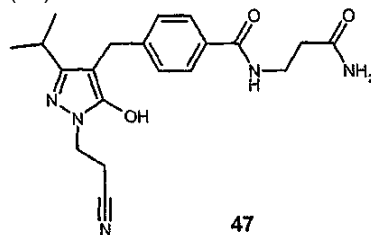


46

15г сполуки 45 розчиняють у 100мл льодяної оцтової кислоти. Додають 7,4мл 2-ціаноетилгідрозину і розчин нагрівають протягом 2 годин при 100°C. Осад подають на льодяну воду і декілька разів екстрагують етилацетатом. Органічну фазу екстрагують 20%-ним розчином хлориду амонію і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. З фази етилацетату кристалізують 2,40г бажаної сполуки 46. Маточний розчин згущують і хроматографують на силікагелі (дихлорметан/метанол/льодяна оцтова кислота =100/10/1) Одержують ще 1,10г сполуки 46, а також 7,0г повторно виділеної вихідної сполуки 45.

C₁₇H₁₉N₃O₃ (313,4): MC (ESI⁺): 314,2 (M+H)⁺, t_R=0,97 хвилини (градієнт 2).

N-(2-карбамоїлетил)-4-[1-(2-ціанетил)-5-гідроксі-3-ізопропіл-1Н-піразол-4-ілметил]бензамід (47)

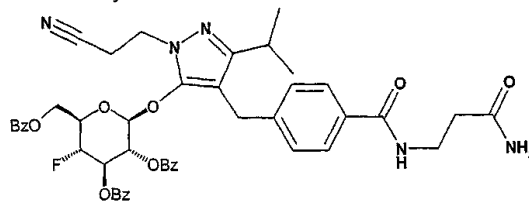


47

Вводять 500мг сполуки 46 і 145мг β-аланінамідгідрохлориду у 10мл дихлорметану і змішують з 0,8мл N,N-діізопропілетиламіну, 215мг 1-гідроксибензотриазолу і 306мг гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламіно-пропіл)карбодііміду. Розчин перемішують протягом 12 годин. Розчин концентрують і сирий продукт очищають шляхом хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол/льодяна оцтова кислота 100/0/5→100/10/5). Одержують 440мг бажаної сполуки 47.

C₂₀H₂₅N₅O₃ (383,5): MC (ESI⁺): 384,2 (M+H)⁺, t_R=3,58 хвилини (градієнт 3).

Сполука 48



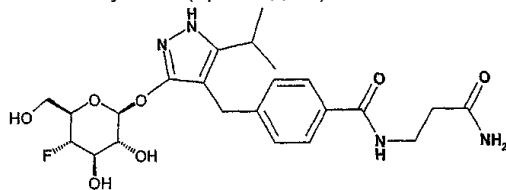
48

300мг сполуки 47, 436мг сполуки 4 і 324мг карбонату калію суспендують у 25мл ацетонітрилу і 2,5мл води і перемішують протягом 72 годин. Реакційну суміш фільтрують, залишок промивають дихлорметаном і з'єднані органічні фази екстрагують водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і

залишок хроматографують на силікагелі (дихлор-метан/метанол =100/5). Одержують 207мг глікозиду 48 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{47}H_{46}FN_5O_{10}$ (859,9): MC (ESI⁺): 860,3 (M+H)⁺, t_R=1,70 хвилини (градієнт 2).

Сполука 49 (приклад 32)

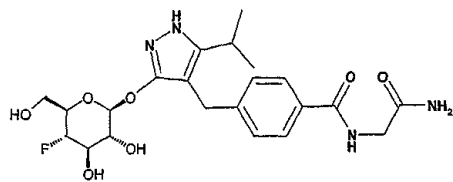


49 (приклад 32)

200мг сполуки 48 розчиняють у 15мл ТГФ і в атмосфері аргону охолоджують до -78°C. Через перегородку повільно додають 0,81мл розчину літій-біс(триметилсиліл)аміду (1М у гексані). Через 30 хвилин на холоді додають 2мл 20%-ного розчину хлориду амонію і розчин нагрівають до кімнатної температури. Додають 2мл насиченого розчину хлориду натрію, органічну фазу відділяють і водну фазу двічі екстрагують етилацетатом. З'єднані органічні фази концентрують і залишок вводять у суміш триетиламін/метанол/вода (14мл, 1/3/3). Розчин перемішують 24 години, потім концентрують до сухого стану і потім очищають шляхом хроматографії на силікагелі. Одержують 50мг сполуки 49 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{23}H_{31}FN_4O_7$ (494,5): MC (ESI⁺): 493,2 (M-H), t_R=3,58 хвилини (градієнт 3); t_R=0,97 хвилини (градієнт 1).

Сполука 50 (приклад 33)

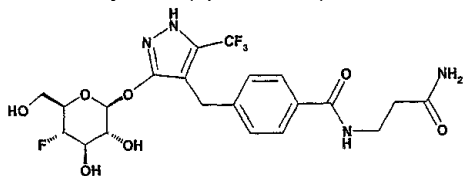


50 (приклад 33)

Синтез сполуки 50 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 49 (приклад 32). Однак використовують не β-аланінамід, а гідрохлорид гліцинаміду. Одержують сполуку 50 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{22}H_{29}FN_4O_7$ (480,5): MC (ESI⁺) 481,19 (M+H)⁺.

Сполука 51 (приклад 34)



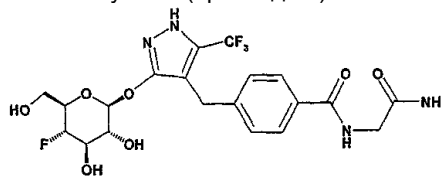
51 (приклад 34)

Синтез сполуки 51 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 49 (приклад 32).

клад 32). Однак виходять не з етилізобутилацетату, а з 4,4,4-трифторацетоацетату. Одержують сполуку 51 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{21}H_{24}F_4N_4O_7$ (520,4): MC (ESI⁺) 521,16 (M+H)⁺.

Сполука 52 (приклад 35)

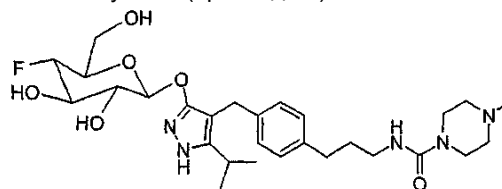


52 (приклад 35)

Синтез сполуки 52 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 50 (приклад 33). Однак виходять не з етилізобутилацетату, а з 4,4,4-трифторацетоацетату. Одержують сполуку 52 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{20}H_{22}F_4N_4O_7$ (506,4): MC (ESI⁺) 507,16 (M+H)⁺.

Сполука 53 (приклад 36)

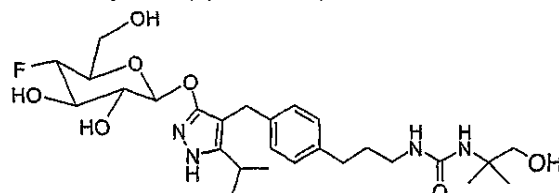


53 (приклад 36)

Синтез сполуки 53 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 43 (приклад 31). Однак виходять не з 1-аліл-3-пропілсечовини, а з 1-(N-метилпіперазин)-3-алілсечовини, і замість глікозиду 17 використовують глікозид 7. Одержують сполуку 53 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{28}H_{42}FN_5O_6$ (563,7).

Сполука 54 (приклад 37)



54 (приклад 37)

Синтез сполуки 54 проводять аналогічно до процедури синтезу, описаної для сполуки 43 (приклад 31). Однак виходять не з 1-аліл-3-пропілсечовини, а з 1-(N-метилпіперазин)-3-алілсечовини, і замість глікозиду 17 використовують глікозид 7. Одержують сполуку 54 у вигляді безбарвної твердої речовини.

$C_{27}H_{41}FN_4O_7$ (552,7).