



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109415

(13) C2

(51) МПК

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 407/10 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

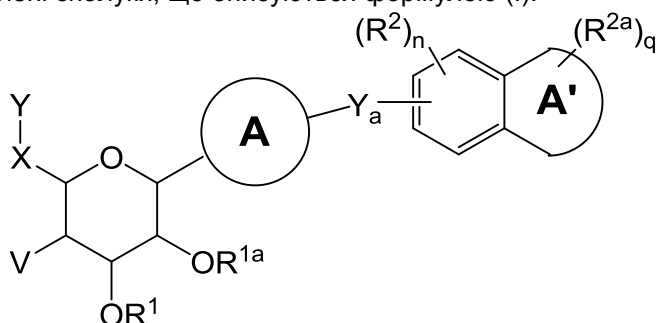
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 04674	(72) Винахідник(и):	Беберніц Грегори Раймонд (US), Бок Марк Г. (US), Редді Думбала Срінівас (IN), Хаджарі Атул Кашінат (IN), Віавахарі Вінод (IN), Босалі Сандіп Баусахеб (IN), Курадзі Суреш Екнат (IN), Салункі Відеш (IN), Шаік Надім С. (IN), Бунія Дебнат (IN), Паллі П. Венката (IN), Фенг Лілі (CN/US), Ліанг Джесіка (CN/US)
(22) Дата подання заявки:	19.10.2010	(73) Власник(и):	НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.08.2015	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2173/DEL/2009, 2689/DEL/2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	JP 2001/288178 A; 16.10.2001 EP 1 609 785 A1; 28.12.2005 EP 1 803 721 A1; 04.07.2007 WO 01/27128 A1; 19.04.2001
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.10.2009, 23.12.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2012, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.08.2015, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/065747, 19.10.2010		

(54) ГЛІКОЗИДНІ ПОХІДНІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

В заявці представлені сполуки, що описуються формулою (I):

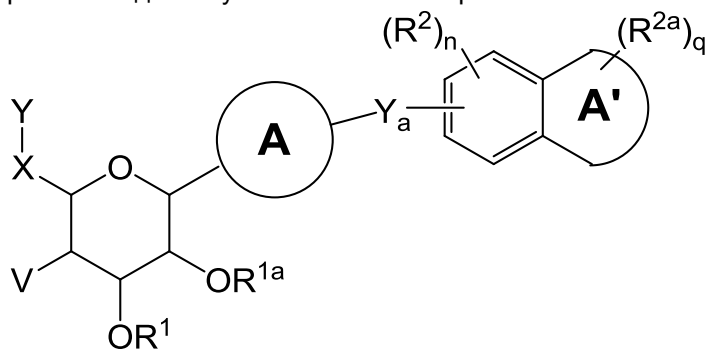


(I)

UA 109415 C2

де змінні є такими, як визначено в описі, які застосовують для лікування захворювань та патологічних станів, опосередкованих натрійзалежним співпереносником D-глюкози (SGLT), наприклад діабету.

В заявці також описані способи лікування таких захворювань та патологічних станів, а також композиції та т. п., призначені для лікування таких захворювань.



Рівень техніки

Цукровий діабет є метаболічним порушенням, що характеризується рецидивуючою або стійкою гіперглікемією (підвищений вміст глюкози в крові) та іншими ознаками, та це відрізняє його від окремого захворювання або патологічного стану. Порушення вмісту глюкози можуть

привести до важких тривалих ускладнень, які включають серцево-судинне захворювання, хронічну ниркову недостатність, ураження сітківки, ураження нерву (декількох типів), ураження капілярів та ожиріння.

Діабет типу 1, також відомий, як інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД), характеризується втратою продукуючих інсулін β -клітин острівків Лангерганса підшлункової залози, що приводить до недостатності інсуліну. Діабет типу 2, раніше відомий, як діабет, що виникає у дорослих, діабет, що виникає у зрілому віці, або інсуліннезалежний цукровий діабет (ІННЦД), виникає в результаті комбінації підвищеного вироблення глюкози печінкою, дефектної секреції інсуліну та резистентності до інсуліну або зниженої чутливості до інсуліну (дефектна чутливість тканин до інсуліну).

Хронічна гіперглікемія також може привести до виникнення або прогресування токсичності глюкози, що характеризується зниженням вироблення інсуліну β -клітинами, чутливості до інсуліну; в результаті цього самовільно загострюється цукровий діабет [Diabetes Care, 1990, 13, 610].

Хронічний підвищений вміст глюкози в крові також приводить до ураження кровоносних судин. Проблеми, що виникають в результаті діабету, підрозділяють на групи "мікросудинне захворювання" (внаслідок ураження невеликих кровоносних судин) та "макросудинне захворювання" (внаслідок ураження артерій). Приклади мікросудинного захворювання включають діабетичну ретинопатію, невропатію та нефропатію, тоді як приклади макросудинного захворювання включають захворювання коронарної артерії, удар, захворювання периферичних судин та діабетичний некроз м'язів.

Діабетична ретинопатія, що характеризується збільшенням кількості ослаблених кровоносних судин в сітківці, а також набряком жовтої плями (набрякання жовтої плями), може привести до сильної втрати зору або сліпоти. Ураження сітківки (внаслідок мікроангіопатії) є найбільш розповсюдженою причиною сліпоти у людей непомірного віку в США. Діабетична ретинопатія характеризується порушеною функцією нервів в нижніх кінцівках. В сполученні з ураженими кровоносними судинами діабетична ретинопатія може привести до діабетичної стопи. Можуть існувати інші форми діабетичної ретинопатії, такі як моновневропатія або автономна невропатія. Діабетична ретинопатія характеризується ураженням нирок, що може привести до хронічної ниркової недостатності та в кінцевому рахунку до необхідності проведення діалізу. Цукровий діабет є найбільш розповсюдженою причиною ниркової недостатності дорослих у всьому світі. Відомо, що дієта з високим вмістом глюкози (тобто дієта, яка складається з їжі, що приводить до підвищеного вмісту цукру в плазмі після прийому їжі) є одним з факторів, що сприяють розвитку ожиріння.

Діабет типу 2 характеризується резистентністю до інсуліну та/або порушеною секрецією інсуліну внаслідок підвищеного вмісту глюкози. Дія лікарських засобів, призначених для лікування діабету типу 2, направлена на підвищення чутливості до інсуліну (такі як ТАД (тіазолідиндіони)), вироблення глюкози в печінці (такі як бігуаніди), пряму зміну вмісту інсуліну (такі як інсулін, аналоги інсуліну та засоби, що посилюють секрецію інсуліну), посилення дії гормону інкретину (такі як екзенатид та ситагліптин) або пригнічення всмоктування глюкози з їжі (такі як інгібітори альфа-глюкозидази) [Nature 2001, 414, 821-827].

Глюкоза не здатна дифундувати через клітинну мембрану та потребує транспортних білків. Перенос глюкози в епітеліальні клітини опосередковуються вторинною активною системою співпереносу, натрійзалежним співпереносником D-глюкози (SGLT), який стимулюється градієнтом натрію, викликаним Na^+/K^+ -АТФазою (аденозинтрифосфатаза). Глюкоза, накопичена в епітеліальних клітинах, переноситься кров'ю через мембрану за допомогою дифузії, полегшеної переносниками GLUT [Kidney International 2007, 72, S27-S35].

SGLT відноситься до сімейства натрійзалежних співпереносників глюкози SLCA5. Встановлено, що дві різні ізоформи SGLT, SGLT1 та SGLT2, опосередковують реабсорбцію глюкози в ниркових канальцях у людей [Curr. Opinon in Investigational Drugs (2007): 8(4), 285-292 та цитована в ній література]. Обидві ізоформи відрізняються різною спорідненістю до субстрату. Незважаючи на те, що обидві ізоформи мають приблизно 59 % гомологію амінокислотних послідовностей, вони є функціонально різними. SGLT1 переносить глюкозу, а також галактозу та експресується в нирках та кишечнику, в той час як SGLT2 виявляється тільки в сегментах S1 та S2 проксимального відділу ниркових канальців. Внаслідок цього, глюкоза, що профільтрувалася в ниркових клубочках, реабсорбується в епітеліальних клітинах

проксимального відділу ниркових каналців за допомогою SGLT2, маючою низьку спорідненість/велику ємкість системою, що знаходиться на поверхні епітеліальних клітин, що вистилають сегменти S1 та S2 каналців. Помітно менша кількість глюкози відновлюється за допомогою SGLT1, маючою високу спорідненість/невелику ємкість системою, на більш віддаленому сегменті проксимального відділу ниркових каналців. У здорової людини більше 99 % глюкози в плазмі, що профільтрувалася в ниркових клубочках, реабсорбується, в результаті чого менше 1 % загальної кількості профільтрованої глюкози виділяється в сечу. Встановлено, що абсорбція 90 % від повної кількості глюкози, що абсорбується нирками, опосередковується за допомогою SGLT2; решта 10 %, можливо, опосередковуються за допомогою SGLT1 [J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371].

SGLT2 клонували як можливий натрійзалежний співпереносник глюкози та за наявними даними його розподілення в тканинах, субстратна специфічність та спорідненість дуже подібні до відповідних характеристик натрійзалежного співпереносника глюкози, що має низьку спорідненість, в проксимальному відділі ниркових каналців. Лікарський засіб, що має такий механізм впливу, як інгібування SGLT2 стане новим засобом на доданок до існуючих класів лікарських засобів, призначених для лікування діабету та зв'язаних з ним захворювань у пацієнтів, що потребують регулювання вмісту глюкози в крові при збереженні секреції інсуліну. Крім того, інгібітори SGLT2, які сприяють зниженню надлишку глюкози (і тим самим надлишку калорій), можуть надавати додаткові можливості для лікування ожиріння.

В дійсності, відкриті невеликі молекули-інгібітори SGLT2 та можливі протидіабетичні впливи таких молекул описані в літературі [T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800, Dapagliflozin (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729)].

Різні О-арил- та О-гетероарилглікозиди як інгібітори SGLT-2 описані в патентних публікаціях, таких як: WO 01/74834, WO 03/020737, US 04/0018998, WO 01/68660, WO 01/16147, WO 04/099230, WO 05/011592, US 06/0293252 та WO 05/021566.

Різні глюкопіранозилзаміщені ароматичні та гетероароматичні сполуки як інгібітори SGLT-2 описані в патентних публікаціях, таких як: WO 01/27128, WO 04/080990, US 06/0025349, WO 05/085265, WO 05/085237, WO 06/054629 та WO 06/011502.

SGLT1 виявляється головним чином в кишечнику та грає важливу роль в абсорбції D-глюкози та D-галактози. Тому інгібітори SGLT1 перспективні для впливу в нирках, а також в кишечнику для зменшення споживання калорій та гіперглікемії.

В WO2004/018491 розкриті похідні піразолу, які є інгібіторами SGLT1.

Описані глюкопіранозилзаміщені ароматичні та гетероароматичні сполуки, в яких, в більшості випадків, фрагмент цукру модифікований в положеннях C4, C5 або C6 піранози (US 06/0009400, US 06/0019948, US 06/0035841, US 06/0074031, US 08/0027014 та WO 08/016132).

Опис креслень

На фіг. 1 приведена термограма, отримана за допомогою диференційної скануючої калориметрії, спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, отриманого за методикою 1.

На фіг. 2 приведена порошкова рентгенограма спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, отриманого за методикою 1.

На фіг. 3 приведена термограма, отримана за допомогою диференційної скануючої калориметрії, спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 2:1, отриманого за методикою 3.

На фіг. 4 приведена порошкова рентгенограма спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 2:1, отриманого за методикою 3.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполук, які застосовні для лікування захворювань та патологічних станів, опосередкованих натрійзалежним співпереносником D-глюкози (SGLT), наприклад, діабету. Даний винахід також відноситься до способів лікування таких захворювань та патологічних станів та сполук, композицій та т. п., що застосовуються для лікування.

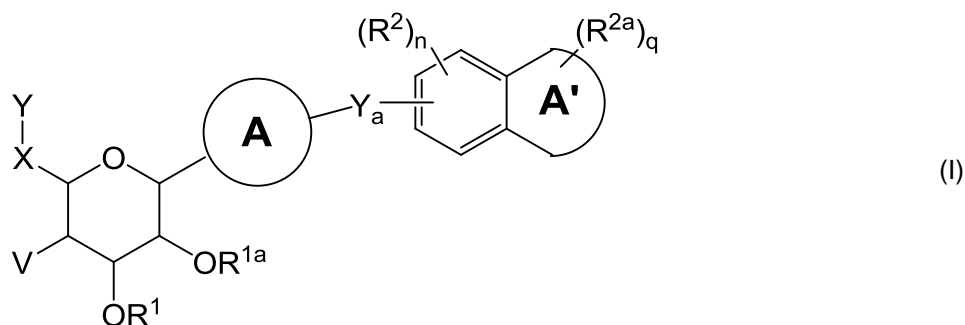
Даний винахід відноситься до нових глікозидних похідних, їх поліморфних форм, стереоізомерів, проліків, сольватів, фармацевтично прийнятних солей та композицій, що містять їх. Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук, запропонованих в даному винаході.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, мають інгібуючу активність по відношенню до

натрійзалежного співпереносника D-глюкози (SGLT) та є особливо корисними для профілактики, ведення, лікування, регулювання прогресування або допоміжного лікування захворювань та/або патологічних станів, при яких сприятливе інгібування SGLT, таких як діабет (включаючи тип I та тип II), ожиріння, дисліпідемія, резистентність до інсуліну та інші метаболічні синдроми та/або ускладнення, пов'язані з діабетом, включаючи ретинопатію, нефропатію, невропатію, ішемічну хворобу серця, артеріосклероз, порушення функції β -клітин, та як терапевтичні та/або профілактичні засоби, призначені для лікування ожиріння.

Згідно винаходу виявлені сполуки формули (I), які застосовні для інгібування SGLT.

У відповідності з цим першим об'єктом даного винаходу є сполука, що описується формулою (I):



у якій:

кільце A являє собою C6-C10-арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C2-C6-алкеніл, C2-C6-алкініл, C1-C6-алкоксигрупу, галоген-C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, галоген-C1-C6-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, -CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де алкільні, алкенільні, алкінільні, циклоалкільні, арильні, гетероциклільні та гетероарильні групи необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, -S(O)pR3, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5 та C1-C6-алкоксигрупу;

кільце A' являє собою 5-, 6- або 7-членний гетероцикл за умови, що кільце A' не являє собою 1,3-діоксол;

Ya позначає зв'язок або (C1-C6)алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл, C1-C4-алкоксигрупу, галоген-C1-C4-алкіл;

V позначає водень, галоген або -OR1b;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R1, R1a, R1b та R1c незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

R2 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, -CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де, якщо будь-який фрагмент R2 являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл або гетероарил, тоді в кожному випадку він необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксигрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -

OS(O)2R3, CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де, якщо будь-який фрагмент R2a являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл або

гетероарил, тоді в кожному випадку він необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, -S(O)pR3, -C(O)OR3, C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5 та C1-C6-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C3-C7-циклоалкіл, C6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати

спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який

необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи,

що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; та

R3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил та C2-C10-гетероцикліл;

p дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає [C(R6)(R7)]t;

Y позначає H, галоген, C1-C4- алкіл, OR1c або NR4R5;

t дорівнює 1, 2 або 3;

R6 та R7 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, OR1e та NR4R5;

або, якщо t дорівнює 1, тоді R6 та R7 разом можуть утворювати оксогрупу,

або, якщо R6 та R7 знаходяться біля одного атому вуглецю, тоді разом вони можуть утворювати C3-C7-циклоалкіл або 3- – 7-членний гетероцикл;

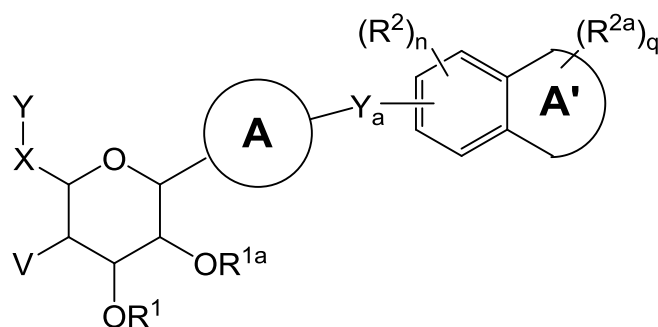
R1e в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C2-C10-гетероцикліл та C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл; або

R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C4-алкілів; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-a):



(I-a)

у якій:

кільце A являє собою C6-C10-арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, C1-C6-алкіл, C2-C6-алкеніл, C2-C6-алкініл, C1-C6-алкоксигрупу, галоген-C1-C6-алкоксигрупу, 5-членний гетероарил та 6-членний гетероарил;

кільце A' являє собою 5- або 6-членний гетероцикл за умови, що кільце A' не являє собою 1,3-діоксол;

Ya позначає зв'язок або (C1-C6)алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C1-C4-алкіл, галоген-C1-C4-алкіл;

V позначає водень, галоген або -OR1b;

5 n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R1, R1a, R1b та R1c незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

10 R2 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, -CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R2 в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

20 R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

30 два R2a, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C3-C7-циклоалкіл, C6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

35 два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; та

R3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил та C2-C10-гетероцикліл;

40 p дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає [C(R6)(R7)]t;

Y позначає H, галоген, C1-C4- алкіл, OR1c або NR4R5;

t дорівнює 1, 2 або 3;

45 R6 та R7 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, OR1e та NR4R5;

або, якщо t дорівнює 1, тоді R6 та R7 разом можуть утворювати оксогрупу,

або, якщо R6 та R7 знаходяться біля одного атому вуглецю, тоді разом вони можуть утворювати C3-C7-циклоалкіл або 3- – 7-членний гетероцикл;

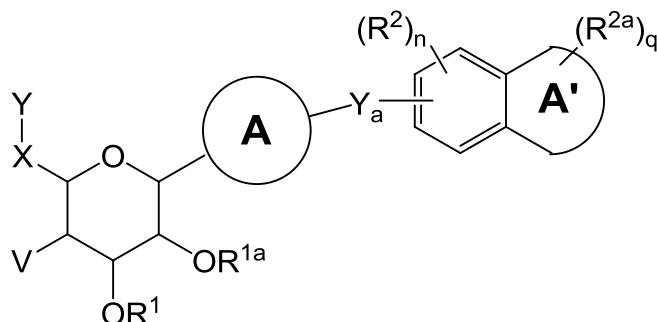
50 R1e в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C2-C10-гетероцикліл та C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл; або

55 R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C4-алкілів; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

60 i): Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I- i):



(I-i)

у якій:

кільце А являє собою С6-С10-арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С3-алкіл, С1-С3-алкоксигрупу, галоген-С1-С3-алкоксигрупу та 5-членний гетероарил;

кільце А' являє собою 5- або 6-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом О або N, за умови, що кільце А' не являє собою 1,3-діоксол;

Y_a позначає зв'язок або С1-С3-алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, С1-С4-алкіл, та галоген-С1-С4-алкіл;

V позначає водень, галоген або -OR^{1b};

n дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R¹, R^{1a}, R^{1b} та R^{1c} незалежно вибрані з групи, що включає водень, С1-С6-алкіл, С6-С10-арил-С1-С4-алкіл, -C(O)C₆-C10-арил та -C(O)C₁-C6-алкіл;

R² в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, С1-С6-алкіл, С3-С7-циклоалкіл, С6-С10-арил, С6-С10-арил-С1-С4-алкіл, -C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, CH₂NR₄R₅, С1-С6-алкоксигрупу, С3-С7-циклоалкоксигрупу, -CH₂C(O)OR³, CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR³, С6-С10-арилоксигрупу, С2-С10-гетероцикліл, С1-С10-гетероарил, С1-С10-гетероарилоксигрупу та С1-С10-гетероциклооксигрупу; де R² в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С4-алкіл та С1-С4-алкоксигрупу;

R^{2a} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, С1-С6-алкіл, С3-С7-циклоалкіл-С1-С4-алкіл, С6-С10-арил-С1-С4-алкіл, -C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)NR₄R₅ та CH₂C(O)OR³; де R^{2a} в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С4-алкіл та С1-С4-алкоксигрупу; або

два R^{2a}, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований С3-С7-циклоалкіл, С6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С4-алкіл та С1-С4-алкоксигрупу; або

два R^{2a}, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований С3-С7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С4-алкіл та С1-С4-алкоксигрупу; та

R³ в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, С1-С6-алкіл, С3-С7-циклоалкіл, С3-С7-циклоалкіл-С1-С4-алкіл, С6-С10-арил, С1-С10-гетероарил та С2-С10-гетероцикліл;

X позначає [C(R₆)(R₇)]_t;

Y позначає H, галоген, С1-С4- алкіл, OR^{1c} або NR₄R₅;

t дорівнює 1, 2 або 3;

R₆ та R₇ в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, С1-С6-алкіл, OR^{1e} та NR₄R₅;

або, якщо t дорівнює 1, тоді R₆ та R₇ разом можуть утворювати оксогрупу,

або, якщо R₆ та R₇ знаходяться біля одного атому вуглецю, тоді разом вони можуть утворювати С3-С7-циклоалкіл або 3- – 7-членний гетероцикл;

R^{1e} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, С1-С6-алкіл, С6-

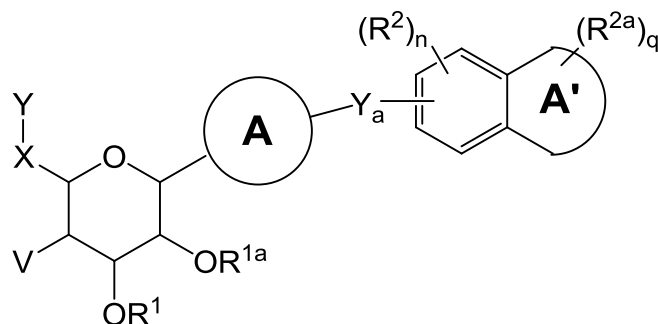
C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C2-C10-гетероцикліл та C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл; або

R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C4-алкілів; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-ia):



(I-ia)

у якій:

кільце A являє собою C6-C10-арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C2-C6-алкеніл, C2-C6-алкініл, C1-C6-алкоксигрупу, галоген-C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, галоген-C1-C6-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR₃, -S(O)2NR₄R₅, -OS(O)2R₃, -CH₂C(O)OR₃, -CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR₃, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де алкільні, алкенільні, алкінільні, циклоалкільні, арильні, гетероциклільні та гетероарильні групи необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, -S(O)pR₃, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅ та C1-C6-алкоксигрупу;

кільце A' являє собою 5- або 6-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом O або N, за умови, що кільце A' не являє собою 1,3-діоксол;

Y_a позначає зв'язок або C1-C3-алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C1-C4-алкіл, галоген-C1-C4-алкіл;

V позначає водень, галоген або -OR_{1b};

n дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p дорівнює 0, 1 або 2;

R₁, R_{1a}, R_{1b} та R_{1c} незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

R₂ в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -CH₂C(O)OR₃, -CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR₃, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R₂ в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

R_{2a} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR₃, -S(O)2NR₄R₅, -

OS(O)2R3, CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C3-C7-циклоалкіл, C6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; та

R3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил та C2-C10-гетероцикліл;

X позначає [C(R6)(R7)]t;

Y позначає H, галоген, C1-C4- алкіл, OR1c або NR4R5;

t дорівнює 1, 2 або 3;

R6 та R7 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, OR1e та NR4R5;

або, якщо t дорівнює 1, тоді R6 та R7 разом можуть утворювати оксигрупу,

або, якщо R6 та R7 знаходяться біля одного атому вуглецю, тоді разом вони можуть утворювати C3-C7-циклоалкіл або 3- – 7-членний гетероцикл;

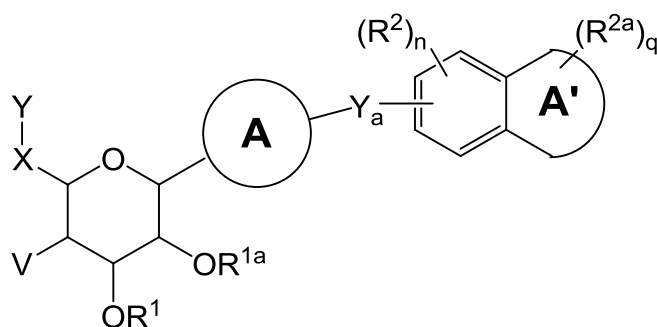
R1e в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)C6-C10-арил та -C(O)C1-C6-алкіл;

R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C2-C10-гетероцикліл та C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл; або

R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C4-алкілів; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-ii):



(I-ii)

у якій:

кільце A являє собою C6-C10-арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C3-алкіл, C1-C3-алкоксигрупу, галоген-C1-C3-алкоксигрупу та 5-членний гетероарил;

кільце A' являє собою 5- або 6-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом O або N, за умови, що кільце A' не являє собою 1,3-діоксол;

Ya позначає зв'язок або C1-C3-алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C1-C4-алкіл, галоген-C1-C4-алкіл;

V позначає OH;

n дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R1 та R1a всі позначають водень;

5 R2 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -CH2C(O)OR3, CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R2 в кожному випадку необов'язково може містити один або
10 більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5 та CH2C(O)OR3; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або
15 більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C3-C7-циклоалкіл, C6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил
20 необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який
25 необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; та

R3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил та C2-C10-гетероцикліл;

X позначає [C(R6)(R7)]t;

30 Y позначає H або OH;

t дорівнює 1;

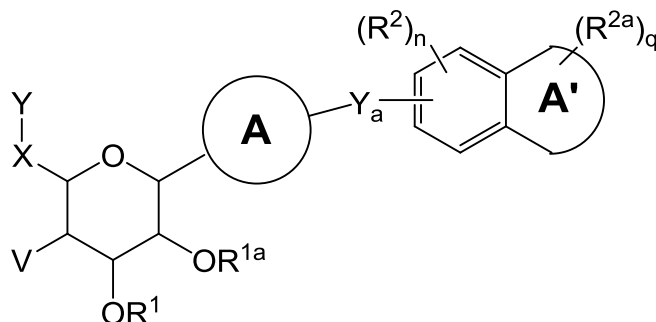
R6 та R7 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень та C1-C3-алкіл; або, якщо t дорівнює 1, тоді R6 та R7 разом можуть утворювати оксогрупу;

35 R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C2-C10-гетероцикліл та C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл; або

40 R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C4-алкілів; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-
45 iia):



(I-iiia)

у якій:

45 кільце A являє собою C6-C10-арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C2-C6-алкеніл, C2-C6-алкініл, C1-C6-алкоксигрупу, галоген-C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, галоген-C1-C6-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, -CH2C(O)OR3, -
50

CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR₃, C₆-C₁₀-арилоксигрупу, C₂-C₁₀-гетероцикліл, C₂-C₁₀-гетероцикліл-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₁₀-гетероарил-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₁₀-гетероарил, C₁-C₁₀-гетероарилоксигрупу та C₁-C₁₀-гетероциклооксигрупу; де алкільні, алкенільні, алкінільні, циклоалкільні, арильні, гетероциклільні та гетероарильні групи необов'язково можуть містити

один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, -S(O)pR₃, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅ та C₁-C₆-алкоксигрупу;

кільце А' являє собою 5- або 6-членний гетероцикл, що містить щонайменше один гетероатом О або N, за умови, що кільце А' не являє собою 1,3-діоксол;

Ya позначає зв'язок або C₁-C₃-алкілен, який необов'язково містить один або більшу

кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C₁-C₄-алкіл, галоген-C₁-C₄-алкіл;

V позначає OH;

n дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R₁ та R_{1a} всі позначають водень;

R₂ в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₆-C₁₀-арил, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₄-алкіл, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, CH₂NR₄R₅, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, -CH₂C(O)OR₃, CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR₃, C₆-C₁₀-арилоксигрупу, C₂-C₁₀-гетероцикліл, C₁-C₁₀-гетероарил, C₁-C₁₀-гетероарилоксигрупу та C₁-C₁₀-гетероциклооксигрупу; де R₂ в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкоксигрупу;

R_{2a} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, C₆-C₁₀-арил, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₄-алкіл, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR₃, -S(O)2NR₄R₅, -OS(O)2R₃, CH₂C(O)OR₃, -CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR₃, C₆-C₁₀-арилоксигрупу, C₂-C₁₀-гетероцикліл, C₂-C₁₀-гетероцикліл-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₁₀-гетероарил-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₁₀-гетероарил, C₁-C₁₀-гетероарилоксигрупу та C₁-C₁₀-гетероциклооксигрупу; де R_{2a} в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкоксигрупу; або

два R_{2a}, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C₃-C₇-циклоалкіл, C₆-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкоксигрупу; або

два R_{2a}, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C₃-C₇-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкоксигрупу; та

R₃ в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, C₆-C₁₀-арил, C₁-C₁₀-гетероарил та C₂-C₁₀-гетероцикліл;

p дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає [C(R₆)(R₇)]_t;

Y позначає H або OH;

t дорівнює 1;

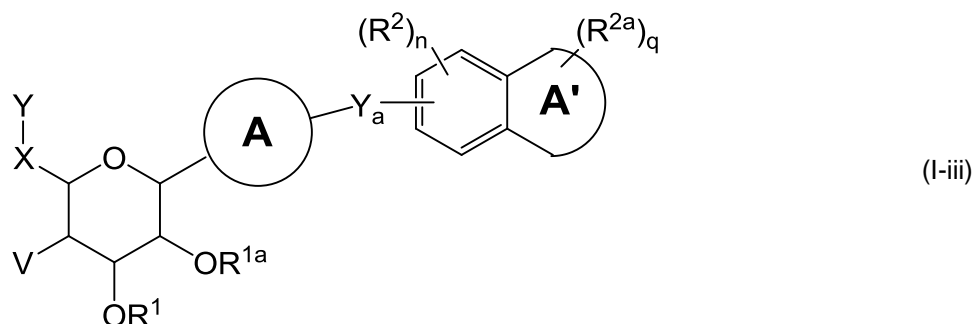
R₆ та R₇ в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень та C₁-C₃-алкіл; або, якщо t дорівнює 1, тоді R₆ та R₇ разом можуть утворювати оксогрупу;

R₄ та R₅ в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₄-алкіл, C₆-C₁₀-арил, C₁-C₁₀-гетероарил, C₁-C₁₀-гетероарил-C₁-C₄-алкіл, C₂-C₁₀-гетероцикліл та C₂-C₁₀-гетероцикліл-C₁-C₄-алкіл; або

R₄ та R₅ разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C₁-C₄-алкілів; або

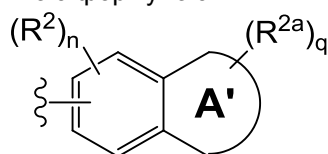
її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-iii):

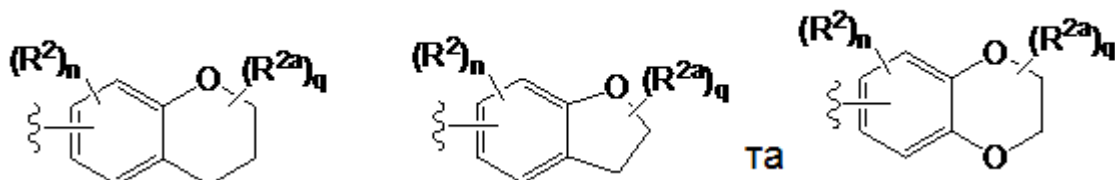
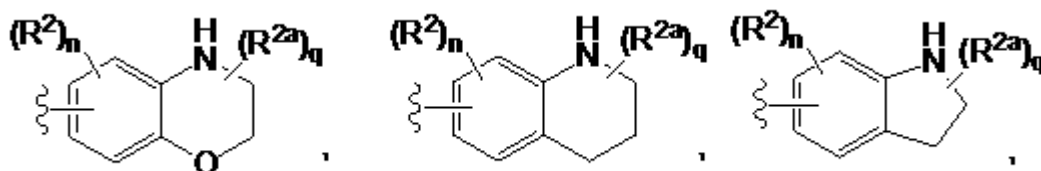


у якій:

- 5 кільце А являє собою фенільне кільце, яке необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає хлор, фтор, гідроксигрупу, метил, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу та N-піразоліл; структура, що описується наступною формулою:



вибрана з групи, що включає:



10 де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R2a;

Ya позначає CH2;

V позначає OH;

15 n дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

R1 та R1a всі позначають водень;

20 R2 позначає галоген; де R2 в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає гідроксигрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

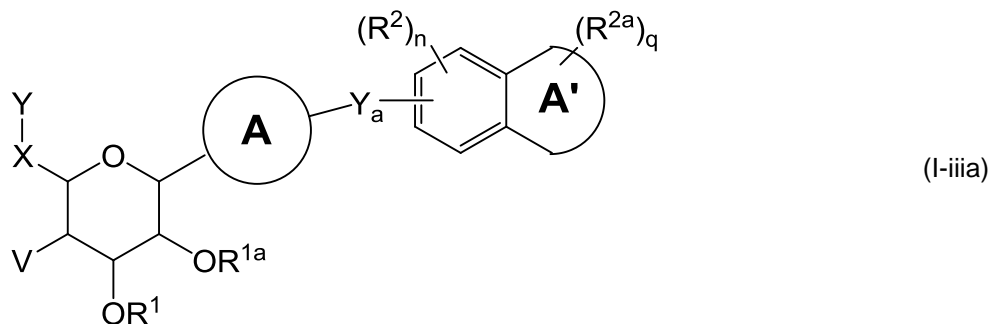
25 два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

X позначає CH2;

30 Y позначає OH; або

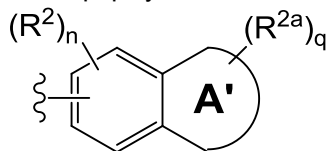
її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполука формули (I-iii a):



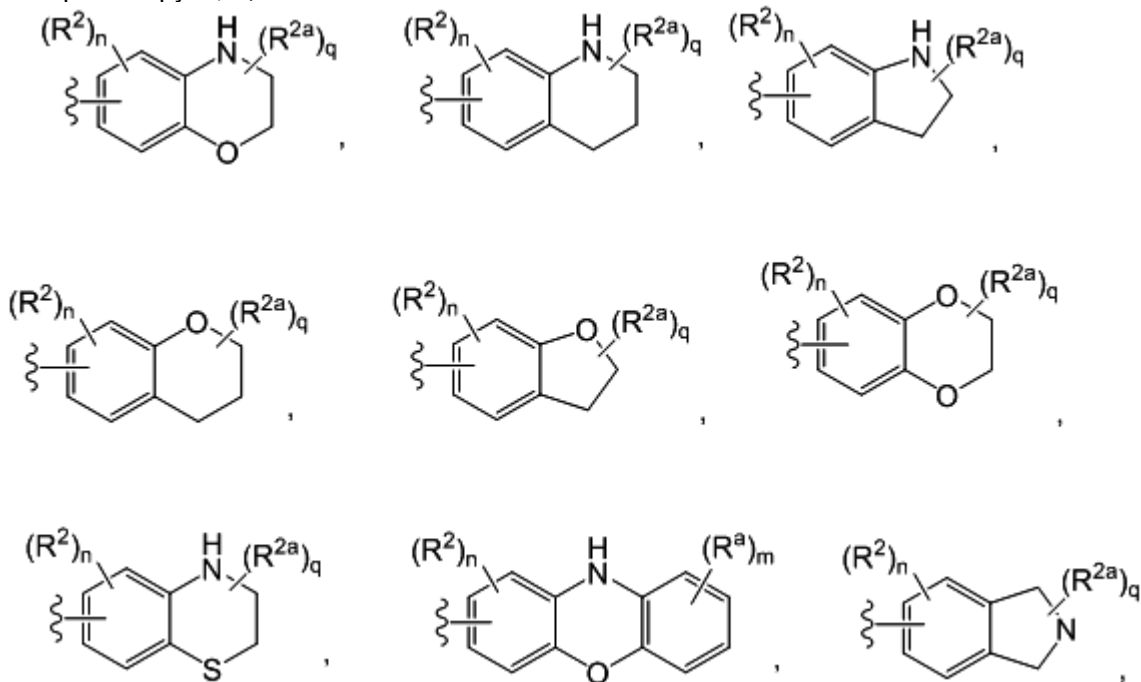
у якій:

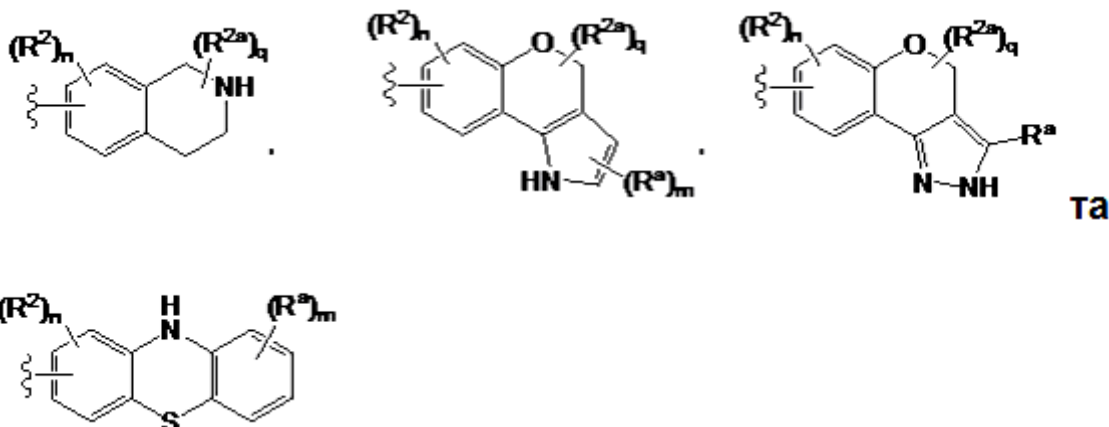
- 5 кільце A являє собою фенільне кільце, яке необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає хлор, фтор, гідроксигрупу, ціаногрупу, метил, етил, ізопропіл, етиніл, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу, аміногрупу, диметиламіногрупу, метилсульфаніл, метилсульфоніл, карбамоїл, циклопропіл, циклобутил, феніл, толіл, феноксигрупу, оксазолілоксигрупу та N-піразоліл; структура, що описується наступною формулою:



10

вибрана з групи, що включає:





де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R2a; Ra в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, -S(O)pR3, C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5 та C1-C6-алкоксигрупу; та m дорівнює 0 є цілим числом, рівним 1-4;

Ya позначає CH2;

V позначає OH;

n дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

R1 та R1a всі позначають водень;

R2 позначає галоген; де R2 в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, -S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу;

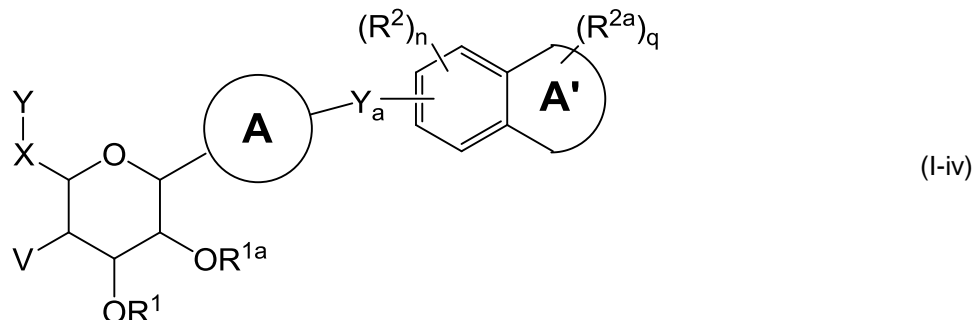
p дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає CH2;

Y позначає OH; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

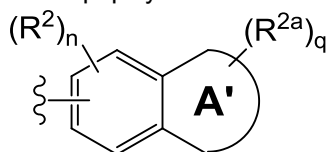
Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-iv):



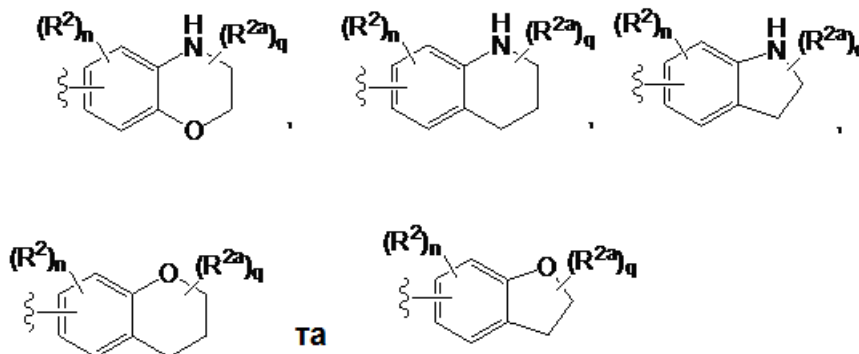
у якій:

кільце A являє собою фенільне кільце, яке необов'язково містить один замісник, незалежно вибраний з групи, що включає хлор, фтор, метил та метоксигрупу; де Ya знаходиться в мета-

положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця та один замісник знаходиться в пара-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця; структура, що описується наступною формулою:



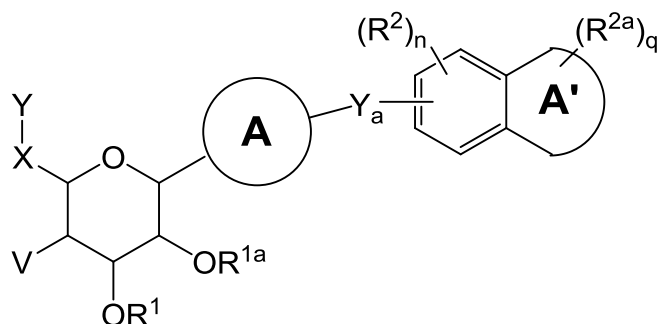
5 вибрана з групи, що включає:



де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R2a;

10 Ya позначає CH₂;
V позначає OH;
n дорівнює 0 або 1;
q дорівнює 0 або 1;
15 R1 та R1a всі позначають водень;
R2 позначає галоген;
R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає незаміщену гідроксигрупу та незаміщений C1-C2-алкіл; та
X позначає CH₂;
Y позначає OH; або
20 її фармацевтично прийнятна сіль.

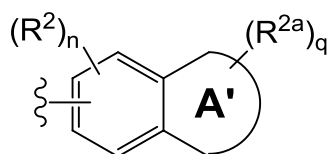
Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (I-iva):



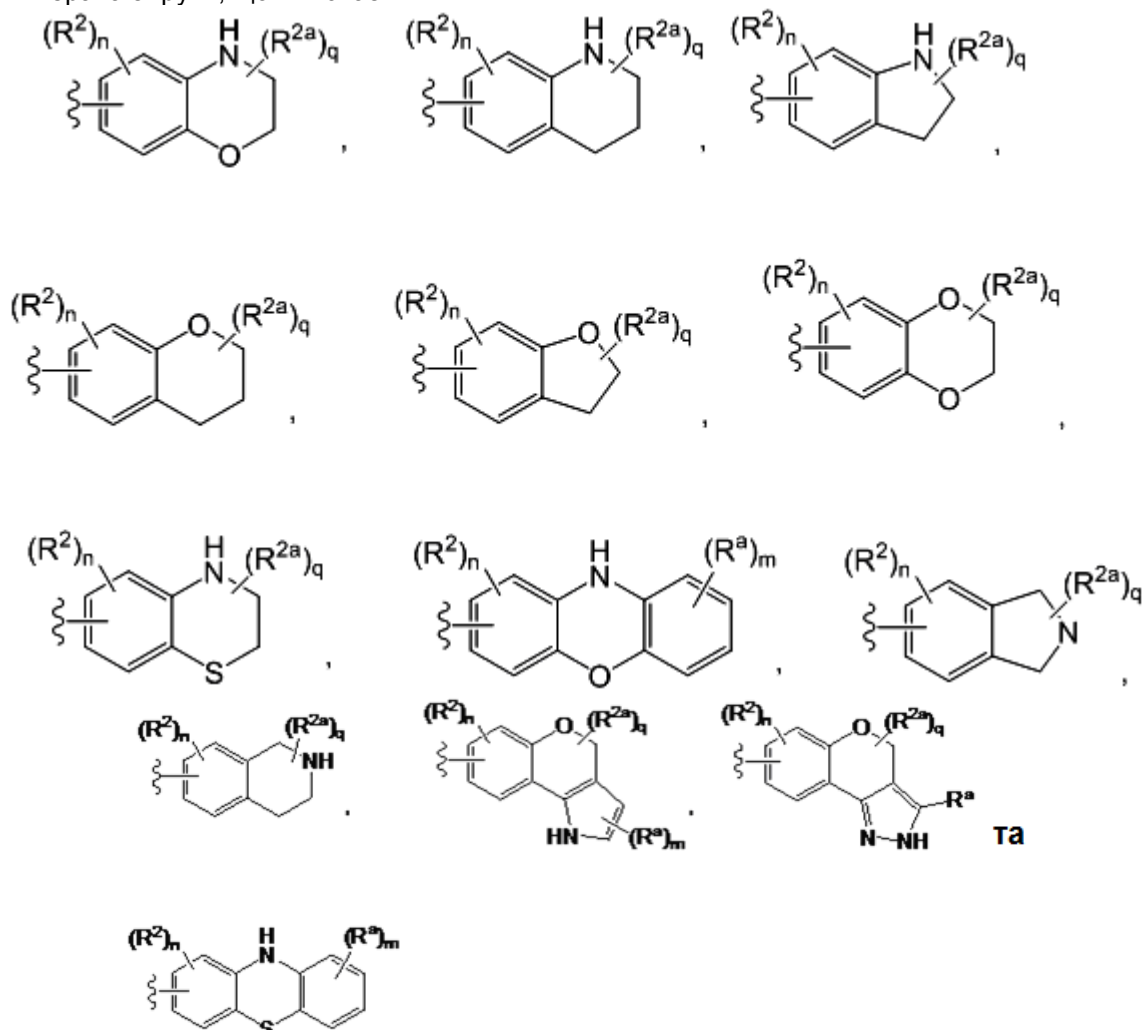
(I-iva)

у якій:

25 кільце A являє собою фенільне кільце, яке необов'язково містить один замісник, незалежно вибраний з групи, що включає хлор, фтор, гідроксигрупу, ціаногрупу, метил, етил, ізопропіл, етиніл, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу, аміногрупу, диметиламіногрупу, метилсульфаніл, метилсульфоніл, карбамоїл, циклопропіл, циклобутил, феніл, толіл, феноксигрупу, оксазолілоксигрупу та N-піразоліл; де Ya знаходиться в мета-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця та один замісник знаходиться в пара-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця;
30 структура, що описується наступною формулою:



вибрана з групи, що включає:



5 де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R_{2a} ; R_a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, $-S(O)pR_3$, $C(O)OR_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4R_5$, $-CH_2NR_4R_5$ та C1-C6-алкоксигрупу; та m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним 1-4;

р дорівнює 0, 1, або 2;

10 Y_a позначає CH_2 ;

V позначає OH ;

n дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

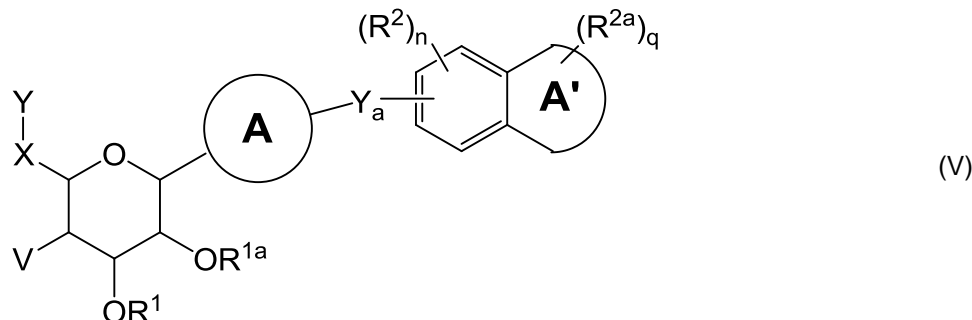
R_1 та R_{1a} всі позначають водень;

15 R_2 позначає галоген;

R_{2a} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, $-C(O)OR_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4R_5$, $-CH_2NR_4R_5$, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, $-S(O)pR_3$, $-S(O)_2NR_4R_5$, $-OS(O)_2R_3$, $CH_2C(O)OR_3$, $-CH_2C(O)NR_4R_5$, $-NR_3C(O)NR_4R_5$, $-NR_3C(O)OR_3$, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R_{2a} в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-

алкіл, $-S(O)_pR_3$, $-C(O)OR_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4R_5$, $CH_2NR_4R_5$ та C1-C6-алкоксигрупу;
 X позначає CH_2 ; та
 Y позначає OH; або
 її фармацевтично прийнятна сіль.

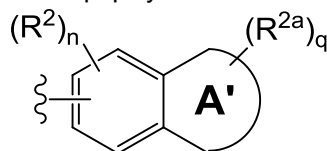
5 Іншим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою сполуку формули (V):



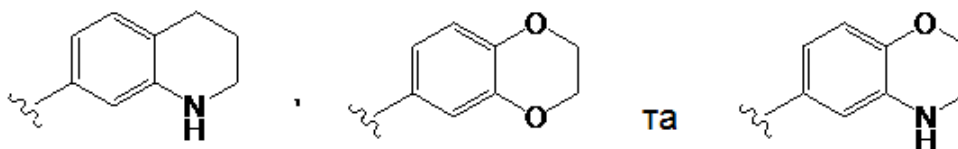
у якій:

10 кільце A являє собою феніл, який містить один замісник, вибраний з групи, що включає галоген, C1-C4-алкіл та C3-C7-циклоалкіл; де Ya знаходиться в мета-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця та один замісник знаходиться в пара-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця;

структура, що описується наступною формулою:



15 вибрана з групи, що включає:
та



Ya позначає CH_2 ;

n дорівнює 0;

q дорівнює 0;

V позначає $-OR_{1b}$;

X позначає CH_2 ;

Y позначає OR_{1c} ;

25 R1, R1a, R1b та R1c позначають водень;

її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіанти здійснення сполук формул (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iaa), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva) та (V)

Загальні положення

30 В даному винаході описані різні варіанти його здійснення. Слід розуміти, що ознаки, зазначені для кожного варіанту здійснення, можна об'єднати з іншими зазначеними ознаками та отримати інші варіанти здійснення. Таким чином, в даному винаході неявно розкриті комбінації різних ознак.

Тетрагідропіранове кільце та його замісники

35 В одному варіанті здійснення V позначає OR_{1b} . В іншому варіанті здійснення V позначає OH.

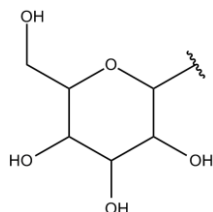
В одному варіанті здійснення R1 та R1a незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C3-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, $-C(O)C_6-C_{10}$ -арил та $-C(O)C_1-C_8$ -алкіл. В іншому варіанті здійснення R1 позначає H. В іншому варіанті здійснення R1a позначає H. В іншому варіанті здійснення R1 та R1a обидва позначають H.

40 В одному варіанті здійснення t дорівнює 1 або 2. В іншому варіанті здійснення t дорівнює 1.

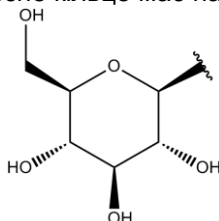
В одному варіанті здійснення X позначає CH₂.

В одному варіанті здійснення Y позначає H або OR_{1c}. В іншому варіанті здійснення Y позначає H або OH. В іншому варіанті здійснення Y позначає OH. В іншому варіанті здійснення Y позначають галоген. В іншому варіанті здійснення Y позначають фтор.

- 5 В одному варіанті здійснення тетрагідропірановим кільцем є піранозне кільце, що має наступну структуру:



В іншому варіанті здійснення піранозне кільце має наступну стереохімічну конфігурацію:



- 10 В одному варіанті здійснення R_{1b} вибраний з групи, що включає водень, C₁-C₃-алкіл, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₄-алкіл, -C(O)C₆-C₁₀-арил та -C(O)C₁-C₈-алкіл. В іншому варіанті здійснення R_{1b} позначає H.

- 15 В одному варіанті здійснення R_{1c} вибраний з групи, що включає водень, C₁-C₃-алкіл, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₄-алкіл, -C(O)C₆-C₁₀-арил та -C(O)C₁-C₈-алкіл. В іншому варіанті здійснення R_{1c} позначає H.

- 20 В одному варіанті здійснення R₆ та R₇ в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C₁-C₃-алкіл, OR_{1e} та NR₄R₅; або, якщо t дорівнює 1, тоді R₆ та R₇ разом можуть утворювати оксогрупу; або, якщо R₆ та R₇ знаходяться біля одного атому вуглецю, тоді разом вони можуть утворювати C₃-C₇-циклоалкіл або 3- – 7-членний гетероцикл. В іншому варіанті здійснення R₆ та R₇ в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень та C₁-C₃-алкіл.

- 25 В одному варіанті здійснення R_{1e} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C₁-C₃-алкіл, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₄-алкіл, C(O)C₆-C₁₀-арил та -C(O)C₁-C₆-алкіл. В іншому варіанті здійснення R_{1e} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень та C₁-C₃-алкіл.

Кільце A та його замісники

- 30 В одному варіанті здійснення кільце A містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксигрупу, галоген-C₁-C₃-алкоксигрупу та 5-членний гетероарил. В іншому варіанті здійснення кільце A містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₃-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₃-алкоксигрупу, галоген-C₁-C₃-алкоксигрупу та 5-членний гетероарил. В іншому варіанті здійснення кільце A містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає хлор, фтор, гідроксигрупу, метил, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу та N-піразоліл. В іншому варіанті здійснення кільце A містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає хлор, фтор, метил, етил, ізопропіл, циклопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу та N-піразоліл. В іншому варіанті здійснення кільце A містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає хлор, фтор, метил та метоксигрупу. В іншому варіанті здійснення кільце A заміщене одним або більшою кількістю атомів хлору. В іншому варіанті здійснення кільце A містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає хлор, етил, ізопропіл та циклопропіл. В іншому варіанті здійснення кільце A заміщене одним хлором. В іншому варіанті здійснення кільце A заміщене одним етилом. В іншому варіанті здійснення кільце A заміщене одним ізопропілом. В іншому варіанті здійснення кільце A заміщене одним циклопропілом.

- 45 В одному варіанті здійснення кільце A позначає нафтил, який необов'язково є заміщеним.

В одному варіанті здійснення кільце A позначає феніл, який необов'язково є заміщеним.

В одному варіанті здійснення Ya знаходиться в мета-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця.

В одному варіанті здійснення кільце А містить один замісник. В одному втіленні цього варіанту здійснення кільце А містить один замісник, який незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С3-алкіл, С3-С7-циклоалкіл, С1-С3-алкоксигрупу, галоген-С1-С3-алкоксигрупу та 5-членний гетероарил. В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце А містить один замісник, який незалежно вибраний з групи, що включає хлор, фтор, гідроксигрупу, метил, етил, ізопропіл, циклопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу та N-піразоліл. В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце А заміщене одним хлором. В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце А заміщене одним етилом. В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце А заміщене одним ізопропілом. В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце А заміщене одним циклопропілом.

В іншому варіанті здійснення кільце А є незаміщеним.

В одному варіанті здійснення кільце А позначає феніл, що містить один замісник, Ya знаходиться в мета-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця та цей один замісник знаходиться в пара-положенні по відношенню до тетрагідропіранового кільця. В одному втіленні цього варіанту здійснення замісник в кільці А вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, С1-С3-алкіл, С3-С7-циклоалкіл, С1-С3-алкоксигрупу, галоген-С1-С3-алкоксигрупу та 5-членний гетероарил. В іншому втіленні цього варіанту здійснення замісник в кільці А вибраний з групи, що включає хлор, фтор, гідроксигрупу, метил, етил, ізопропіл, циклопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, трифторметоксигрупу та N-піразоліл. В іншому втіленні цього варіанту здійснення замісником в кільці А є хлор. В іншому втіленні цього варіанту здійснення замісником в кільці А є етил. В іншому втіленні цього варіанту здійснення замісником в кільці А є ізопропіл. В іншому втіленні цього варіанту здійснення замісником в кільці А є циклопропіл.

Місток Ya

В одному варіанті здійснення Ya позначає зв'язок або С1-С3-алкілен.

В одному варіанті здійснення Ya є незаміщеним.

В одному варіанті здійснення Ya позначає CH₂.

Замісник (замісники) R₂

В одному варіанті здійснення R₂ в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, С1-С6-алкіл, С3-С7-циклоалкіл, С6-С10-арил, С6-С10-арил-С1-С4-алкіл, -C(O)OR₃, C(O)R₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅, С1-С6-алкоксигрупу, С3-С7-циклоалкоксигрупу, -CH₂C(O)OR₃, -CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)OR₃, С6-С10-арилоксигрупу, С2-С10-гетероцикліл, С1-С10-гетероарил, С1-С10-гетероарилоксигрупу та С1-С10-гетероциклооксигрупу. В іншому варіанті здійснення R₂ в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, С1-С3-алкіл, С3-С7-циклоалкіл, С6-С10-арил, С6-С10-арил-С1-С3-алкіл, -C(O)OR₃, -C(O)R₃, C(O)NR₄R₅, -NR₄R₅, -CH₂NR₄R₅, С1-С3-алкоксигрупу, С3-С7-циклоалкоксигрупу, -CH₂C(O)OR₃, -CH₂C(O)NR₄R₅, -NR₃C(O)NR₄R₅, NR₃C(O)OR₃, С6-С10-арилоксигрупу, С2-С6-гетероцикліл, С5-С7-гетероарил, С5-С7-гетероарилоксигрупу та С2-С6-гетероциклооксигрупу.

В одному варіанті здійснення n дорівнює 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення n дорівнює 0 або 1. В іншому варіанті здійснення n дорівнює 0.

В одному варіанті здійснення R₂ позначає галоген та n дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення R₂ позначає фтор та n дорівнює 1.

Кільце А' та його замісники

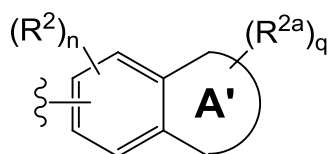
В одному варіанті здійснення кільце А' містить щонайменше один гетероатом О або N. В іншому варіанті здійснення кільце А' містить один або два гетероатоми, де гетероатомами незалежно є О або N.

В одному варіанті здійснення кільце А' містить щонайменше один гетероатом О, S або N. В іншому варіанті здійснення кільце А' містить один або два гетероатоми, де гетероатомами незалежно є О, S, або N.

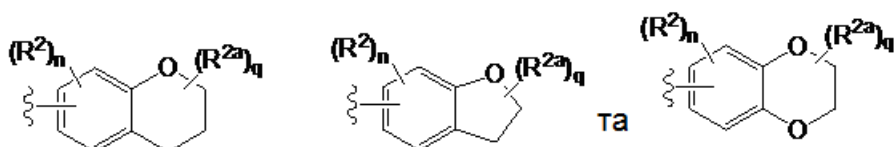
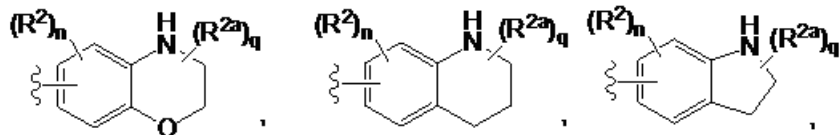
В одному варіанті здійснення кільце А' вибране з групи, що включає морфолінове кільце, піперидинове кільце, піролідінове кільце, тетрагідропіранове кільце, тетрагідрофуранове кільце та 1,4-діоксанове кільце.

В одному варіанті здійснення кільце А' вибране з групи, що включає морфолінове кільце, піперидинове кільце та 1,4-діоксанове кільце.

В одному варіанті здійснення структура, що описується наступною формулою:

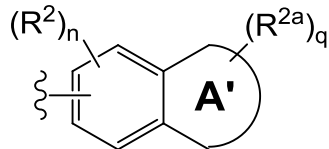


вибрана з групи, що включає:
та



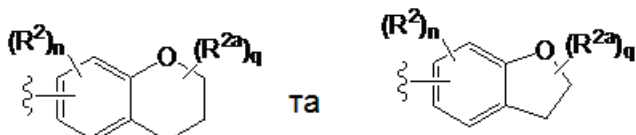
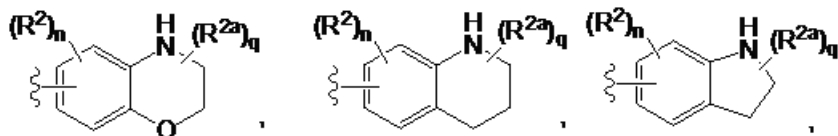
5 де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R2a.

В іншому варіанті здійснення структура, що описується наступною формулою:



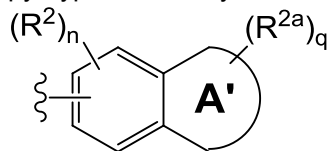
вибрана з групи, що включає:
та

10



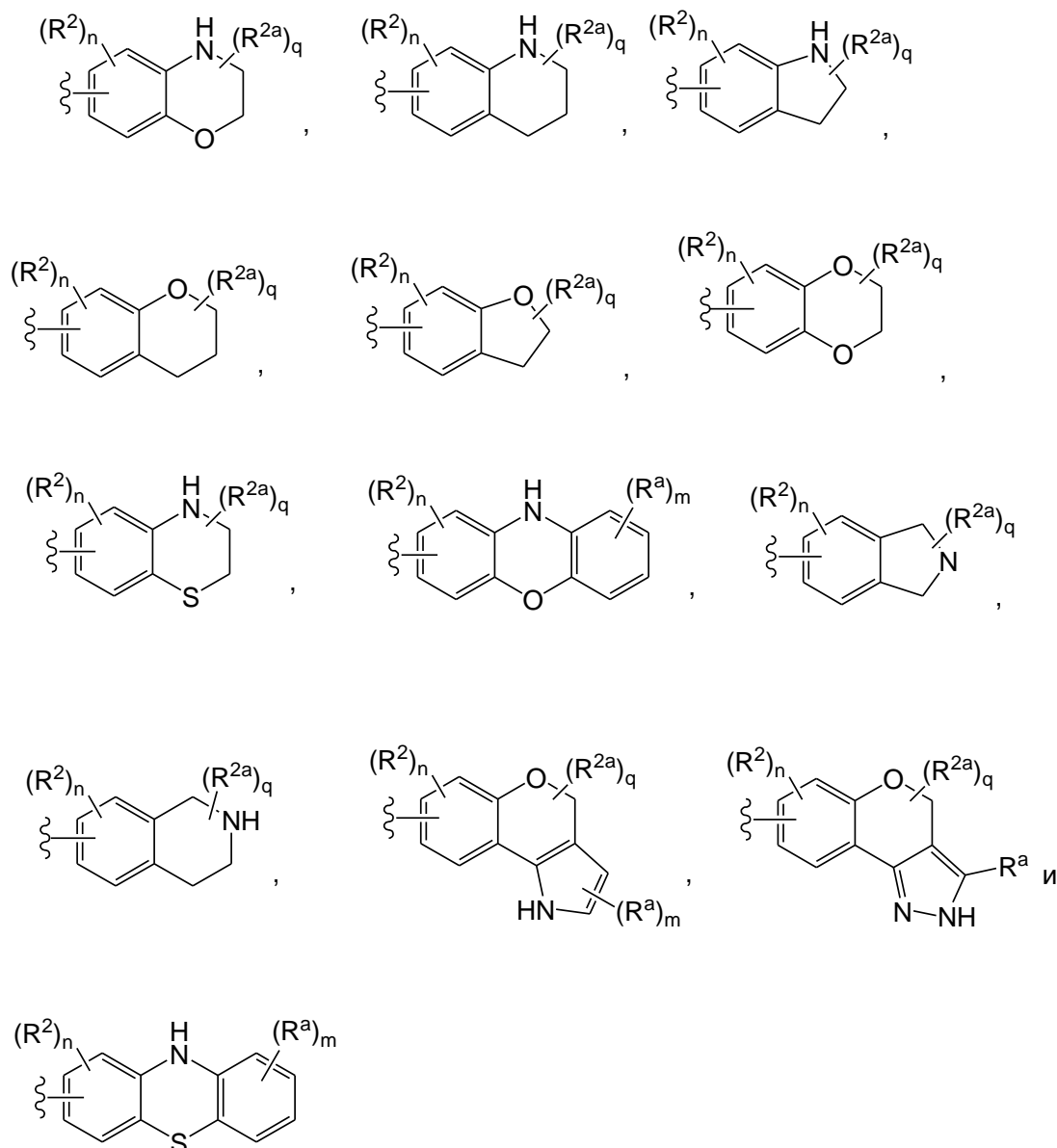
де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R2a.

В одному варіанті здійснення структура, що описується наступною формулою:



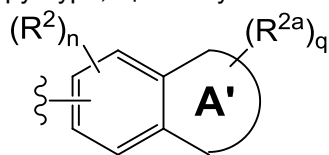
15

вибрана з групи, що включає:
та



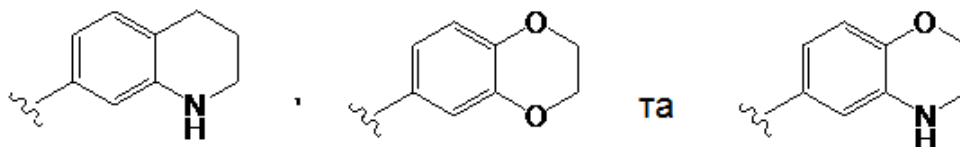
де водень, що знаходиться біля кожного атому азоту, необов'язково може бути замінений на R2a.

В іншому варіанті здійснення структура, що описується наступною формулою:



5

вибрана з групи, що включає:
та



10

В одному варіанті здійснення R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, C(O)NR4R5 та CH2C(O)OR3; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C3-C7-циклоалкіл, C6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи,

що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або
два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає оксогрупу, галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, -C(O)OR3, -C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, CH2NR4R5, C1-C6-алкоксигрупу, C3-C7-циклоалкоксигрупу, -S(O)pR3, S(O)2NR4R5, -OS(O)2R3, -CH2C(O)OR3, -CH2C(O)NR4R5, -NR3C(O)NR4R5, -NR3C(O)OR3, C6-C10-арилоксигрупу, C2-C10-гетероцикліл, C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарилоксигрупу та C1-C10-гетероциклооксигрупу; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, C1-C6-алкіл, -S(O)pR3, -C(O)OR3, C(O)R3, -C(O)NR4R5, -NR4R5, -CH2NR4R5 та C1-C6-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля сусідніх атомів, разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати конденсований C3-C7-циклоалкіл, C6-арил, 3- – 7-членний гетероцикліл або 5-членний гетероарил, де конденсований циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований 3- – 7-членний гетероцикліл або спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає гідроксигрупу, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл; де R2a в кожному випадку необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, які незалежно вибрані з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу; або

два R2a, що знаходяться біля одного атому вуглецю, разом з ним можуть утворювати спірозчленований C3-C7-циклоалкіл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C1-C4-алкіл та C1-C4-алкоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R2a в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає незаміщену гідроксигрупу та незаміщений C1-C2-алкіл.

В одному варіанті здійснення q дорівнює 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення q дорівнює 0 або 1. В іншому варіанті здійснення q дорівнює 0.

Групи R3, R4 та R5

В одному варіанті здійснення R3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень, C1-C3-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C3-алкіл, C6-C10-арил, C1-C7-гетероарил та C2-C8-гетероцикліл. В іншому варіанті здійснення R3 в кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень та C1-C3-алкіл.

В одному варіанті здійснення R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C6-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C10-гетероарил, C1-C10-гетероарил-C1-C4-алкіл, C2-C10-гетероцикліл та C2-C10-гетероцикліл-C1-C4-алкіл; або R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил (що містить від 5 до 14 елементів та що містить від 1 до 8 гетероатомів, вибраних з групи, що включає N, O та S) або гетероцикліл (який являє собою 4- – 7-членне моноциклічне кільце або 7- – 12-членне біциклічне кільце, або 10- – 15-членне трициклічне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає N, O та S), який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C4-алкілів.

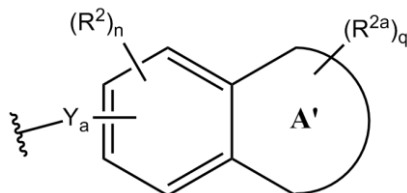
В іншому варіанті здійснення R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень, C1-C3-алкіл, C3-C7-циклоалкіл, C3-C7-циклоалкіл-C1-C3-алкіл, C6-C10-арил-C1-C4-алкіл, C6-C10-арил, C1-C7-гетероарил, C1-C7-гетероарил-C1-C3-алкіл, C2-C8-гетероцикліл та C2-C8-гетероцикліл-C1-C3-алкіл; або R4 та R5 разом з атомом азоту, з якими

вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково може бути заміщений одним або більшою кількістю галогенів або C1-C3-алкілів. В іншому варіанті здійснення R4 та R5 в кожному випадку незалежно вибрані з групи, що включає водень та C1-C3-алкіл.

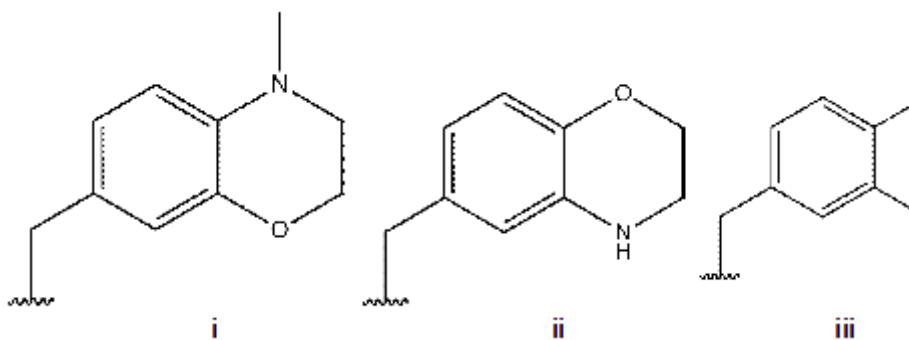
5

Інші варіанти здійснення

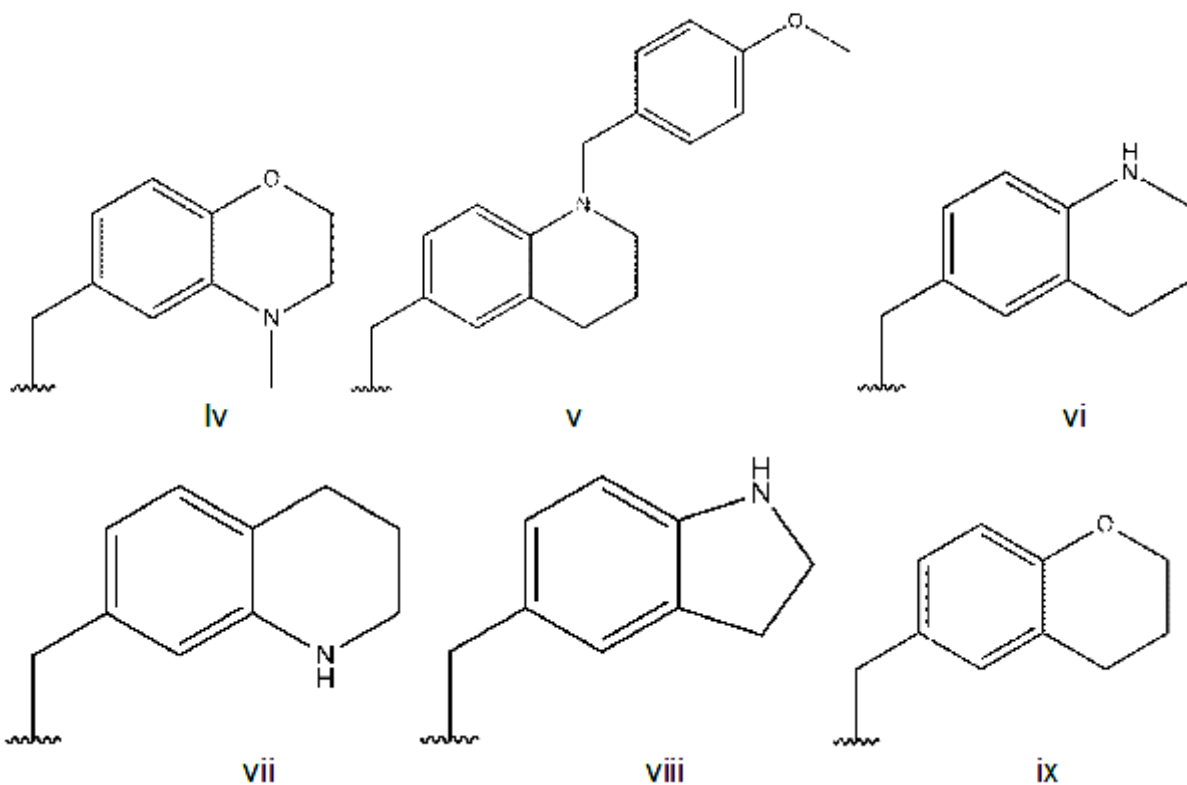
В одному варіанті здійснення фрагмент

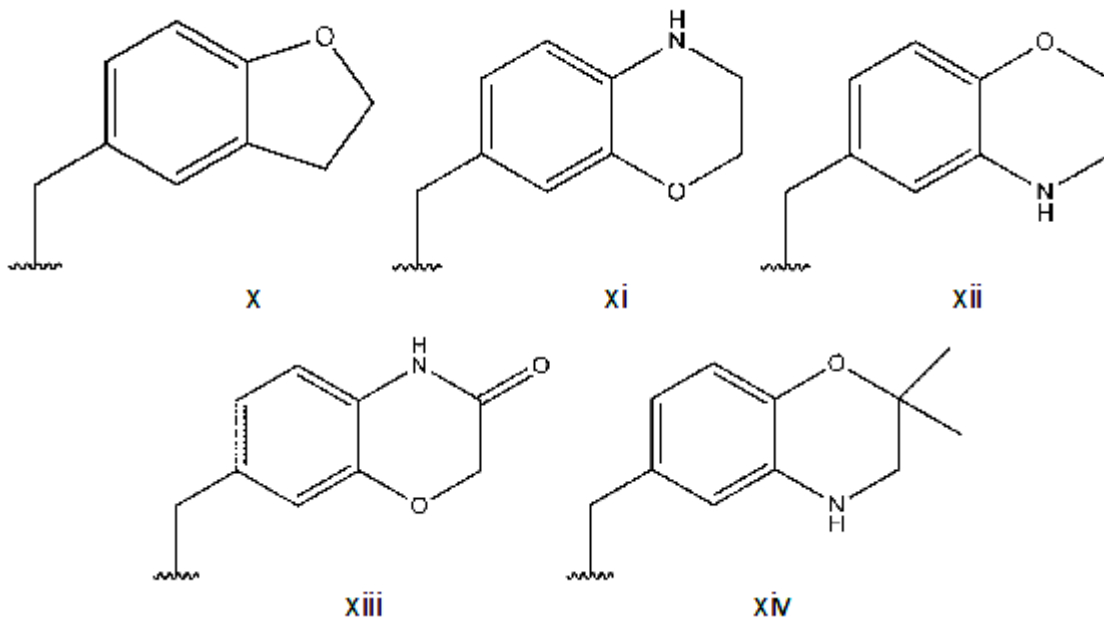


вибраний з числа будь-яких структур i-xiv, приведених нижче.

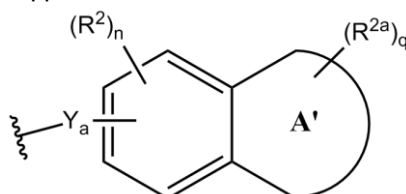


10



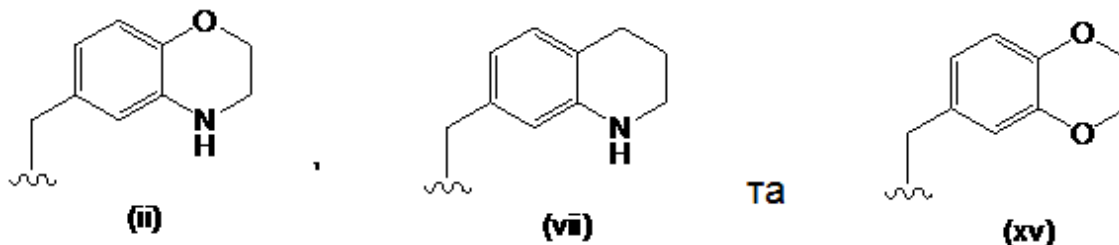


В одному варіанті здійснення фрагмент

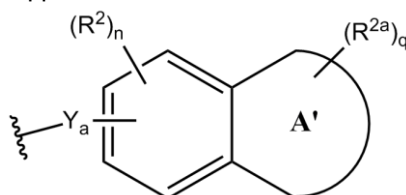


5

вибраний з числа будь-яких структур (ii), (vii) та (xv), приведених нижче.
та



В іншому варіанті здійснення фрагмент



10

вибраний з числа будь-яких структур i, ii, vi, viii, ix та xi-xiv, приведених вище.

Конкретні сполуки

Іншим об'єктом даного винаходу є сполука, вибрана з числа сполук 1-72, приведених нижче, або її фармацевтично прийнятна сіль:

15

1. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2Н бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

2. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

20

3. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-циклопропіл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

4. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

5. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-[4-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-

ілметил]-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

6. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

5 7. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

8. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

9. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

10 10. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-циклопропілметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

11. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

15 12. Етиловий ефір 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти

13. 1-{6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-етанон

14. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-{4-Хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

20 15. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

16. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

25 17. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

18. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2-Бензил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

19. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

30 20. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

21. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-Хлор-3-хроман-6-ілметилфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

35 22. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

23. (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол

24. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-фторфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

40 25. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

26. (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метокси-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол

45 27. (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метокси-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол

28. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

29. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4,4-спіроциклопропіл-хроман-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

50 30. 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[5-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-2-етоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

31. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

55 32. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-метоксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

33. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-трифторметоксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

34. 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хромен-4-он

60 35. 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-

бензил]-хроман-4-он

36. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-гідроксихроман-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

37. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

38. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

39. 6-[2-Хлор-5-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-2-іл]феніл]метилспіро[хроман-2,4'-піперидин]-4-он

40. 6-(2-Метокси-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)спіро[хроман-2,1'-циклобутан

41. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Метокси-3-(спіро[хроман-2,1'-циклобутан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

42. 7-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он

43. 7-[2-Метокси-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он

44. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,1'-циклобутан]-6-ілметил)-феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

45. [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-хлор-3-[(2,2-диметил-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-6-іл)метил]феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат

46. 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідро-піран-2-іл)-бензил]-2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он

47. 6-(2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он

48. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(4-Бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

49. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

50. (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-хлор-3-(2-ціано-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти

51. 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідро-піран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонітрил

52. Метиловий ефір 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонової кислоти

53. 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідро-піран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонової кислоти

54. 6-[2-Бром-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман

55. 6-[2-Циклопропіл-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман

56. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-циклопропілфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

57. [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат

58. [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат

59. (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти

60. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

61. (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-Триацетокси-6-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти

62. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

63. 4-Бензил-6-[2-бром-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

64. 4-Бензил-6-[2-циклопропіл-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

65. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
66. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 5 67. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[2-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4'-метилбіфеніл-4-іл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
68. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
69. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 10 70. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(1-Бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
71. (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 15 72. (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол
- Іншим об'єктом даного винаходу є сполука, вибрана з числа сполук 1-72 та сполук 73-126, приведених нижче, або її фармацевтично прийнятна сіль:
- 73 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-метилфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 74 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-гідроксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 75 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-етоксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 76 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-піразол-1-ілфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 77 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-2-гідрокси-4-метилфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 78 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-гідроксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 79 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-етоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 80 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-піразол-1-ілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 81 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-2-гідрокси-4-метилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 82 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-2-гідрокси-4-метилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 83 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-(Гідроксиметил)-6-[4-метил-3-(спіро[хроман-4,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 84 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етокси-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 85 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 86 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метил-3-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 87 Амід 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман-2-карбонової кислоти
- 88 {6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-оцтова кислота
- 89 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1-метил-1,4-дигідрохромено[4,3-b]пірол-8-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 90 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,1a, 2,7a-тетрагідро-7-окса-циклопропа[b]нафталін-4-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 91 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(8-фтор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 92 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(8-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 93 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-1-метил-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-он

- 94 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 95 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[циклопропан-1,4'-ізохроман]-7'-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 96 (2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-2-Метил-6-[4-метил-3-(спіро[хроман-4,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 97 (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,3'-піролідін]-6-ілметил)феніл]-6-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 98 (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 99 (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(фторметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 100 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(1-гідроксиетил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 101 (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,4-дигідрохромено[4,3-с]піразол-8-ілметил)феніл]-6-етилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 102 (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(10H-феноксазин-2-ілметил)феніл]-6-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол
- 103 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 104 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(Хроман-6-ілметил)-4-циклобутилфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 105 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 106 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 107 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензотіазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 108 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2H-1,4-бензотіазин-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 109 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)-4-етинілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 110 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 111 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 112 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензотіазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 113 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2H-1,4-бензотіазин-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 114 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(Хроман-6-ілметил)-4-метилсульфанілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 115 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(Хроман-6-ілметил)-4-метилсульфонілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 116 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 117 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-4-диметиламінофеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 118 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Аміно-3-(3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 119 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензотіазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 120 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(1,1-Діоксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл)метил]-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 121 3-хлор-2-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-6-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-2-іл]бензамід
- 122 2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-7-ілметил)-4-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-2-іл]бензонітріл
- 123 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-7-ілметил)-4-етинілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

- 124 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-4-феноксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 125 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-4-оксазол-4-ілоксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол
- 126 (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-[3-(9a, 10-Дигідро-5aH-фенотіазин-3-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-триол

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Переважно, якщо сполукою є сполука 40, 39, 30, 16, 14, 1, 7, 15, 13, 27, 20, 8, 10, 21 або 19, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 Більш переважно, якщо сполукою є сполука прикладу 8 або її фармацевтично прийнятна сіль.

Більш переважно, якщо сполукою є сполука прикладу 60 або її фармацевтично прийнятна сіль.

Більш переважно, якщо сполукою є сполука прикладу 62 або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 Більш переважно, якщо сполукою є сполука прикладу 71 або її фармацевтично прийнятна сіль.

Сполуки формули (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iiia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva) та (V) та їх похідні

15 При використанні в даному винаході терміни "сполука, запропонована в даному винаході" та "сполука формули (I)" та т. п. включають їх фармацевтично прийнятні похідні та поліморфні форми, ізомери та їх ізотопно-мічені варіанти. Крім того, термін "сполуки, запропоновані в даному винаході" та "сполука формули (I)" та т. п. включають сполуки формул (I), (I-a), (I-i), (I-ia), (I-ii), (I-iiia), (I-iii), (I-iiia), (I-iv), (I-iva) та (V) та їх варіанти здійснення, розкриті в даному винаході.

Фармацевтично прийнятні похідні

20 Термін "фармацевтично прийнятна похідна" включає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат сполуки формули (I).

Фармацевтично прийнятні солі

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає солі, отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот або основ, включаючи неорганічні та органічні кислоти та основи.

25 Сполуки формули (I), що містять основні групи, наприклад, аміногрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами. В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами сполук формули (I) включають, але не обмежуються тільки ними, солі з неорганічними кислотами, такими як галогеноводневі кислоти (наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева та йодистоводнева кислота), сірчана кислота, азотна кислота та фосфорна кислота. В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами сполук формули (I) включають, але не обмежуються тільки ними, солі з органічними кислотами, такими як вибрані з класів аліфатичних ароматичних, карбонових та сульфонових органічних кислот, приклади яких включають аліфатичні монокарбонові кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота або масляна кислота; аліфатичні гідроксикислоти, такі як молочна кислота, лимонна кислота, винна кислота або яблучна кислота; дикарбонові кислоти, такі як малеїнова кислота або бурштинова кислота; ароматичні карбонові кислоти, такі як бензойна кислота, п-хлорбензойна кислота, фенілоцтова кислота, дифенілоцтова кислота або трифенілоцтова кислота; ароматичні гідроксикислоти, такі як о-гідроксibenзойна кислота, п-гідроксibenзойна кислота, 1-гідроксинафталін-2-карбонова кислота або 3-гідроксинафталін-2-карбонова кислота; та сульфонові кислоти, такі як метансульфонова кислота, етансульфонова кислота або бензолсульфонова кислота. Інші фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами сполук формули (I) включають, але не обмежуються тільки ними, солі з гліколевою кислотою, глюкуроною кислотою, фуранкарбоною кислотою, глутаміною кислотою, антраніловою кислотою, саліциловою кислотою, мигдальною кислотою, ембоною (памовою) кислотою, пантотеновою кислотою, стеариною кислотою, сульфаніловою кислотою, альгіною кислотою та галактуроною кислотою.

50 Сполуки формули (I), що містять кислотні групи, наприклад, карбоксигрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі приєднання з основами. В одному варіанті здійснення прийнятні солі приєднання з основами сполук формули (I) включають, але не обмежуються тільки ними, солі металів, такі як солі лужних металів або солі лужноземельних металів (наприклад, солі натрію, калію, магнію або кальцію) та солі цинку та алюмінію. В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні солі приєднання з основами сполук формули (I) включають, але не обмежуються тільки ними, солі з аміаком або фармацевтично прийнятними

органічними амінами або гетероциклічними основами, такими як етаноламіни (наприклад, діетаноламін), бензиламіни, N-метилглюкамін, амінокислоти (наприклад, лізин) або піридин.

Також можна отримувати гемісолі кислот та основ, наприклад, гемісульфат.

5 Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можна отримати за методиками, добре відомими в даній галузі техніки.

Огляд фармацевтично прийнятних солей приведений в публікації Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Сольвати та гідрати

10 Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть знаходитися в несольватованих та сольватованих формах. Термін "сольват" включає молекулярні комплекси, що містять сполуку, запропоновану в даному винаході, та одну або більшу кількість молекул фармацевтично прийнятного розчинника, такого як вода або C1-C6-спирти, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" означає "сольват", в якому розчинником є вода. Таким чином, сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть знаходитися в формі гідрату, включаючи моногідрат, дигідрат, напівгідрат, сесквігідрат, тригідрат, тетрагідрат та т.п., а також відповідні сольватовані форми. Сполука, запропонована в даному винаході, може бути істинним сольватом, а в інших випадках сполука, запропонована в даному винаході, може просто утримувати деяку кількість води або бути сумішшю води з яким-небудь додатковим розчинником.

20 Аморфні та кристалічні форми

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть існувати в твердих станах в діапазоні від аморфних до кристалічних форм. Всі такі тверді форми входять в обсяг даного винаходу.

Форми сумісних кристалів

25 Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть існувати у вигляді сумісних кристалів. Всі такі форми сумісних кристалів входять в обсяг даного винаходу. В одному варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, існують у вигляді сумісних кристалів з L-проліном.

Для виключення сумнівів відмітимо, що терміни "сумісний кристал L-проліну та сполуки, запропонованої в даному винаході", такий як сумісний кристал L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу, сумісний кристал L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу, сумісний кристал L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу або сумісний кристал L-проліну та (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триолу, означає всі форми, що утворюються в результаті взаємодії між L-проліном та сполукою, запропонованою в даному винаході. Зокрема, ці терміни включають: (i) неіонну взаємодію між L-проліном та сполукою, запропонованою в даному винаході (тобто коли між L-проліном та сполукою, запропонованою в даному винаході, не відбувається переносу протону); або (ii) іонну взаємодію, коли між L-проліном та сполукою, запропонованою в даному винаході, відбувається перенос протону з утворенням солі сполуки, запропонованої в даному винаході, з L-проліном, або (iii) комбінації зазначених вище взаємодій (i) та (ii).

45 В переважному варіанті здійснення даного винаходу сумісний кристал L-проліну утворюється при неіонній взаємодії між сполукою, запропонованою в даному винаході, та L-проліном (тобто коли між L-проліном та сполукою, запропонованою в даному винаході, не відбувається переносу протону).

В альтернативному варіанті здійснення даного винаходу сумісний кристал L-проліну являє собою сіль сполуки, запропонованої в даному винаході, з L-проліном.

50 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу. В одному об'єкті кристалічна форма є неіонною. В іншому об'єкті кристалічна форма за даними диференційної скануючої калориметрії має ендотерму, розташовану приблизно при 64 °C, приблизно при 104 °C та/або приблизно при 157 °C. В іншому об'єкті в кристалічній формі молярне відношення кількості L-проліну до кількості (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу становить 1:1. В іншому об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має пік (піки), розташовані приблизно при 19,3, приблизно при 23,2, приблизно при 17,0 та/або приблизно при 5,7 градуса 2θ. В одному об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має піки, в основному такі ж, як піки,

перераховані в таблиці 1А.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу. В одному об'єкті кристалічна форма є неіонною. В іншому об'єкті кристалічна форма за даними диференційної скануючої калориметрії має ендотерму, розташовану приблизно при 151 °С. В іншому об'єкті в кристалічній формі молярне відношення кількості L-проліну до кількості (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу становить 1:1. В іншому об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має пік (піки), розташований приблизно при 16,7, приблизно при 19,9, приблизно при 17,6 та/або приблизно при 21,9 градуса 2θ. В одному об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має піки, в основному такі ж, як піки, перераховані в таблиці 2А.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу. В одному об'єкті кристалічна форма є неіонною. В іншому об'єкті кристалічна форма за даними диференційної скануючої калориметрії має ендотерму, розташовану приблизно при 136 °С. В іншому об'єкті в кристалічній формі молярне відношення кількості L-проліну до кількості (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу становить 1:1. В іншому об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має пік (піки), розташований приблизно при 17,3, приблизно при 20,4, приблизно при 18,0, приблизно при 18,9 та/або приблизно при 23,8 градуса 2θ. В одному об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має піки, в основному такі ж, як піки, перераховані в таблиці 3А. В іншому об'єкті кристалічна форма має порошкову рентгенограму, яка в основному така ж, як порошкова рентгенограма, приведена на фіг. 2. В іншому об'єкті в кристалічній формі молярне відношення кількості L-проліну до кількості (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу становить 2:1. В іншому об'єкті кристалічна форма за даними диференційної скануючої калориметрії має ендотерму, розташовану приблизно при 176 °С.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми спільного кристалу L-проліну та (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триолу. В одному об'єкті кристалічна форма є неіонною. В іншому об'єкті кристалічна форма за даними диференційної скануючої калориметрії має ендотерму, розташовану приблизно при 156 °С та/або приблизно при 158 °С. В іншому об'єкті в кристалічній формі молярне відношення кількості L-проліну до кількості (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триолу становить 1:1. В одному об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має піки, в основному такі ж, як піки, перераховані в таблиці 4.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу. В одному об'єкті в кристалічній формі молярне відношення кількості L-проліну до кількості (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу становить 2:1. В іншому об'єкті кристалічна форма є неіонною. В іншому об'єкті кристалічна форма за даними диференційної скануючої калориметрії має ендотерму, розташовану приблизно при 176 °С. В іншому об'єкті кристалічна форма на порошковій рентгенограмі має пік (піки), розташований приблизно при 6,1, 9,1, 12,8, 15,2, 16,5, 17,8, 18,9, 20,9 та/або 28,4 градуса 2θ. В іншому об'єкті кристалічна форма має порошкову рентгенограму, яка в основному така ж, як порошкова рентгенограма, приведена на фіг. 4.

В попередніх абзацах, в яких визначене молярне відношення кількості L-проліну до кількості сполуки, запропонованої в даному винаході, в кристалічній формі, вираз "молярне відношення, що становить приблизно 1:1", означає, що в кристалічній формі міститься 0,9-1,1 моля сполуки, запропонованої в даному винаході, в перерахунку на 1 моль L-проліну. Аналогічним чином, "молярне відношення, що становить приблизно 1:2", означає, що в кристалічній формі міститься 0,9-1,1 моля сполуки, запропонованої в даному винаході, в перерахунку на 2 моля L-проліну.

Коли в даному винаході вказано, що даний винахід відноситься до кристалічної форми спільного кристалу L-проліну та сполуки, запропонованої в даному винаході, такої як, (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол, (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-

дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол, (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол або (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол, тоді отримане за допомогою порошкової рентгенографії підходяще значення ступеню кристалічності перевищує приблизно 60 %, більш підходяще значення перевищує приблизно 80 %, переважне значення перевищує приблизно 90 %.

В попередніх абзацах, в яких визначені піки, які має кристалічна форма L-проліну та сполуки, запропонованої в даному винаході, на порошковій рентгенограмі, термін "приблизно при" означає, що точні значення положень піків (тобто перераховані значення кута 2-тета) не слід вважати абсолютними значеннями, оскільки, як повинні розуміти спеціалісти в даній галузі техніки, точні значення положення піків можуть небагато мінятися в залежності від використовуваного приладу, зразку або внаслідок невеликих змін умов проведення вимірювання. В попередніх абзацах також вказано, що кристалічні форми спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1 та спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 2:1 мають порошкові рентгенограми, які містять в основному подібні найбільш інтенсивні піки (значення кута 2-тета), характеристики яких приведені в таблицях 1A, 2A, 3A, 4 та 5 відповідно; та що сумісний кристал L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу, що має молярне відношення 1:1, має порошкову рентгенограму, яка в основному така ж, як порошкова рентгенограма, приведена на фіг. 2, та що сумісний кристал L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу, що має молярне відношення 2:1, має порошкову рентгенограму, яка в основному така ж, як порошкова рентгенограма, приведена на фіг. 4. Слід розуміти, що використання в цьому контексті терміну "в основному" означає, що значення кута 2-тета на порошковій рентгенограмі може небагато мінятися в залежності від використовуваного приладу, зразку або внаслідок невеликих змін умов проведення вимірювання, тому значення положень піків, приведені в таблиці або представлені на спектрі, також не слід вважати абсолютними значеннями.

В даній галузі техніки відомо, що можна отримати порошкову рентгенограму, що містить, в залежності від умов проведення вимірювань (таких як обладнання, приготування зразку або використовуваний прилад), одну або більшу кількість похибок вимірювання. Зокрема, загальновідомо, що значення інтенсивності піків на порошковій рентгенограмі можуть коливатися в залежності від умов проведення вимірювань та приготування зразку. Наприклад, спеціалістам в галузі порошкової рентгенографії слід розуміти, що на відносну інтенсивність піків може робити вплив, наприклад, розмір зерна, що становить більше 30 мкм, та не рівні одиниці відношення розмірів, які можуть впливати на аналіз зразків. Спеціаліст в даній галузі техніки також повинен розуміти, що на положення рефлексів може впливати точна висота, на якій зразок встановлений в дифрактометрі, та відмінності в калібровці нульового значення в дифрактометрі. Також невеликий вплив може робити неплотність поверхні зразку. Отже спеціаліст в даній галузі техніки повинен розуміти, що дані, отримані за допомогою порошкової рентгенографії, представлені в даному винаході, не слід вважати абсолютними значеннями (додаткова інформація приведена в публікації Jenkins, R & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Тому, слід розуміти, що кристалічна форма спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1, спільного кристалу L-проліну та (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1 та спільного

кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 2:1, запропонована в даному винаході, не обмежується кристалами, що мають порошкові рентгенограми, які містять ідентичні піки, значення яких приведені в таблицях 1A, 2A, 3A, 4 та 5 відповідно, та будь-які кристали, що мають порошкову рентгенограму, яка в основному така ж, як порошкова рентгенограма, приведена в таблиці 1A, 2A, 3A, 4 та 5 відповідно, входять в обсяг даного винаходу. Аналогічним чином, слід розуміти, що кристалічна форма спільного кристалу L-проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу, запропонована в даному винаході, не обмежується кристалами, які мають порошкові рентгенограми, які містять ідентичні піки, приведені на фіг. 2 або 4, відповідно, та будь-які кристали, що мають порошкову рентгенограму, яка в основному така ж, як порошкова рентгенограма, приведена на фіг. 2 або 4, входять в обсяг даного винаходу. Спеціаліст в галузі порошкової рентгенографії здатен встановити, чи є порошкові рентгенограми в основному ідентичними.

Звичайно похибка вимірювання кута дифракції в порошковій рентгенограмі становить приблизно $2\theta=0,5$ градуса або менше (або, більш переважно, приблизно $2\theta=0,2$ градуса або менше) та таке значення похибки вимірювання слід приймати до уваги при інтерпретації положень піків, зазначених введеному вище тексті та таблицях 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4 та 4A та спектрах, приведених на фіг. 2 та 4. Тому, якщо вказано, наприклад, що сумісний кристал на порошковій рентгенограмі має пік, розташований приблизно при $2\theta=17,3$ градуса (або будь-яких інших значеннях кутів, зазначених вище), тоді це можна інтерпретувати, як $2\theta=17,3$ градуса, плюс або мінус 0,5 градуса, або $2\theta=17,3$ градуса плюс або мінус 0,2 градуса.

Ізомерні форми

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть існувати в одній або більшій кількості геометричних, оптичних, енантімерних, діастереоізомерних та таутомерних формах, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, цис- та транс-форми, E- та Z-форми, R-, S- та мезо-форми, кето- та енольні форми. Всі такі ізомерні форми входять в обсяг даного винаходу. Ізомерні форми можуть бути чистими ізомерними формами або збагаченими формами, а також сумішами ізомерів (наприклад, рацемічні або діастереоізомерні суміші).

У відповідності з цим даний винахід відноситься до:

- стереоізомерних сумішей сполук формули (I);

- діастереоізомерно збагаченого або діастереоізомерно чистого ізомеру сполуки формули (I); або

- енантімерно збагаченого або енантімерно чистого ізомеру сполуки формули (I).

Коли це доцільно, відповідні ізомери можна виділити з їх сумішей за допомогою відомих методик або їх модифікацій (наприклад, хроматографічні методики та методики перекристалізації). Коли це доцільно, відповідні ізомери можна одержати за допомогою відомих методик або їх модифікацій (наприклад, за допомогою асиметричного синтезу).

Якщо не зазначено інше, в обсяг даного винаходу входять всі такі можливі ізомери, а також їх рацемічні та оптично чисті форми. Оптично активні (+) та (-), (R)- та (S)- або (D)- та (L)-ізомери можна одержати з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів, або розділити за звичайними методиками, таким як ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) з використанням хіральної колонки. Якщо сполуки, описані в даному винаході, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії та якщо не зазначено інше, це означає, що сполуки включають геометричні та E-, та Z-ізомери. Аналогічним чином, в обсяг даного винаходу входять всі таутомерні форми.

"Сtereoізомер" означає сполуку, що складається з тих же атомів, які зв'язані тими ж зв'язками, але мають іншу невзаємозамінну тривимірну структуру. В обсяг даного винаходу входять різні стереоізомери та їх суміші та входять "енантіомери", молекули яких являють собою дзеркальні зображення, що не накладаються одне на інше.

Ізотопно-мічені сполуки

В обсяг даного винаходу входять фармацевтично прийнятні ізотопно-мічені сполуки формули (I), у якій один або більшу кількість атомів замінені атомами, що мають такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються у природі.

Приклади ізотопів, що підходять для включення в сполуки, запропоновані в даному винаході, включають ізотопи водню, такі як 2H та 3H , вуглецю, такі як 11C , 13C та 14C , хлору, такі як 36Cl , фтору, такі як 18F , йоду, такі як 123I та 125I , азоту, такі як 13N та 15N , кисню, такі як 15O , 17O та 18O , фосфору, такі як 32P , та сірки, такі як 35S . Деякі ізотопно-мічені сполуки формули (I), наприклад, що містять радіоактивний ізотоп, застосовні для дослідження розподілу

лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи ^3H та ^{14}C є особливо підходящими для цієї мети внаслідок легкості їх включення та простих засобів детектування.

Заміщення ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисно для вивчення зайнятості рецепторів субстрату за допомогою позитронної емісійної томографії (ПЕТ).

Ізотопно-мічені сполуки формули (I) звичайно можна одержати за звичайними методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним в даному винаході, з використанням підходящого ізотопно-міченого реагенту замість використовуваного раніше неміченого реагенту.

Визначення терапевтичних термінів

При використанні в даному винаході "лікування" включає виліковуюче та профілактичне лікування. При використанні в даному винаході "пацієнт" означає тварину, переважно ссавця, переважно людину, що потребує такого лікування.

Кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яку вводять, повинна бути терапевтично ефективною кількістю у випадку застосування сполуки або її похідної для лікування захворювання або патологічного стану та профілактично ефективною кількістю у випадку застосування сполуки або її похідної для попередження захворювання або патологічного стану.

Термін "терапевтично ефективна кількість" при використанні в даному винаході означає кількість сполуки, необхідну для лікування або полегшення протікання відповідного захворювання або патологічного стану. Термін "профілактично ефективна кількість" при використанні в даному винаході означає кількість сполуки, необхідну для попередження відповідного захворювання або патологічного стану. Точна доза звичайно залежить від стану пацієнта під час введення. Фактори, які слід приймати до уваги при визначенні дози, включають важкість хворобливого стану пацієнта, загальний стан здоров'я пацієнта, вік, масу тіла, стать, дієту, час, періодичність та шлях введення, комбінації лікарських засобів, чутливість та переносимість пацієнтом або реакцію на лікування. Точну кількість можна визначити за стандартними методиками, але в кінцевому рахунку це може бути в компетенції лікуючого лікаря. Звичайно ефективна доза становить від 0,01 мг/кг/добу (відношення маси лікарського засобу до маси тіла пацієнта) до 1000 мг/кг/добу, наприклад, від 1 до 100 мг/кг/добу або від 1 до 10 мг/кг/добу. Композиції можна вводити пацієнту окремо або їх можна вводити в комбінації з іншими засобами, лікарськими засобами або гормонами.

При використанні в даному винаході терміни "захворювання" та "патологічний стан" можуть використовуватися взаємозамінним чином або вони можуть розрізнятися тим, що у конкретного розладу або патологічного стану може не бути відомого збудника (таким чином, що поки не виявлена етіологія) та тому воно діагностується не як захворювання, а тільки як небажаний стан або синдром, для якого клініцисти виявили більш або менш специфічний набір симптомів. При використанні в даному винаході термін "порушення" є синонімом терміну "патологічний стан".

Лікування захворювань та патологічних станів

Виявлено, що сполуки формули (I) є інгібіторами SGLT. При використанні в даному винаході інгібування SGLT означає інгібування тільки SGLT2, означає інгібування тільки SGLT1 або означає інгібування SGLT1 та SGLT2.

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I), призначеної для застосування для лікування. Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) в комбінації з фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози, що включає стадію введення пацієнту сполуки формули (I) в терапевтично ефективній кількості. Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози. Даний винахід також відноситься до сполуки формули (I), призначеної для застосування для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози.

Здатність сполук, запропонованих в даному винаході, інгібувати SGLT можна продемонструвати за допомогою досліджень SGLT2 та SGLT1, розкритих нижче в даному винаході. За даними дослідження інгібування SGLT2 кращі сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються значенням $\text{IC}_{50} < 100 \text{ нМ}$, в одному варіанті здійснення $< 30 \text{ нМ}$, в одному варіанті здійснення $< 20 \text{ нМ}$, в одному варіанті здійснення $< 10 \text{ нМ}$, в іншому варіанті здійснення $< 5 \text{ нМ}$, в іншому варіанті здійснення $< 1 \text{ нМ}$ та в іншому варіанті здійснення $< 0,5 \text{ нМ}$. В іншому варіанті здійснення за даними дослідження інгібування SGLT1 кращі сполуки,

запропоновані в даному винаході, характеризуються значенням IC50 <10000 нМ, в одному варіанті здійснення <1500 нМ, в одному варіанті здійснення <1000 нМ, в одному варіанті здійснення <700 нМ, в іншому варіанті здійснення <500 нМ та в іншому варіанті здійснення <200 нМ.

5 Даний винахід також відноситься до способу лікування діабету, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, сполуки формули (I).

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози, у ссавця, що включає введення ссавцю, який цього потребує, сполуки за будь-яким з пунктів 1-36 формули винаходу в терапевтично ефективній кількості.

10 Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для профілактичного та терапевтичного лікування захворювань або патологічних станів, пов'язаних з інгібуванням SGLT-2 та SGLT-1.

15 Захворювання або патологічні стани, опосередковані натрійзалежним співпереносником D-глюкози

Даний винахід застосовний для лікування захворювання або порушення, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози. Захворювання або патологічні стани, опосередковані натрійзалежним співпереносником D-глюкози, включають: метаболічні порушення, ретинопатію, нефропатію, діабетичну стопу, виразки, макроангіопатії, метаболічний ацидоз або кетоз, реактивну гіпоглікемію, гіперінсулінемію, порушення обміну глюкози, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром (такий як дисліпідемія, ожиріння, резистентність до інсуліну, гіпертензія, мікроальбумінемія, гіперурикемія та гіперкоагуляція), дисліпідимії різного генезу, атеросклероз та споріднені захворювання, підвищений артеріальний тиск, хронічну серцеву недостатність, набряк та гіперурикемію, синдром X, діабет, резистентність до інсуліну, погіршену переносимість глюкози (також відому, як порушена переносимість глюкози, НПГ), інсуліннезалежний цукровий діабет, діабет типу II, діабет типу I, ускладнення при діабеті, порушення, пов'язані з масою тіла, втрату маси тіла, захворювання, пов'язані з порушенням індексу маси тіла або з лептином. В одному варіанті здійснення захворювання та патологічні стани включають метаболічний синдром (такий як дисліпідемія, ожиріння, резистентність до інсуліну, гіпертензія, мікроальбумінемія, гіперурикемія та гіперкоагуляція), синдром X, діабет, резистентність до інсуліну, погіршену переносимість глюкози (також відому, як порушена переносимість глюкози, НПГ), інсуліннезалежний цукровий діабет, діабет типу II, діабет типу I, ускладнення при діабеті, порушення, пов'язані з масою тіла, втрату маси тіла, захворювання, пов'язані з порушенням індексу маси тіла або з лептином. В одному варіанті здійснення захворюванням або порушенням є погіршена переносимість глюкози, діабет типу II або ожиріння.

40 Сполуки формули (I) також можуть бути придатні для попередження дегенерації бета-клітин, такої як, наприклад, апоптоз або некроз бета-клітин панкреатичних островків, для покращення або відновлення функціональної активності клітин підшлункової залози, для збільшення кількості та розміру бета-клітин панкреатичних островків, для застосування як діуретики або гіпотензивні засоби та для попередження та лікування гострої ниркової недостатності.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування порушення, вибраного з групи, що включає цукровий діабет типу I або типу II, ускладнення при діабеті, що включає введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у ефективній кількості.

45 При використанні в даному винаході пацієнт є таким, що страждає на "ожиріння", якщо у пацієнта проявляється щонайменше одна з наступних ознак:

- індекс маси тіла (IMT), тобто відношення маси тіла пацієнта (в кг) до квадрату його росту (в м), дорівнює 30 або більше;

50 - абсолютне значення обхвату талії становить >102 см для чоловіків або >88 см для жінок;

- відношення обхвату талії до обхвату стегон становить >0,9 для чоловіків або >0,85 для жінок; або

кількість тілесного жиру становить >25 % для чоловіків або >30 % для жінок.

55 При використанні в даному винаході пацієнт є таким, що страждає на "діабет типу II", якщо він задовольняє критеріям Всесвітньої організації охорони здоров'я для діагностики діабету (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006), тобто якщо пацієнт проявляє щонайменше одну з наступних ознак:

- концентрація глюкози в плазмі натще становить $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл); або

- концентрація глюкози в плазмі венозної крові становить $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) через 2 години після перорального прийому 75 г глюкози.

60 При використанні в даному винаході пацієнт є таким, що страждає на "НПГ", якщо він

задовольняє критеріям Всесвітньої організації охорони здоров'я для діагностики НПГ (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006), тобто якщо пацієнт проявляє щонайменше одну з наступних ознак:

- концентрація глюкози в плазмі натще становить $<7,0$ ммоль/л (126 мг/дл); та
- 5 - концентрація глюкози в плазмі венозної крові становить $\geq 7,8$ та $<11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) через 2 години після перорального прийому 75 г глюкози.

Введення та композиції

Загальні положення

- В фармацевтичних цілях сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити як
- 10 лікарський засіб ентеральним або парентеральним шляхом, включаючи внутрішнє, внутрішньом'язове, підшкірне, кризьшкірне, введення в дихальні шляхи (аерозоль), пероральне, назальне, ректальне, вагінальне та місцеве (включаючи трансбукальне та сублінгвальне) введення. Слід оцінити такі біофармацевтичні характеристики сполук формули (I), як розчинність та стабільність розчину (в діапазоні значень pH), проникність та т. п., для того, щоб
- 15 вибрати найбільш підходящу дозовану форму та шлях введення для лікування при відповідних показаннях.

- Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити у вигляді кристалічних або аморфних продуктів. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити окремо або в
- 20 комбінації з однією або більшою кількістю інших сполук, запропонованих в даному винаході, або в комбінації з одним або більшою кількістю інших лікарських засобів (або у вигляді будь-якої їх комбінації). Звичайно їх вводять у вигляді композиції разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів. Термін "інертний наповнювач" включає будь-який інгредієнт, що не є сполукою (сполуками), запропованою в даному винаході, який може надавати композиції функціональні (наприклад, регулювання швидкості вивільнення
- 25 лікарського засобу) та/або нефункціональні (наприклад, технологічна добавка або розріджувач) характеристики. Вибір інертного наповнювача багато в чому буде залежати від таких факторів, як конкретний режим введення, вплив інертного наповнювача на стабільність та розчинність та тип дозованої форми.

- Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.
- 30 Типові фармацевтично прийнятні наповнювачі включають наступні:

- розріджувачі, наприклад, лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза та/або гліцин;
- змашуючі речовини, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота, її магнієва
- 35 або кальцієва сіль та/або поліетиленгліколь;
- зв'язуючі речовини, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон;
- розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар, альгінова кислота або її натрієва сіль, або шипучі
- 40 суміші; та/або
- абсорбенти, барвники, ароматизатори та/або підсолоджувачі.

Детальне обговорення фармацевтично прийнятних наповнювачів приведено в публікації Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000, 20th edition (ISBN: 0683306472).

- У відповідності з цим в одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до
- 45 фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

Пероральне введення

- Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити перорально. Пероральне введення може включати проковтування, при якому сполука попадає в шлунково-кишковий
- 50 тракт, та/або трансбукальне, лінгвальне або сублінгвальне введення, при якому сполука попадає у кровоток безпосередньо з порожнини рота.

- Композиції, придатні для перорального введення, включають тверді форми, тверді мікрочастинки, напіврідкі та рідкі (включаючи багатофазні та дисперсні системи) форми, такі як
- 55 таблетки; м'які або тверді капсули, що містять багато частинок або наночастинки, рідини (наприклад, водні розчини), емульсії або порошки; коржі (включаючи заповнені рідиною); жувальні гумки; гелі; дозовані форми, які швидко диспергуються; плівки; вагінальні супозиторії яйцевидної форми; спреї; та трансбукальні/прилипаючі до слизової оболонки пластири.

- Композиції, придатні для перорального введення, можуть бути створені для доставки сполук формули (I) шляхом негайного вивільнення або шляхом уповільненого вивільнення, де
- 60 вивільнення може бути затриманим, імпульсним, регульованим, уповільненим або затриманим

та уповільненим або змінено таким чином, щоб оптимізувати терапевтичну ефективність зазначених сполук. Засоби для уповільненої доставки сполук відомі в даній галузі техніки та включають полімери для повільного вивільнення, які можна приготувати разом з зазначеними сполуками для регулювання їх вивільнення.

5 Приклади полімерів для уповільненої доставки включають полімери, що розкладаються, та полімери, що не розкладаються, які можна використовувати для вивільнення зазначених сполук шляхом дифузії або комбінації дифузії та розкладання полімеру. Приклади полімерів для уповільненої доставки включають гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, ксантанову камедь, поліметакрилати, поліетиленоксид та поліетиленгліколь.

10 Рідкі композиції (включаючи багатофазні та дисперсні системи) включають емульсії, суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть бути присутніми як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах (приготовлених, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози) та звичайно включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або підходяще масло, та один або більшу кількість емульгуючих агентів та/або суспендуєчих агентів. Рідкі композиції також можна приготувати шляхом відновлення твердої речовини, наприклад, з пакетика-саше.

20 Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в дозованих формах, які швидко розчиняються та швидко розкладаються, таких як описані в публікації Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11(6): 981-986.

Композиції таблеток описані в публікації H. Lieberman and L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 1980, vol. 1 (Marcel Dekker, New York).

Парентеральне введення

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити парентерально.

25 Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити безпосередньо в кровоток, в підшкірні тканини, в м'яз або у внутрішній орган. Підходящі шляхи введення включають внутрішнє, внутріартеріальне, внутрішньооболонкове, внутрішлуночкове, внутріуретральне, надчеревне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобне та підшкірне. Підходящі пристрої для введення включають пристрої для введення з голкою (включаючи пристрої для введення з мікроголкою), шприци без голки та пристрої для вливання.

30 Парентеральні композиції звичайно представляють собою водні або масляні розчини. Якщо розчин є водним, тоді він містить інертні наповнювачі, такі як цукри (включаючи, але не обмежуючись тільки ними, глюкозу, маніт, сорбіт та т. п.), солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно, що забезпечують значення pH, рівне від 3 до 9), але для деяких випадків застосування може бути більш кращим, якщо композиції приготовлені у вигляді стерильних неводних розчинів або у вигляді висушених форм для застосування у сполученні з підходящим розріджувачем, таким як стерильна апірогенна вода (вода для ін'єкцій).

35 Парентеральні композиції можуть включати імпланти, отримані з полімерів, що розкладаються, таких як складні поліефіри (тобто полімолочна кислота, полілактид, співполімер лактиду з гліколідом, полікапролактон, полігідроксибутират), поліортоефіри та поліангідриди. Такі композиції можна вводити через хірургічний надріз в підшкірні тканини, в м'язові тканини або безпосередньо в конкретні органи.

45 Приготування парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, можна легко здійснити за допомогою звичайних фармацевтичних методик, добре відомих спеціалістам в даній галузі техніки.

Розчинність сполук формули (I), що використовуються для приготування парентеральних розчинів, можна збільшити шляхом використання відповідних методик приготування композицій, таких як введення співрозчинників та/або покращуючих розчинність агентів, таких як поверхнево-активні речовини, міцелярні структури та циклодекстрини.

50 Інгаляційне та внутріназальне введення

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити внутріназально або шляхом інгаляції, звичайно у формі сухого порошку (окремо або у вигляді суміші, наприклад, у вигляді сухої суміші з лактозою, або у вигляді суміші з частинками компонентів, наприклад, у вигляді суміші з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) за допомогою сухого порошкового інгалятора, у вигляді розпилюваного аерозолу за допомогою контейнера, що знаходиться під тиском, насосу, розбризкувача, атомізатора (переважно атомізатора з використанням електрогідродинамічного пристрою для одержання дрібнодисперсного туману), або розпилювача з додаванням або без додавання підходящого пропелента, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, або у вигляді крапель для носу. Для внутріназального застосування порошок може містити біoadгезивний агент, наприклад, хітозан

або циклодекстрин.

Контейнер, що знаходиться під тиском, насос, розбризкувач, атомізатор або розпилювач містить розчин або суспензію сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, що включає, наприклад, етанол, водний розчин етанолу або альтернативний агент, підходящий для диспергування, розчинення або покращення вивільнення активного інгредієнту, пропелент (пропеленти) як розчинник та необов'язково поверхнево-активну речовину, таку як сорбітантриолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

В композиції сухого порошку або суспензії перед застосуванням, лікарський продукт мікронізують з одержанням частинок з розміром, підходящим для доставки шляхом інгаляції (звичайно менше 5 мкм). Це можна здійснити за допомогою відповідної методики подрібнення, такої як розмелення на спіральному струминному млині, розмелення на струминному млині з псевдозрідженим шаром, обробку в надкритичній рідині з одержанням наночастинок, гомогенізація при високому тиску або розпилювальна сушка.

Капсули (приготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), білєтери та картриджі для застосування в інгаляторі або пристрої для вдування порошоків можуть бути приготовлені з включенням порошкоподібної суміші сполуки, запропонованої в даному винаході, підходящої порошкоподібної основи, такої як лактоза або крохмаль, та модифікатору впливу, такого як І-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, переважно останнє. Інші підходящі інертні наповнювачі включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Композиції для інгаляційного/внутрішнього введення можуть бути приготовлені у вигляді композицій негайного та/або модифікованого вивільнення з використанням, наприклад, співполімеру гліколевої та молочної кислоти. Композиції модифікованого вивільнення включають композиції затриманого, уповільненого, імпульсного, регульованого, адресного та програмованого вивільнення.

Крізьшкірне введення

Композиції, підходящі для крізьшкірного введення, включають терапевтично ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, з носієм. Кращі носії включають убирувані фармакологічно прийнятні розчинники, призначені для сприяння проходженню через шкіру пацієнта. Звичайно крізьшкірні пристрої представляють собою пов'язку, що включає виворітний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково регулюючий швидкість бар'єрний елемент для доставки сполуки в шкіру пацієнта з регульованою та раніше заданою швидкістю протягом тривалого періоду часу та засобу для закріплення пристрою на шкірі.

Комбінована терапія

Сполуку формули (I), запропоновану в даному винаході, для застосування в терапії можна ефективно об'єднувати з іншою фармакологічно активною сполукою або з двома або більшою кількістю інших фармакологічно активних сполук. Наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, визначену вище, можна вводити одночасно, послідовно або окремо в комбінації з одним або більшою кількістю засобів, призначених для лікування перерахованих вище порушень.

Терапевтичні засоби, які є підходящими для такої комбінації, включають, наприклад, протидіабетичні засоби, такі як метформін, сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, толбутамід, глімепірид), натеглілід, репаглілід, тіазолідиндіони (наприклад, розиглітазон, піоглітазон), агоністи та антагоністи PPAR-гама (наприклад, GI 262570), модулятори PPAR-гама/альфа (наприклад, KRP 297), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза, воглібоза), інгібітори DPP-IV (наприклад, LAF237, МК-431), альфа-2-антагоністи, інсулін та аналоги інсуліну, GLP-1 та аналоги GLP-1 (наприклад, ексендин-4) або амілін. Перелік також включає інгібітори протенітирозинфосфатази 1, речовини, що впливають на дерегуляцію продукування глюкози в печінці, такі як, наприклад, інгібітори глюкозо-6-фосфатази або фруктозо-1,6-бісфосфатази, глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонового рецептору та інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикинази, глікогенсинтазикаінази або піруватдегідрогенази, засоби, що знижують вміст ліпідів у крові, такі як, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази (наприклад, симвастатин, аторвастатин), фібрати (наприклад, безафібрат, фенофібрат), нікотинову кислоту та її похідні, агоністи PPAR-альфа, агоністи PPAR-дельта, інгібітори АСАТ (наприклад, авасиміб) або інгібітори всмоктування холестерину, такі як, наприклад, езетиміб, зв'язуючі жовчні кислоти речовини, такі як, наприклад, холестирамін, інгібітори здухвинного транспорту жовчних кислот, сполуки, що підвищують вміст ліпопротеїнів високої густини у крові, такі як інгібітори CETP або регулятори ABC1, або активні речовини, призначені для лікування ожиріння, такі як сибутрамін або тетрагідроліпстатин, дексфенфлурамін, акоскін, антагоністи

канабіноїдного рецептору 1, антагоністи рецептору MCH-1, агоністи рецептору MC4, антагоністи NPY5 або NPY2 або $\beta 3$ -агоністи, такі як SB-418790 або AD-9677 та агоністи рецептору 5HT2c.

Крім того, підходящими є комбінації з лікарськими засобами, що впливають на підвищений артеріальний тиск, хронічну серцеву недостатність або атеросклероз, такими як, наприклад, антагоністи A-II (ангіотензин II) або інгібітори ACE, інгібітори ECE, діуретики, β -блокатори, антагоністи Ca, маючі центральну дію гіпотензивні засоби, антагоністи альфа-2-адренорецептору, інгібітори нейтральної ендопептидази, інгібітори агрегації тромбоцитів та інші або їх комбінації. Прикладами антагоністів рецептору ангіотензину II є кандесартан, цилексетил, калій-лосартан, епросартанмезилат, валсартан, телмісартан, ірбесартан, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, олмесартан, медоксоміл, тазосартан, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 та т. п. Антагоністи рецептору ангіотензину II переважно використовуються для лікування або попередження підвищеного артеріального тиску та ускладнень при діабеті, часто у сполученні з діуретиком, таким як гідрохлортиазид.

Для лікування або попередження подагри застосовні комбінації з інгібіторами синтезу сечової кислоти або засобами, що сприяють виведенню з організму сечової кислоти.

Для лікування або попередження ускладнень при діабеті можна використовувати комбінації з антагоністами GABA-рецептору, блокаторами Na-каналів, топіраматом, інгібіторами протеїнази C, інгібіторами кінцевих продуктів глікозилювання або інгібіторами альдозоредуктази.

Такі комбінації можуть забезпечувати значні переваги при лікуванні, включаючи синергетичну активність.

Таким чином, даний винахід відноситься до:

застосування засобу, вибраного з групи, що включає інсулін, похідну або міметик інсуліну; засіб, що посилює секрецію інсуліну; ліганд інсулінотропного рецептору сульфонілсечовини; ліганд PPAR; сенсibilізатор впливу інсуліну; бігуанід; інгібітори альфа-глюкозидази; GLP-1, аналог або міметик GLP-1; інгібітор DPPIV; інгібітор HMG-CoA-редуктази; інгібітор скваленсинтази; ліганд FXR або LXR; холестерамін; фібрати; ніотинову кислоту та аспірин, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування у суб'єкта захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози, при якому засіб вводять в комбінації зі сполукою формули (I);

застосування сполуки формули (I) для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування у суб'єкта захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози, при якому засіб вводять в комбінації із засобом, вибраним з групи, що включає інсулін, похідну або міметик інсуліну; ліганд інсулінотропного рецептору сульфонілсечовини; ліганд PPAR; сенсibilізатор впливу інсуліну; бігуанід; інгібітори альфа-глюкозидази; GLP-1, аналог або міметик GLP-1; інгібітор DPPIV; інгібітор HMG-CoA-редуктази; інгібітор скваленсинтази; ліганд FXR або LXR; холестерамін; фібрати; ніотинову кислоту та аспірин, та

застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-36 формули винаходу в комбінації із засобом, вибраним з групи, що включає інсулін, похідну або міметик інсуліну; ліганд інсулінотропного рецептору сульфонілсечовини; ліганд PPAR; сенсibilізатор впливу інсуліну; бігуанід; інгібітори альфа-глюкозидази; GLP-1, аналог або міметик GLP-1; інгібітор DPPIV; інгібітор HMG-CoA-редуктази; інгібітор скваленсинтази; ліганд FXR або LXR; холестерамін; фібрати; ніотинову кислоту та аспірин, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування у суб'єкта захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрійзалежним співпереносником D-глюкози,

де захворювання або патологічні стани можуть бути такими, як описані в даному винаході.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) в терапевтично ефективній кількості в комбінації з інсуліном, похідною або міметиком інсуліну; засобом, що посилює секрецію інсуліну; лігандом інсулінотропного рецептору сульфонілсечовини; лігандом PPAR; сенсibilізатором впливу інсуліну; бігуанідом; інгібіторами альфа-глюкозидази; GLP-1, аналогом або міметиком GLP-1; інгібітором DPPIV; інгібітором HMG-CoA-редуктази; інгібітором скваленсинтази; лігандом FXR або LXR; холестераміном; фібратами; ніотиновою кислотою або аспірином в терапевтично ефективній кількості. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до продукту, що включає сполуку формули (I) та засіб, вибраний з групи, що включає інсулін, похідну або міметик інсуліну; засіб, що посилює секрецію інсуліну; ліганд інсулінотропного рецептору сульфонілсечовини; ліганд PPAR; сенсibilізатор впливу інсуліну; бігуанід; інгібітори альфа-глюкозидази; GLP-1, аналог або міметик GLP-1; інгібітор DPPIV; інгібітор HMG-CoA-редуктази; інгібітор скваленсинтази; ліганд FXR або LXR; холестерамін; фібрати; ніотинову кислоту та

аспірин, призначений для одночасного, окремого або послідовного застосування в терапії.

Хімічні визначення

При використанні в даному винаході термін "алкіл" означає повністю насичений розгалужений або нерозгалужений вуглеводневий фрагмент. Краще, якщо алкіл включає від 1 до 20 атомів вуглецю, більш переважно від 1 до 16 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 6 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2- диметилпентил, 2,3- диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл або н-децил.

"Алкілен" означає лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, що складається тільки з атомів вуглецю та водню, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю, переважно від 1 до 6 атомів вуглецю, та приєднаний до решти частини молекули або до радикальної групи. Приклади алкіленових груп включають метилен, етилен, пропілен, н-бутилен та т. п. Алкілен приєднаний до решти частини молекули ординарним зв'язком та до радикальної групи ординарним зв'язком. Приєднання алкілену до решти частини молекули та до радикальної групи може відбуватися через 1 атом вуглецю або через будь-які 2 атоми вуглецю ланцюга.

"Галоген" може означати фтор, хлор, бром або йод.

Термін "алкеніл" означає одновалентний вуглеводень, що містить щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Термін "C2-C6-алкеніл" означає одновалентний вуглеводень, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю та що містить щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок.

Термін "алкініл" означає одновалентний вуглеводень, що містить щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Термін "C2-C6-алкініл" означає одновалентний вуглеводень, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю та що містить щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок.

При використанні в даному винаході термін "алкоксигрупа" означає алкіл-О-, де алкіл визначений вище в даному винаході. Типові приклади алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, 2-пропоксигрупу, бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентилоксигрупу, гексилоксигрупу, циклопропілоксигрупу, циклогексилоксигрупу та т. п. Краще, якщо алкоксигрупи містять приблизно 1-6, більш переважно приблизно 1-4 атоми вуглецю.

Алкільні групи, алкенільні групи, алкінільні групи та алкоксигрупи, що містять необхідну кількість атомів вуглецю, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Необхідна кількість атомів вуглецю може бути представлена, як C1-C6-, C1-C4- та т. п.

Термін "арил" означає моноциклічні або біциклічні ароматичні вуглеводневі групи, що містять в кільцевому фрагменті 6-10 атомів вуглецю. Необмежуючі приклади включають феніл та нафтил.

Термін "арил" також означає групу, у якій арильне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю циклоалкільних або гетероциклічних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться на арильному кільці. Необмежуючі приклади включають 2,3-дигідро-1Н-інден, 1,2,3,4-тетрагідронафтил та 3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазініл.

Термін "арилалкіл" означає арильну групу, яка зв'язана з іншим фрагментом за допомогою алкільної групи, яка може бути розгалуженою або нерозгалуженою. Приклади арилалкільних груп включають бензил, 2-фенілетил, 2-(нафт-2-ил)-бутан-1-іл та т. п.

Термін "арилоксигрупа" означає арильну групу, яка зв'язана з іншим фрагментом за допомогою атому кисню, таку як феноксигрупа.

При використанні в даному винаході термін "гетероцикліл" означає необов'язково заміщене насичене або ненасичене неароматичне кільце або кільцеву систему, наприклад, яка являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членну моноциклічну, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членну біциклічну або 10-, 11-, 12-, 13-, 14- або 15-членну трициклічну кільцеву систему та містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає О, S та N, де N та S необов'язково можуть бути окиснені до різних станів окиснення. Гетероциклічна група може бути приєднана через гетероатом або атом вуглецю. Гетероцикліл може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероциклів включають дигідрофураніл, [1,3]діоксолан, 1,4-діоксан, 1,4-дитіан, піперазініл, 1,3-діоксолан, імідазолідиніл, імідазолініл, піролідін, дигідропіран, оксатіолан, дитіолан, 1,3-діоксан, 1,3-дитіаніл, оксатіаніл, тіоморфолініл, оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, піперазініл, азепініл, оксапініл, оксазепініл та діазепініл.

При використанні в даному винаході термін "циклоалкіл" означає насичені або частково

ненасичені (але неароматичні) моноциклічні, біциклічні або трициклічні вуглеводневі групи, що містять 3-12 атомів вуглецю, переважно 3-9 або 3-7 атомів вуглецю. Типові моноциклічні вуглеводневі групи включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил або циклогексенил. Типові біциклічні вуглеводневі групи включають борніл, декагідронафтил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептил або біцикло[2.2.2]октил. Типові трициклічні вуглеводневі групи включають адамантил.

Термін "гетероциклооксигрупа" означає гетероцикліл, який зв'язаний з іншим фрагментом за допомогою атому кисню, наприклад, піперазин-2-ілоксигрупу.

При використанні в даному винаході термін "гетероарил" означає 5- – 14-членну моноциклічну або біциклічну, або поліциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить від 1 до 8 гетероатомів, вибраних з групи, що включає N, O та S. Краще, якщо гетероарил являє собою 5- – 10-членну або 5- – 7-членну кільцеву систему. Приклади моноциклічних гетероарильних груп включають піридил, тієніл, фураніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл та тетразоліл. Приклади біциклічних гетероарильних груп включають індоліл, бензофураніл, хіноліл, ізохіноліл індазоліл, індолініл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензамідазоліл та хінолініл.

Термін "гетероарил" також означає групу, у якій гетероароматичне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю циклоалкільних або гетероциклічних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться в гетероароматичному кільці. Необмежуючі приклади включають 5,6,7,8-тетрагідрохінолін та 6,7-дигідро-5H-піроло[3,2-d]піримідин.

Гетероарильна група може бути моно-, бі-, три- або поліциклічною, переважно моно-, бі- або трициклічною, більш переважно моно- або біциклічною.

Термін "гетероарилалкіл" означає гетероарильну групу, яка зв'язана з іншим фрагментом за допомогою алкільної групи, яка може бути розгалуженою або нерозгалуженою. Приклади гетероарилалкільних груп включають 2-(піридин-3-іл)-етил, 3-(хінолін-7-іл)-бутан-1-іл та т. п.

Термін "гетероарилоксигрупа" означає гетероарильну групу, яка зв'язана з іншим фрагментом за допомогою атому кисню, таку як піридин-3-ілоксигрупа.

Мається на увазі, що "гетероарил" та "гетероцикліл" також включають системи з окисленими атомами S або N, такі як сульфініл, сульфоніл та N-оксид третинного кільцевого атому азоту.

Якщо явно не зазначено інше, у випадках, коли комбінацію груп в даному винаході називають, як один фрагмент, наприклад, арилалкілом, тоді остання згадана в назві група містить атом, за допомогою якого фрагмент приєднаний до решти частини молекули.

"Аміногрупа" при використанні в даному винаході означає $-NH_2$. Термін "N-(алкіл)аміногрупа" означає аміногрупу, у якій один атом водню замінений алкільною групою. Наприклад, N-(C1-C6-алкіл)аміногрупа означає аміногрупу, у якій один з атомів водню замінений алкільною групою, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Термін "N,N-ди-(алкіл)аміногрупа" означає аміногрупу, у якій обидва атоми водню замінені алкільними групами, які можуть бути однаковими або різними. Наприклад, N,N-ди-(C1-C6-алкіл)аміногрупа означає аміногрупу, у якій обидва атоми водню замінені алкільними групами, які можуть бути однаковими або різними та містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

"Карбамоїльна" група при використанні в даному винаході означає $-C(O)NH_2$. Термін "N-(алкіл)-карбамоїл" означає карбамоїльну групу, у якій один атом водню замінений алкільною групою. Наприклад, N-(C1-C6-алкіл)-карбамоїл означає карбамоїльну групу, у якій один з атомів водню замінений алкільною групою, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Термін "N,N-ди-(алкіл)-карбамоїл" означає карбамоїльну групу, у якій обидва атоми водню замінені алкільними групами, які можуть бути однаковими або різними. Наприклад, N,N-ди-(C1-C6-алкіл)-карбамоїл означає карбамоїльну групу, у якій обидва атоми водню замінені алкільними групами, які можуть бути однаковими або різними та містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алканоїл" означає групу формули $-C(O)-R$, у якій R позначає алкільну групу. Наприклад, C1-C6-алканоїл означає алканоїльну групу, яка містить від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як ацетил, ізопропілкарбоніл та т. п.

Загальні положення

В термін "що включає" входить "що містить", а також "що складається з", наприклад, композиція, "що включає" X, може складатися тільки з X або може включати ще що-небудь додатково, наприклад, X+Y.

Вираз "в основному" не виключає "повністю", наприклад, композиція, яка "в основному не містить" Y може зовсім не містити Y. За необхідності вираз "в основному" можна виключити з визначень, приведених в даному винаході.

Термін "приблизно" по відношенню до численного значення x означає, наприклад, $x \pm 10\%$.

Коли це є підходящим, терміни, що використовуються у однині, включають множину, та навпаки.

Якщо явно не вказано, що група "є заміщеною" або "необов'язково може бути заміщеною", тоді слід розуміти, що група є незаміщеною.

"Необов'язково" або "необов'язковий" означає, що описана після цього подія або обставина можуть здійснитися або не здійснитися та що опис включає випадки, коли зазначена подія або обставини здійснюються, та випадки, коли подія або обставини не здійснюються. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал може бути та може не бути заміщеним та що опис включає та заміщені арильні радикали, та арильні радикали, які не заміщені.

Синтез

В обсязі даного опису тільки група, що легко видаляється, яка не є компонентом конкретних кінцевих шуканих сполук, запропонованих в даному винаході, називається "захисною групою", якщо в контексті не вказано інше. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції їх відщеплення описані, наприклад, в стандартних довідниках, таких як, наприклад, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973.

Солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна одержати за відомими методиками. Наприклад, солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотні групи, можна одержати, наприклад, шляхом обробки цих сполук сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю 2-етилгексанової кислоти; органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, відповідними сполуками кальцію або аміаком або підходящим органічним аміном, краще використовувати стехіометричні кількості або невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук, запропонованих в даному винаході, отримують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим іонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотну та основну солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу та вільну аміногрупу, можна одержати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як, солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінниками.

Солі можна звичайним чином перетворити у вільні сполуки; солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, шляхом обробки підходящими кислотами, та солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки підходящим основним реагентом.

Суміші ізомерів, що отримують в контексті даного винаходу, можна розділити за відомою методикою на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілу в багатofазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці з оберненою фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та отримувати таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

Проміжні та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілу, (пере)кристалізації та т. п.

Приведене нижче в цілому відноситься до всіх способів, вказаних вище та нижче в даному винаході.

Всі стадії способу, описані вище, можна виконати за відомих умов проведення реакцій, включаючи спеціально вказані, за відсутності або звичайно у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які інертні по відношенню до використовуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих реагентів або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, в H⁺ формі, в залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі в діапазоні від приблизно -100 до приблизно 190 °C; включаючи, наприклад, від приблизно -80 до приблизно 150 °C, наприклад, від -80 до 60 °C, при кімнатній температурі, від -20 до 40 °C або при температурі кипіння використовуваного розчиннику, при атмосферному тиску або в закритій посудині, коли це доцільно, тоді під тиском та/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворювані суміші ізомерів можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-яку необхідну суміш ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним в розділі "Додаткові стадії способу".

Розчинники, з числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як (нижч.) алкіл-(нижч.) алканоати, наприклад, етилацетат; прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо в описі способів не вказане інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілу.

Сполуки, включаючи їх солі, також можна одержати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що застосовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, в яких сполука, отримувана на будь-якій стадії способу як проміжний продукт, застосовується як вихідна речовина, а потім виконується решта стадій способу, або в яких вихідна речовина утворюється за умов проведення реакції або застосовується у вигляді похідної, наприклад, в захищеній формі або у формі солі, або сполуку, отримувану за способом, запропонованим в даному винаході, отримують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*.

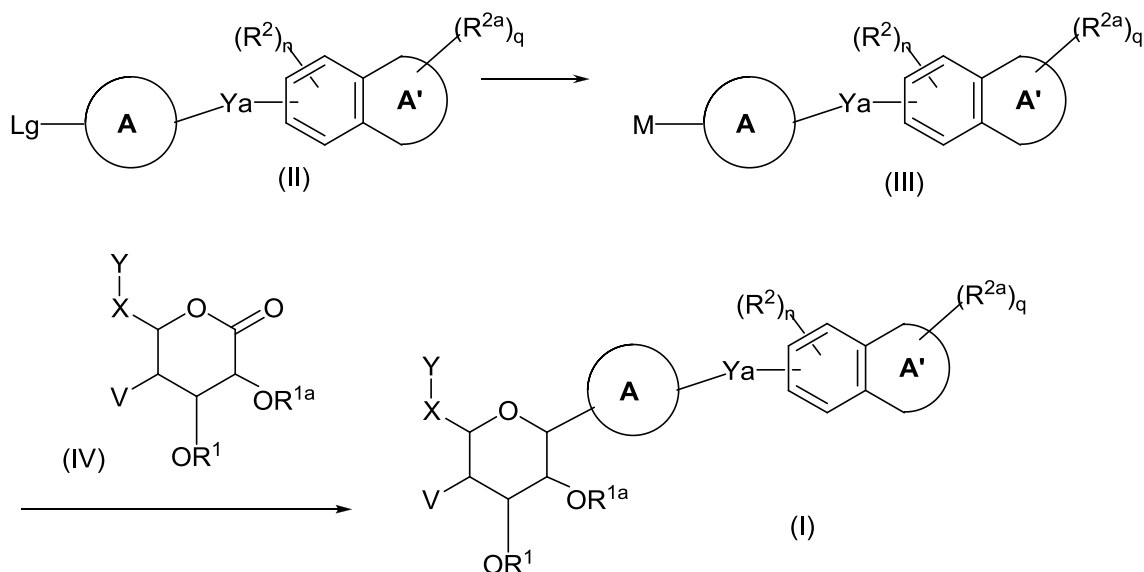
Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, використовувані для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Звичайно сполуки формул (I), (I-i), (I-ii), (I-iii), (I-iv), (IA), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) та (IIi) можна одержати у відповідності з приведеними нижче схемами.

Методика одержання

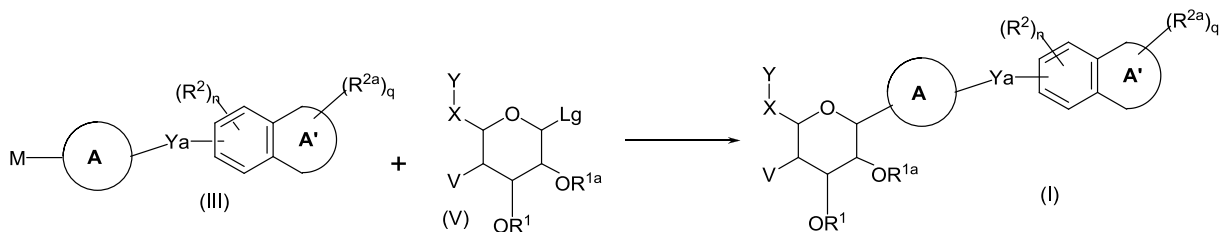
Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I). На приведених нижче схемах представлені загальні шляхи синтезу сполук формули (I). В реакціях, приведених на представлених нижче в даному винаході схемах, будь-яку реакційноздатну групу, що міститься, таку як гідроксигрупа, аміногрупа, карбонільна група або іміногрупа, на час проведення реакції можна захистити за допомогою звичайних захисних груп, таких як триметилсилільна, трет-бутилдиметилсилільна, бензильна, ацетальна, кетальна та т. п., які відщеплюють після проведення реакції.

Схема 1:



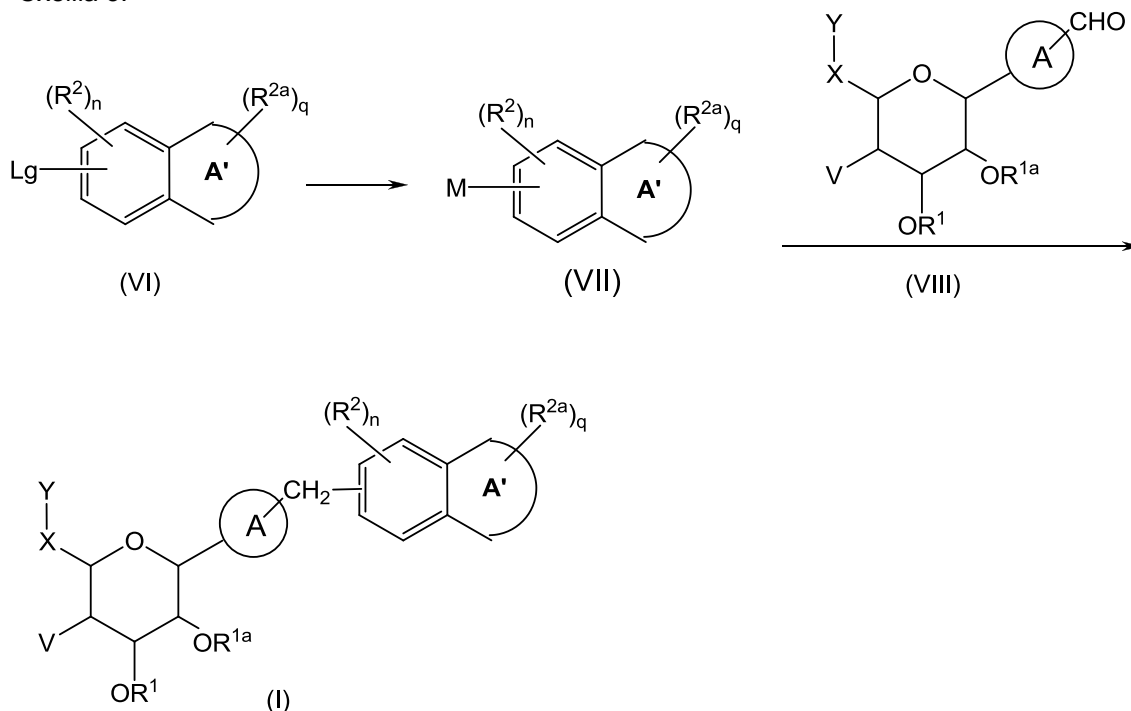
Сполуки формули (II), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію з алкіллітієм або алкілмагнієм та отримати сполуки формули (III), у якій M вибраний з групи, що включає галогенід Li або Mg, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході. Сполуки формули (III) можна ввести в реакцію зі сполуками формули (IV), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході. Отриманий проміжний продукт можна дегідроксилувати/деалкоксилувати з використанням такого реагенту, як суміш триетилсилан/ефірат BF₃, та отримати сполуки формули (I), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході.

Схема 2:



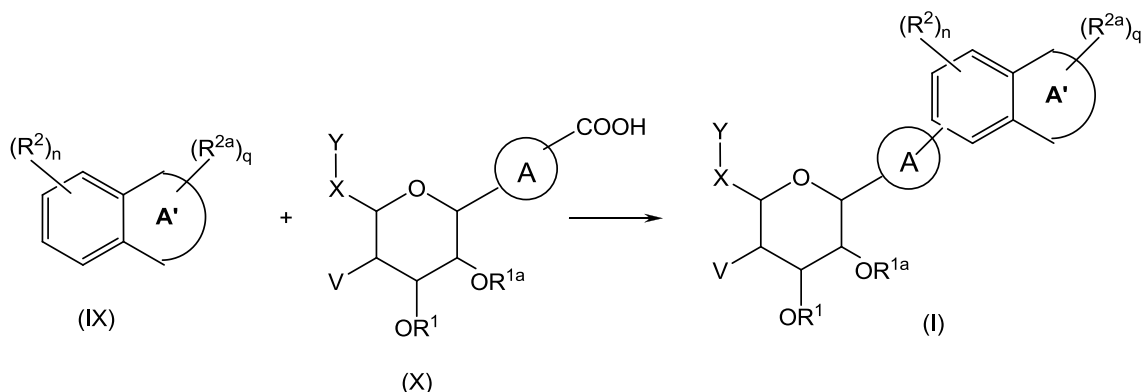
Сполуки формули (III), у якій M вибраний з групи, що включає галогенід Li або Mg, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію зі сполуками формули (V), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, мезилат, тозилат або трифторметансульфоніл, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході, та отримати сполуки, в яких всі символи є такими, як визначено в даному винаході.

Схема 3:



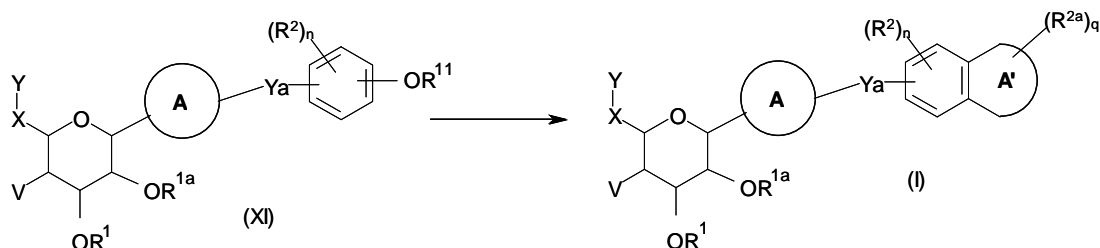
Сполуки формули (VI), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію з алкіллітієм або алкілмагнієм та отримати сполуки формули (VII), у якій M вибраний з групи, що включає галогенід Li або Mg, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході. Сполуки формули (VII) можна ввести в реакцію зі сполуками формули (VIII), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході. Отриманий проміжний продукт можна дегідроксилувати з використанням такого реагенту, як суміш триетилсилан/ефірат BF₃ або Pd-C, в атмосфері водню та отримати сполуки, в яких всі символи є такими, як визначено в даному винаході.

Схема 4:



Сполуки формули (IX), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію з кислотою формули (X) або відповідним хлорангідридом цієї кислоти, у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході. Реакцію можна провести в присутності кислоти Льюїса з наступною обробкою проміжного кетону сумішшю триетилсилан/ефірат BF₃ та отримати сполуки, в яких всі символи є такими, як визначено в даному винаході.

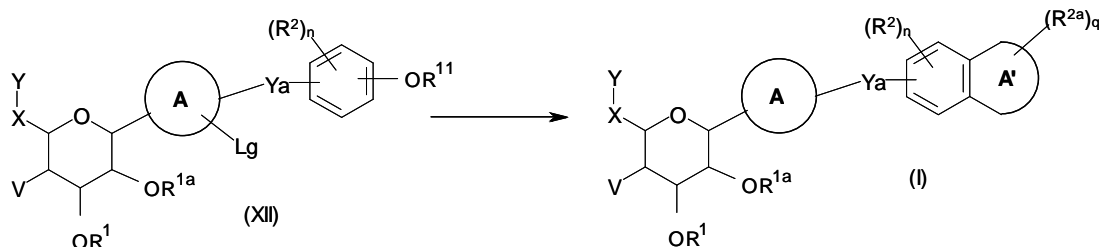
Схема 5:



Сполуки формули (XI), у якій R¹¹ вибраний з групи, що включає водень, алкіл, ацил, трифторметансульфоніл, та всі символи є такими, як визначено в даному винаході, можна циклізувати з використанням OR¹¹ та отримати сполуки формули (I), у якій кільце A' містить щонайменше один атом O, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході.

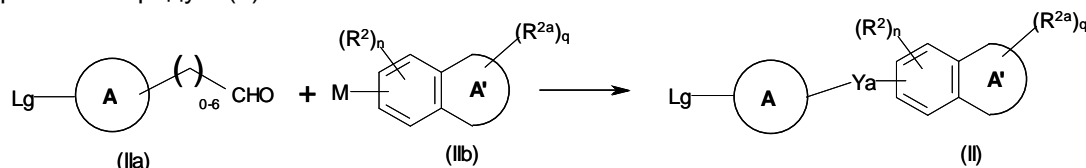
Сполуки формули (I) можна одержати з інших сполук формули (I) за методиками, добре відомими спеціалісту в даній галузі техніки.

Схема 6:



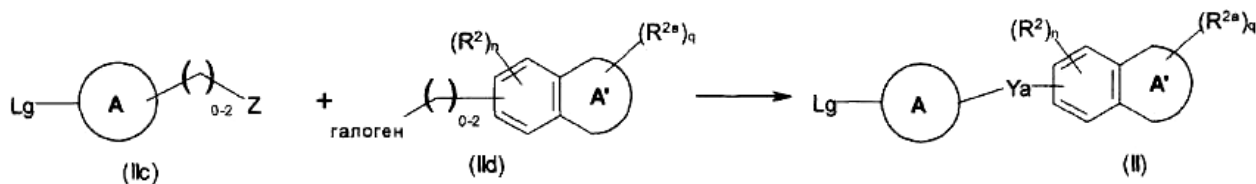
Сполуки формули (XII), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген або трифлат, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході, можна піддати перетворенню за умов реакції сполучення Судзукі або за умов реакції сполучення Бухвальда та отримати сполуки формули (I), у якій кільце A' містить щонайменше один замісник, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході. Кільце A' може утворюватися до або після проведення реакції сполучення Судзукі з OR¹¹, як показано на схемі 5.

Проміжний продукт (II):



Сполуки формули (IIa), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, та інші перемінні є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію зі сполуками формули (IIb), у якій M вибраний з групи, що включає галогенід літію або магнію, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході. Отриманий проміжний продукт можна

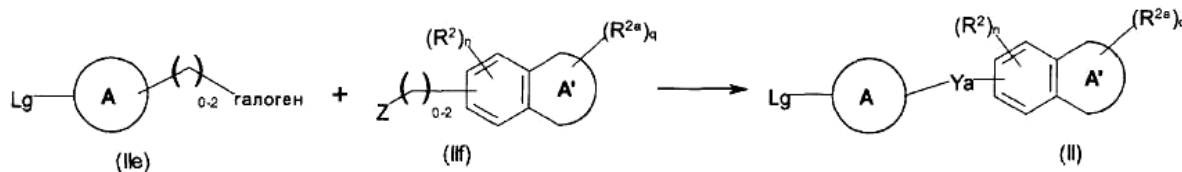
дегідроксилувати/деалкоксилувати з використанням такого реагенту, як суміш триетилсилан/ефірат BF₃, або за умов реакції гідрування та отримати сполуки формули (II), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході.



5

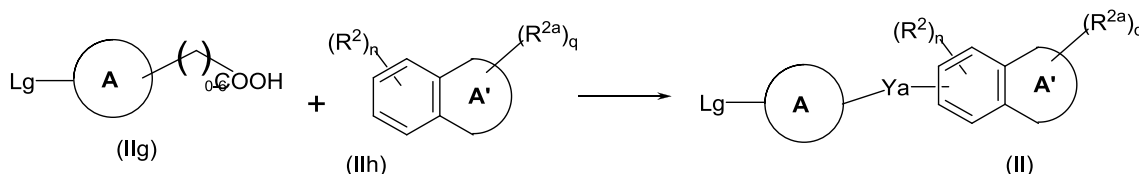
Сполуки формули (IIc), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, Z вибраний з групи, що включає OH, NH₂ або SH, та інші перемінні є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію зі сполуками формули (IIId), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході та отримати проміжний продукт (II), де всі символи є такими, як визначено в даному винаході. Реакцію можна провести в присутності основи.

10



Сполуки формули (Ile), у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, та інші символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію зі сполуками формули (IIIf), у якій Z вибраний з групи, що включає OH, NH₂ або SH, та всі інші символи є такими, як визначено в даному винаході отримати проміжний продукт (II), в якому символи є такими, як визначено в даному винаході. Реакцію можна провести в присутності основи.

15

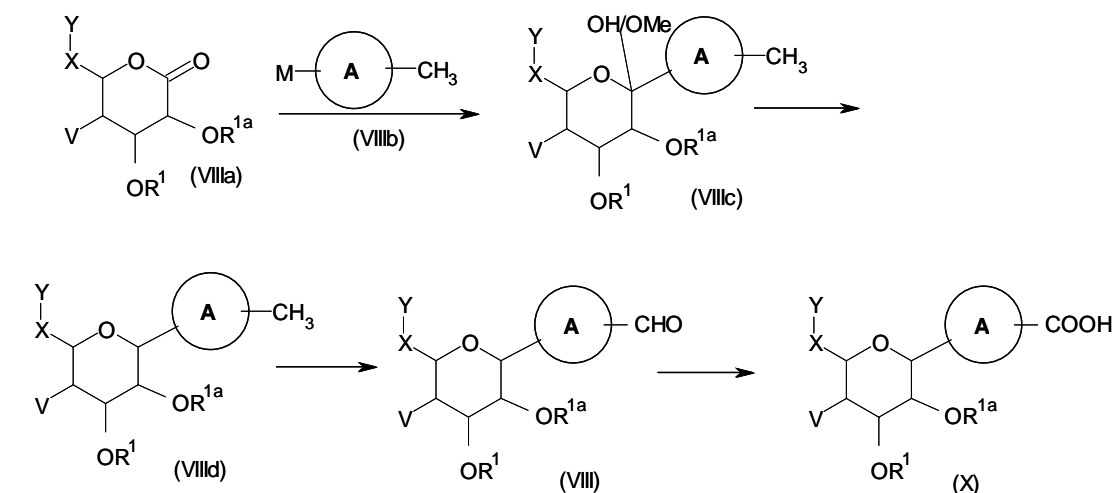


Карбонову кислоту формули (IIg) або відповідний галогенангідрид кислоти, у якій Lg позначає відхідну групу, таку як галоген, та кільце A є таким, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію зі сполуками формули (IIh), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході, та отримати проміжний продукт (II), в якому всі символи є такими, як визначено в даному винаході. Реакцію можна провести в присутності кислоти Льюїса з наступною обробкою проміжного кетону сумішшю триетилсилан/ефірат BF₃ або за умов реакції гідрування.

20

25

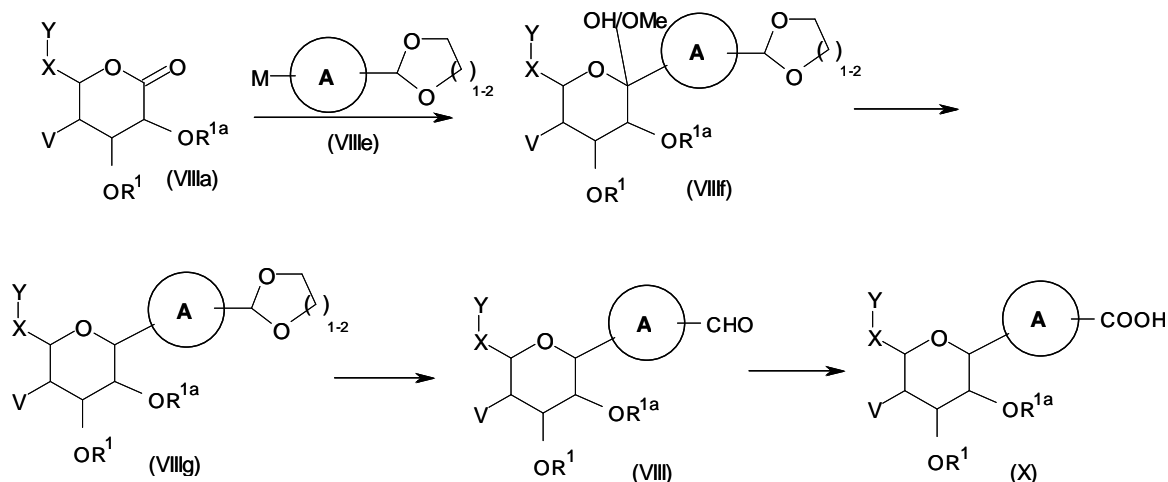
Проміжний продукт (VIII) та (X)



Сполуки формули (VIIa), у якій всі символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію зі сполуками формули (VIIb), у якій M вибраний з групи, що включає галогенід літію або магнію, та отримати проміжний продукт формули (VIIIc), який можна

30

- дегідроксильовати/деалкоксильовати з використанням такого реагенту, як суміш триетилсилан/ефірат BF₃ або Pd-C, в атмосфері водню та отримати сполуки формули (VIIIId). Сполуки формули (VIIIId) можна окислити та отримати альдегід формули (VIII), який можна додатково окислити, та отримати кислоту формули (X). Реакції окислення можна провести за методиками, відомими з літератури.



- Сполуки формули (VIIla), в яких всі символи є такими, як визначено в даному винаході, можна ввести в реакцію з кеталем формули (VIIIf), у якій М вибраний з групи, що включає галогенід літію або магнію, та отримати сполуку формули (VIIIf), яку можна дегідроксильовати/деалкоксильовати з використанням такого реагенту, як суміш триетилсилан/ефірат BF₃ або Pd-C, в атмосфері водню та отримати сполуки формули (VIIIg). У сполуки формули (VIIIg) можна видалити захисну групу та отримати альдегід формули (VIII), який можна окислити, та отримати кислоту формули (X). Реакцію окислення можна провести за методиками, відомими з літератури.

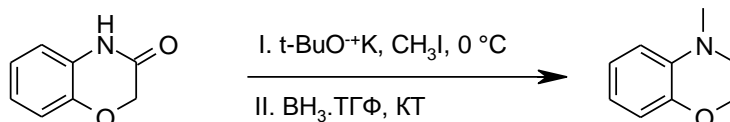
- Слід розуміти, що способи, детально описані вище та нижче в даному винаході, призначені тільки для ілюстрації даного винаходу та їх не слід розглядати як обмежуючі. Способи, в яких використовуються подібні або аналогічні реагенти та/або умови, відомі спеціалісту в даній галузі техніки, також можна використовувати для одержання сполуки, запропонованої в даному винаході.

- Будь-які отримані суміші кінцевих продуктів або проміжних продуктів на основі різниць фізико-хімічних характеристик компонентів можна за відомими методиками розділити на чисті кінцеві продукти або проміжні продукти, наприклад, за допомогою хроматографії, перегонки, фракційної кристалізації або шляхом утворення солі, якщо це за даних умов представляється підходящим або можливим.

- Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу та їх не слід вважати обмежувачами. Якщо не зазначено інше, всі випарювання проводять при зниженому тиску. Структуру кінцевих продуктів, проміжних продуктів та вихідних речовин підтверджують за допомогою стандартних аналітичних методів, наприклад, за допомогою мікроаналізу, вимірювання температури плавлення (тпл.) та спектроскопічних методик, наприклад, МС (мас-спектроскопія), ІЧ (інфрачервона спектроскопія) та ЯМР (ядерний магнітний резонанс). Використані аббревіатури, що звичайно застосовуються в даній галузі техніки.

Проміжні продукти

Проміжний продукт 1

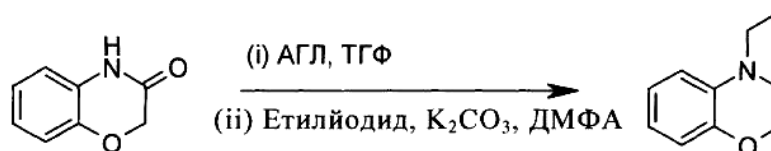


- Стадія І. При перемішуванні до розчину 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (2,5 г, 16,77 ммоль) в ДМФА (N, N-диметилформамід) (10 мл) при 0 °С додавали трет-бутоксид калію (2,81 г, 25,16 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвил. додавали метилйодид (3,54 г, 25,16 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ще 3 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання води та суміш екстрагували етилацетатом (30×2 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл) та випарювали та одержували неочищений продукт, 2,2 г.

Стадія II. При перемішуванні до розчину 4-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (2,18 г, 13,37 ммоль) в ТГФ (тетрагідрофуран) (5 мл) при кімнатній температурі додавали комплекс боран-тетрагідрофуран (4,02 г, 46,8 ммоль). Після перемішування розчину впродовж 2 год. реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. Після завершення перетворення реакцію зупиняли шляхом додавання MeOH (10 мл) та розчинники випарювали. Отриманий залишок екстрагували етилацетатом (30×2 мл) та органічний шар промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл) та розчинник випарювали та одержували 4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин, 2,0 г.

МС (ЕР (електророзпилення)) m/z 150,2 (M+1).

Проміжний продукт 2



Стадія I. При перемішуванні до суспензії LiAlH₄ (7,6 г, 201 ммоль) в ТГФ при 0 °С додавали 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (15 г, 100 ммоль) в 30 мл ТГФ та перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Після охолодження надлишок LiAlH₄ нейтралізували шляхом додавання EtOAc з наступним додаванням водного розчину NH₄Cl. Залишок фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували. Залишок розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (200 мл×2), об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Випарювання розчинника давало 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (12 г), який використовували на наступній стадії без обробки.

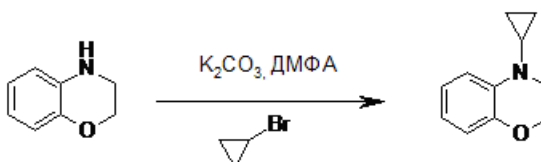
МС (ЕР) m/z 136 (M+1)

Стадія II: При перемішуванні до розчину 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (4,0 г, 29,6 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали карбонат калію (10,22 г, 74,0 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвил. додавали йодетан (3,5 мл, 44,4 ммоль) та нагрівали при 60 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, реакцію зупиняли шляхом додавання води (20 мл), суміш екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Органічний шар промивали водою (30 мл), сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 4-етил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (2,7 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,10 (t, J=6,8 Гц, 3H), 3,26-3,33 (m, 4H), 4,16 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,52-6,58 (m, 1H), 6,60-6,80 (m, 3H).

МС (ЕР) m/z 163,2 (M+1)

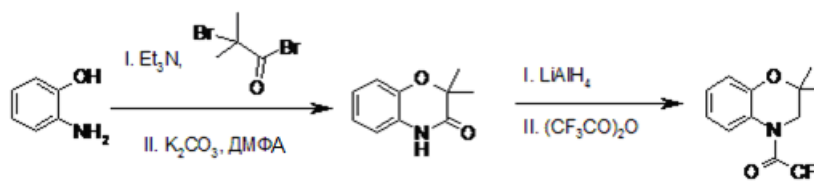
Проміжний продукт 3



Стадія I. При перемішуванні до розчину 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (5 г, 37,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0 °С додавали трет-бутоксид калію (6,22 г, 55,55 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвил. додавали бромциклопропан (4,44 мл, 55,55 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 4 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання води та суміш екстрагували етилацетатом (50×2 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 4-циклопропіл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (4,42 г).

МС (ЕР) m/z 176 (M+1).

Проміжний продукт 4



Стадія I. При перемішуванні до розчину 2-амінофенолу (10 г, 9,2 ммоль) в ДХМ (дихлорметан) (92 мл) при 0 °С додавали 2-бромізобутирилбромід (11,4 мл, 9,17 ммоль), потім

триетиламін (12,7 мл, 9,2 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 4 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (100 мл) та потім промивали водою (100 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували в ротаторному випарнику та одержували 2-бром-N-(2-гідроксифеніл)-2-метилпропіонамід (21,8 г), коричневу тверду речовину, яку використовували в наступній реакції без очищення.

Стадія II. При перемішуванні до розчину 2-бром-N-(2-гідроксифеніл)-2-метилпропіонамід (21,8 г, 84,4 ммоль) в ДМФА (85 мл) при 25 °С додавали карбонат калію (23,32 г, 168,99 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 4 год. Після проведення ТШХ (тонкошарова хроматографія) реакційну суміш фільтрували через целіт та розбавляли етилацетатом (500 мл) та потім промивали водою (100 мл×3), сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували та одержували 2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (12,64 г) у вигляді коричневої твердої речовини, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували 8,5 г чистої сполуки.

МС (ЕУ (іонізація електронним ударом)) m/z 178,2 (M+1)

Стадія III. При перемішуванні до розчину АГЛ (алюмогідрид літію) (3,01 г, 79,10 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0 °С порціями додавали 2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (7,00 г, 39,5 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 25 °С впродовж 1 год. та потім при 50 °С впродовж 3 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання холодного насиченого розчину сульфату натрію та суміш фільтрували через целіт та екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл×2), промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та одержували 2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (6,09 г), який використовували в наступній реакції без очищення.

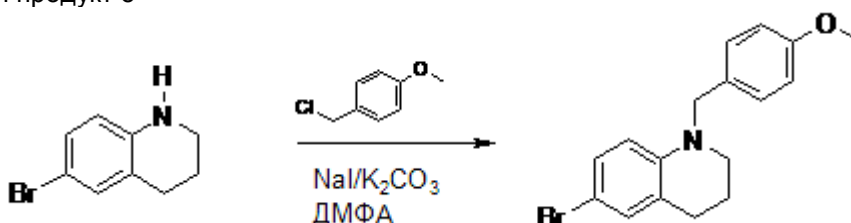
МС (ЕУ) m/z 164,2 (M+1)

Стадія IV. При перемішуванні до розчину 2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (6 г, 36,8 ммоль) в ДХМ (75 мл) при 0 °С додавали трифтороцтовий ангідрид (6,2 мл, 44,2 ммоль), потім триетиламін (6,2 мл, 44,2 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (100 мл) та потім промивали водою (100 мл×2), сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували та одержували 1-(2,2-диметил-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2,2,2-трифторетанон (9,46 г) у вигляді коричневої твердої речовини, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували 8,7 г чистого продукту.

МС (ЕУ) m/z 260,2 (M+1)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,38 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,97 (d, 1H).

Проміжний продукт 5



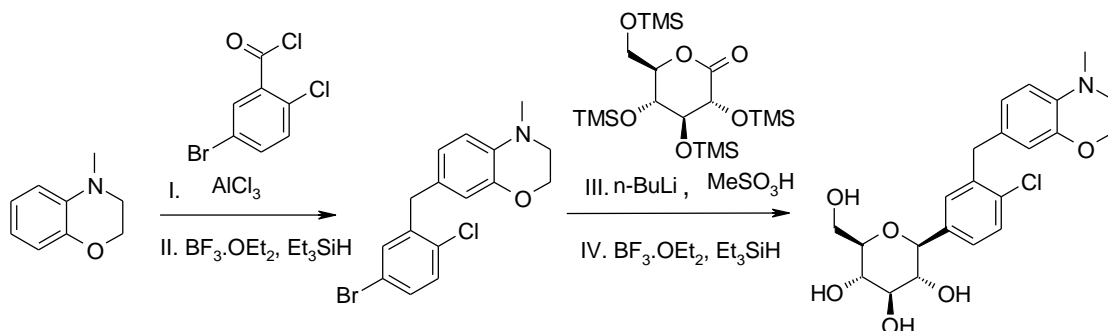
При перемішуванні до розчину 6-бром-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (3,00 г, 12,1 ммоль) в диметилформаміді (25 мл) додавали карбонат калію (3,3 г, 24,1 ммоль), йодид натрію (0,905 г, 6,0 ммоль) та 4-метоксибензилхлорид (2,5 мл, 18,1 ммоль) та нагрівали при 50 °С. Через 18 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та реакцію зупиняли шляхом додавання води та суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічний шар промивали водою (2×20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 6-бром-1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін (2,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,96-2,02 (m, 2H), 2,78 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,46 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 2H).

МС (ЕР) m/z 332,1, 334,1 (M+1)

Приклади

Приклад 1: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол



Стадія I. При перемішуванні до розчину 4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (2,00 г, 13,4 ммоль) в дихлорметані (30 мл) при 0 °C додавали 5-бром-2-хлорбензоїлхлорид (4,07 г, 16,1 ммоль) в дихлорметані (20 мл), потім додавали AlCl_3 (2,14 г, 16,1 ммоль). Через 2 год. температуру реакційної суміші доводили до кімнатної температури та перемішували впродовж

ночі. Реакцію зупиняли, виливаючи суміш на подрібнений лід, та суміш екстрагували дихлорметаном (30×2 мл). Органічний шар промивали водним розчином NaHCO_3 (20 мл), за допомогою H_2O (20 мл) та одержували неочищений продукт 3,0 г.

Стадія II. До неочищеного продукту (0,9 г, 2,45 ммоль) в суміші 1,2-дихлоретан/MeCN складу 1:2 (12 мл) при 20 °C одночасно додавали Et_3SiH (0,83 мл, 5,16 ммоль) та $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,37 мл, 3,19 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 2 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO_3 (5 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×20 мл), промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 7-(5-бром-2-хлорбензил)-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин (0,375 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,89 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,32 (t, $J=3,6$ Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,64-6,74 (m, 2H) 7,19-7,32 (m, 3H).

МС (ЕР) m/z 351,8 ($M+1$)

Стадія III: При перемішуванні до розчину 7-(5-бром-2-хлорбензил)-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (0,37 г, 1,06 ммоль) в суміші ТГФ:толуол (5 мл суміші складу 1:2) при -78 °C додавали 1,6 М розчин $n\text{BuLi}$ в гексанах (0,68 мл, 1,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години та потім при перемішуванні при -78 °C переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (0,49 г, 1,06 ммоль) в толуолі (5 мл). Після перемішування впродовж 4 годин додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (5 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO_3 (5 мл) та суміш екстрагували дихлорметаном (3×10 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (0,178 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,82 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,10 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,18 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,42 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,75 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,82 (dd, $J=12,0$, 5,6 Гц, 1H), 3,90 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,23 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,60-6,68 (m, 2H), 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H).

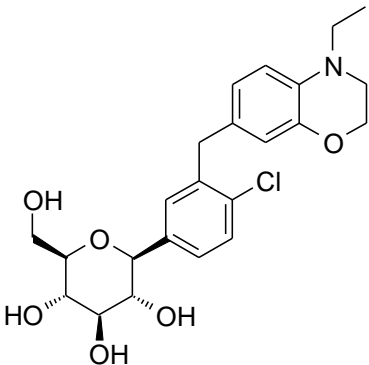
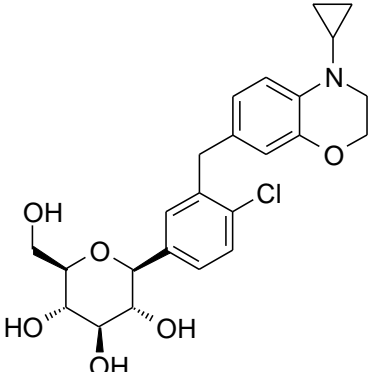
МС (ЕР) m/z 466,3 ($M+1$).

Стадія IV: При перемішуванні до розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (0,17 г, 0,37 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан (суміш складу 1:1, 6 мл) при 10 °C додавали комплекс трифторид бору-діетиленфурат (0,09 мл, 0,75 ммоль) та триетилсилан (0,24 мл, 1,50 ммоль). Після перемішування при такій же температурі впродовж 4 годин реакцію зупиняли водним розчином NaHCO_3 (4 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×20 мл), промивали сольовим розчином (3 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (40 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,80 (s, 3H), 3,15 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,25-3,34 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 3H), 3,68 (dd, $J=12,0$, 5,6 Гц, 1H), 3,86 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,92 (Abq, $J=15,2$ Гц, 2H), 4,07 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,21 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 6,50 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$, 1H).

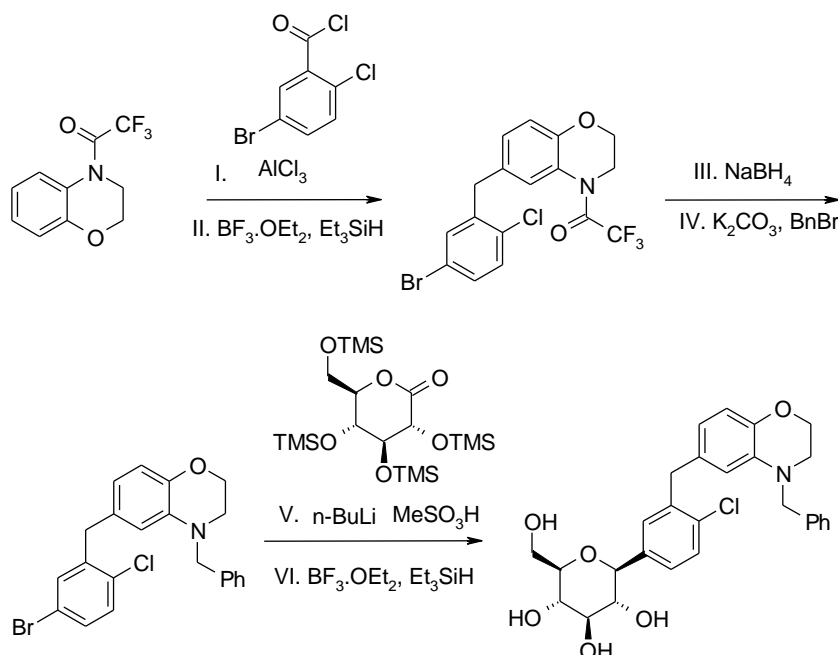
МС (ЕР) m/z 436,0 (M+1).

Приведені нижче сполуки прикладів одержували за методиками, описаними в прикладі 1.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК*	Спектральні дані
2	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,08 (t, J=6,8 Гц, 3H), 3,15-3,48 (m, 8H), 3,66 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,85 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,90 (Abq, 15,2 Гц, 2H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 450,3 (M+1).</p>
3	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-циклопропіл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,54 (s, 2H), 0,75 (d, J=2,0 Гц, 2H), 2,12 (m, 1H), 3,15-3,50 (m, 6H), 3,66 (dd, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,85 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,91 (Abq, 15,2 Гц, 2H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 462,3 (M+1).</p>

*Міжнародний союз теоретичної та приблизної хімії.

- 5 Приклад 4: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол



Стадія I. При перемішуванні до розчину 1-(2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2,2,2-трифторетанону (6,5 г, 28,1 ммоль) в дихлорметані (45 мл) при 0 °C додавали 5-бром-2-хлорбензоїлхлорид (8,54 г, 33,7 ммоль) в дихлорметані (35 мл) та AlCl₃ (5,61 г, 42,2 ммоль). Через 2 години температуру реакційної суміші доводили до кімнатної та перемішували впродовж ночі. Реакцію зупиняли, виливаючи суміш на подрібнений лід, та суміш екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Органічний шар промивали водним розчином NaHCO₃ (30 мл), за допомогою H₂O (20 мл) та розчинник випарювали та одержували неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували 1-[6-(5-бром-2-хлорбензоїл)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанон (10,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 4,03 (t, J=4,0 Гц, 2H), 4,48 (t, J=4,2 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (широкий s, 1H).

МС (ЕР) m/z 450 (M+2)

Стадія II. При перемішуванні до розчину 1-[6-(5-бром-2-хлорбензоїл)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанону (1,0 г, 2,23 ммоль) в суміші 1,2-дихлоретан/MeCN складу 1:2 (12 мл) при 20 °C одночасно додавали Et₃SiH (0,755 мл, 4,68 ммоль) та BF₃·OEt₂ (0,34 мл, 2,90 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 4 годин та реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO₃ (10 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×20 мл), промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 1-[6-(5-бром-2-хлорбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанон (0,60 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO (диметилсульфоксид)): δ 3,96 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,37 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (широкий s, 1H).

Стадія III: При перемішуванні до розчину 1-[6-(5-бром-2-хлорбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанону (8,6 г, 19,8 ммоль) в етанолі (40 мл) порціями додавали NaBH₄ та реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Надлишок NaBH₄ нейтралізували шляхом додавання водного розчину HCl. Етанол випарювали та залишок піддавали розподіленню між дихлорметаном та водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, водою, сушили над сульфатом натрію; наступне випарювання розчинника давало 6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин (6,1 г).

Стадія IV: При перемішуванні до розчину 6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (8,0 г, 23,66 ммоль) в ДМФА (35 мл) додавали карбонат калію (6,53 г, 36,0 ммоль), бензилбромід (4,33 мл, 35,50 ммоль) та нагрівали при 50 °C впродовж 8 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, реакцію зупиняли шляхом додавання води (50 мл), суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічний шар промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 4-бензил-6-(5-бром-2-

хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин (7,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,40 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,24 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,40 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0, Гц, 1H), 7,20-7,36 (m, 8H).

МС (ЕР) m/z 429,9 (M+2).

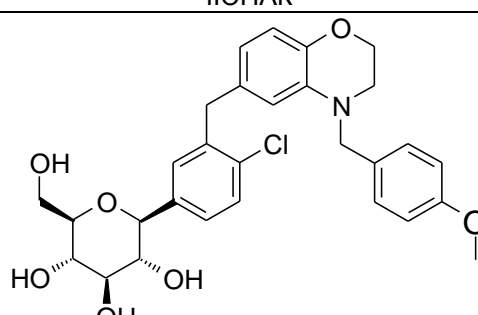
- 5 Стадія V: При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (7,0 г, 16,3 ммоль) в суміші ТГФ-толуол (40 мл суміші складу 1:2) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (10,46 мл, 16,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години та потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (7,62 г, 16,35 ммоль) в толуолі (25 мл).
- 10 Після перемішування впродовж 4 годин додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (50 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (25 мл) та суміш екстрагували дихлорметаном (3×25 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (5,0 г).

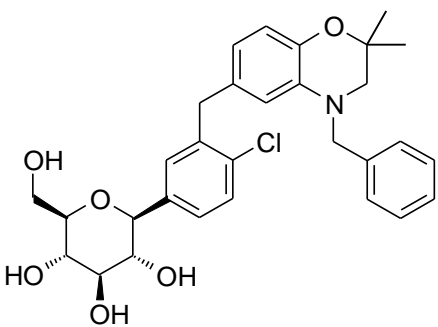
Стадія VI: При перемішуванні до розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (5,0 г, 9,24 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан (суміш складу 1:1, 40 мл) при -10 °С додавали комплекс трифторид бору-діетиленфторид (2,34 мл, 18,48 ммоль) та триетилсилан (5,95 мл, 36,9 ммоль). Після перемішування при такій же температурі впродовж 4 годин реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×30 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол (3,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,20-3,50 (m, 6H), 3,68 (dd, J=12,0, 4,4 Гц, 1H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,16 (t, J=3,6 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,57 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,15-7,62 (m, 8H).

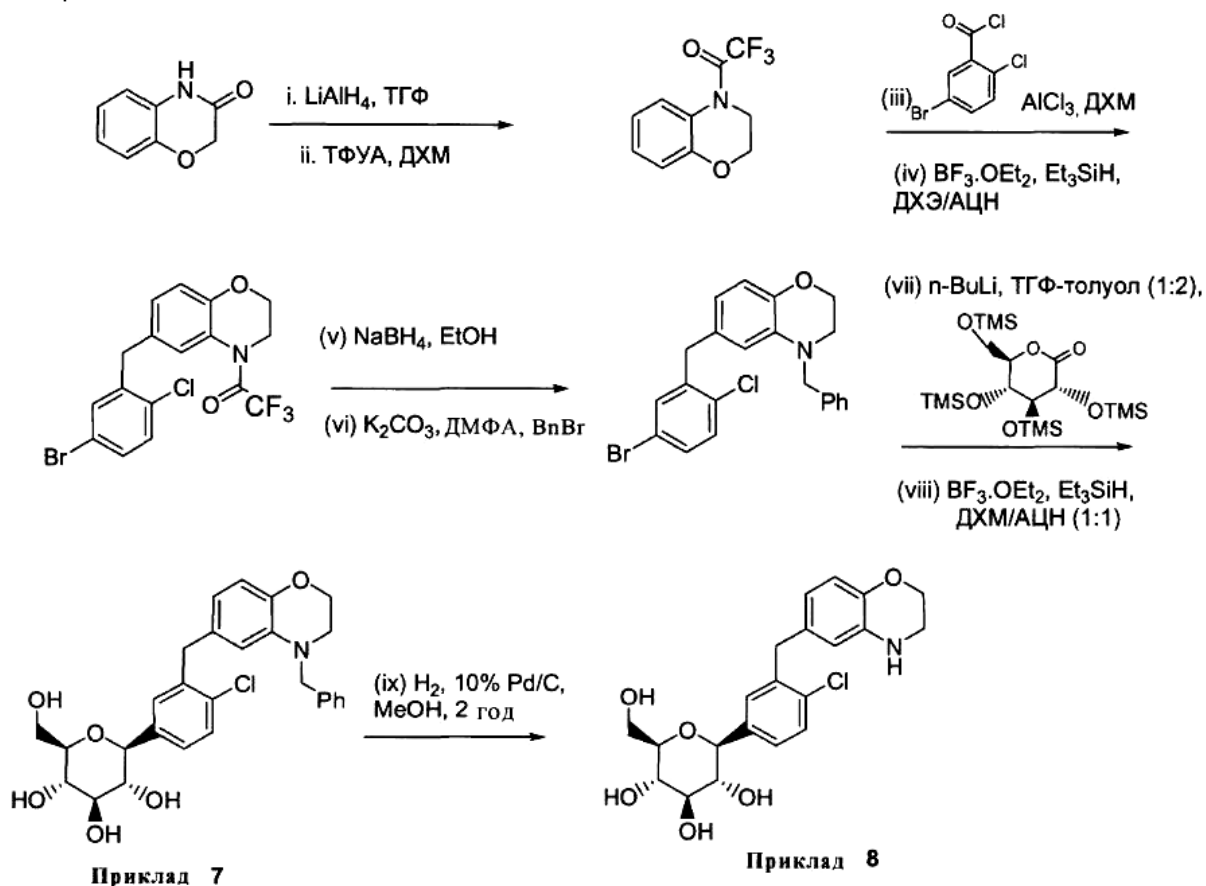
МС (ЕР) m/z 511,8 (M+1).

Приведені нижче сполуки прикладів одержували за методиками, описаними в прикладі 4.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
5	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-[4-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил]-феніл]-6-гідрокси-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,31 (s, 3H), 3,38-3,52 (m, 3H), 3,70 (dd, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (d, 11,6 Гц, 1H), 3,91 (Abq, 14,8 Гц, 2H), 4,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,59 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,86 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,22-7,38 (m, 3H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 541,8 (M+1).</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
6	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,26 (s, 6H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,80-3,91 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,56 (s, 4H), 6,46-6,52 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 8H). MC (EP) m/z 540,2 (M+1)</p>

Приклади 7-8:



- 5 Стадія І. При перемішуванні до суспензії LiAlH₄ (7,6 г, 201 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0 °С додавали 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (15 г, 100 ммоль) в 30 мл ТГФ та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Після охолодження надлишок LiAlH₄ нейтралізували шляхом додавання етилацетату (30 мл) та наступного додавання водного розчину NH₄Cl.
- 10 Суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували при зниженому тиску та екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл) та сушили над Na₂SO₄. Випарювання розчинника давало бензоксазин (12 г), який використовували на наступній стадії без обробки.
- MC (EP) m/z 136 (M+1)

Стадія II. До охолодженого льодом розчину бензоксазину (4,5 г, 33,3 ммоль) в дихлорметані (25 мл) додавали трифтороцтовий ангідрид (ТФОА) (6,95 мл, 49,9 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., потім реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO_3 . Суміш піддавали розподіленню між дихлорметаном та водою. Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували та одержували 1-(2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2,2,2-трифторетанон (6,5 г).

МС (ЕР) m/z 232 (M+1)

Стадія III: При перемішуванні до розчину 2-бром-5-хлорбензойної кислоти (8 г, 34,0 ммоль) в дихлорметані (35 мл) при 0 °С по краплям додавали ДМФА (1 мл) та оксалілхлорид (3,54 мл, 37,4 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та одержували 2-бром-5-хлорбензоїлхлорид (8,5 г). Неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

До охолодженого льодом розчину 5-бром-2-хлорбензоїлхлориду в дихлорметані (35 мл) додавали 1-(2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2,2,2-трифторетанон (6,5 г, 28,1 ммоль) в дихлорметані (45 мл), потім порціями додавали AlCl_3 (5,61 г, 42,2 ммоль). Через 2 години температуру реакційної суміші доводили до кімнатної та перемішували впродовж ночі. Реакцію зупиняли, виливаючи суміш на подрібнений лід. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водним розчином NaHCO_3 (100 мл) та водою (100 мл) та розчинник випарювали та одержували неочищений продукт, який перекристалізовували з гарячого етилацетату, та одержували 1-[6-(5-бром-2-хлорбензоїл)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанон (10,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4,03 (t, J=4,0 Гц, 2H), 4,48 (t, J=4,2 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (широкий s, 1H).

МС (ЕР) m/z 450 (M+2)

Стадія IV. При перемішуванні до розчину 1-[6-(5-бром-2-хлорбензоїл)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанону (36 г, 80,35 ммоль) в суміші 1,2-дихлоретан:MeCN складу 1:2 (180 мл) при 0 °С додавали $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (13,2 мл, 104 ммоль) та Et_3SiH (26,9 мл, 168,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO_3 (~200 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×200 мл) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл) та сушили над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 1-[6-(5-бром-2-хлорбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанон (30 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 3,96 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,37 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (br s, 1H).

Стадія V: При перемішуванні до розчину 1-[6-(5-бром-2-хлорбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанону (8,6 г, 19,8 ммоль) в етанолі (40 мл) порціями додавали NaBH_4 (1,5 г, 39,0 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Надлишок NaBH_4 нейтралізували шляхом додавання водного розчину NH_4Cl та етанол випарювали. Залишок піддавали розподіленню між етилацетатом та водою та органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином (40 мл) та сушили над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин (6,1 г).

МС (ЕР) m/z 340 (M+2).

Стадія VI: При перемішуванні до розчину 6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (8,0 г, 23,66 ммоль) в ДМФА (35 мл) додавали карбонат калію (6,53 г, 47,3 ммоль) та бензилбромід (4,33 мл, 35,50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 8 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та реакцію зупиняли шляхом додавання охолодженої льодом води (50 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл) та об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), потім сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували та фільтрат концентрували та одержували неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували 4-бензил-6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин (7,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,40 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,24 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,40 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0, Гц, 1H), 7,20-7,36 (m, 8H).
МС (ЕР) m/z 430 (M+2).

Стадія VII: При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-(5-бром-2-хлорбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (7,0 г, 16,3 ммоль) в суміші ТГФ-толуол складу 1:2 (40 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (10,46 мл, 16,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години та потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (7,62 г, 16,35 ммоль) в толуолі (25 мл). Після перемішування впродовж 1 години додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (70 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин, потім реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (~25 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл) та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідрокси-метил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (5,0 г).

Приклад 7: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія VIII: При перемішуванні до розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідрокси-метил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (5,0 г, 9,24 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан складу 1:1 (40 мл) при -5 °С додавали комплекс трифторид бору-діетиленфторид (2,34 мл, 18,48 ммоль) та триетилсилан (5,95 мл, 36,9 ммоль). Після перемішування при такій же температурі впродовж 4 годин реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×30 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (3,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,20-3,50 (m, 6H), 3,68 (dd, J=12,0, 4,4 Гц, 1H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,16 (t, J=3,6 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,57 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,15-7,62 (m, 8H).

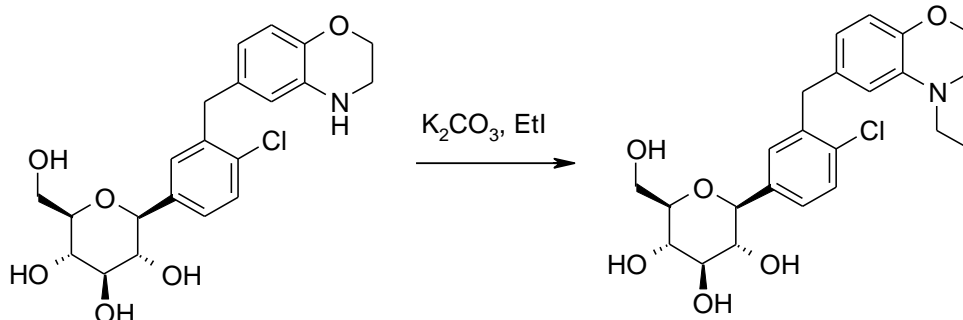
МС (ЕР) m/z 511,8 (M+1)

Приклад 8: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія IX: До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу (2,4 г, 4,68 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали 10 % паладій на деревному вугіллі (240 мг) та 0,05 мл концентрованої НСІ. Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню впродовж 2 годин, потім фільтрували через шар целіту (який промивали метанолом). Отриманий фільтрат концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (1,6 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,24-3,34 (m, 2H), 3,35-3,49 (m, 4H), 3,69 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,88 (dd, J=11,6, 2,0 Гц, 1H), 3,93 (ABq, J=15,2 Гц, 2H), 4,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,15 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,42-6,50 (m, 2H), 6,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 9: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

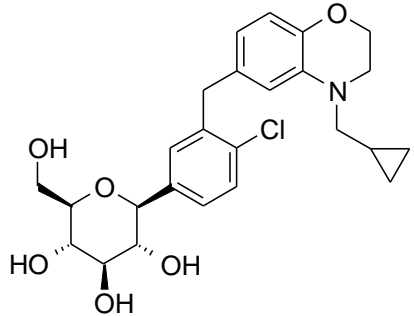
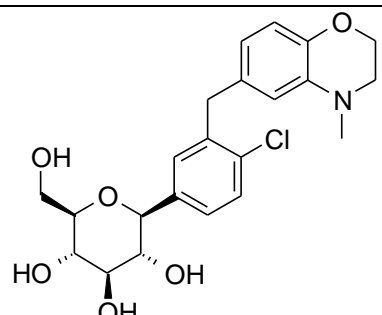


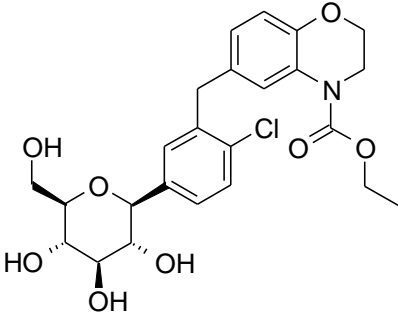
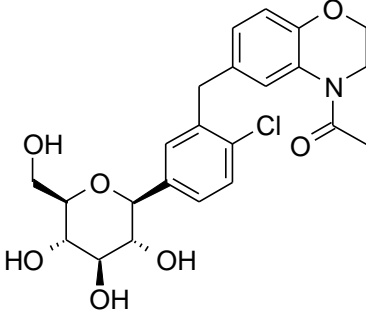
50

При перемішуванні до розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу (0,1 г, 0,23 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали карбонат калію (0,065 г, 0,47 ммоль), етилідид (0,028 мл, 0,35 ммоль) та розчин перемішували при 20 °С впродовж 2 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання води (2 мл), суміш екстрагували дихлорметаном (3×5 мл). Органічний шар промивали водою (5 мл), сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (20 мг).

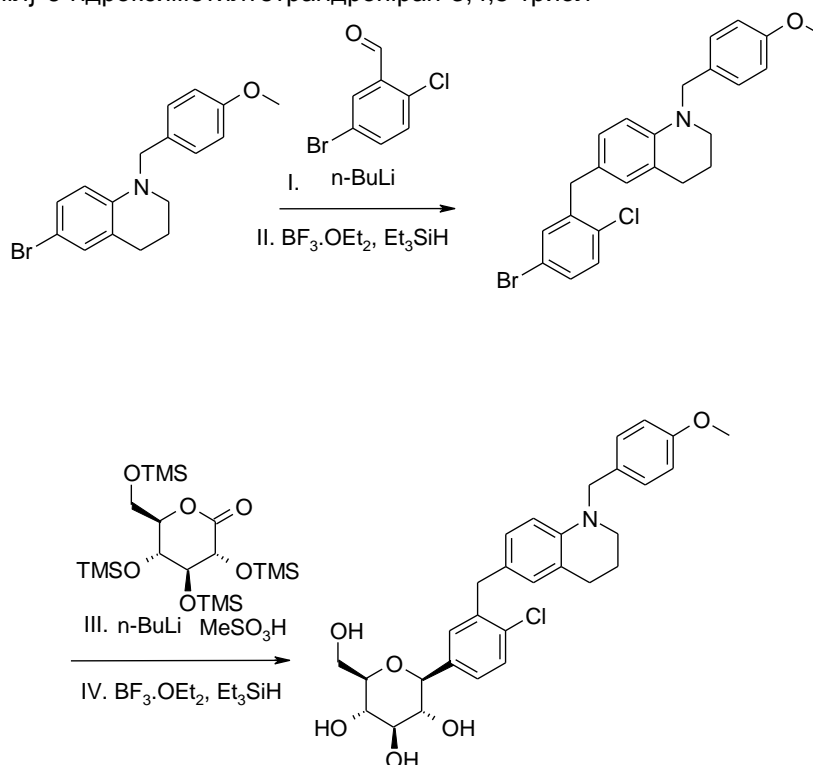
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,17 (t, J=6,8 Гц, 3H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,52-3,62 (m, 2H), 3,63 (dd, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 3,77 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,88 (abq, J=15,2 Гц, 2H), 4,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,15 (t, J=3,6 Гц, 2H), 6,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 450 (M+1).

Приведені нижче сполуки прикладів одержували за методиками, описаними в прикладі 9.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
10	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-циклопропілметил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідро-піран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,118 (s, 2H), 0,51 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,00-1,10 (m, 1H), 3,20-3,60 (m, 8H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,82 (d, J=10,0 Гц, 1H) 3,94 (abq, 15,2 Гц, 2H), 4,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,15 (t, J=4,0, 2H), 6,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H) 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 476,3 (M+1).</p>
11	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,20-3,32 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,61 (dd, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 3,71 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,93 (abq, 15,2 Гц, 2H), 4,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,15 (t, J=4,0, 2H), 6,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,26(s, 1H) 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 435 (M+1).</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
12	 <p>Етиловий ефір 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,25 (t, J=6,4 Гц, 3H), 3,30-3,50 (m, 3H), 3,66 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,84 (d, J=11,2 Гц, 3H), 3,99 (Abq, J=15,2 Гц, 2H), 4,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,12-4,26 (m, 3H), 6,58 (s, 2H), 6,72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=6,4 Гц, 2H) 7,61 (s, 1H). MC (EP) m/z 494,3 (M+1).</p>
13	 <p>1-{6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-етанон</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,25 (s, 3H), 3,25-3,55 (m, 4H), 3,71 (dd, J=11,6, 4,4 Гц, 1H), 3,88 (d, J=13,6 Гц, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 6,81 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,98 (br s, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H) MC (EP) m/z 464,2 (M+1).</p>

Приклад 14: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-{4-Хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]-феніл}-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол



Стадія I: До охолодженого розчину 6-бром-1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (2,5 г, 7,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексанах (4,7 мл, 7,5 ммоль), перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 5-бром-2-хлорбензальдегіду (1,73 г, 7,9 ммоль) в ТГФ (30 мл). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію та суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Шар, що містить етилацетат, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (5-бром-2-хлорфеніл)-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл]-метанол (2,31 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,95-2,10 (m, 3H), 2,77 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,33 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,96 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,91-7,91 (m, 7H). МС (ЕР) m/z 474,1 (M+2).

Стадія II: До охолодженого льодом розчину (5-бром-2-хлорфеніл)-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-іл]-метанолу (2,2 г, 4,7 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали Et₃SiH (3,7 мл, 23,3 ммоль), потім BF₃·OEt₂ (1,5 мл, 11,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO₃. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×50 мл), промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 6-(5-бром-2-хлорбензил)-1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін (1,48 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,96-2,02 (m, 2H), 2,77 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,32 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,47-7,29 (m, 10H). МС (ЕР) m/z 458,1 (M+2).

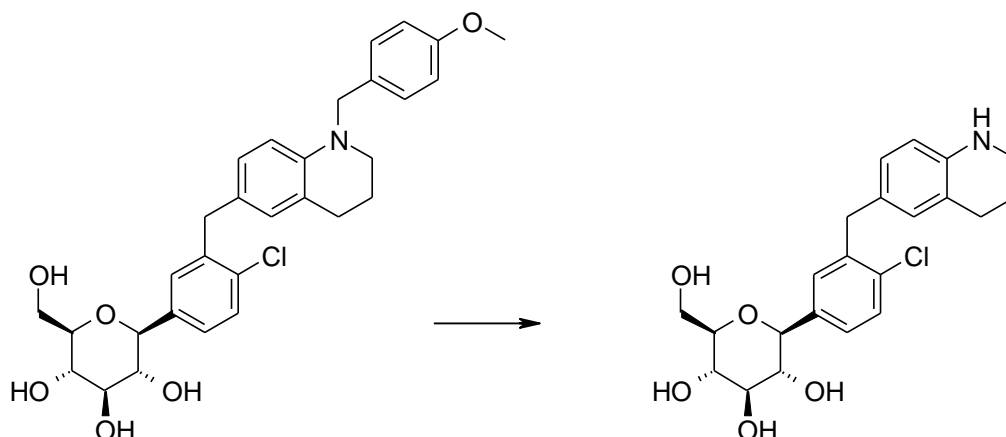
Стадія III: При перемішуванні до розчину 6-(5-бром-2-хлорбензил)-1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (700 мг, 1,5 ммоль) в суміші ТГФ-толуол (15 мл суміші складу 1:2) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (1,0 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (715 мг, 1,5 ммоль) в толуолі (10 мл). Після перемішування впродовж 40 хвилин додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (30 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO₃ (10 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-{4-хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]-феніл}-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (330 мг).

МС (ЕР) m/z 570,2 (M+1).

Стадія IV: При перемішуванні до розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-{4-хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]-феніл}-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (325 мг, 0,6 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан (суміш складу 1:1, 14 мл) при -20 °С додавали триетилсилан (0,4 мл, 2,2 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетиленфосфат (0,15 мл, 1,1 ммоль). Після перемішування при 0 °С впродовж 4 годин реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO₃ (8 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-{4-хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]-феніл}-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (160 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,91-1,96 (m, J=5,6 Гц, 2H), 2,70 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,25-3,44 (m, 6H), 3,67 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,84-3,95 (m, 3H), 4,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 540,0 (M+1).

Приклад 15: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

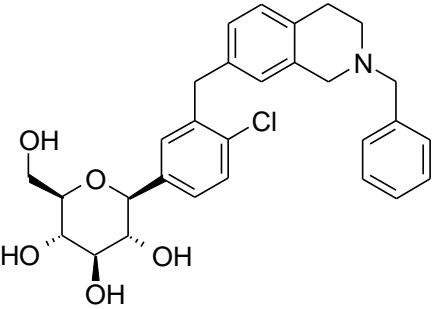
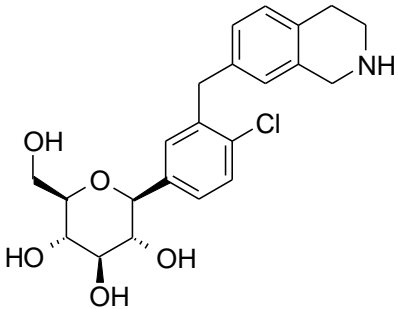
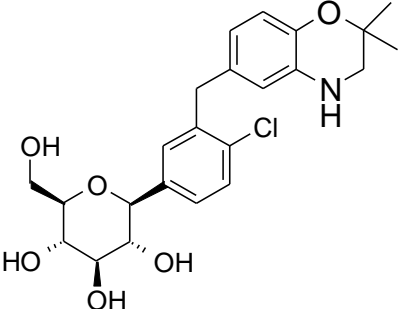


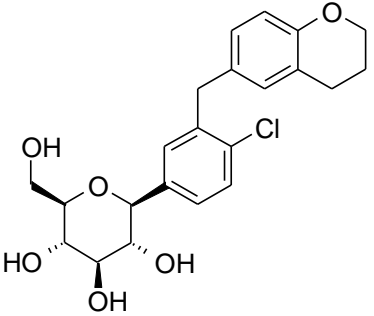
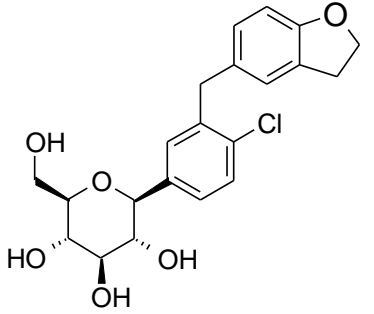
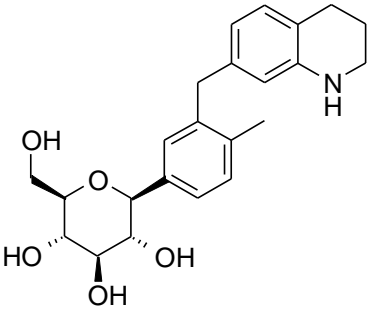
До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-{4-хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]-феніл}-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу (135 мг, 0,25 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 10 % паладій на деревному вугіллі (60 мг), 0,05 мл концентрованої HCl та перемішували в атмосфері водню, що подається з балону, впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промивали метанолом та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (74 мг).

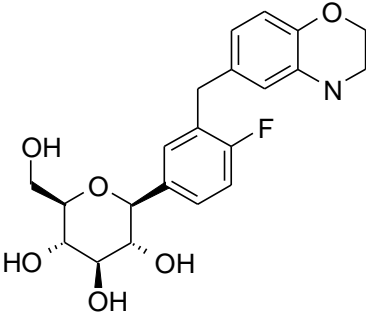
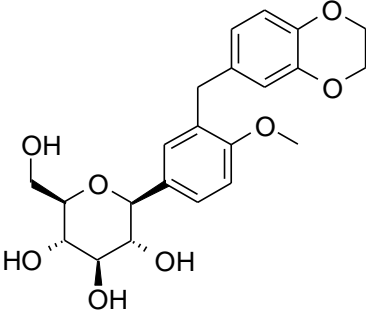
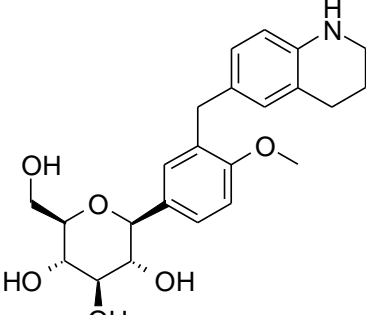
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,84-1,90 (m, 2H), 2,67 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,25-3,46 (m, 4H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 3H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 420,0 (M+1).

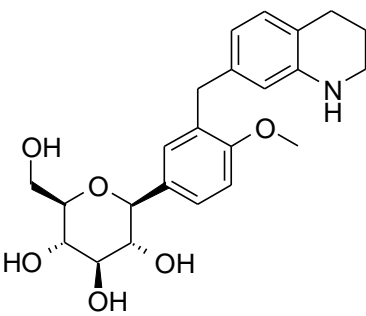
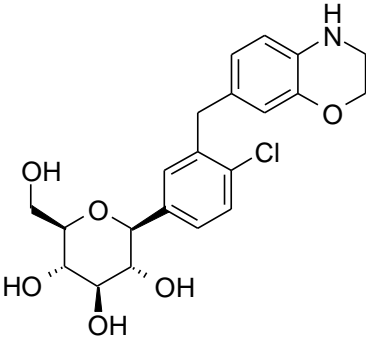
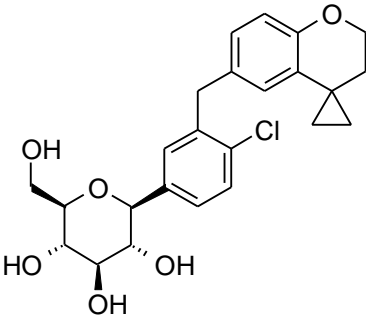
Приведені нижче сполуки прикладів одержували за методиками, описаними в прикладі 14 або 15.

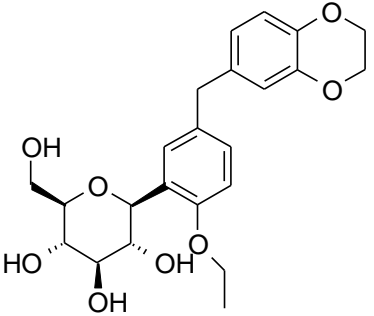
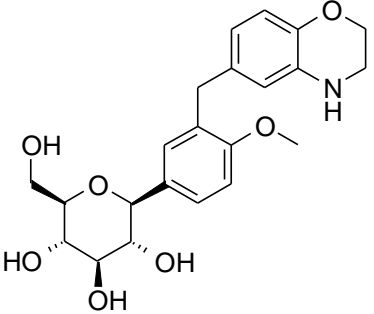
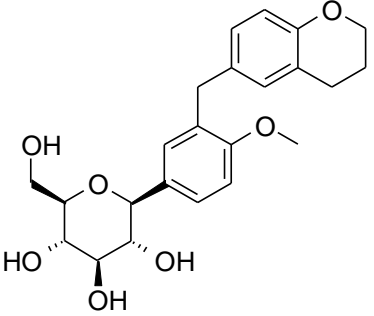
Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
16	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-6-гідрокси-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,84-1,89 (m, 2H), 2,68 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,18 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,26-3,46 (m, 4H), 3,67 (dd, J=12,0, 4,8, 1H), 3,84-3,97 (m, 3H), 4,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H). МС (ЕР) m/z 420,0 (M+1).
17	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,3-дигідро-1H-індол-5-ілметил)-феніл]-6-гідрокси-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2,94 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,26-3,45 (m, 6H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,86 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=15,2, 1H), 4,01 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H). МС (ЕР) m/z 406,0 (M+1).

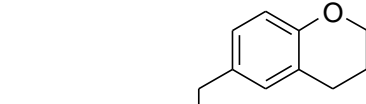
Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
18	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2-Бензил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-7-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідро-піран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,82-2,89 (m, 4H), 3,25-3,47 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,98-7,40 (m, 10H). МС (ЕР) m/z 510,0 (M+1).</p>
19	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ілметил)-феніл]-6-гідрокси-метилтетрагідро-піран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,08 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,27-3,49 (m, 6H), 3,71 (dd, J=11,6, 4,8 Гц, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H). МС (ЕР) m/z 419,9 (M+1).</p>
20	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетра-гідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,26 (s, 6H), 2,98 (s, 2H), 3,37-3,44 (m, 4H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 3H), 4,08 (d, J=9,48 Гц, 1H), 6,43 (d, J=8,16 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,54 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,16 Гц, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H). МС (ЕР) m/z 450,0 (M+1)</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
21	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-Хлор-3-хроман-6-ілметилфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,93-1,96 (m, 2H), 2,71 (t, J=6,40 Гц, 2H), 3,26-3,44 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,87 (d, J=11,20 Гц, 1H), 3,90 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,99 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,06-4,12 (m, 3H), 6,60 (d, J=8,16 Гц, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,26 (dd, J=8,16 Гц, 1,98 Гц 1H), 7,30 (d, J=1,98 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,16 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 420,9 (M+1), 4437,9 (M+18)</p>
22	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,17 (t, J=8,56 Гц, 2H), 3,30-3,46 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,98 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,02 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,48 (t, J=8,56 Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,1 Гц, 2,0 Гц 1H), 7,31 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 424,0 (M+18)</p>
23	 <p>(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,84-1,90 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,67 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,35-3,48 (m, 4H), 3,68 (dd, J=12,0, 5,2, 1H), 3,78-3,88 (m, 3H), 4,06 (d, 8,8 Гц, 1H), 6,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H). МС (ЕР) m/z 400,3 (M+1).</p>

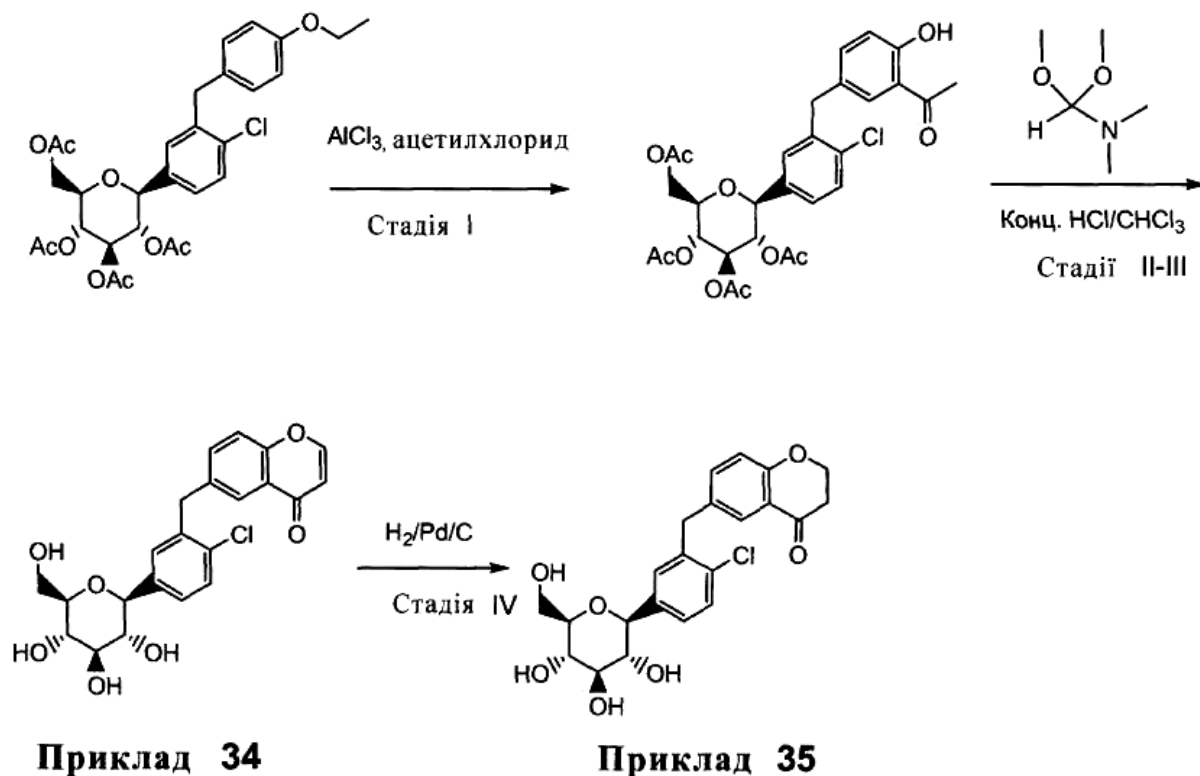
Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
24	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-фторфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,29-3,48 (m, 6H), 3,71 (dd, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,79-3,91 (m, 3H), 4,10 (d, J=9,2, 1H), 4,17 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,46-6,52 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01-7,31 (m, 3H). МС (ЕР) m/z 406,3 (M+1).</p>
25	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,27-3,45 (m, 4H), 3,66-3,70 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,76-3,89 (m, 6H), 4,05 (d, J=9,6, 1H), 4,18 (s, 4H), 6,64-6,67 (m, 3H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 436,0 (M+18).</p>
26	 <p>(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метокси-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,84-1,88 (m, 2H), 2,67 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,17 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,25-3,44 (m, 4H), 3,65 (dd, J=12,0, 4,8, 1H), 3,74-3,86 (m, 6H), 4,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,73-6,75 (m, 2H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 416,0 (M+1).</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
27	 <p>(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метокси-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,84-1,88 (m, 2H), 2,66 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,17 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,25-3,43 (m, 4H), 3,65 (dd, J=12,0, 5,2, 1H), 3,72-3,86 (m, 6H), 4,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,36-6,42 (m, 2H), 6,73 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 416,1 (M+1).</p>
28	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,26-3,47 (m, 6H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,85-3,96 (m, 3H), 4,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,15 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,40-6,45 (m, 2H), 6,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 421,9 (M+1).</p>
29	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4,4-спіроциклопропіл-хроман-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,80-0,83 (m, 2H), 0,96-0,99 (m, 2H), 1,82 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,27-3,45 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,87 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,92 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,97 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,20 (t, J=5,1 Гц, 2H), 6,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=8,3 Гц, J=2,2 Гц, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 447,2 (M+1).</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
30	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[5-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-2-етоксибеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,38 (t, J=6,8 Гц, 3H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,84 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,01-4,05 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H). МС (ЕР) m/z 449,9 (M+18).</p>
31	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-метоксибеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,25-3,28 (m, 1H), 3,3-3,88 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,76 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 2H), 4,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,13 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,43 (dd, J=8,0 та 1,6 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,4 та 2,0 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 418,0 (M+1).</p>
32	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-метоксибеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,94-1,97 (m, 2H), 2,71 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,27-3,28 (m, 1H), 3,31-3,44 (m, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,75 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 3H), 4,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,11 (t, J=5,2 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=8,4 та 2,4 Гц, 1H). МС (ЕР) m/z 434,1 (M+18).</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
33	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-трифтор-метоксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,91-1,97 (m, 2H), 2,71 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 3H), 4,09-4,11 (m, 3H), 6,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,23 (dd, J=8,4 та 1,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=2,0 та 8,4 Гц, 1H).</p> <p>МС (EP) m/z 471,0 (M+1).</p>

Приклади 34-35:



Стадія І: При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксibenзил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (13,00 г, 22,56 ммоль), отриманого за методиками, описаними в публікації J. Med. Chem. 2008, 51(5),1145-49, в 1,2-дихлоретані (130 мл) при 0 °С додавали ацетилхлорид. Потім впродовж 30 хвилин додавали AlCl_3 (9,03 г, 67,68 ммоль) з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 4 °С. Через 1 годину температуру реакційної суміші доводили до кімнатної та перемішували при 50 °С впродовж ночі. Реакцію зупиняли, виливаючи суміш на лід, та отриману суспензію розбавляли водою (100 мл) та екстрагували дихлорметаном (100×2 мл). Органічний шар промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений продукт (12 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,70 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,0 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,96-4,0 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 3H), 4,31 (dd, J=12,4 Гц, 4,9 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,03 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,16 (t, J=9,5 Гц, 1H), 5,37 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,3 Гц, 1,95 Гц, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,2 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 590,9 (M+1)

Стадія II: До (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(3-ацетил-4-гідроксибензил)-4-хлорфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (12,00 г, 20,32 ммоль) додавали диметилацеталь N, N-диметилформаміду (3,0 мл, 22,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С впродовж ночі. Реакцію зупиняли шляхом додавання води (30 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (150 мл × 3), розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений продукт (8,12 г). Неочищений продукт використовували в наступній реакції без будь-якого очищення.

МС (ЕР) m/z 477,9 (M+1)

Приклад 34: 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хромен-4-он

Стадія III: До (E)-1-{5-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2-гідроксифеніл}-3-диметиламіно-пропенону (8,00 г, 16,77 ммоль) в хлороформі (80 мл) додавали концентровану HCl (3 мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж ночі. Реакцію зупиняли шляхом додавання води (50 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (150 мл × 3), розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений продукт (4,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,28-3,47 (m, 5H), 3,70 (dd, J=12,0 Гц, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,26 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,35 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,8 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,8 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 432,8 (M+1)

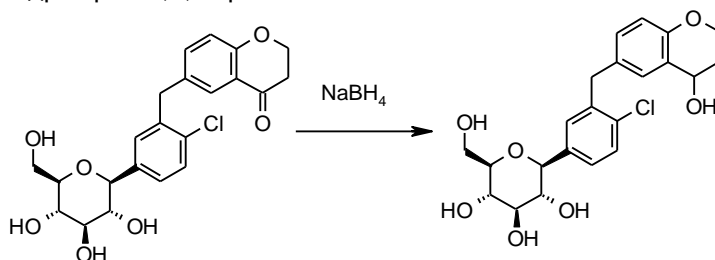
Приклад 35: 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман-4-он

Стадія IV: При перемішуванні до розчину 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хромен-4-ону (0,10 г, 0,2315 ммоль) в етилацетаті (2,5 мл) додавали 10 % паладій на С (20 мг, 20 % мас./мас.), потім метанол (2,5 мл). Після перемішування в атмосфері водню впродовж 18 годин реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували та одержували неочищений продукт, який додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, та одержували шукану сполуку (41 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,78 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,27-3,49 (m, 4H), 3,71 (dd, J=12,0 Гц, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,04-4,13 (m, 3H), 4,51 (t, J=7,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,65 (d, J=2,2 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 434,9 (M+1)

Приклад 36: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(4-гідроксихроман-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

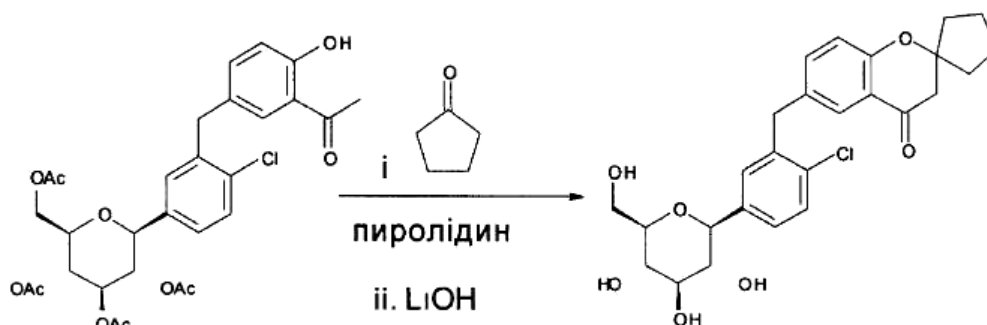


До розчину 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман-4-ону (0,1 г, 0,23 ммоль) в метанолі (3 мл) додавали борогідрид натрію (0,017 г, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. та реакцію зупиняли шляхом додавання води (10 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (150 мл × 3), розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксихроман-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол, який додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (вихід = 30 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,95-2,06 (m, 2H), 3,26-3,46 (m, 5H), 3,68 (dd, J=11,9 Гц, 5,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,65 (t, J=4,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 453,9 (M+18)

Приклад 37: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол піролідін



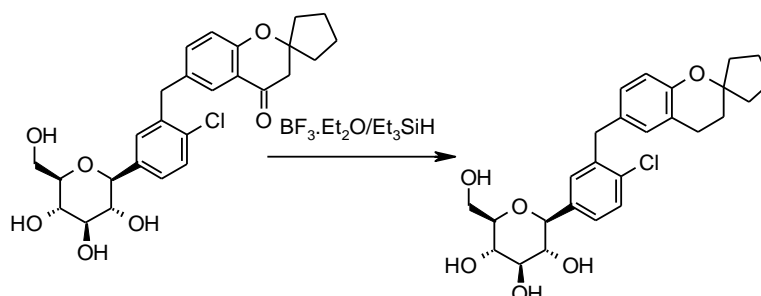
Стадія I: До (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(3-ацетил-4-гідроксибензил)-4-хлорфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (0,1 г, 0,17 ммоль) додавали цикlopentanон (0,015 мл, 0,17 ммоль), потім піролідин (0,056 мл, 0,34 ммоль). Реакційну суміш обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 4 хвилин. Реакцію зупиняли водою (3 мл), суміш екстрагували етилацетатом (5 мл×3) та розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений продукт (0,1 г), який використовували в наступній реакції без обробки.

Стадія II: При перемішуванні до розчину неочищеного продукту, отриманого на стадії 1, в суміші ТГФ:MeOH (3:2, 5 мл) додавали гідроксид літію (0,02 г, 0,52 ммоль) у воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, розбавляли водою (3 мл), екстрагували етилацетатом (5 мл × 3), розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували шукану сполуку (20 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,64-1,86 (m, 6H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 3,26-3,47 (m, 4H), 3,69 (dd, J=11,7 Гц, 4,9 Гц, 1H), 3,87 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,02-4,12 (m, 3H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 489,4 (M+1)

Приклад 38: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

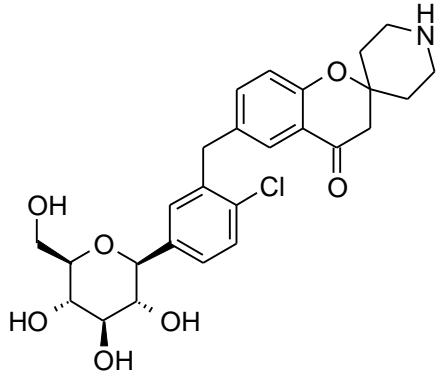


До 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,2-спіроциклопентилхроман-4-ону (0,125 г, 0,26 ммоль) в суміші ацетонітрил/1,2-дихлоретан (суміш складу 1:1, 2 мл) при 0 °С додавали триетилсилан (0,15 мл, 1 ммоль), потім діетиленфірат трифториду бору (0,06 мл, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та потім нагрівали при 60 °С впродовж 2 годин, реакцію зупиняли насиченим розчином NaHCO₃ (5 мл), суміш екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3), розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували неочищений продукт, який додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, та одержували шукану сполуку (вихід = 5 мг).

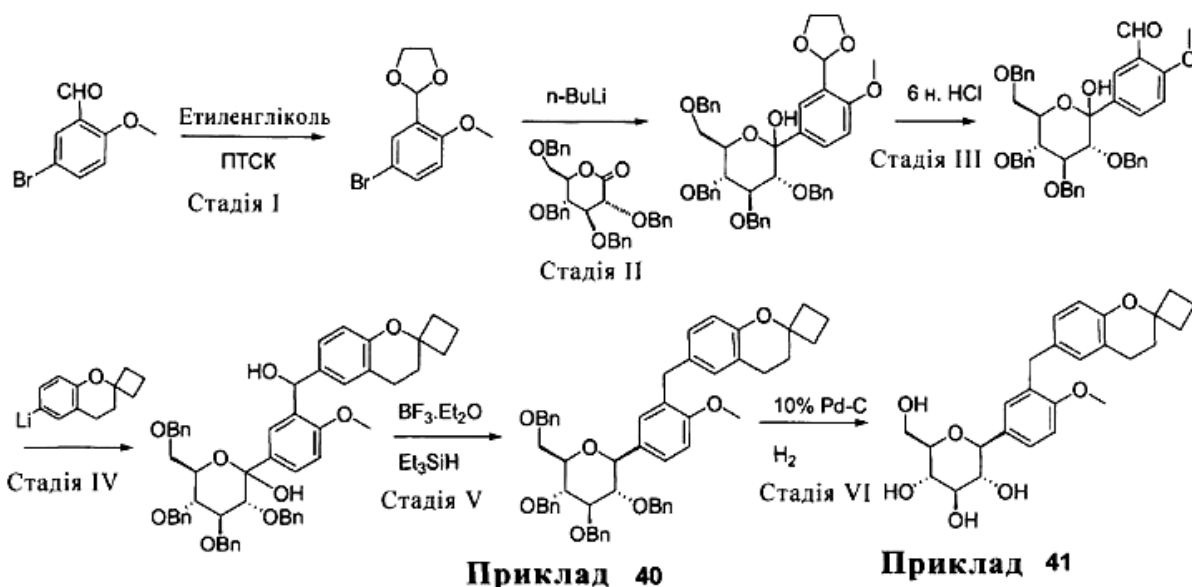
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,61-1,70 (m, 6H), 1,86-1,89 (m, 6H), 2,75 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,27-3,46 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,88 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,99 (q, J=15,1 Гц, 2H), 4,11 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H).

МС (ЕР) m/z 475,0 (M+1)

Приведену нижче сполуку прикладу одержували за методиками, аналогічними описаним в прикладі 38.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
39	 6-[2-Хлор-5-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-2-іл]феніл]метил]спіро[хроман-2,4'-піперидин]-4-он	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 1,85-1,95 (m, 2H), 2,25 (d, J=14 Гц, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,25-3,47 (m, 9H), 3,69 (dd, J=11,7 та 4,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,03-4,12 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,47 (m, 3H), 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H). МС (ЕР) m/z 503,9 (M+1)

Приклад 40-41:



5 Стадія I: При перемішуванні до розчину 5-бром-2-метоксibenзальдегіду (5,0 г, 23,25 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали етиленгліколь (2,6 мл, 46,5 ммоль) та моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,45 г, 2,32 ммоль) та реакційну суміш піддавали азеотропному переганянню впродовж 2 годин, реакцію зупиняли насиченим розчином NaHCO₃ (50 мл).
 10 Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, екстрагували етилацетатом (2×100 мл), промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 2-(5-бром-2-метоксифеніл)-[1,3]діоксолан (3,75 г).

15 Стадія II: При перемішуванні до розчину сполуки, отриманої на стадії I (3,50 г, 13,51 ммоль), в ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали н-бутиллітій (8,5 мл, 13,51 ммоль) та перемішували впродовж 1 години. Тетра-OBn-глюконолактон (7,25 г, 13,51 ммоль) в толуолі (20 мл) охолоджували до -78 °С та до нього при -78 °С додавали отриману вище літєву сіль та перемішували впродовж 1 години, реакцію зупиняли насиченим розчином NH₄Cl (10 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (2×70 мл). Шар, що містить етилацетат, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметил-2-(3-[1,3]діоксолан-2-іл-4-метоксифеніл)-тетрагідропіран-2-ол (4,8 г).

20 Стадія III: При перемішуванні до розчину сполуки, отриманої на стадії II (4,80 г, 6,68 ммоль),

в ТГФ (20 мл) додавали 6 н. розчин HCl (10 мл) та перемішували впродовж 16 годин. Цю реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали насиченим розчином NH₄Cl (20 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 2-метокси-5-((3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметил-2-гідрокситетрагідропіран-2-іл)-бензальдегід (3,2 г).

Стадія IV: При перемішуванні до розчину 6-бромспіро[хроман-2,1'-циклобутану] (0,563 г, 2,23 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78 °С додавали н-бутиллітій (1,45 мл, 2,23 ммоль) та перемішували впродовж 1 години. Сполуку, отриману на стадії III (0,3 г, 0,45 ммоль), в толуолі (3 мл) охолоджували до -78 °С та до неї при -78 °С додавали отриману вище літієву сіль. Цю реакційну суміш перемішували впродовж 1 години, реакцію зупиняли насиченим розчином NH₄Cl (10 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Шар, що містить етилацетат, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували [2-метокси-5-[(3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трибензилокси-6-(бензилоксиметил)-2-гідрокситертагідропіран-2-іл]феніл]-спіро[хроман-2,1'-циклобутан]-6-ілметанон (0,250 г).

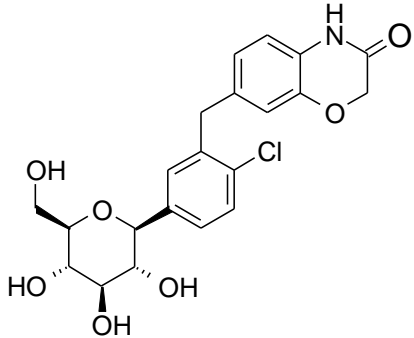
Приклад 40: 6-(2-Метокси-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)спіро[хроман-2,1'-циклобутан

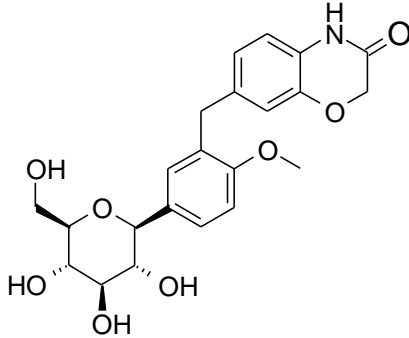
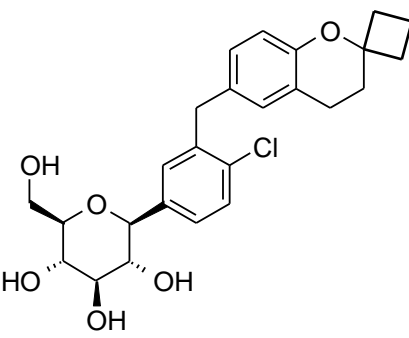
Стадія V: При перемішуванні до розчину до розчину сполуки, отриманої на стадії IV (0,250 г, 0,29 ммоль), в ДХЕ (дихлоретан) (2 мл) та ацетонітрилі (2 мл) при -30 °С додавали триетилсилан (0,28 г, 1,03 ммоль), комплекс трифторид бору-діетиленфірат (0,13 г, 1,76 ммоль) та перемішували при -30 °С впродовж 5 годин та потім при 25 °С впродовж 16 годин. Реакцію зупиняли за допомогою насиченого розчину NaHCO₃ (20 мл), леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2×20 мл), промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували шукану сполуку (вихід = 0,21 г).

Приклад 41: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Метокси-3-(спіро[хроман-2,1'-циклобутан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

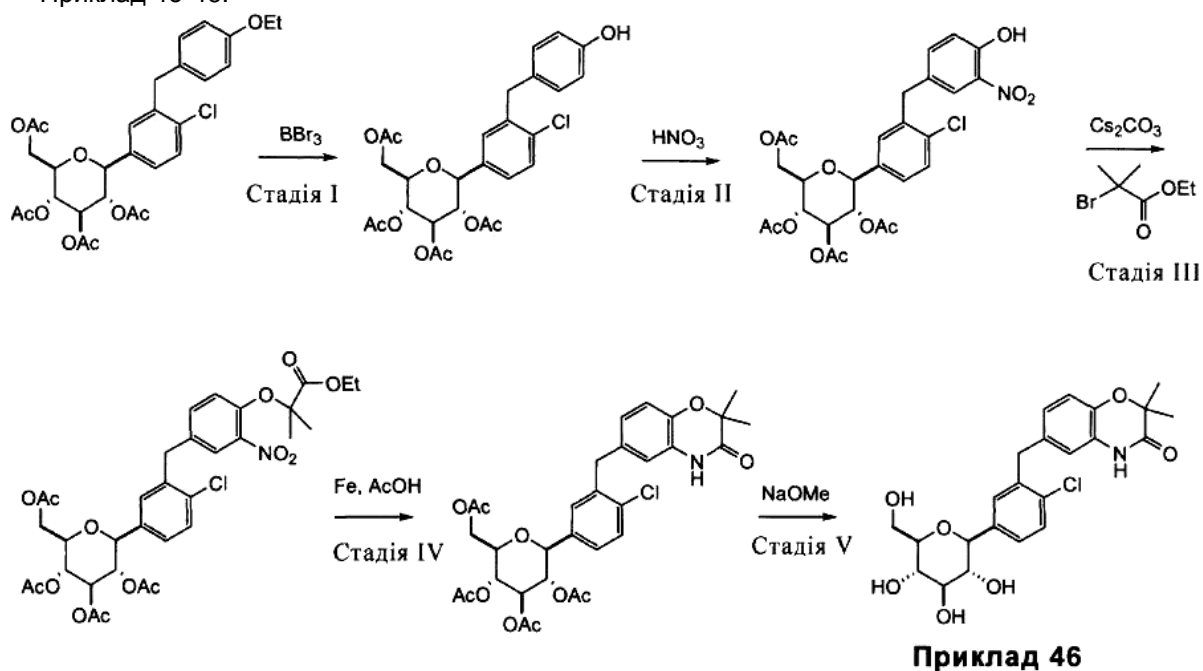
Стадія VI: При перемішуванні до розчину (0,21 г, 0,25 ммоль) в етилацетаті (5 мл) додавали паладій на С (10 % мас. /мас., 50 мг), потім додавали краплю концентрованої HCl. Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували та одержували неочищену шукану сполуку, яку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (22 мг).

Приведені нижче сполуки прикладів одержували за методиками, аналогічними описаним в прикладах 40-41.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
42	 <p>7-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ 3,09-3,26 (m, 3H), 3,43-3,46 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,00 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,10-4,12 (m, 1H), 4,46 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,86 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,97-4,97 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 3H), 7,24 (dd, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 10,64 (s, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 436,0 (M+1).</p>

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
43	 <p>7-[2-Метокси-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,30-3,44 (m, 5H), 3,67 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 2H), 4,04 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,73-6,90 (m, 3H), 6,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,31, 1,7 Гц, 1H)</p> <p>МС (ЕР) m/z 432,1 (M+1)</p>
44	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,1'-циклобутан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідро-піран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ 1,88 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,70 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,11-3,27 (m, 5H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,88-3,97 (m, 2H), 3,99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,85 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,96-4,98 (m, 2H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,23 (dd, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H)</p> <p>МС (ЕР) m/z 461,0 (M+1)</p>

Приклад 45-46:



5

Стадія I: При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-

(4-етоксибензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (4,0 г, 6,93 ммоль), отриманого за методиками, описаними в публікації J. Med. Chem. 2008, 51(5), 1145-49, в дихлорметані (40 мл) в атмосфері азоту при -78 °C додавали 1 М розчин BBr₃ (34,6 мл, 34,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C впродовж 1,5 години та при -30 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали на лід та нейтралізували насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл), екстрагували дихлорметаном, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти (2,9 г).

Стадія II: При перемішуванні до розчину сполуки, отриманої на стадії I (2 г, 3,64 ммоль), в дихлоретані (20 мл) при 0-5 °C додавали ТБАБ (тетрабутиламонійбромід) (117 мг, 0,364 ммоль), 6 % водний розчин азотної кислоти (20 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином та концентрували та одержували неочищений (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-гідрокси-3-нітробензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти, який додатково очищали за допомогою колонкової хроматографії (1,5 г).

Стадія III: При перемішуванні до розчину сполуки, отриманої на стадії II (0,70 г, 1,178 ммоль), в безводному ацетонітрилі (10 мл) додавали безводний Cs₂CO₃ (1,5 г, 4,71 ммоль) та етиловий ефір 2-бром-2-метилпропіонової кислоти (0,6 мл, 5,89 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником в атмосфері азоту впродовж 15 годин. При кімнатній температурі додавали додаткову кількість етилового ефіру 2-бром-2-метилпропіонової кислоти (0,6 мл, 5,89 ммоль) та нагрівання продовжували протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали безводним ацетонітрилом та концентрували та одержували неочищений продукт, який містив різні кількості продуктів, що утворилися в результаті часткового гідролізу ацетатів. Неочищений продукт повторно ацетилювали з використанням оцтового ангідриду, піридину та ДМАП (4-диметиламінопіридин) в дихлорметані. Реакцію зупиняли водним розчином хлориду амонію, суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл), промивали розведеною HCl, водою, сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії та одержували етиловий ефір 2-{4-[2-хлор-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-триацетокси-6-ацетоксиметил-тетрагідро-піран-2-іл)-бензил]-2-нітрофенокси}-2-метилпропіонової кислоти (515 мг).

Приклад 45: [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-хлор-3-[(2,2-диметил-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-6-іл)метил]феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат

Стадія IV: При перемішуванні до розчину сполуки, отриманої на стадії III (515 мг, 0,73 ммоль), в льодяній оцтовій кислоті (8 мл) додавали порошкоподібне залізо (400 мг, 7,1 ммоль) та перемішували при 60 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc (15 мл) та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії та одержували [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-[(2,2-диметил-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-6-іл)метил]феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат (365 мг).

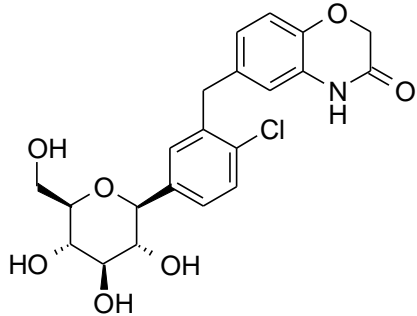
Приклад 46: 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Стадія V: При перемішуванні до розчину сполуки, отриманої на стадії IV (141 мг, 0,22 ммоль), в метанолі (6 мл) додавали NaOMe (70 мг, 1,29 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчинник випарювали та неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували шукану сполуку (50 мг).

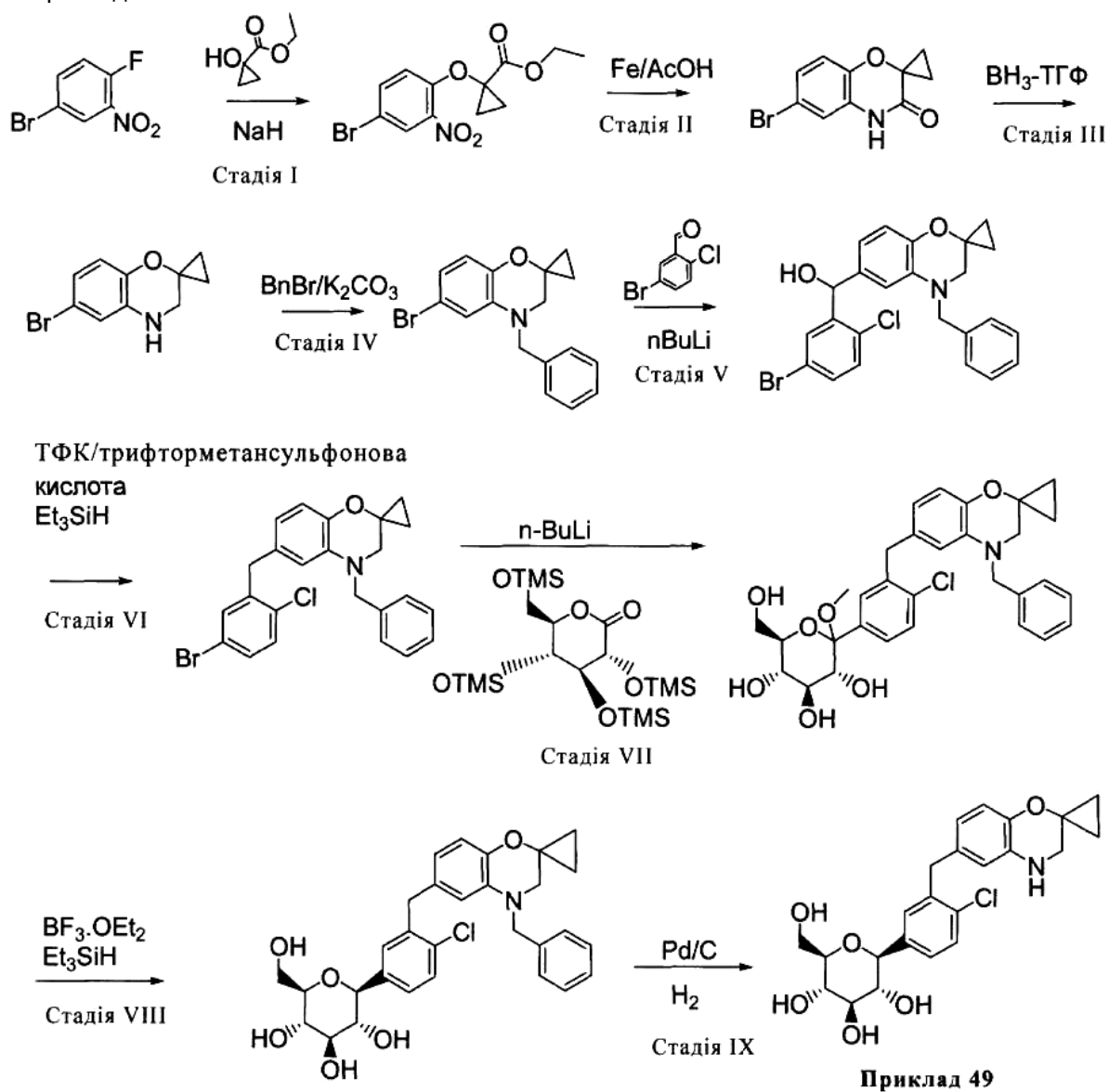
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,42 (s, 6H), 3,27-2,49 (m, 4H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,04 (d, J=5,2 Гц, 2H), 4,09-4,14 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H)

МС (ЕР) m/z 464,0 (M+1)

Приведену нижче сполуку прикладу одержували за методиками, аналогічними описаним в прикладах 45-46.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
47	 <p>6-(2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ 3,09-3,26 (m, 5H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,85-4,03 (m, 3H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,82-4,97 (m, 2H), 6,69-6,75 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8 та 2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 1H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 436,0 (M+1).</p>

Приклад 48-49:



Приклад 48

Приклад 49

5

Стадія I. При перемішуванні до розчину етил-1-гідрокси-циклопропан-карбоксилату (2,93 г,

20,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфері аргону додавали гідрид натрію (60 % в мінеральному
маслі, 981 мг, 24,5 ммоль). Через 10 хвилин додавали 15-краун-5 (0,2 мл), потім 4-бром-2-
нітрофторфенол (4,5 г, 20,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі
впродовж ночі, потім реакцію зупиняли шляхом додавання метанолу (1,5 мл) та суміш
розбавляли етилацетатом. Суміш промивали сольовим розчином та органічний шар сушили
над безводним сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової
хроматографії на силікагелі та одержували етиловий ефір 1-(4-бром-2-нітрофенокси)-
циклопропанкарбонової кислоти (3,51 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,20 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,95-1,42 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 4,19
(q, J=6,8 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 329,9 (M+1).

Стадія II. При перемішуванні до розчину етилового ефіру 1-(4-бром-2-нітрофенокси)-
циклопропанкарбонової кислоти (3,5 г, 10,6 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (40 мл) при
кімнатній температурі додавали порошок подібне залізо (5,9 г, 106,1 ммоль) та реакційну суміш
нагрівали при 60 °С впродовж 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури,
розбавляли етилацетатом та фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували, та
отриманий залишок переносили в етилацетат та промивали водою та насиченим розчином
бікарбонату натрію, потім органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували та
отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та
одержували 6-бромспіро[4H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3-он (2,51 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,14-1,25 (m, 4H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H),
10,86 (s, 1H).

МС (ЕР) m/z 256,2 (M+1).

Стадія III. При перемішуванні до розчину 6-бромспіро[4H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-
3-ону (2,6 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали 1 М розчин комплексу боран-тетрагідрофуран
в ТГФ (51,0 мл, 51,2 ммоль). Після кип'ятіння із зворотним холодильником впродовж 6 годин
реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та реакцію зупиняли шляхом
додавання метанолу. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та отриманий залишок
переносили в етилацетат та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою
та сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували та
отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та
одержували 6-бромспіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан] (2,3 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,68-0,71 (m, 2H), 1,02-1,06 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,87 (bs, 1H),
6,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J=2,4 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 240,1 (M+1).

Стадія IV. При перемішуванні до розчину 6-бромспіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-
циклопропану] (3,11 г, 12,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали карбонат калію (3,6 г, 26,0 ммоль)
та бензилбромід (1,61 мл, 13,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 6 годин,
потім охолоджували до кімнатної температури та реакцію зупиняли шляхом додавання води.
Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл) та об'єднані органічні шари промивали
водою (20 мл) та сольовим розчином (20 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували
та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на
силікагелі та одержували 4-бензил-6-бромспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан] (1,13 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,62-0,65 (m, 2H), 1,02-1,05 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 4,44 (s, 2H),
6,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H).

МС (ЕР) m/z 330,0 (M+1).

Стадія V. При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-бромспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-
циклопропану] (1,12 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в
гексанах (2,12 мл, 3,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та потім при
перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 5-бром-2-хлорбензальдегіду (745 мг, 3,4 ммоль)
в ТГФ (10 мл). Після перемішування впродовж 1 години реакцію зупиняли шляхом додавання
насиченого розчину хлориду амонію та суміш екстрагували етилацетатом. Шар, що містить
етилацетат, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та
концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на
силікагелі та одержували (4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)-(5-бром-2-
хлорфеніл)метанол (790 мг).

МС (ЕР) m/z 470,0 (M+1).

Стадія VI. До охолодженого льодом розчину (4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-
циклопропан]-6-іл)-(5-бром-2-хлорфеніл)метанолу (780 мг, 1,7 ммоль) в трифтороцтовій кислоті
(4 мл) додавали триетилсилан (1,32 мл, 8,3 ммоль), потім трифторметансульфонову кислоту

(0,15 мл, 1,7 ммоль). Після нагрівання суміші при 50 °С впродовж 15 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Трифтороцтову кислоту випарювали при зниженому тиску та отриманий залишок переносили в насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 4-бензил-6-[(5-бром-2-хлорфеніл)метил]спіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан] (715 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,64-0,67 (m, 2H), 1,04-1,07 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17-7,35 (m, 8H).

МС (ЕР) m/z 448,0 (M+1).

Стадія VII. При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-[(5-бром-2-хлорфеніл)метил]спіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропану] (710 мг, 1,6 ммоль) в суміші ТГФ-толуол (20 мл суміші складу 1:2) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (1,6 мл, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (730 мг, 1,6 ммоль) в толуолі (15 мл). Після перемішування впродовж 40 хвилин додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (7 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (8 мл), потім суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-[(4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (350 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,67-0,66 (m, 2H), 0,87-0,92 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,71-3,98 (m, 5H), 4,38 (ABq, J=16,0, 4,0 Гц, 2H), 6,38 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 558,2 (M+1).

Приклад 48: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(4-Бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія VIII. При перемішуванні до розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-[(4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (340 мг, 0,6 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан (6 мл, суміш складу 1:1) при -5 °С додавали триетилсилан (0,4 мл, 2,4 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетилефірат (0,15 мл, 1,2 ммоль). Після перемішування при 0 °С впродовж 4 годин реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску, та отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Шари, що містять етилацетат, об'єднували та промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол (300 мг).

МС (ЕР) m/z 538,0 (M+1).

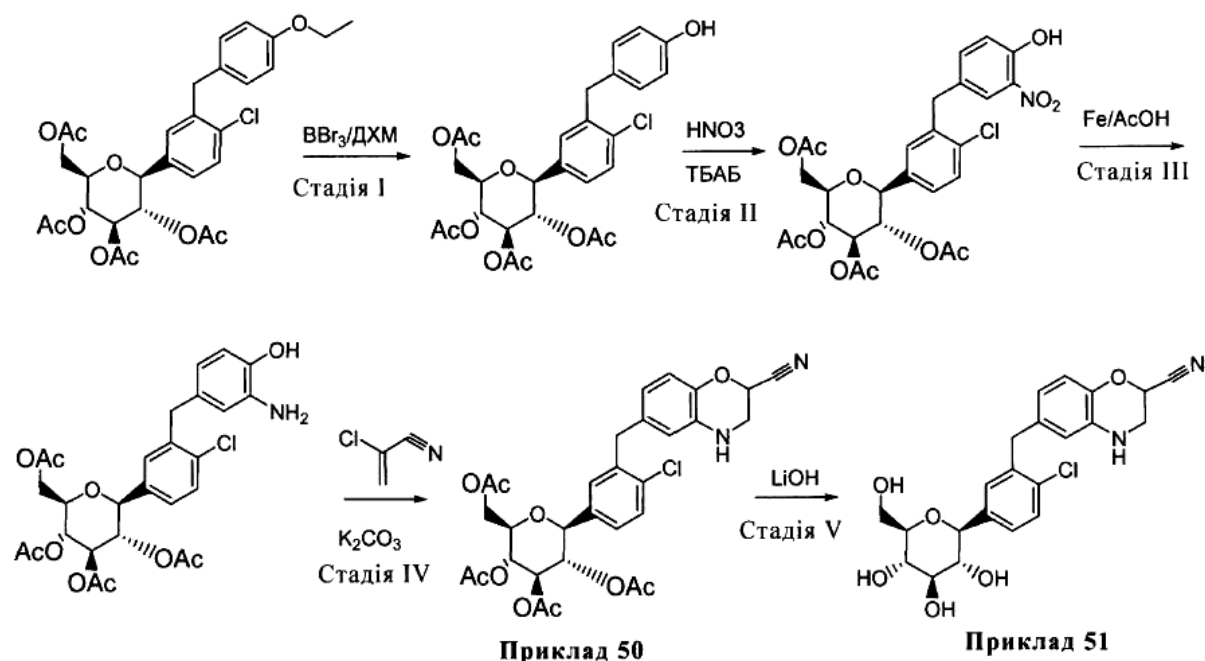
Приклад 49: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія IX. До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триолу (300 мг) в метанолі (3 мл), додавали етилацетат (0,5 мл), 10 % паладій на деревному вугіллі (40 мг) та 0,3 мл концентрованої HCl. Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню, що подавали з балону, впродовж 2 годин, потім фільтрували через шар целіту, який промивали метанолом, та отриманий фільтрат концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)-феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол (56 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,65-0,68 (m, 2H), 0,89-0,92 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,28-3,46 (m, 4H), 3,68 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,85-3,99 (m, 3H), 4,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,50-6,52 (m, 2H), 7,25 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H).

МС (ЕР) m/z 448,0 (M+1).

Приклад 50-51:



Стадія I. При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (3,0 г, 5,2 ммоль), одержували за методиками, описаними в публікації J. Med. Chem. 2008, 51(5),1145-49) в дихлорметані (30 мл) при -78 °С додавали розчин триброміду бору (1,0 М розчин в ДХМ, 26,0 мл, 26,0 ммоль). Після перемішування при -15 °С впродовж 1 години реакційну суміш виливали в охолоджений льодом насичений водний розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×50 мл) та об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл) та сольовим розчином (20 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (2,1 г).

МС (ЕР) m/z 549,3 (M+1).

Стадія II. При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (5,4 г) в етилендихлориді (55 мл) додавали 6 % розчин HNO₃ (22,2 мл) та тетра-бутиламонійбромід (324 мг). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 15 хвилин, потім охолоджували та розбавляли дихлорметаном. Суміш промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином та органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, потім концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-гідрокси-3-нітробензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (4,2 г).

МС (ЕР) m/z 593,8 (M+1).

Стадія III. При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-гідрокси-3-нітробензил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (1,71 г, 2,9 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (15 мл) додавали порошкоподібне залізо (3,22 г, 57,7 ммоль). Після перемішування при 60 °С впродовж 15 хвилин реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок переносили в етилацетат та розчин промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)-4-хлорфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (1,3 г).

МС (ЕР) m/z 563,9 (M+1).

Приклад 50: (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-хлор-3-(2-ціано-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти

Стадія IV. При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(3-аміно-4-гідроксифеніл)-4-хлорфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (1,8 г, 3,2 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) додавали 2-хлоракрилонітрил (0,35 мл, 4,5 ммоль) та

карбонат калію (882 мг, 6,4 ммоль). Після кип'ятіння реакційної суміші із зворотним холодильником впродовж ночі суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(2-ціано-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти (440 мг).

МС (ЕР) m/z 615,2 (M+1).

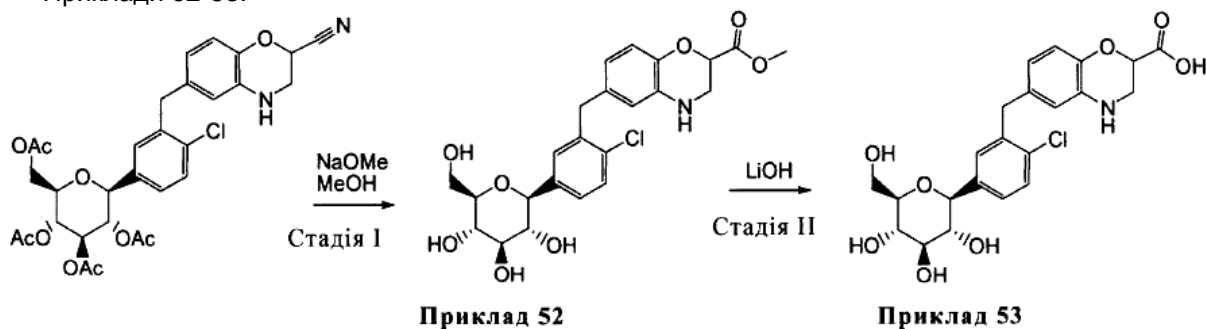
Приклад 51: 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонітрил

Стадія V. При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(2-ціано-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (430 мг) в суміші ТГФ:метанол:вода (суміш складу 2:1:1, 4 мл) додавали гідроксид літію (20 мг). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш концентрували. Отриманий залишок переносили в 50 % метанолу в етилацетаті, потім фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонітрил (35 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,26-3,50 (m, 6H), 3,68 (dd, J=12,0 Гц, 4,8 Гц, 1H), 3,85-3,97 (m, 3H), 4,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,25 (t, J=2,8 Гц, 1H), 6,48-6,51 (m, 2H), 6,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H).

МС (ЕР) m/z 447,1 (M+1).

Приклади 52-53:



Приклад 52: Метиловий ефір 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонової кислоти

Стадія I. При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(2-ціано-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (180 мг) в метанолі (2 мл) додавали метоксид натрію (20 мг). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш концентрували та одержували метиловий ефір 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонової кислоти. Отриману неочищену речовину використовували в наступному перетворенні (195 мг).

МС (ЕР) m/z 480,1 (M+1).

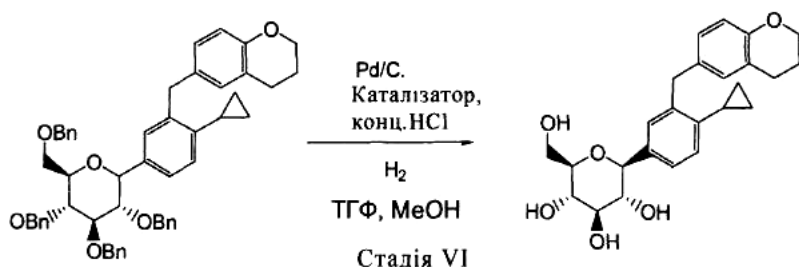
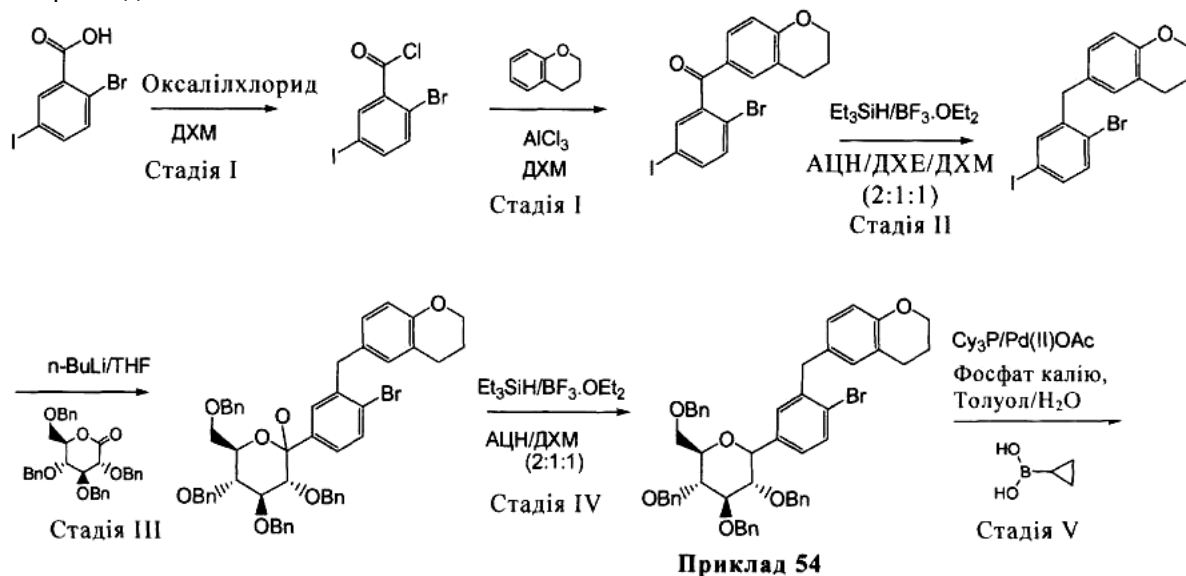
Приклад 53: 6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонова кислота

Стадія II. При перемішуванні до розчину метилового ефіру 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонової кислоти (190 мг) в суміші ТГФ:метанол:вода (суміш складу 1:1:1, 1,5 мл) додавали гідроксид літію (17 мг). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш концентрували та отриманий залишок переносили в 50 % метанолу в етилацетаті. Розчин фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, та одержували 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонову кислоту (23 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,19-3,44 (m, 5H), 3,56 (dd, J=11,6 Гц, 2,8 Гц, 1H), 3,68 (dd, J=12,0 Гц, 5,2 Гц, 1H), 3,84-3,97 (m, 3H), 4,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 6,42-6,45 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H).

МС (ЕР) m/z 466,0 (M+1).

Приклади 54-56:



Стадія I. При перемішуванні до розчину 2-бром-5-йодбензойної кислоти (1,0 г, 3,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С додавали ДМФА (0,2 мл) та оксалілхлорид (0,44 мл, 4,59 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та неочищений продукт розчиняли в ДХМ (4 мл) та додавали до хроману (488 мг, 3,67 ммоль), охолодженого до 0 °С. До цієї суміші порціями додавали хлорид алюмінію (488 мг, 3,67 ммоль). Після перемішування впродовж 4 годин реакцію зупиняли, виливаючи суміш на подрібнений лід. Цю суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл × 2). Шари, що містять дихлорметан, об'єднували та промивали водою (20 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл × 2) та сольовим розчином (20 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії та одержували (2-бром-5-йодбензил)-хроман-6-ілметанон (1,2 г).

Стадія II. При перемішуванні до розчину (2-бром-5-йодбензил)-хроман-6-ілметанону (2,0 г, 4,51 ммоль) в суміші ацетонітрил:дихлорметан (суміш складу 2:1, 9 мл) при 0 °С додавали триетилсилан (2,52 мл, 15,78 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетиленфірат (1,11 мл, 9,02 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Шар, що містить етилацетат, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 6-(2-бром-5-йодбензил)-хроман (1,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,03 (m, 2H), 2,77 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,2 Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (dd, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,0 Гц, 1H).

Стадія III. При перемішуванні до розчину 6-(2-бром-5-йодбензил)-хроману (1,0 г, 2,33 ммоль) в сухому ТГФ (6 мл) при -78 °С додавали n-BuLi (1,6 М розчин в гексані, 1,45 мл, 2,33 ммоль). Після перемішування впродовж 45 хвилин, реакційну суміш при -78 °С перенесли в охолоджений розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(бензил)-D-глюкопіранону (1,66 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (6 мл). Після перемішування впродовж 1 години додавали розчин метансульфонової кислоти (0,3

мл) в метанолі (6 мл) та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування впродовж ночі реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого розчину бікарбонату натрію (10 мл) та отриману суміш екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Органічні шари об'єднували та сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 6-[2-бром-5-((3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметил-2-метокситетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман (900 мг).

Приклад 54: 6-[2-Бром-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман

Стадія IV. При перемішуванні до розчину 6-[2-бром-5-((3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметил-2-метокситетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроману (900 мг, 1,05 ммоль) в суміші ацетонітрил:дихлорметан (суміш складу 1:1, 6 мл) при 0 °C додавали триетилсилан (0,34 мл, 2,1 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетиленфторид (0,19 мл, 1,58 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Органічні шари об'єднували та сушили над сульфатом натрію, потім концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували 6-[2-бром-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман (600 мг).

Приклад 55: 6-[2-Циклопропіл-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман

Стадія V. При перемішуванні до розчину 6-[2-бром-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроману (300 мг, 0,363 ммоль) в толуолі (1,6 мл) додавали трициклогексилфосфін (10 мг), фосфат калію (346 мг, 1,63 ммоль), воду (81 мкл), циклопропілборонову кислоту (93 мг, 1,09 ммоль). Реакційну суміш дегазували впродовж 45 хвилин, потім додавали ацетат паладія(II) (4 мг). Після нагрівання при 100 °C впродовж ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Целіт промивали додатковою кількістю етилацетату (30 мл) та органічний шар фільтрату відділяли та промивали водою (20 мл), потім сольовим розчином (20 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували неочищений продукт, який додатково очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували 6-[2-циклопропіл-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман (250 мг).

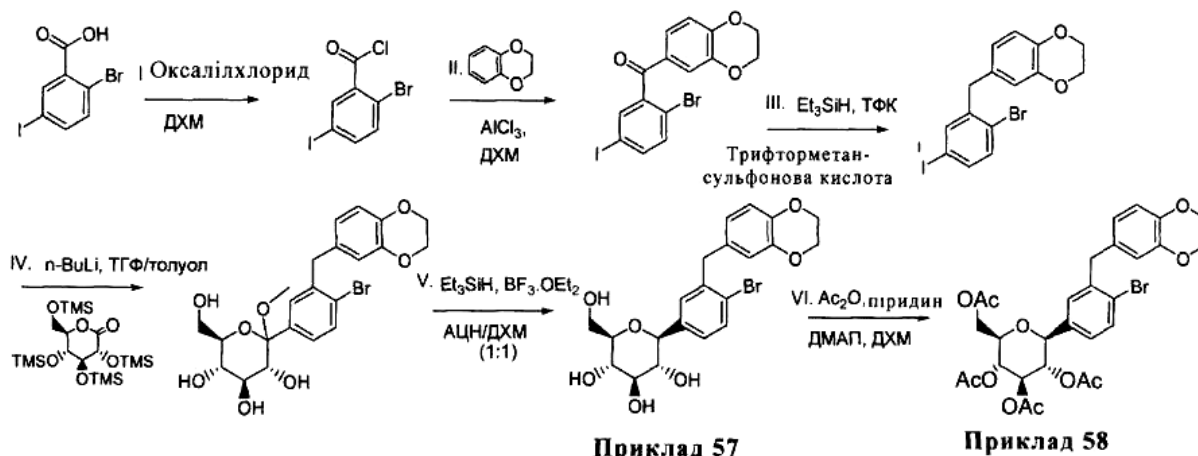
Приклад 56: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-циклопропілфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія VI. При перемішуванні до розчину 6-[2-циклопропіл-5-((3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроману (650 мг) в ТГФ (5 мл) додавали 10 % паладій на активованому деревному вугіллі (сухий) (100 мг), метанол (5 мл) та концентровану HCl (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (подавали з балону) впродовж ночі, потім фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-хроман-6-ілметил-4-циклопропілфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (63 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,52-0,56 (m, 2H), 0,81-0,89 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,69 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,29-3,47 (m, 3H), 3,67 (dd, J=12,0 Гц, 5,0 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=12,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,07 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,11-4,09 (m, 4H), 6,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H).

МС (ЕР) m/z 444,1 (M+18).

Приклади 57-58:



Стадія I: При перемішуванні до розчину 2-бром-5-йодбензойної кислоти (25,0 г, 76,48 ммоль) в дихлорметані (200 мл) при 0 °С додавали оксалілхлорид (10,3 мл, 114,74 ммоль), потім ДМФА (0,9 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та одержували 2-бром-5-йодбензоїлхлорид (26,4 г). Неочищений продукт безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія II: При перемішуванні до розчину 2-бром-5-йодбензоїлхлориду (26,4 г, 76,56 ммоль) в дихлорметані (250 мл) при 0 °С додавали бензо(1,4)-діоксан (10,41 г, 76,26 ммоль). До цієї реакційної суміші порціями додавали AlCl_3 (40,78 г, 305,47 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш виливали на подрібнений лід. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (500 мл \times 2). Шари, що містять дихлорметан, об'єднували та промивали водою (200 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл \times 2), та сольовим розчином (200 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували. Твердий продукт розтирали з гексанами та розтертий продукт сушили у вакуумі та одержували (2-бром-5-йодфеніл)-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-метанон (30 г).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,29-4,37 (m, 4H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H).

Стадія III: При перемішуванні до розчину (2-бром-5-йодфеніл)-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-метанону (30,0 г, 67,4 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (100 мл) при кімнатній температурі додавали триетилсилан (86,2 мл, 539,3 ммоль), потім трифторметансульфову кислоту (6,0 мл, 67,42 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 25 хвилин леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок переносили в етилацетат та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл \times 2), водою (200 мл) та сольовим розчином (200 мл), потім сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 6-(2-бром-5-йодбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин (26,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,90 (s, 4H), 4,2 (s, 2H), 6,65 (dd, $J=8,4$ Гц, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=8,4$ Гц, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=2,8$ Гц, 1H).

Стадія IV: При перемішуванні до розчину 6-(2-бром-5-йодбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]діоксину (26,5 г, 61,47 ммоль) в суміші ТГФ:толуол складу 2:1 (300 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин $n\text{-BuLi}$ в гексанах (42,3 мл, 61,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 годин та потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (28,69 г, 61,47 ммоль) в толуолі (100 мл). Після перемішування впродовж 1 години по краплям додавали 0,6 н. розчин метансульфонові кислоти в метанолі (265 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO_3 (~75 мл) та суміш екстрагували етилацетатом (250 мл \times 3), сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-бром-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (28,4 г).

Приклад 57: [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат

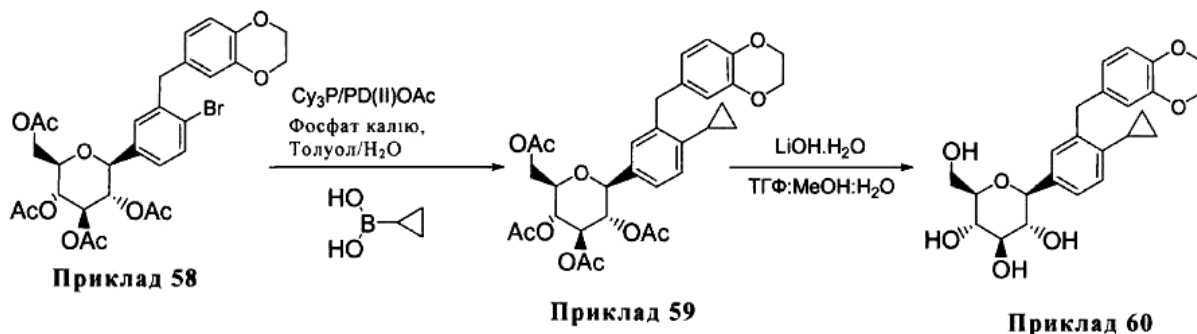
Стадія V: При перемішуванні до розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-бром-3-(2,3-

дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-2-метокси-тетрагідропіран-3,4,5-триолу (28,4 г, 57,1 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан складу 1:1 (250 мл) при 10 °C додавали триетилсилан (36,5 мл, 228,4 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетиленфурат (14,1 мл, 114,2 ммоль). Після перемішування при 10 °C впродовж 4 годин реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (~100 мл). Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Органічні шари об'єднували та сушили над сульфатом натрію, концентрували та одержували (3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-бром-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол (28,4 г). Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення.

Приклад 58: [(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат

Стадія V: При перемішуванні до розчину (3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-бром-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу (28,4 г, 60,81 ммоль) в дихлорметані (300 мл) при кімнатній температурі додавали піридин (40 мл, 486,5 ммоль), оцтовий ангідрид (50 мл, 486,5 ммоль) та ДМАП (740 мг, 6,08 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок переносили в етилацетат (500 мл) та промивали 1 н. розчином HCl (200 мл×2), потім сольовим розчином (200 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували. Отриману неочищену сполуку при 65 °C розчиняли в етанолі (320 мл) та суміші при перемішуванні давали охолотитися до кімнатної температури. Утворену світло-жовту тверду речовину відфільтровували та промивали холодним етанолом (150 мл), потім гексаном (200 мл) та одержували порошкоподібний (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти (22,5 г, чистота 98 %).

Приклади 59-60:



Приклад 59: (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-Триацетокси-6-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти

Стадія I: При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (10,0 г, 15,74 ммоль) в толуолі (100 мл) додавали трициклогексилфосфін (1,76 г, 6,29 ммоль), розчин триалкілфосфату (13,3 г, 62,9 ммоль) у воді (15 мл) та циклопропілборанову кислоту (4,06 г, 47,2 ммоль). Реакційну суміш дегазували впродовж 45 хвилин, потім додавали ацетат паладію(II) (529 мг, 2,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C впродовж ночі, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт та целіт промивали етилацетатом (200 мл). Органічний шар фільтрату відділяли та промивали водою (100 мл), потім сольовим розчином (100 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували неочищений продукт, який додатково очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти (7,25 г, чистота 98 %), його перекристалізовували з абсолютного етанолу та одержували білу тверду речовину (5,25 г, чистота >99 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,57-0,62 (m, 2H), 0,84-0,86 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,99-4,10 (ABq, J=15,6 Гц, 2H), 4,14 (dd, J=12,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,26 (d, J=12,4 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,14 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,22 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,30 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,57-6,59 (m, 2H), 6,76 (dd, J=7,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 597,3 (M+1).

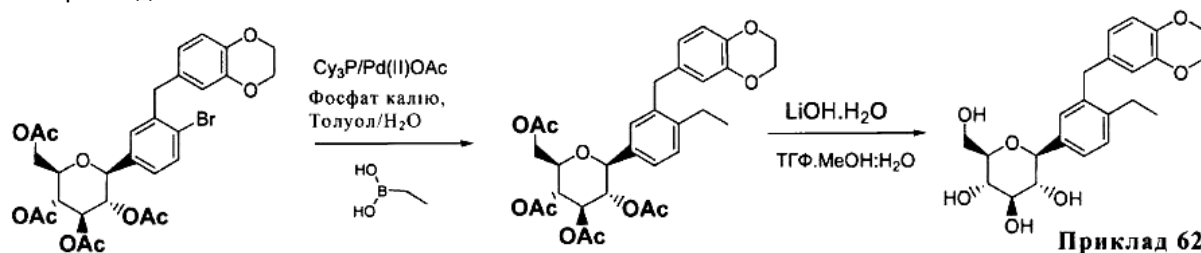
Приклад 60: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-

ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія II: При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (10,5 г, 17,61 ммоль) в суміші метанол:ТГФ:вода складу 3:2:1 (120 мл) додавали гідроксид літію (813 мг, 19,37 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок переносили в етилацетат (150 мл) та промивали сольовим розчином (75 мл), сольовим розчином, що містить 10 мл 5 % водного розчину KHSO_4 (75 мл), та повторно сольовим розчином (20 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (7,25 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,53-0,56 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,80-1,82 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,67 (dd, $J=12,0$, 5,2 Гц, 1H), 3,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,99-4,09 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 6,58-6,62 (m, 2H), 6,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,19 (m, 2H). МС (ЕР) m/z 446,2 (M+18).

Приклад 61-62:



Приклад 61: (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-Триацетокси-6-[3-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти

Стадія I: При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (10,0 г, 15,74 ммоль) в толуолі (200 мл) додавали трициклогексилфосфін (1,76 г, 6,29 ммоль), розчин трикалійфосфату (13,3 г, 62,9 ммоль) у воді (15 мл) та етилборонову кислоту (3,4 г, 47,2 ммоль). Реакційну суміш дегазували впродовж 45 хвилин, потім додавали ацетат паладію(II) (529 мг, 2,3 ммоль). Після кип'ятіння із зворотним холодильником впродовж ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2×200 мл), промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії та одержували (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти (5,4 г).

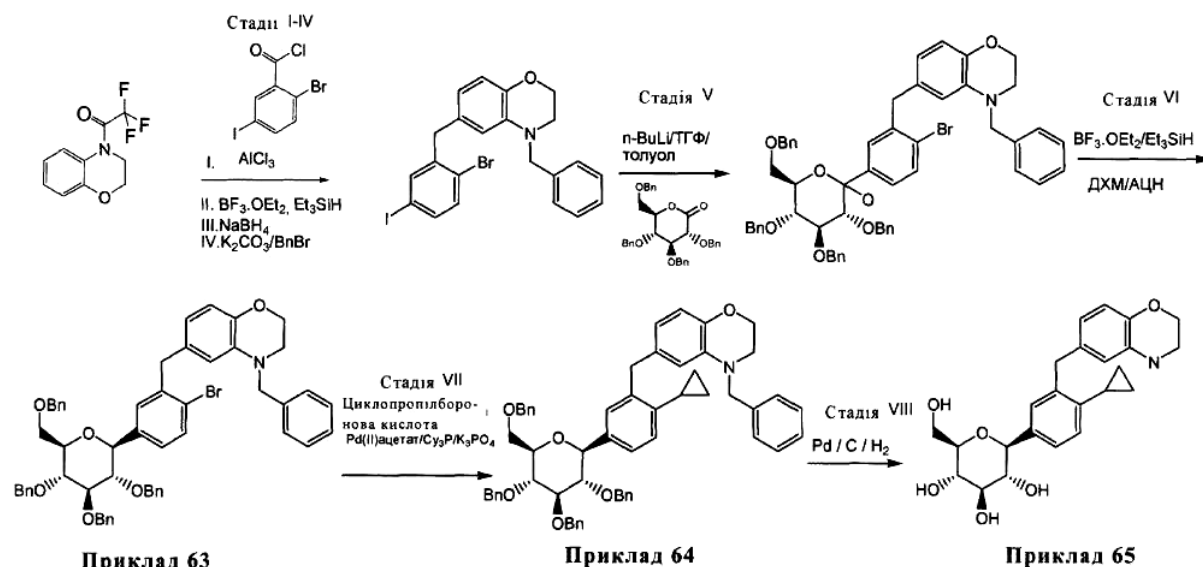
Приклад 62: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія II: При перемішуванні до розчину (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-тетрагідропіран-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (9,3 г, 15,9 ммоль) в суміші метанол:ТГФ:вода складу 3:2:1 (170 мл) додавали гідроксид літію (764 мг, 19,1 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок переносили в етилацетат (150 мл) та промивали сольовим розчином (75 мл), сольовим розчином, що містить 5 мл 5 % водного розчину KHSO_4 (75 мл), та повторно сольовим розчином (20 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (6,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,07 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,57 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,34-3,50 (m, 4H), 3,68 (dd, $J=12,0$, 5,6 Гц, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 4,08 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,17 (s, 4H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H).

МС (ЕР) m/z 434,2 (M+18).

Приклади 63-65:



Приклад 63

Приклад 64

Приклад 65

Стадія I. При перемішуванні до розчину 1-(2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2,2,2-трифторетанону (9,2 г, 39,77 ммоль) в дихлорметані (70 мл) при 0 °С додавали 5-йод-2-бромбензоїлхлорид (13,7 г, 39,77 ммоль) в дихлорметані (30 мл), потім додавали AlCl₃ (13,3 г, 99,41 ммоль). Через 3 години температуру реакційної суміші доводили до кімнатної та перемішували впродовж ночі. Реакцію зупиняли, виливаючи суміш на подрібнений лід, та отриману суміш екстрагували дихлорметаном (100 × 2 мл). Органічні шари об'єднували та промивали водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) та водою (20 мл), потім концентрували та одержували 6-(2-бром-5-йодбензоїл)-4-(2,2,2-трифторацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (16,1 г).

МС (ЕР) m/z: 539,7 [M(79Br) + 1], 541,7 [M(81Br) + 1]

Стадія II. При перемішуванні до розчину 6-(2-бром-5-йодбензоїл)-4-(2,2,2-трифторацетил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (16,0 г, 29,252 ммоль) в суміші 1,2-дихлоретан/MeCN (суміш складу 1:2, 60 мл) при -10 °С одночасно додавали триетилсилан (9,9 мл, 62,43 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетилефірат (4,9 мл, 38,51 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 3 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію (50 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та отриманий залишок екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Органічні шари об'єднували та промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували 1-[6-(2-бром-5-йодбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанон (12,1 г).

МС (ЕР) m/z 544,7 (M+18)

Стадія III. При перемішуванні до розчину 1-[6-(2-бром-5-йодбензил)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2,2,2-трифторетанону (12,0 г, 22,81 ммоль) в метанолі (100 мл) та ТГФ (20 мл) порціями додавали борогідрид натрію (1,73 г, 45,62 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Надлишок борогідриду натрію нейтралізували шляхом додавання 1 н. розчину HCl. Метанол випарювали та залишок піддавали розподіленню між дихлорметаном та водою. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім концентрували та одержували неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували 6-(2-бром-5-йодбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (9,45 г).

МС (ЕР) m/z: 429,8 [M(79Br) + 1], 431,8 [M(81Br) + 1]

Стадія IV. При перемішуванні до розчину 6-(2-бром-5-йодбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (9,4 г, 21,86 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали карбонат калію (6,04 г, 43,71 ммоль), бензилбромід (3,2 мл, 26,23 ммоль) та суміш нагрівали при 50 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, реакцію зупиняли шляхом додавання води (100 мл), потім суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, потім промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували 4-бензил-6-(2-бром-5-йодбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (10,5 г).

МС (ЕР) m/z: 519,8 [M(79Br) +1], 521,8 [M(81Br) +1]

Стадія V. При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-(2-бром-5-йодбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (2,0 г, 3,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали н-бутиллітій (2,4 мл, 3,85 ммоль) та суміш перемішували впродовж 1 години. Цю суміш при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(бензил)-D-глюкопіранону (2,07 г, 3,85 ммоль) в ТГФ (18 мл). Після перемішування впродовж 1 години реакцію зупиняли насиченим розчином хлориду амонію (20 мл) та отриману суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл), промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (3R, 4S, 5R, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-бромфеніл]-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-ол (1,62 г).

МС (ЕР) m/z: 931,9 [M(79Br) +1], 934,0 [M(81Br) +1]

Приклад 63: 4-Бензил-6-[2-бром-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин

Стадія VI. При перемішуванні до розчину (3R, 4S, 5R, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-бромфеніл]-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-олу (1,60 г, 1,72 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлорметан (суміш складу 3:1, 7 мл) при -30 °С додавали триетилсилан (0,82 мл, 5,15 ммоль), потім комплекс трифторид бору-діетиленфторат (0,42 мл, 3,43 ммоль). Після перемішування при 0 °С впродовж 2 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (4 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 20 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (3 мл), сушили над сульфатом натрію, потім концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували 4-бензил-6-[2-бром-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (1,10 г).

МС (ЕР) m/z: 917,1 [M(79Br) +1], 919,1 [M(81Br) +1]

Приклад 64: 4-Бензил-6-[2-циклопропіл-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин

Стадія VII. При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-[2-бром-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (0,35 г, 0,38 ммоль) в суміші толуол:вода (суміш складу 10:1, 10 мл) додавали циклопропілборонову кислоту (49,2 мг, 0,5731 ммоль), трициклогексилфосфін (26,7 мг, 0,0955 ммоль) та фосфат калію (0,28 г, 1,34 ммоль). Реакційну суміш дегазували впродовж 45 хвилин, потім додавали ацетат паладію(II) (8,5 мг, 0,03821 ммоль). Після нагрівання при 100 °С впродовж ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду (20 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2×25 мл), промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії та одержували 4-бензил-6-[2-циклопропіл-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (317 мг). Продукт використовували на наступній стадії без дослідження його характеристик.

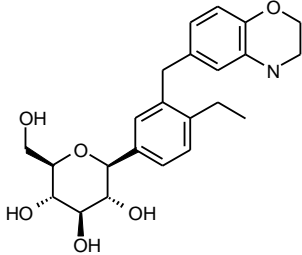
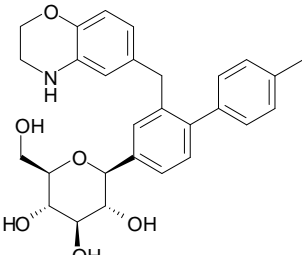
Приклад 65: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія VIII. До розчину 4-бензил-6-[2-циклопропіл-5-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)-бензил]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (0,42 г, 0,4783 ммоль) в ТГФ (4,7 мл) додавали 10 % паладій на деревному вугіллі (80 мг), 0,1 мл концентрованої HCl, потім метанол (4,7 мл) та суміш перемішували в атмосфері водню впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промивали метанолом та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (34 мг).

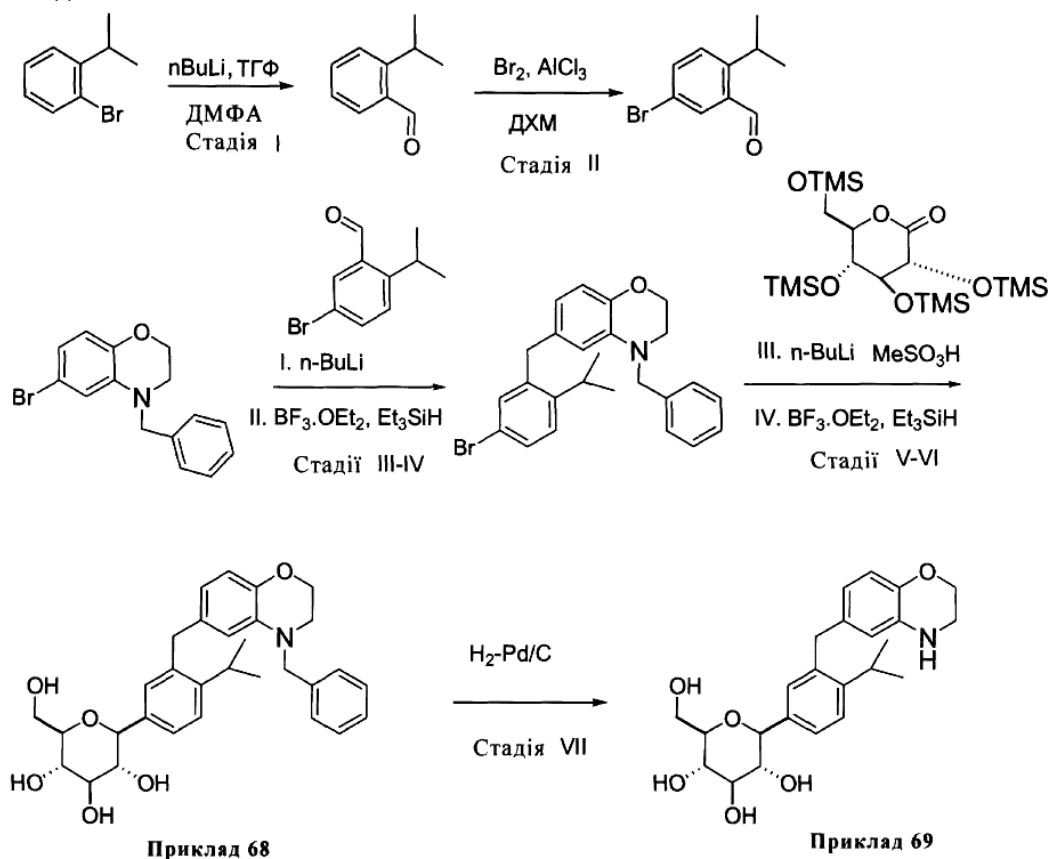
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0,53-0,57 (m, 2H), 0,82-0,86 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 3,27 (t, J=11,0 Гц, 2H), 3,43-3,47 (m, 3H), 3,68 (dd, J=12,0 Гц, 5,6 Гц, 1H), 3,86 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,99 (Abq, J=15,6 Гц, 2H), 4,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,13 (t, J=11,0 Гц, 2H), 6,39-6,41 (m, 2H), 6,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H).

МС (ЕР) m/z 428,1 (M+1).

Приведені нижче сполуки прикладів одержували за методиками, описаними в прикладах 63-65.

Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
66	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,07 (t, J=7,6 Гц, 3H), 2,58 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,26-3,48 (m, 6H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 3H), 4,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,13 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,34-6,37 (m, 2H), 6,54 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H) MC (EP) m/z 416,4 (M+1).</p>
67	 <p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[2-(3,4-Дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4'-метилбіфеніл-4-іл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,36 (s, 3H), 3,26 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,37-3,45 (m, 5H), 3,65-3,80 (m, 3H), 3,88 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,18 (dd, J=8,1 Гц, 1,7 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,16 (d, J=7,8 Гц, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H). MC (EP) m/z 4478,2 (M+1).</p>

Приклад 68-69:



Стадія I: До розчину 2-бромізопропілбензолу (2,0 г, 10,0 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали nBuLi (1,6 М розчин в гексані, 6,9 мл, 11,05 ммоль) та суміш перемішували при такій же температурі впродовж 1 години. Додавали ДМФА (0,9 г, 12,0 ммоль) та суміш перемішували при -78 °С впродовж 0,5 години, потім перемішували при 0 °С впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували 2-ізопропілбензальдегід (1,4 г).

Стадія II: Розчин 2-ізопропілбензальдегіду (1,5 г, 10,13 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С додавали до розчину AlCl₃ (2,6 г, 20,26 ммоль) в ДХМ (10 мл), потім до реакційної суміші додавали розведений розчин Br₂ (0,67 мл, 13,1 ммоль в 20 мл ДХМ). Розчин перемішували при 0 °С впродовж 6 годин, потім перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш підлужували насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували за допомогою ДХМ (30 × 2 мл). Органічні шари об'єднували та неочищений продукт одержували шляхом випарювання розчинника. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1 % EtOAc в гексані та одержували 5-бром-2-ізопропілбензальдегід (800 мг).

Стадія III: До розчину 4-бензил-6-бром-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (1,5 г, 4,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-бутиллітію в гексанах (3,0 мл, 74,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин, потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 5-бром-2-ізопропілбензальдегіду (1,12 г, 4,93 ммоль) в ТГФ (15 мл). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл) та об'єднані органічні шари промивали водою (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), потім сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на нейтральному оксиді алюмінію та одержували (4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-(5-бром-2-ізопропілфеніл)-метанол (1,3 г).

Стадія IV: До охолодженого льодом розчину (4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-(5-бром-2-ізопропілфеніл)-метанолу (1,3 г, 2,87 ммоль) в дихлорметані (25 мл) додавали Et₃SiH (4,8 мл, 5,70 ммоль), потім BF₃ · OEt₂ (0,74 мл, 5,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину NaHCO₃. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл) та сушили над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 4-бензил-6-(5-бром-2-ізопропілбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин (1,0 г).

Стадія V: При перемішуванні до розчину 4-бензил-6-(5-бром-2-ізопропілбензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (1,0 г, 2,29 ммоль) в суміші ТГФ-толуол (15 мл суміші складу 1:2) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (1,40 мл, 1,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин, потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (1,0 г, 2,29 ммоль) в толуолі (10 мл). Після перемішування впродовж 40 хвилин додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (10 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин, потім реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO₃ (10 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл) та органічні шари об'єднували та сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та одержували (3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (600 мг).

Приклад 68: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-Бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія VI: При перемішуванні до розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (600 мг, 1,09 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлоретан (суміш складу 1:1, 10 мл) при -20 °С додавали триетилсилан (0,7 мл, 4,4 ммоль) та комплекс трифторид бору-діетилефірат (0,27 мл, 2,18 ммоль). Після перемішування при 0 °С впродовж 4 годин реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO₃ (8 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску; отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, та одержували

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол (520 мг).

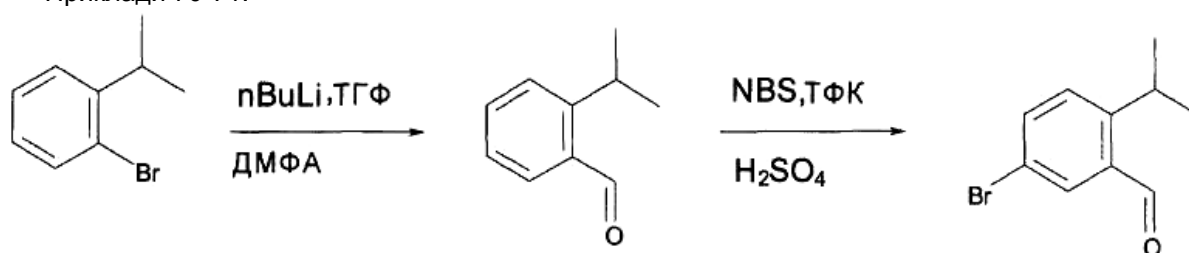
Приклад 69: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

5 Стадія VII: До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу (520 мг, 1,0 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 10 % паладій на деревному вугіллі (150 мг), 0,05 мл концентрованої HCl та суміш перемішували в атмосфері водню, що подавали з балону, впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та целіт промивали метанолом. Отриманий

10 фільтрат концентрували та одержували залишок, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (70 мг).

1H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 1,06 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 3,10-3,180 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,34-3,48 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 3H), 4,07 (d, J=9,20 Гц, 1H), 4,11-4,13 (m, 2H), 6,32 (dd, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 6,36 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H). MS (EP) m/z 430,3 (M+1).

Приклади 70-71:



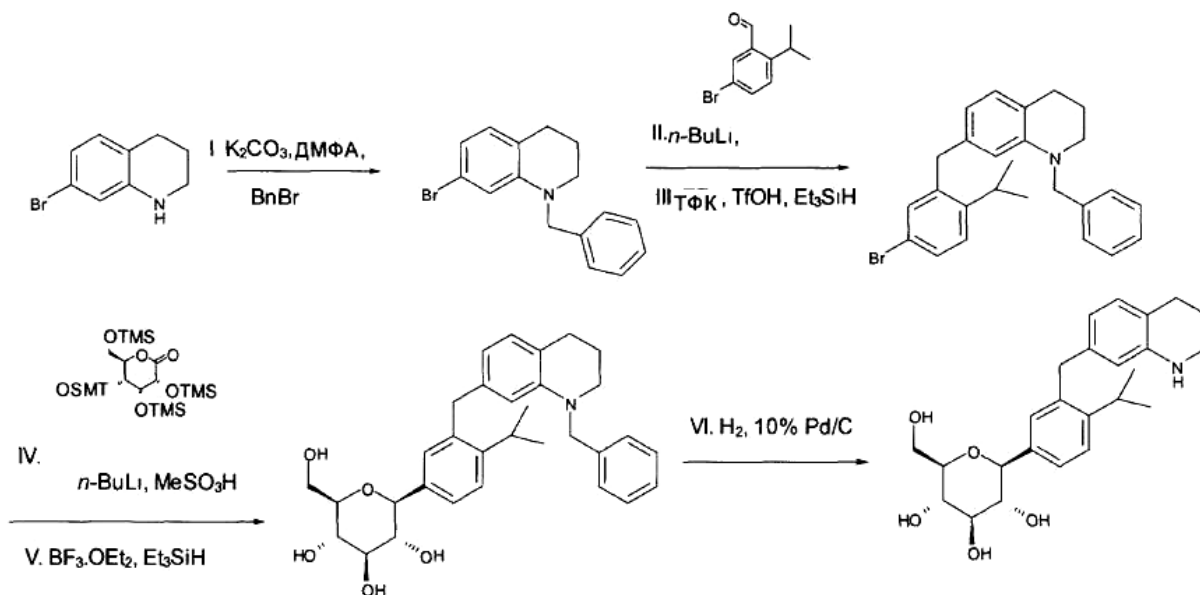
20 Стадія I: До розчину 2-бромізопропілбензолу (2,0 г, 10,0 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали nBuLi (1,6 М розчин в гексанах) (6,9 мл, 11,05 ммоль) та суміш перемішували при такій же температурі впродовж 1 години. Додавали ДМФА (0,9 г, 12,0 ммоль) та суміш перемішували при -78 °С впродовж ще 0,5 години, потім перемішували при 0 °С впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим

25 розчином та сушили над сульфатом натрію. Розчинник випарювали та одержували 2-ізопропілбензальдегід (1,4 г).

Стадія II: До розчину трифтороцтової кислоти (50 мл) та 2-ізопропілбензальдегіду (2,0 г, 13,5 ммоль) при кімнатній температурі додавали концентровану сірчану кислоту (98 %) (10 мл), потім порціями додавали N-бромсукцинімід (NBS, 3,6 г 20,2 ммоль). Через 2 години суміш виливали у воду з льодом та екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Органічні шари об'єднували та нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії та одержували 5-бром-2-

35 ізопропілбензальдегід (1,80 г).

1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 1,30 (d, J=6,8 Гц, 6H), 3,84-3,91 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=2,0, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 10,3 (s, 1H).



Стадія I: При перемішуванні до розчину 7-бром-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (7,0 г, 33,0 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали карбонат калію (13,6 г, 99,0 ммоль) та бензилбромід (4,33 мл, 36,3 ммоль) та суміш нагрівали при 60 °С впродовж 12 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та реакцію зупиняли шляхом додавання охолодженої льодом води (150 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл) та органічні шари об'єднували та промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), потім сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували 1-бензил-7-бром-1,2,3,4-тетрагідрохінолін (7,1 г).

Стадія II: До розчину 1-бензил-7-бром-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (2,50 г, 8,27 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексанах (5,14 мл, 8,27 ммоль). Суміш перемішували впродовж 45 хвилин, потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 5-бром-2-ізопропілбензальдегіду (1,87 г, 8,27 ммоль) в ТГФ (15 мл). Після перемішування впродовж 30 хвилин реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію та отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Органічні шари об'єднували та промивали водою (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), потім сушили над сульфатом натрію, концентрували за допомогою колонкової хроматографії на нейтральному оксиді алюмінію та одержували (1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-(5-бром-2-ізопропілфеніл)-метанол (2,64 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,85 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,78 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,40 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,85 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,47 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 7H), 7,62 (d, J=2,0 Гц, 1H).

МС (ЕР) m/z 452 (M+2).

Стадія III: До розчину (1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-(5-бром-2-ізопропілфеніл)-метанолу (2,61 г, 5,79 ммоль) в ТФК (трифтороцтова кислота) (7,0 мл) при кімнатній температурі додавали Et₃SiH (4,63 мл, 28,95 ммоль), потім трифторметансульфонову кислоту (1,0 мл, 11,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали досуха та нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO₃ (15 мл). Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Після випарювання розчинника отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на нейтральному оксиді алюмінію та одержували 1-бензил-7-(5-бром-2-ізопропілбензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін (1,80 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,05(d, J=7,2 Гц, 6H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,76 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,35 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,37(s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,14-7,29 (m, 7H).

МС (ЕР) m/z 436 (M+2).

Стадія IV: При перемішуванні до розчину 1-бензил-7-(5-бром-2-ізопропілбензил)-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (1,50 г, 3,45 ммоль) в суміші ТГФ-толуол складу 1:2 (15 мл) при -78 °С додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (2,16 мл, 3,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин та потім при перемішуванні при -78 °С переносили в розчин 2,3,4,6-

тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону (1,60 г, 3,45 ммоль) в толуолі (10 мл). Після перемішування впродовж 45 хвилин додавали 0,6 н. розчин метансульфонової кислоти в метанолі (15 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 (10 мл) та отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари об'єднували та сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержували (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол (1,27 г).

Приклад 70: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(1-Бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія V: При перемішуванні до розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[3-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (1,20 г, 2,19 ммоль) в суміші ацетонітрил-дихлоретан складу 1:1 (20 мл) при кімнатній температурі додавали триетилсилан (1,39 мл, 8,76 ммоль), потім реакційну суміш охолоджували до -50 - -60 °C та по краплям додавали комплекс трифторид бору-діетиленфурат (0,55 мл, 4,38 ммоль) та реакційну суміш перемішували при такій же температурі, перемішували при температурі нижче -30 °C впродовж 2 годин, при -20 °C впродовж 1 години та потім при температурі нижче 0 °C впродовж 1 години. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO_3 (20 мл). Леткі речовини випарювали при зниженому тиску та отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували та одержували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (1,0 г). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення.

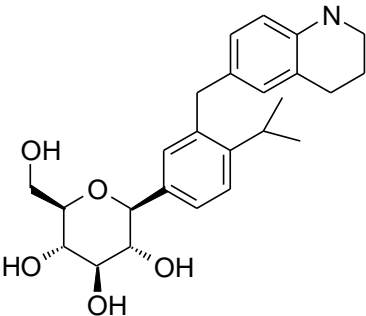
Приклад 71: (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол

Стадія VI: До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу (1,0 г, 1,0 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали сухий 10 % паладій на деревному вугіллі (200 мг) та концентровану HCl (0,2 мл) та суміш перемішували в атмосфері водню, що подавали з балону, впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, який промивали метанолом, та фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол (320 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,07 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,67 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,17 (t, $J=5,6$ Гц, 3H), 3,37-3,46 (m, 5H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 2H), 4,08 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,32 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H).

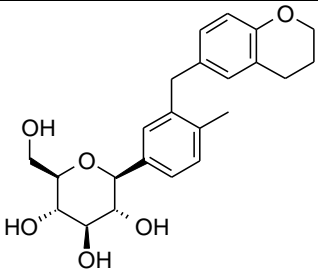
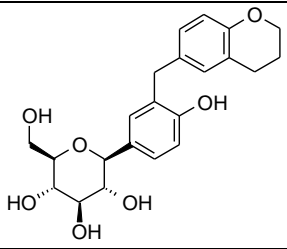
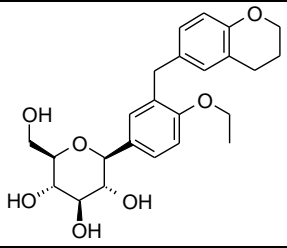
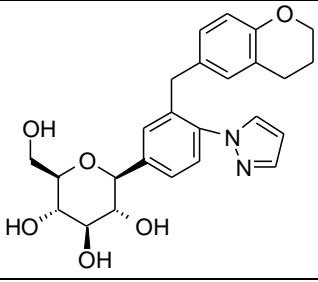
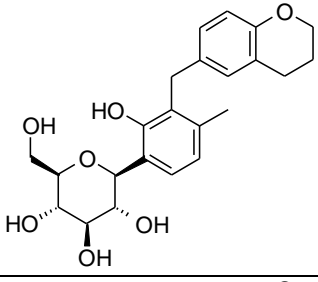
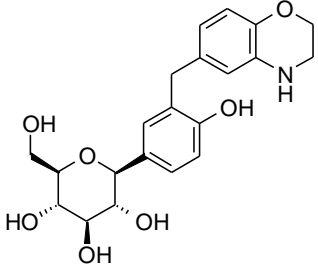
МС (ЕР) m/z 428,1 ($M+1$).

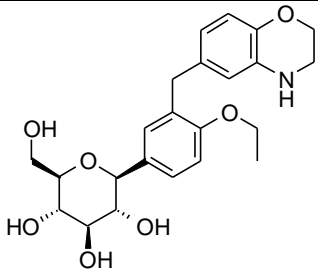
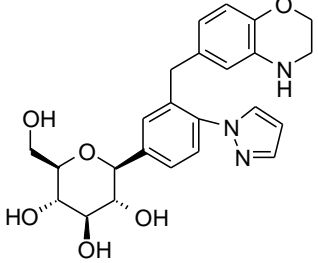
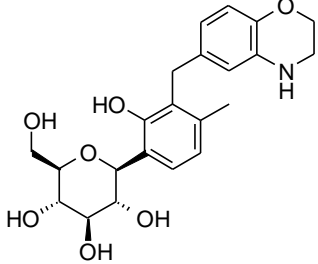
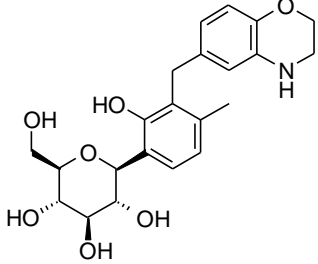
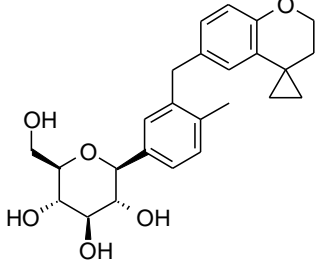
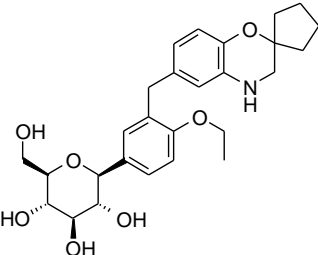
Приведену нижче сполуку прикладу одержували за методиками, аналогічними описаним в прикладах 70-71.

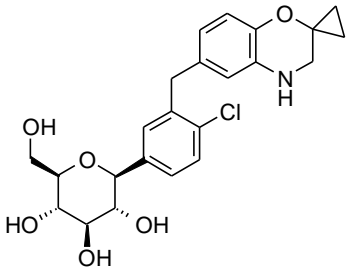
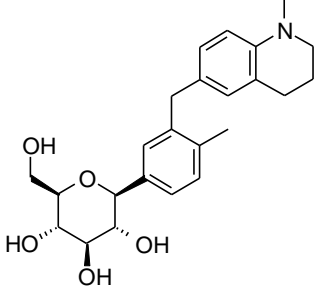
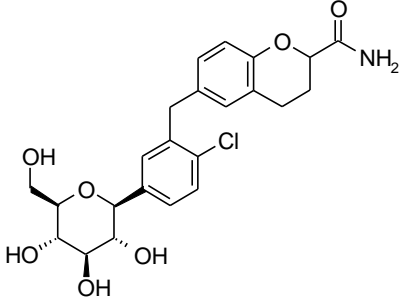
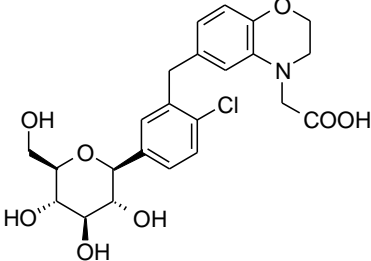
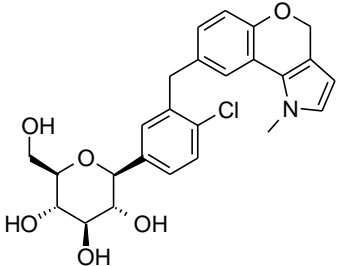
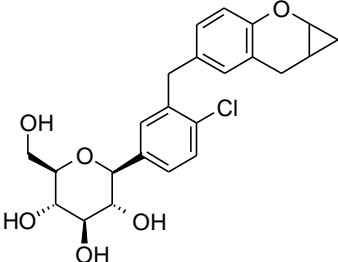
Приклад №	Структура/Назва за номенклатурою ІЮПАК	Спектральні дані
72	 <p>(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол.</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,06 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,65 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,16 (t, $J=10,20$ Гц, 2H), 3,38-3,46 (m, 4H), 3,66 (dd, $J=4,4$ Гц, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,84-3,88 (m, 3H), 4,08 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H).</p> <p>МС (ЕР) m/z 428,1 ($M+1$).</p>

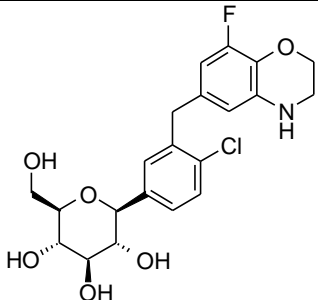
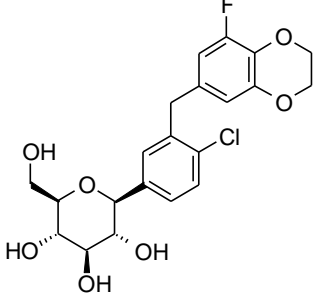
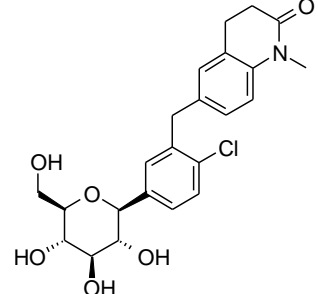
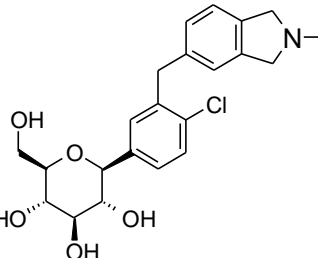
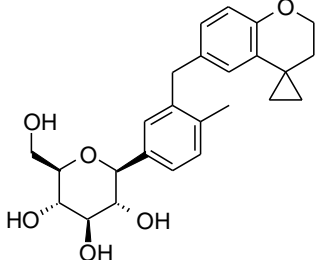
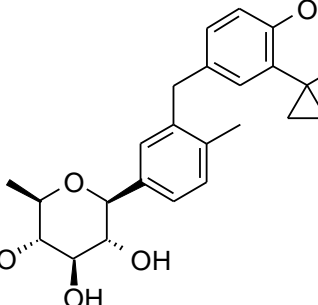
Сполуки прикладів, приведені в представленому нижче переліку, але не обмежуючись тільки

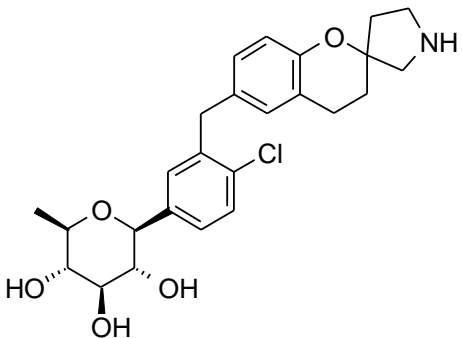
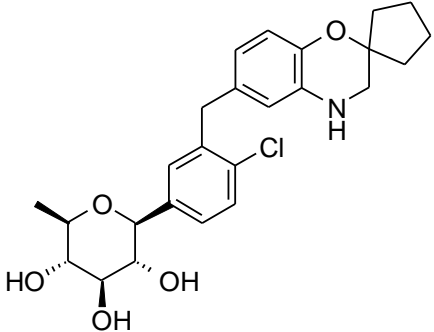
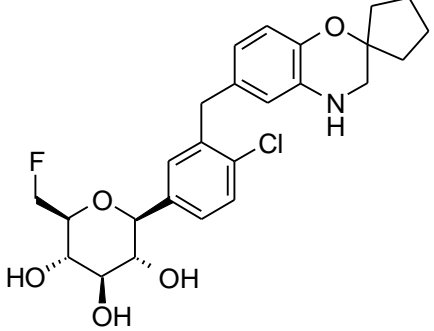
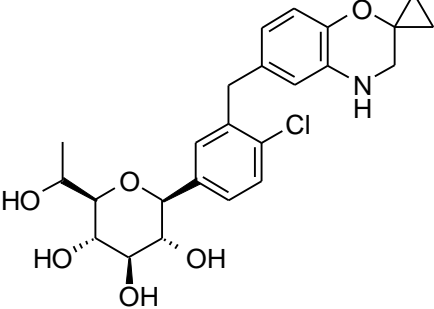
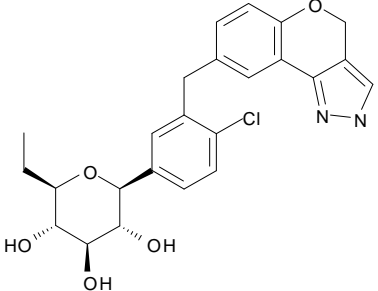
ними, також можна синтезувати за загальними методиками синтезу, описаними вище в даному винаході:

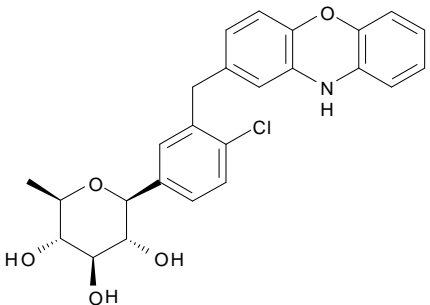
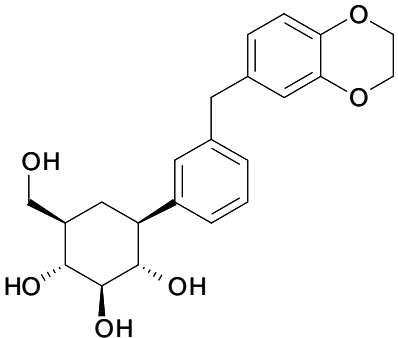
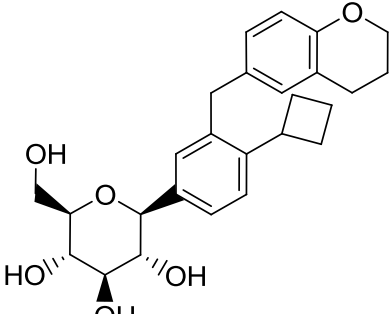
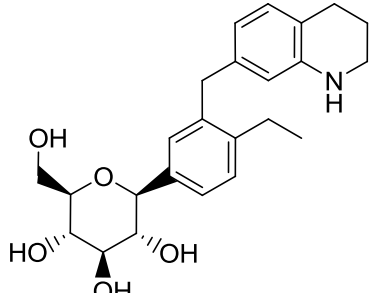
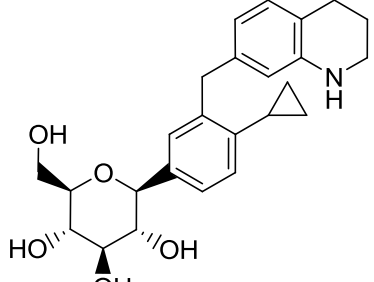
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-метилфеніл)-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-гідроксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідро-піран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-етоксифеніл)-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-4-піразол-1-ілфеніл)-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-Хроман-6-ілметил-2-гідрокси-4-метилфеніл)-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-гідроксифеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

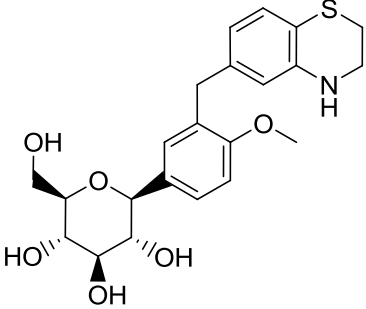
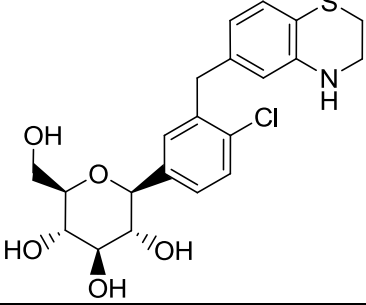
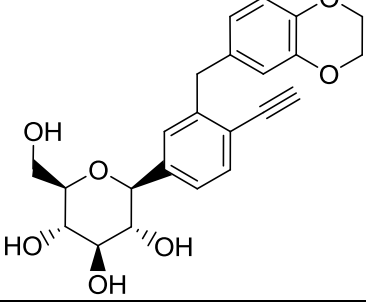
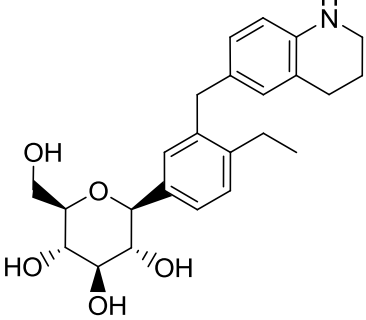
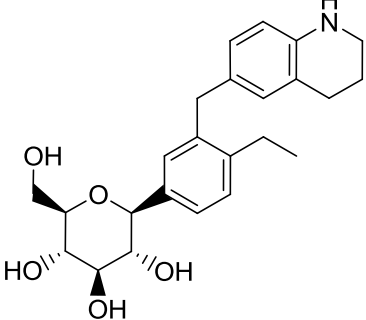
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-етоксифеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-піразол-1-ілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-2-гідрокси-4-метилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-2-гідрокси-4-метилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-(Гідроксиметил)-6-[4-метил-3-(спіро[хроман-4,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етокс-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

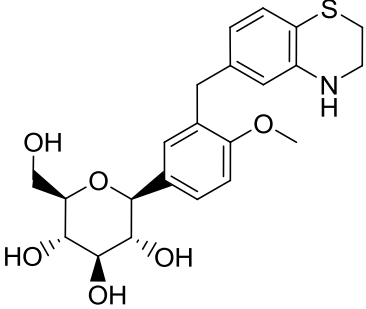
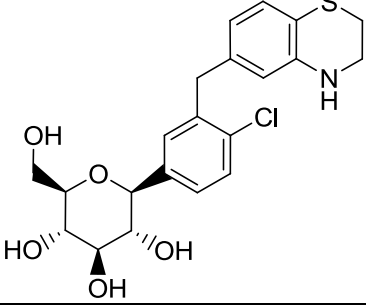
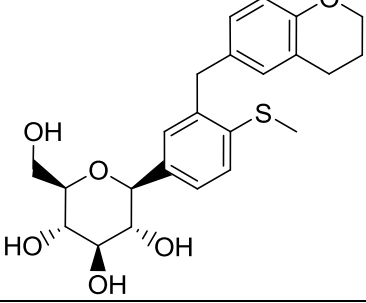
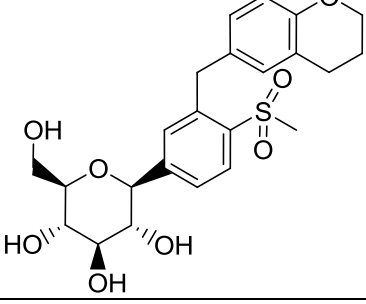
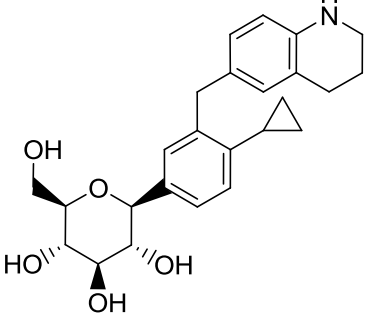
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-метил-3-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>Амід 6-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-хроман-2-карбонової кислоти</p>
	<p>{6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-оцтова кислота</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1-метил-1,4-дигідрохромено[4,3-<i>b</i>]пірол-8-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(1,1а, 2,7а-тетрагідро-7-окса-циклопропан[<i>b</i>]нафталін-4-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

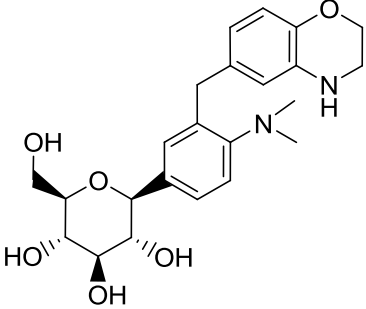
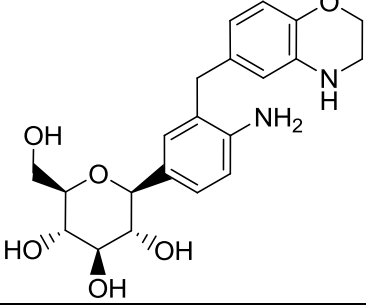
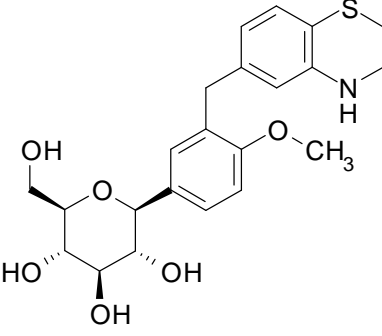
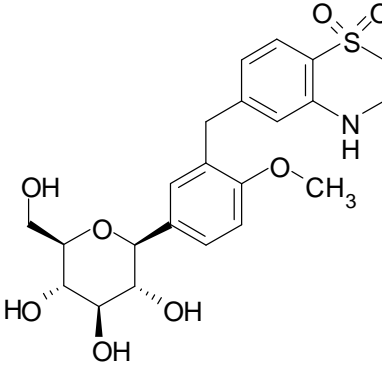
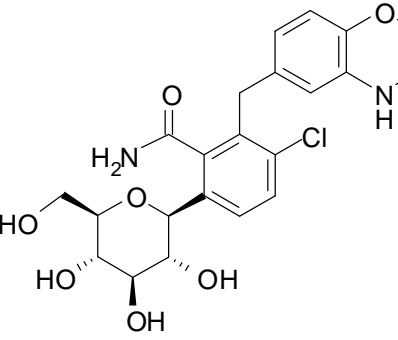
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(8-фтор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(8-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>6-[2-Хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)-бензил]-1-метил-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-он</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2-метил-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[циклопропан-1,4'-ізохроман]-7'-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-2-Метил-6-[4-метил-3-(спіро[хроман-4,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

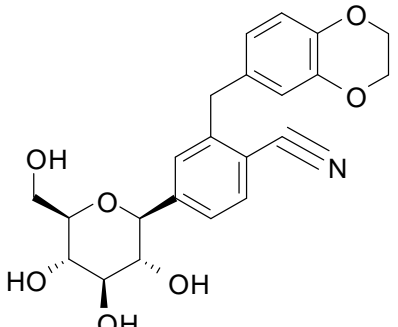
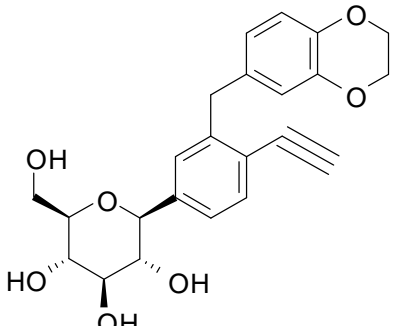
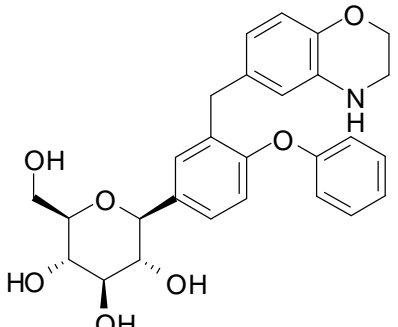
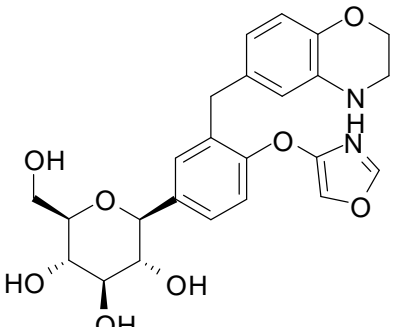
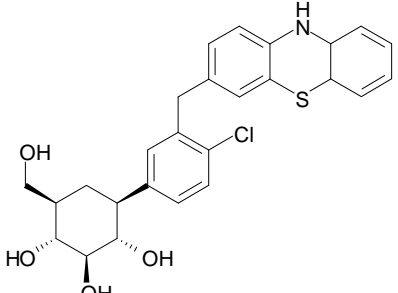
	<p>(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[хроман-2,3'-піролідин]-6-ілметил)феніл]-6-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(фторметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(1-гідроксиетил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(2,4-дигідрохромено[4,3-с]піразол-8-ілметил)феніл]-6-етилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

	<p>(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(10Н-феноксазин-2-ілметил)феніл]-6-метилтетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(Хроман-6-ілметил)-4-циклобутилфеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)-4-етинілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Етил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(Хроман-6-ілметил)-4-метилсульфанілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(Хроман-6-ілметил)-4-метилсульфонілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>

	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-4-диметил-амінофеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Аміно-3-(3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(1,1-Діоксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]тіазин-6-іл)метил]-4-метоксифеніл]-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>3-Хлор-2-(3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-6-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-2-іл]бензамід</p>

	<p>2-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-2-іл)бензонітрил</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-2-іл)етинілфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-((3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-4-феноксифеніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-((3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ілметил)-4-оксазол-4-ілоксифеніл)-6-(гідроксиметил)-тетрагідропіран-3,4,5-триол</p>
	<p>(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-[3-(9а, 10-Дигідро-5аН-фенотіазин-3-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-триол</p>

Інгібуючу активність сполук формули I по відношенню до натрійзалежного співпереноснику глюкози SGLT, SGLT1 та SGLT2, можна продемонструвати за допомогою описаних нижче

методик дослідження.

Здатність сполук інгібувати активність SGLT-2 можна продемонструвати експериментально з використанням клітин лінії CHO-K1 (ATCC No. CCL 61) або, альтернативно, клітин лінії HEK293 (ATCC No. CRL-1573), стабільно трансфікованих експресуючим вектором pZeoSV (Invitrogen, реєстраційний номер L36849 в базі даних EMBL), який містить кДНК для кодуєчої послідовності натрійзалежного співпереносника глюкози типу 2 людини (реєстраційний номер в банку генів NM_003041) (CHO-hSGLT2 або HEK-hSGLT2). Клітини цих ліній забезпечують натрійзалежний перенос всередину клітин міченого ¹⁴C альфа-метилглюкопіранозиду (¹⁴C-AMG, Amersham).

Дослідження SGLT-2 проводять наступним чином: Клітини CHO-hSGLT2 культивують в середовищі Хема F12 (BioWhittaker) з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки та зеоцину при концентрації 250 мкг/мл (Invitrogen), а клітини HEK293-hSGLT2 культивують в середовищі МДСІ (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла) з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки та зеоцину при концентрації 250 мкг/мл (Invitrogen). Клітини відділяють від культуральних матраців шляхом дворазової промивки забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФФ) та наступної обробки сумішшю трипсин/ЕДТК (етиленадіамінтетраоцтова кислота). Після додавання культурального середовища клітини центрифугують, повторно суспендують в культуральному середовищі та підраховують в цитометрі Casy. Потім клітини висівають в білий, покритий полі-D-лізином 96-лунковий планшет по 40000 клітин на лунку та інкубують впродовж ночі при 37 °C та 5 % CO₂. Клітини двічі промивають за допомогою 250 мкл буферу для аналізу (збалансований сольовий розчин Хенкса, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄ та 10 mM HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота) (pH 7,4), 50 мкг/мл гентаміцину). Потім в кожну лунку додають по 250 мкл буферу для аналізу та по 5 мкл досліджуваної сполуки та планшети інкубують впродовж ще 15 хвилин в термостаті. Як негативний контроль використовують 5 мкл 10 % ДМСО. Реакцію ініціюють додаванням в кожну лунку по 5 мкл ¹⁴C-AMG (0,05 мкКи). Після інкубації впродовж 2 год. при 37 °C та 5 % CO₂ клітини повторно промивають за допомогою 250 мкл ЗФФ (20 °C) та потім лізують шляхом додавання 25 мкл 0,1 н. розчину NaOH (при 37 °C впродовж 5 хвилин). Потім в кожну лунку додають по 200 мкл сцинтилятора MicroScint20 (Packard) та інкубування продовжують при 37 °C впродовж ще 20 хвилин. Після завершення цієї інкубації радіоактивність адсорбованого ¹⁴C-AMG вимірюють лічильником Topcount (Packard) з використанням програми дослідження сцинтиляції, обумовленої ¹⁴C.

Для визначення селективності по відношенню до SGLT1 людини проводять аналогічне дослідження, в якому в клітинах CHO-K1 або HEK293 експресується кДНК для hSGLT1 (реєстраційний номер в банку генів NM000343) замість кДНК для hSGLT2.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть, наприклад, мати значення EC₅₀, рівні менше 1000 nM, переважно менше 100 nM, найбільш переважно менше 10 nM. Шукані сполуки, отримані в приведених вище прикладах, досліджували за приведеною вище методикою та результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Номер прикладу	SGLT2 IC ₅₀ nM (n=1-4)	SGLT1 IC ₅₀ nM (n=1-4)
1	2,7	655
2	11,1	2500
3	16	-
4	65	-
8	0,25	725
9	7,2	-
10	18	-
11	1,4	-
14	5,5	800
15	0,2	650
16	0,15	750
17	0,8	480
20	0,55	>3700
21	0,2	1100
22	0,4	-

Продовження таблиці 1

24	1,3	31000
25	1,5	40
28	0,33	1000
29	84,5	7000
31	1,2	404
33	11	157
35	9,5	1100
36	28	-
38	14,4	-
41	16,2	1620
42	0,35	105
43	3,9	59
46	14	>3900
47	16,5	>3200
60	2,2	9
62	0,5	22
65	2,7	170
66	0,9	100
69	1,2	37
71	1,5	19

Можна бачити, що сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні як інгібітори SGLT та тому вони застосовні для лікування захворювань та патологічних станів, опосередкованих за допомогою SGLT, таких як метаболічні порушення, розкриті в даному винаході.

Сумісні кристали сполук, запропонованих в даному винаході

Методика 1: Сумісні кристали сполук, запропонованих в даному винаході, та L-проліну складу 1:1

Сумісні кристали проліну одержували з використанням сполук прикладів 8, 60, 62 та 71 за приведеною нижче методикою. Приведена нижче методика підходить для одержання приблизно 543 мг сумісних кристалів сполук прикладів 73-76.

Сполуки прикладу 8, 60, 62 або 71 (приблизно 4,28 мг) та L-пролін (1,15 г) при молярному відношенні 1:1 в 10 мл етанолу поміщали в круглодонну колбу об'ємом 25 мл та кип'ятили із зворотним холодильником при 90 °C впродовж 1 години. Потім етанол видаляли у вакуумі (за допомогою вакуумного роторного випарника) та одержували смолоподібну пасту. Цю смолоподібну пасту перемішували в 20 мл гексану при кімнатній температурі впродовж 5 годин у випадку сполук прикладів 60 та 62, впродовж ночі у випадку сполуки прикладу 8 та впродовж 2 днів у випадку сполуки прикладу 71. Потім гексан декантували та одержували сипучу тверду речовину. Характеристики сумісних кристалів, отриманих за цією методикою, приведені в прикладах 73-76.

Порошкові рентгенограми для сполук прикладів 73-76 одержували з використанням наступних умов:

Вісь сканування: гоніометрична

Вихідне положення (°2θ): 2,5167

Кінцеве положення (°2θ): 49,9707

Розмір кроку (°2θ): 0,0330

Тривалість кроку сканування (с): 10,1600

Тип сканування: безперервне

Режим ПЗД (позиційночутливий детектор): сканування

Довжина ПЗД (°2θ): 2,12

Початок відліку (°2θ): 0,0000

Тип вибору обмежуючої щілини: автоматичний

Опромінювана довжина зразку (мм): 10,00

Довжина зразку (мм): 10,00

Температура вимірювання (°C): 25,00

Матеріал аноду: Cu

К-альфа 1 (Å): 1,54060

К-альфа 2 (Å): 1,54443

К-бета (Å): 1,39225

Відношення К-А2/К-А1: 0,50000

Установки генератора: 40 мА, 45 кВ

Радіус гоніометра (мм): 240,00

5 Відтань від фокуса до обмежуючої щілини (мм): 100,00

Монохроматор на падаючому пучку: ні

Обертання зразку під час зйомки: так

Приклад 73: Сумісний кристал проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1

10 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (сполука прикладу 8) спочатку був повністю аморфним, але утворював кристалічний комплекс з проліном. Це було підтверджено за допомогою аналізу з використанням порошкової рентгенографії (ПРРГ). Стехіометричний склад спільного кристалу сполуки прикладу 8 та L-проліну, отриманого за описаною вище методикою, за даними спектроскопії ЯМР та ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) становив 1:1.

15 Характеристики сумісних кристалів сполуки прикладу 8 та проліну, отриманих за методикою 1, приведені в таблиці 1. Значення відносної інтенсивності найбільш інтенсивних піків на порошковій рентгенограмі сумісних кристалів сполуки прикладу 8 та проліну приведені в таблиці 1А.

Таблиця 1

	Сполука прикладу 8	Пролін	Сумісний кристал сполуки прикладу 8 та проліну складу 1:1
ІЧ (см-1)	3337, 2875, 1613, 1594, 1513, 1478, 1352, 1315, 1289, 1211, 1083, 1039, 886, 819	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3585, 3208, 2914, 1622, 1591, 1513, 1480, 1457, 1406, 1369, 1317, 1291, 1214, 1127, 1075, 1034, 959, 922, 883, 836, 793
тпл. (°C)	74-126	205, розкладається	85-87
ПРРГ (2θ)	аморфний	15,14, 18,04, 19,57, 24,80, 30,57, 32,16, 39,79, 36,56, 37,65, 37,65	5,7, 12,9, 16,6, 17,0, 19,3, 20,6, 22,3, 23,2, 25,2, 25,7, 26,5, 27,6
ДСК (°C)	Спостерігається широкий пік при 74-126	Спостерігається вузький пік при 205	Спостерігається 3 піки при 63,78, 104,34 та 155,53

Таблиця 1А

Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)	Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)
5,7	28,37	22,3	13,34
12,9	12,28	23,2	55,29
16,6	16,69	25,2	25,48
17,0	33,15	25,7	12,95
19,3	100,00	26,5	20,58
20,6	13,03	27,6	16,72

Приклад 74: Сумісний кристал проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1

25 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-Циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (сполука прикладу 60) був повністю аморфним, але утворював кристалічний комплекс з проліном. Це було підтверджено за допомогою аналізу з використанням порошкової рентгенографії (ПРРГ). Стехіометричний склад спільного кристалу сполуки прикладу 60 та L-проліну, отриманого за методикою 1, за даними спектроскопії ЯМР та ВЕРХ становив 1:1. Характеристики сумісних кристалів сполуки прикладу 60 та проліну, отриманих за описаною вище методикою, приведені в таблиці 2. Значення відносної інтенсивності найбільш інтенсивних піків на порошковій рентгенограмі сумісних кристалів сполуки прикладу 60 та проліну приведені в таблиці 2А.

35

Таблиця 2

	Сполука прикладу 60	Пролін	Сумісний кристал сполуки прикладу 60 та проліну складу 1:1
ІЧ (см-1)	3349, 2930, 2875, 1589, 1506, 1458, 1429, 1360, 1284, 1258, 1203, 1124, 1086, 1068, 1020, 917, 886	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3334, 2918, 2880, 1613, 1589, 1505, 1455, 1427, 1402, 1374, 1310, 1279, 1262, 1199, 1165, 1124, 1083, 1068, 1041, 1019, 954
тпл. (°C)	75-118	205, розкладається	148-158
ПРРГ (2θ)	аморфний	15,14, 18,04, 19,57, 24,80, 30,57, 32,16, 39,79, 36,56, 37,65, 37,65	4,07, 15,41, 15,80, 16,16, 16,68, 17,04, 17,59, 18,16, 18,67, 19,53, 19,91, 20,36, 21,47, 21,88, 22,23, 23,84, 26,98, 32,32
ДСК (°C)	спостерігається широкий пік при 75-118	спостерігається гострий пік при 205	спостерігається гострий пік при 150,58

Таблиця 2А

Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)	Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)
4,07	25,22	19,53	32,80
15,41	19,85	19,91	76,22
15,80	44,90	20,36	52,35
16,16	87,61	21,47	34,08
16,68	100,00	21,88	48,13
17,04	36,50	22,23	27,34
17,59	81,41	23,84	25,74
18,16	51,31	26,98	19,61
18,67	36,27	32,32	15,11

Приклад 75: Сумісний кристал проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (сполука прикладу 62) був повністю аморфним, але утворював кристалічний комплекс з проліном. Це було підтверджено за допомогою аналізу з використанням порошкової рентгенографії (ПРРГ). Стехіометричний склад спільного кристалу сполуки прикладу 62 та L-проліну, отриманого за методикою 1, за даними спектроскопії ЯМР та ВЕРХ становив 1:1. Характеристики сумісних кристалів сполуки прикладу 62 та проліну, отриманих за методикою 1, приведені в таблиці 3. Значення відносної інтенсивності найбільш інтенсивних піків на порошковій рентгенограмі сумісних кристалів сполуки прикладу 62 та проліну приведені в таблиці 3А.

Таблиця 3

	Сполука прикладу 62	Пролін	Сумісний кристал сполуки прикладу 62 та проліну складу 1:1
ІЧ (см-1)	3340, 2966, 2931, 2874, 1589, 1506, 1456, 1429, 1358, 1285, 1258, 1202, 1124, 1085, 1068, 955, 917, 885, 833	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3316, 3198, 2965, 2913, 2873, 2679, 1605, 1505, 1455, 1427, 1409, 1358, 1311, 1286, 1257, 1201, 1127, 1085, 1069, 1018, 1004, 918, 884

Продовження таблиці 3

тпл. (°C)	76-123	205, розкладається	146-151
ПРРГ (2θ)	аморфний	15,14, 18,04, 19,57, 24,80, 30,57, 32,16, 39,79, 36,56, 37,65, 37,65	3,70, 9,68, 11,07, 14,26, 14,80, 15,40, 16,12, 16,59, 17,31, 17,98, 18,36, 18,88, 20,42, 21,18, 22,50, 23,78, 24,56, 25,79, 27,46, 31,97, 32,46
ДСК (°C)	спостерігається широкий пік при 75- 118	спостерігається гострий пік при 205	спостерігаються 2 піки при 152,15 та 163,81

Таблиця 3А

Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)	Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)
3,70	15,78	18,36	25,18
9,68	10,68	18,88	36,33
11,07	21,21	20,42	69,29
14,26	14,81	21,18	27,94
14,80	22,97	22,50	12,25
15,40	4,98	23,78	33,08
16,12	8,45	24,56	6,92
16,59	18,78	25,79	21,69
17,31	100,0	27,46	8,90
17,60	20,35	31,97	7,65
17,98	47,20	32,46	5,98

- 5 Приклад 76: Сумісний кристал проліну та (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрокхінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1
- 10 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-Гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-7-ілметил)-феніл]-тетрагідропіран-3,4,5-триол (сполука прикладу 71) був повністю аморфним, але утворював кристалічний комплекс з проліном. Це було підтверджено за допомогою аналізу з використанням порошкової рентгенографії (ПРРГ). Стехіометричний склад спільного кристалу сполуки прикладу 71 та L-проліну, отриманого за методикою 1, за даними спектроскопії ЯМР та ВЕРХ становив 1:1. Характеристики сумісних кристалів сполуки прикладу 71 та проліну, отриманих за методикою 1, приведені в таблиці 4.

Таблиця 4

	Сполука прикладу 71	Пролін	Сумісний кристал сполуки прикладу 71 та проліну складу 1:1
ІЧ (см-1)	3318, 2959, 2928, 1659, 1614, 1578, 1498, 1464, 1446, 1361, 1313, 1180, 1084, 1010, 886, 832, 786	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3311, 2959, 2926, 1613, 1579, 1499, 1406, 1361, 1314, 1170, 1084, 1045, 1010, 833, 785
ПРРГ (2θ)	аморфний	15,14, 18,04, 19,57, 24,80, 30,57, 32,16, 39,79, 36,56, 37,65, 37,65	5,7, 8,8, 16,4, 19,1, 2,3, 23,6, 24,5
тпл. (°C)	76-120	205, розкладається	145-148
ДСК (°C)	спостерігається широкий пік при 76-120	спостерігається гострий пік при 205	спостерігаються 2 піки при 156,29 та 158,38

- 15 Приклад 77: Сумісний кристал проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 1:1
- Методика 2: Сумісний кристал сполуки прикладу 62 та L-проліну складу 1:1

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (сполука прикладу 62, 1500 мг, 3,6 ммоль), L-пролін (415 мг, 3,6 ммоль) та етанол (23 мл) поміщали в 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 50 мл, оснащену патрубком для продувки азотом, стержнем для магнітної мішалки, карманом для термометра та захисною трубкою з хлоридом кальцію, та суміш перемішували при 25-30 °C впродовж 30 хвил., потім кип'ятили із зворотним холодильником. Одержували прозорий розчин, який кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин, потім повільно охолоджували 25-30 °C, що приводило до утворення осаду. Додавали діізопропіловий ефір (ДІПЕ, 23 мл), підтримуючи температуру реакційної суміші рівною 25-30 °C, та безперервно перемішували при такій же температурі впродовж ще 1-2 год. Осад збирали фільтруванням з використанням вакууму (в атмосфері азоту) та осад на фільтрі промивали сумішшю етанол-ДІПЕ (1:1 об. /об., 10 мл), потім за допомогою ДІПЕ (23 мл). Продукт сушили у вакуумі при 65-70 °C впродовж 5-6 год.

Температура плавлення за даними диференційної скануючої калориметрії (ДСК) становила 136 °C ($\Delta H=53$ Дж/г), термограма приведена на фіг. 1. Порошкова рентгенограма (ПРРГ) приведена на фіг. 2.

Приклад 78: Сумісний кристал проліну та (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметил-тетрагідропіран-3,4,5-триолу складу 2:1

Методика 3: Сумісний кристал сполуки прикладу 62 та L-проліну складу 1:2 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол (сполука прикладу 62, 1 кг) при перемішуванні додавали до 15 л етанолу, підтримуючи температуру суміші рівною 20-25 °C. Суміш перемішували при 20-25 °C впродовж 10 хвилин, потім додавали L-пролін (537 г), підтримуючи температуру суміші рівною 20-25 °C. Суміш перемішували при цій температурі впродовж 30 хвилин, потім нагрівали до кипіння та кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Суміш повільно охолоджували до 25-30 °C, потім перемішували впродовж 1 години. Додавали ДІПЕ (15 л), підтримуючи температуру рівною 25-30 °C, та суміш перемішували при цій температурі впродовж 1 години. Продукт, що осів, збирали фільтруванням та продукт промивали за допомогою ДІПЕ (5 л). Продукт сушили на повітрі при 65-70 °C та одержували 1,22 кг (79 %) спільного кристалу сполука прикладу 62:L-пролін складу 1:2. Температура плавлення за даними диференційної скануючої калориметрії (ДСК) становила 176 °C ($\Delta H=85$ Дж/г), термограма приведена на фіг. 3. Порошкова рентгенограма (ПРРГ) приведена на фіг. 4. Значення відносної інтенсивності найбільш інтенсивних піків на порошковій рентгенограмі сумісних кристалів сполуки прикладу 62 та проліну складу 1:2 приведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)	Кут (2-тета)	Відносна інтенсивність (%)
6,1	28,1	17,8	100,0
9,1	53,9	18,9	39,0
12,8	22,7	20,9	39,5
15,2	34,4	28,4	20,4
16,5	28,3	-	-

Слід розуміти, що даний винахід описано тільки для прикладу та при збереженні обсягу та суті даного винаходу в нього можуть бути внесені зміни.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

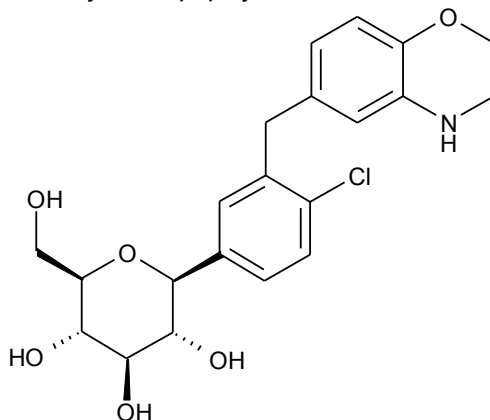
1. Сполука, яка вибрана з групи, що включає сполуки 1-72, представлені нижче, або її фармацевтично прийнятна сіль:

- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол;
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол;
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-циклопропіл-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол;
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-триол;

- 5) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-хлор-3-[4-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил]феніл}-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 6) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-бензил-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 5 7) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 8) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 9) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-етил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 10 10) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-циклопропілметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 11) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 15 12) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти етиловий естер;
- 13) 1-{6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}етанон;
- 14) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-хлор-3-[1-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил]феніл}-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 20 15) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 16) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 25 17) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 18) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-бензил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ілметил)-4-хлорфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 19) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 30 20) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 21) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-хроман-6-ілметилфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 35 22) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 23) (2R,3S,4R,5R,6S)-2-гідроксиметил-6-[4-метил-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 24) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-фторфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 40 25) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 26) (2R,3S,4R,5R,6S)-2-гідроксиметил-6-[4-метокси-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 45 27) (2R,3S,4R,5R,6S)-2-гідроксиметил-6-[4-метокси-3-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 28) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 29) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4,4-спіроциклопропілхроман-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 50 30) 2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-2-етоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 31) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-метоксифеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 55 32) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-хроман-6-ілметил-4-метоксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 33) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-хроман-6-ілметил-4-трифторметоксифеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 34) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]хроман-4-он;
- 60

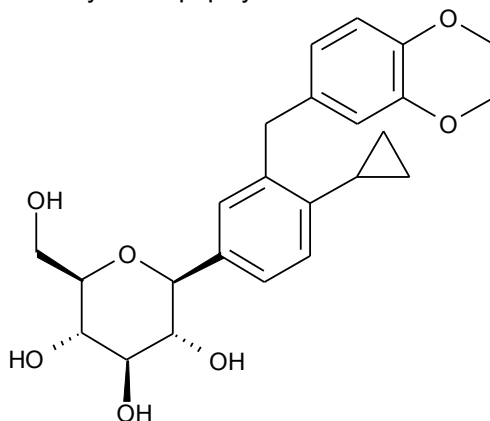
- 35) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]хроман-4-он;
- 36) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксихроман-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 5 37) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(спіро[хроман-2,1-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 38) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(спіро[хроман-2,1-циклопентан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 39) 6-[[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-2-іл)феніл]метил]спіро[хроман-2,4'-піперидин]-4-он;
- 10 40) 6-(2-метокси-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)спіро[хроман-2,1'-циклобутан];
- 41) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-метокси-3-(спіро[хроман-2,1-циклобутан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 15 42) 7-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он;
- 43) 7-[2-метокси-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он;
- 44) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(спіро[хроман-2,1-циклобутан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 20 45) [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-((2,2-диметил-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-6-іл)метил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат;
- 46) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он;
- 25 47) 6-(2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;
- 48) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-бензилспіро[3H-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-іл)метил]-4-хлорфеніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 49) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(спіро[3,4-дигідро-1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-6-ілметил)феніл]-6-(гідроксиметил)тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 30 50) (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(2-ціано-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-ілметиловий естер оцтової кислоти;
- 51) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонітрил;
- 35 52) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонової кислоти метиловий естер;
- 53) 6-[2-хлор-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-тригідрокси-6-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-карбонова кислота;
- 54) 6-[2-бром-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-трибензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]хроман;
- 40 55) 6-[2-циклопропіл-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-трибензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]хроман;
- 56) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-хроман-6-ілметил-4-циклопропілфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 45 57) [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат;
- 58) [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-бром-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-іл]метилацетат;
- 59) (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-триацетокси-6-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-2-ілметиловий естер оцтової кислоти;
- 50 60) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-циклопропіл-3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 61) (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-триацетокси-6-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]тетрагідропіран-2-ілметиловий естер оцтової кислоти;
- 55 62) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
- 63) 4-бензил-6-[2-бром-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-трибензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин;
- 64) 4-бензил-6-[2-циклопропіл-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-трис-бензилокси-6-бензилоксиметилтетрагідропіран-2-іл)бензил]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин;
- 60

- 65) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-циклопропіл-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)феніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 66) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-етилфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 5 67) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4'-метилбіфеніл-4-іл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 68) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-бензил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 69) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 10 70) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокхінолін-7-ілметил)-4-ізопропілфеніл]-6-гідроксиметилтетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 71) (2R,3S,4R,5R,6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрокхінолін-7-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол;
 15 72) (2R,3S,4R,5R,6S)-2-гідроксиметил-6-[4-ізопропіл-3-(1,2,3,4-тетрагідрокхінолін-6-ілметил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол.
 2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.
 3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка призначена для лікування діабету.
 20 4. Фармацевтична композиція за п. 2, яка призначена для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого натрій-залежним співпереносником D-глюкози, у ссавця, де захворювання або патологічний стан вибрані з групи, що включає діабет, синдром X, резистентність до інсуліну, погіршену переносимість глюкози, дисліпідемію, ожиріння, гіпертензію, мікроальбумінемію та ускладнення, що виникають внаслідок гіперглікемії.
 25 5. Сполука, що представлена наступною формулою:



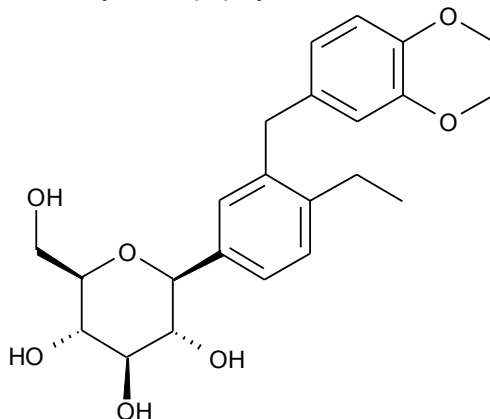
або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 5 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.
 30 7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка призначена для лікування діабету.
 8. Сполука, що представлена наступною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 8 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.
 10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка призначена для лікування діабету.
 11. Сполука, що представлена наступною формулою:



5

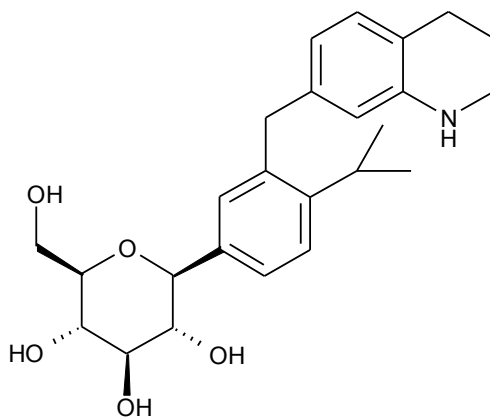
або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 11 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка призначена для лікування діабету.

10

14. Сполука, що представлена наступною формулою:

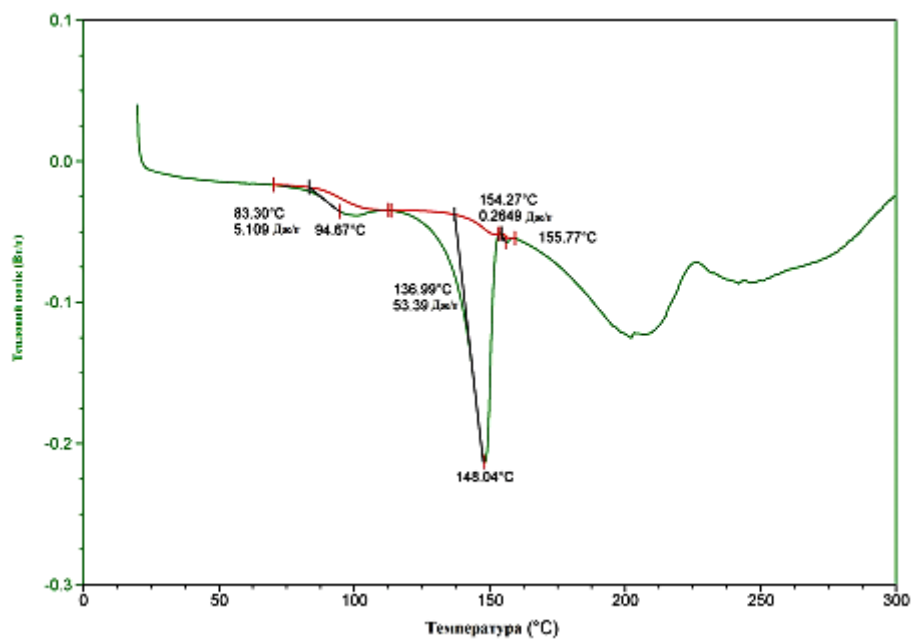


або її фармацевтично прийнятна сіль.

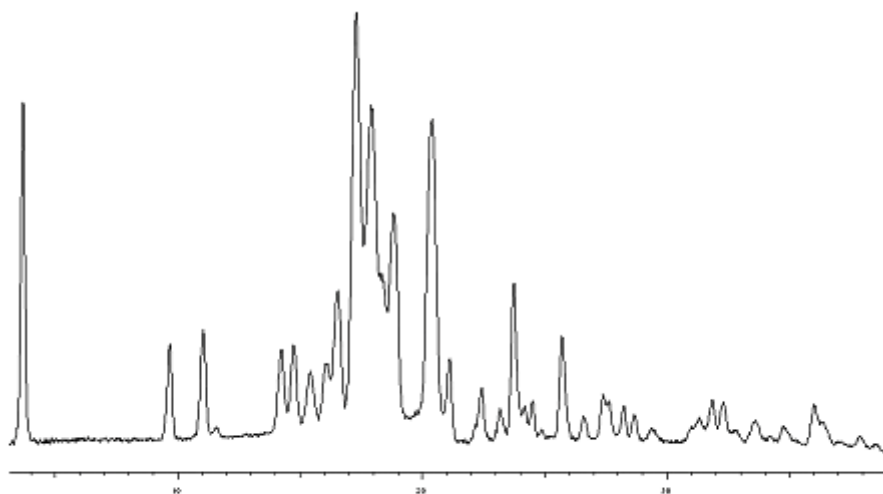
15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 14 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

15

16. Фармацевтична композиція за п. 15, яка призначена для лікування діабету.

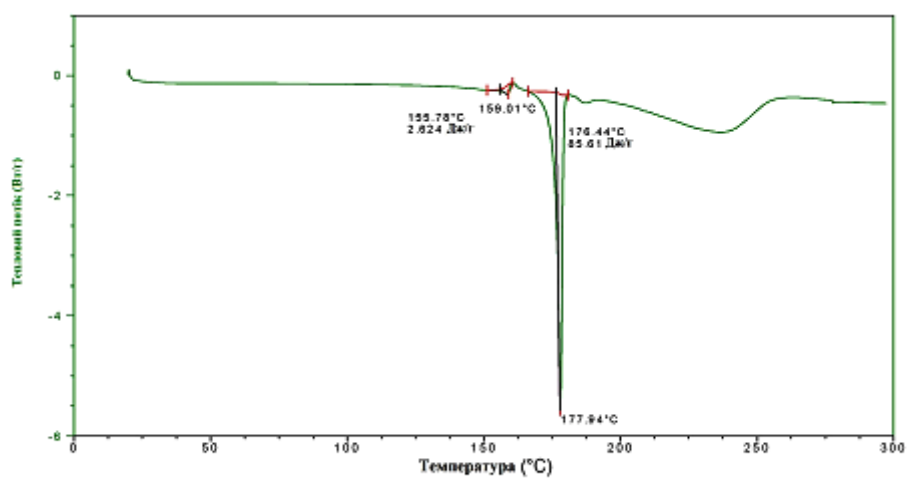


ФІГ. 1.

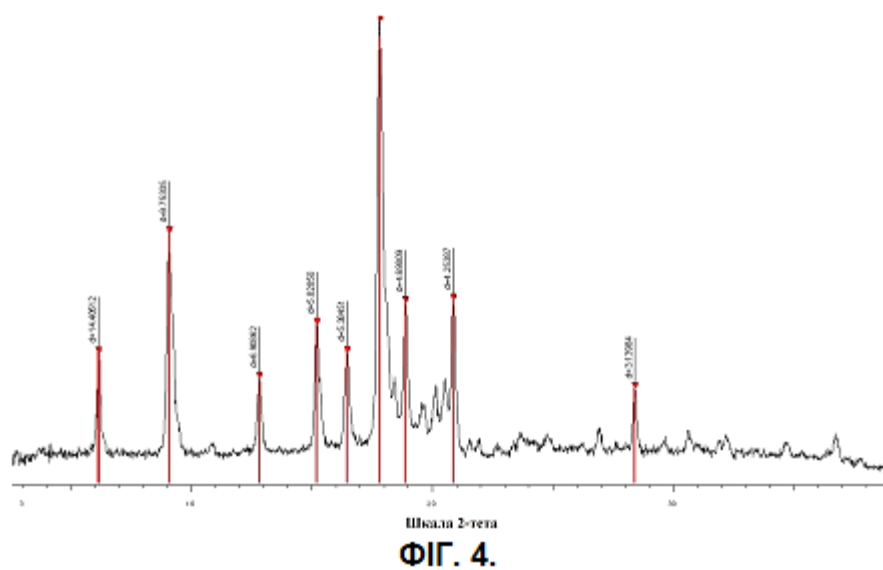


Шкала 2-го рівня

ФІГ. 2.



ФІГ. 3.



Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601