

Даний винахід відноситься до глюкопіранозилоксибензилбензольних похідних і до фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути використані як лікарські засоби, до фармацевтичних композицій, що містять вказані похідні і до їх проміжних сполук.

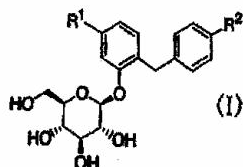
Діабет є одним із захворювань, пов'язаних з способом життя і що розвиваються на фоні зміни харчових звичок і відсутності фізичного навантаження. Тому, пацієнтам з діабетом показана дієтотерапія і лікувальна гімнастика. Крім того, якщо достатній контроль і тривалість такої терапії представляє певні труднощі, то одночасно проводять лікарську терапію. У цей час як антидіабетичні засоби використовуються бігуаніди, сульфонілсечовини і агенти, що знижують інсулінорезистентність. Однак, іноді, бігуаніди і сульфонілсечовини дають побічні ефекти, такі як молочнокислий ацидоз і гіпоглікемія, відповідно. У випадку використання агентів, що понижують резистентність до інсуліну, іноді спостерігаються такі побічні ефекти, як набряки, а також прогресуюче ожиріння. Отже, для розв'язання цих проблем необхідно розробити антидіабетичні засоби, що володіють новим механізмом дії.

За останні роки спостерігається великий прогрес в розробці антидіабетичних засобів нового типу, які стимулюють виділення глюкози з сечею і зниження рівнів глюкози в крові шляхом попередження реабсорбції надмірної глюкози в нирках [J.Clin. Invest., Vol.79, pp.1510-1515 (1987)]. Крім того, повідомлялося, що SGLT2 (Na^+ /антипорт глюкози 2) присутній в сегменті S1 проксимальних ниркових каналців і бере участь, головним чином, в реабсорбції глюкози, що фільтрується через клубочки [J.Clin. Invest., Vol.93, pp.397-404 (1994)]. Відповідно до цього, інгібування активності людського SGLT2 приводить до попередження реабсорбції надмірної глюкози в нирках, а отже і до стимуляції виділення надмірної глюкози через сечу, і, тим самим, до нормалізації рівня глюкози в крові. Тому необхідна найшвидша розробка антидіабетичних засобів, які володіли б інгібуючою активністю по відношенню до SGLT2 людини, і які володіли б новим механізмом дії. Крім того, оскільки вказані агенти стимулюють виділення надмірної глюкози через сечу, а отже, і зниження накопичення глюкози в організмі, то також передбачається, що вони будуть надавати дію, направлену на попередження ожиріння.

Авторами даного винаходу були проведені серйозні дослідження, направлені на одержання сполук, що володіють інгібуючою активністю по відношенню до SGLT2 людини. Внаслідок цих досліджень було виявлено, що глюкопіранозилоксибензилбензольні похідні, представлені нижченаведеною загальною формулою (I), володіють чудовою інгібуючою активністю відносно SGLT2 людини, як буде показано нижче, і цей факт був покладений в основу даного винаходу.

Даний винахід відноситься до нижченаведених глюкопіранозилоксибензилбензольних похідних і до їх фармацевтично прийнятних солей, які володіють інгібуючою активністю по відношенню до SGLT2 людини *in vivo* і виявляють гіпоглікемічну дію за допомогою виділення надлишку глюкози з сечею, попереджаючи, тим самим, реабсорбцію вказаної глюкози в нирках, а також до фармацевтичних композицій, що містять вказані похідні і їх проміжні сполуки.

Таким чином, даний винахід відноситься до глюкопіранозилоксибензилбензольному похідному, представленому загальною формулою:



де R^1 представляє атом водню або гідрокси(нижчий)алкіл;

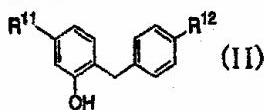
а R^2 представляє нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, нижчу алкілтіогрупу, гідрокси(нижчий)алкіл або групу: гідрокси(нижчий)алкокси, гідрокси(нижчий)алкілтіо, нижчий алкокси-заміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси-заміщений нижчий алкокси або нижчий алкокси-заміщений нижчий алкілтіо або до його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить як активний інгредієнт глюкопіранозилоксибензилбензольне похідне, представлене вищезгаданою загальною формулою (I) або до його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід відноситься до способу попередження або лікування захворювання, пов'язаного (асоційованого) з гіперглікемією, що передбачає введення глюкопіранозилоксибензилбензольного похідного, представленого вищезгаданою загальною формулою (I) або його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід відноситься до використання глюкопіранозилоксибензилбензольного похідного, представленого вищезгаданою загальною формулою (I) або його фармацевтично прийнятної солі з метою виготовлення фармацевтичної композиції для попередження або лікування захворювання, асоційованого з гіперглікемією.

Даний винахід також відноситься до бензилфенольного похідного, представленого загальною формулою:



де R^{11} представляє атом водню або захищений гідрокси(нижчий)алкіл;

а R^{12} представляє нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, нижчу алкілтіогрупу, захищений гідрокси(нижчий)алкіл, захищений гідрокси(нижчий)алкокси, захищений гідрокси(нижчий)алкілтіо, нижчий алкокси-заміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси-заміщений нижчий алкокси або нижчий алкокси-заміщений (нижчий)алкілтіо; при умові, що R^{12} не є метильною групою, етильною групою, ізопропільною групою, трет-бутильною групою або метоксигрупою, коли R^{11} представляє атом водню; або до його солі.

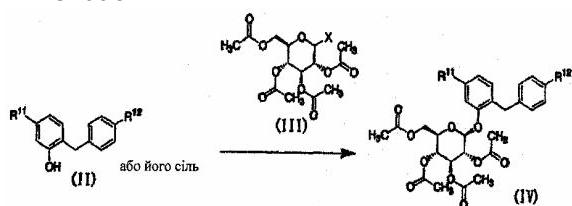
У даному винаході, термін "нижча алкільна група" означає пряму або розгалужену алкільну групу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як метальна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, пентильна група, ізопентильна група, неопентильна група, трет-пентильна група, гексильна група або т.п.; термін "нижча алкоксигрупа" означає пряму або розгалужену алкоксигрупу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопропоксигрупа, буютоксигрупа, ізобуютоксигрупа, втор-буютоксигрупа, трет-буютоксигрупа, пентилоксигрупа, ізопентилоксигрупа, неопентилоксигрупа, трет-пентилоксигрупа, гексилоксигрупа або т.п.; а термін "нижча алкілтіогрупа" означає пряму або розгалужену алкілтіогрупу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як метилтіогрупа, етилтіогрупа, пропілтіогрупа, ізопропілтіогрупа, бутилтіогрупа, ізобутилтіогрупа, втор-бутилтіогрупа, трет-бутилтіогрупа, пентилтіогрупа, ізопентилтіогрупа, неопентилтіогрупа, трет-пентилтіогрупа, гексилтіогрупа або т.п. Термін "гідрокси(нижчий)алкіл" означає пряму або розгалужену гідроксialкільну групу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як гідроксиметильна група, 2-гідроксietильна група, 1-гідроксietильна група, 3-гідроксипропильна група, 2-гідроксилпропильна група, 1-гідроксипропильна група, 2-гідрокси-1-метилетильна група, 4-гідроксибутильна група, 3-гідроксибутильна група, 2-гідроксибутильна група, 1-гідроксибутильна група, 5-гідроксипентильна група, 4-гідроксипентильна група, 3-гідрокспентильна група, 2-гідроксипентильна група, 1-гідроксипентильна група, 6-гідроксигексильна група, 5-гідроксигексильна група, 4-гідроксигексильна група, 3-гідроксигексильна група, 2-гідроксигексильна група або т.п.; термін "гідрокси(нижчий)алкілокси" означає пряму або розгалужену гідроксialкоксигрупу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як 2-гідроксietоксигрупа, 3-гідроксипропоксигрупа, 2-гідроксипропоксигрупа, 2-гідрокси-1-метилетоксигрупа, 4-гідроксибуютоксигрупа, 3-гідроксибуютоксигрупа, 2-гідроксибуютоксигрупа, 5-гідроксипентилоксигрупа, 4-гідроксипентилоксигрупа, 3-гідроксипентилоксигрупа, 2-гідроксипентилоксигрупа, 6-гідроксигексилоксигрупа, 5-гідроксигексилоксигрупа, 4-гідроксигексилоксигрупа, 3-гідроксигексилоксигрупа, 2-гідроксигексилоксигрупа або т.п.; термін "гідрокси(нижчий)алкілтіо" означає пряму або розгалужену гідроксialкілтіогрупу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як гідроксиметилтіогрупа, 2-гідроксietилтіогрупа, 1-гідроксietилтіогрупа, 3-гідроксипропілтіогрупа, 2-гідроксипропілтіогрупа, 1-гідроксипропілтіогрупа, 2-гідрокси-1-метилотилтіогрупа, 4-гідроксибутилтіогрупа, 3-гідроксибутилтіогрупа, 2-гідроксибутилтіогрупа, 1-гідроксибутилтіогрупа, 5-гідроксипентилтіогрупа, 4-гідроксипентилтіогрупа, 3-гідроксипентилтіогрупа, 2-гідроксипентилтіогрупа, 1-гідроксипентилтіогрупа, 6-гідроксигексилтіогрупа, 5-гідроксигексилтіогрупа, 4-гідроксигексилтіогрупа, 3-гідроксигексртлтіогрупа, 2-гідроксигексилтіогрупа, 1-гідроксигексилтіогрупа або т.п. Термін "нижчий алкіл-заміщений нижчий алкіл група" означає вищезгадану гідрокси(нижчий)алкіл групу, О-алкіловану вищезгаданою нижчою алкільною групою; термін "нижчий алкокси-заміщений нижчий алкокси" означає вищезгадану гідрокси(нижчий)алкілокси, О-алкіловану вищезгаданою нижчою алкільною групою; а термін "нижчий алкокси-заміщений нижчий алкілтіо" означає "гідрокси (нижчий) алкілтіогрупу", О-алкіловану вищезгаданою нижчою алкільною групою.

Термін "гідроксизахисна група" означає гідроксизахисну групу, що використовується в загальних органічних реакціях, таку як бензильна група, метоксиметильна група, ацетильна група або т.п.

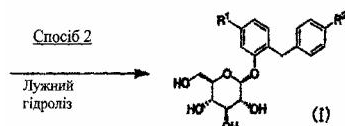
Як заступник R^1 , переважними є атом водню і гідроксialкільна група, що має від 1 до 3 атомів вуглецю. Як заступник R^2 , переважними є нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа і гідрокси(нижчий)алкіл, а більш переважними є алкільна група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупа, що має від 1 до 3 атомів вуглецю і гідроксialкільна група, що має від 1 до 3 атомів вуглецю.

Так, наприклад, сполуки, представлені вищезгаданою загальною формулою (I) даного винаходу, можуть бути одержані з використанням бензилфенольного похідного даного винаходу, представленого загальною формулою (II) відповідно до нижченаведеної процедури:

Спосіб 1



Спосіб 2



де R^{11} представляє атом водню або захищений гідрокси(нижчий)алкіл;

R^{12} представляє нижчу шпальну групу, нижчу алкоксигрупу, нижчу алкілтіогрупу, захищений гідрокси(нижчий)алкіл, захищений гідрокси(нижчий)алкокси, захищений гідрокси (нижчий) алкілтіо, нижчий алкокси-заміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси-заміщений нижчий алкокси або нижчий алкокси-заміщений (нижчий)алкілтіо;

X представляє йдучу групу, таку як трихлорацетомідоілоксигрупу, ацетоксигрупу, атом бромового або атом фтору; а R^1 і R^2 мають значення, визначені вище.

Спосіб 1

Глюкозид, представлений вищезгаданою загальною формулою (IV), може бути одержаний глюкозидуванням бензилфенольного похідного, представленого вищезгаданою загальною формулою (II), або його солі, з використанням донора глікозид, представленого вищезгаданою загальною формулою (III), такого як

2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-О-трихлорацетоїмідоїл

α -D-глюкопіраноза, 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил

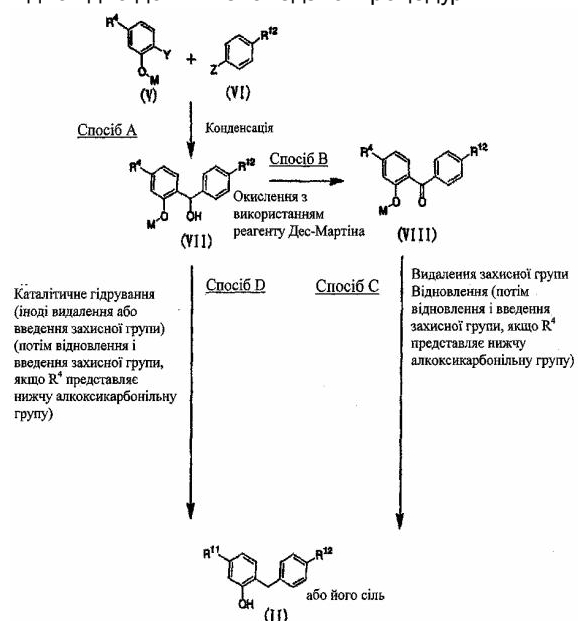
β -D-глюкопіраноза, 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-

α -D-глюкошранозилбромід і 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопіранозилфторид в присутності активуючого реагенту, такого як комплекс трифторид бору - діетиловий ефір, трифторметансульфонат срібла, хлорид олова (IV) або триметилсилілтрифторметансульфонат в інертному розчиннику. Прикладами розчинника, що використовується можуть служити дихлорметан, толуол, ацетонітрил, нітрометан, етилацетат, діетиловий ефір, хлороформ, суміш вказаних розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від -30°C до температури кипіння із зворотним холодильником (дефлегмації), а час реакції звичайно складає від 10 хвилин до 1 дня, в залежності від використовуваних початкового матеріалу, розчинника і температури реакції.

Спосіб 2

Сполука (I) даного винаходу може бути одержана лужним гідролізом глюкозиду, представленого вищезгаданою загальною формулою (IV), з видаленням гідроксизахисних груп. Прикладами розчинника, що використовується можуть служити вода, метанол, етанол, тетрагідрофуран, суміш вказаних розчинників і т.п., а як лужні матеріали можуть бути використані гідроксид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію або т.п. Температура обробки звичайно складає в межах від 0°C до температури дефлегмації, а час обробки звичайно складає від 30 хвилин до 6 годин, в залежності від початкового матеріалу, розчинника і температури обробки. Така обробка може бути здійснена шляхом відповідної модифікації даної процедури або шляхом проведення додаткової процедури стандартним способом в залежності від гідроксизахисної групи, що використовується.

Так, наприклад, сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (II), і їх солі, які використовуються як початкові матеріали у вищезазначеному способі одержання, можуть бути одержані відповідно до нижченаведеної процедури.



де М представляє атом водню або гідроксизахисну групу;

R⁴ представляє атом водню, захищену гідрокси(нижчий)алкіл або нижчу алкоксикарбонільну групу; один з Y і Z представляє MgBr, MgCl, MgI або атом літію, а інший представляє формільну групу; і R¹¹ і R¹² мають значення, визначені вище.

Спосіб А

Сполуки, представлені вищезгаданою загальною формулою (VII), можуть бути одержані конденсацією бензальдегідного похідного, представленого вищезгаданою загальною формулою (V), з реактивом Грін'яра або літєвим реагентом, представленим вищезгаданою загальною формулою (VI), або конденсацією реактиву Грін'яра або літєвого реагенту, представленого вищезгаданою загальною формулою (V), з бензальдегідним похідним, представленим вищезгаданою загальною формулою (VI), в інертному розчиннику. Прикладами розчинника, що використовується можуть служити тетрагідрофуран, діетиловий ефір, суміш цих розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від -78°C до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 10 хвилин до 1 дня в залежності від використовуваних початкового матеріалу, розчинника і температури реакції.

Спосіб В

Сполука, представлена вищезгаданою загальною формулою (VIII) може бути одержана окисленням сполуки, представлені вищезгаданою загальною формулою (VII), з використанням реагенту Дес-Мартіна в інертному розчиннику. Прикладами розчинника, що використовується можуть служити дихлорметан, хлороформ, ацетонітрил, суміш цих розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від 0°C до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 1 години до 1 дня в залежності від початкового матеріалу, що використовується, розчинника і температури реакції.

Спосіб С

Сполука, представлена вищезгаданою загальною формулою (II), може бути одержана видаленням захисної групи М у сполуки, представлені вищезгаданою загальною формулою (VII), (1) конденсацією одержаної сполуки з метилхлорформіатом в присутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін або

N,N-диметиламінопіридин, в інертному розчиннику, і (2) відновлення одержаного карбонатного похідного з використанням відновника, такого як борогідрид натрію. Як розчинник, що використовується в реакції (1), можуть служити тетрагідрофуран, дихлорметан, ацетонітрил, етилацетат, діетиловий ефір, суміш вказаних розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від 0°C до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 30 хвилин до 1 дня, в залежності від початкового матеріалу, що використовується, розчинника і температури реакції. Як розчинник, що використовується в реакції (2), може служити змішаний розчинник з тетрагідрофурану і води і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від 0°C до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 1 години до 1 дня, в залежності від початкового матеріалу, що використовується, розчинника і температури реакції. У випадку, коли R⁴ представляє нижчу алкоксикарбонільну групу, сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (II), можуть бути одержані відновленням вказаної групи до гідроксиметильної групи з використанням відновника, такого як алюмогідрид літію, в інертному розчиннику і захисту гідроксигрупи стандартним способом. Прикладами розчинника, що використовується можуть служити діетиловий ефір, тетрагідрофуран, суміш цих розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від 0°C до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 10 хвилин до 1 дня, в залежності від початкового матеріалу, що використовується, розчинника і температури реакції. Сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (II), можуть бути перетворені в їх сіль, таку як натрієва або калієва сіль, стандартним способом.

Спосіб D

Сполука даного винаходу, представлена вищезгаданою загальною формулою (II), може бути одержана каталітичним гідруванням сполуки, представлені вищезгаданою загальною формулою (VI), з використанням паладієвого каталізатора, такого як порошкоподібний паладій на вугіллі, за відсутності або в присутності кислоти, такої як соляна кислота в інертному розчиннику, і видалення або введення захисної групи стандартним способом, якщо це необхідне. Як розчинник, що використовується в реакції каталітичного гідрування, можуть служити метанол, етанол, тетрагідрофуран, етилацетат, оцтова кислота, ізопропанол, суміш вказаних розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від кімнатної температури до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 30 хвилин до 1 дня, в залежності від використовуваних початкового матеріалу, розчинника і температури реакції. У випадку, якщо R⁴ представляє нижчу алкоксикарбонільну групу, то сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (II), можуть бути одержані відновленням вказаної групи до гідроксиметильної групи з використанням відновника, такого як алюмогідрид літію, в інертному розчиннику, і захисту вказаної гідроксигрупи стандартним способом. Як розчинник, що використовується у вказаній реакції відновлення, можуть служити діетиловий ефір, тетрагідрофуран, суміш цих розчинників і т.п. Температура реакції звичайно складає в межах від 0°C до температури дефлегмації, а час реакції звичайно складає від 10 хвилин до 1 дня, в залежності від використовуваних початкового матеріалу, розчинника і температури реакції. Сполука даного винаходу, представлена вищезгаданою загальною формулою (II), може бути перетворена в його сіль, таку як натрієва або калієва сіль, стандартним способом.

Сполуки даного винаходу, одержані вищезгаданими способами, можуть бути виділені і очищені стандартними способами розділення, такими як фракціонування перекристалізація, очищення з використанням хроматографії, екстракція розчинником і твердофазна екстракція.

Глюкопіранозилоксибензилбензолні похідні даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (I), можуть бути перетворені в їх фармацевтично прийнятні солі стандартним способом. Прикладами таких солей є солі неорганічних основ, такі як натрієва сіль або калієва сіль.

Сполуками даного винаходу, представленими вищезгаданою загальною формулою (I), є їх гідрати і їх сольвати з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як етанол.

Сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (I), і їх фармацевтично прийнятні солі володіють чудовою інгібуючою активністю по відношенню до SGLT2 людини і являють собою у високій мірі цінні агенти для попередження або лікування діабету, ускладнень діабету, ожиріння або т.п. Так, наприклад, в описаному нижче аналізі на інгібуючу дію активності SGLT2 людини, сполуки даного винаходу виявляли сильну інгібуючу активність по відношенню до SGLT2 людини.

При застосуванні фармацевтичних композицій даного винаходу для практичного лікування можуть бути використані різні лікарські форми в залежності від цілей їх використання. Прикладами таких лікарських форм є порошки, гранули, тонкодисперсні гранули, сухі сиропи, таблетки, капсули, ін'єкції, розчини, мазі, супозиторії, припарки і т.п., які вводять перорально або парентерально.

Вказані фармацевтичні композиції можуть бути одержані змішуванням з відповідними фармацевтичними добавками або розбавленням вказаними добавками або розчинення у вказаних добавках, таких як наповнювачі; дезінтегруючі агенти; зв'язуючі агенти; змашувальні агенти; розріджувачі; буфери; агенти, що додають ізотонічність; антисептики; зволожувачі; емульгатори; диспергуючі агенти; стабілізатори; речовини, сприяючі розчиненню, і т.п., і одержання суміші стандартним способом.

При застосуванні фармацевтичних композицій даного винаходу для практичного лікування, дозу сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі, що використовуються як активний інгредієнт, призначають в залежності від віку, статі, маси тіла, важкості симптомів і фаз лікування кожного окремого пацієнта, і ця доза приблизно складає від 0,1 до 1,000мг на день для дорослої людини у випадку перорального введення, і приблизно в межах від 0,01 до 300мг на день для дорослої людини у випадку парентерального введення, при цьому, добова доза може бути відповідним образом введена у вигляді однієї разової дози або декількох доз на день.

Найкращі варіанти здійснення винаходу

Даний винахід більш детально проілюстрований в нижченаведених Порівняльних прикладах, в Прикладах і в Прикладах випробувань. Однак, даний винахід не обмежується приведеними прикладами.

Порівняльний приклад 1

4-(3-бензилоксипропіл)бромбензол

Суспензію гідриду натрію (60%, 0,97г), 3-(4-бромфеніл)-1-пропанолу (1,0г) і бензилброміду (0,69мл) в бензолі (24мл) перемішують протягом 7 годин при кип'ятінні із зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амоній (50мл) і суміш екстрагують етилацетатом (100мл). Органічний шар промивають водою (40мл) і насиченим розчином солі (40мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =20/1) з одержанням 4-(3-бензилоксипропіл)бромбензолу (1,4г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

1,85-2,00 (2H, м), 2,60-2,75 (2H, м), 3,47 (2H, т, J=6,2Гц), 4,50 (2H, с), 7,00-7,10 (2H, м), 7,20-7,45 (7H, т).

Порівняльний приклад 2

Метил-4-(4-етилбензид)-3-гідроксибензоат

До розчину 1-бром-4-етилбензолу (0,41мл) в тетрагідрофурані (15мл) додають 1,45моль/л розчину трет-бутиллітію в н-пентані (2,3мл) в атмосфері аргону при -78°C . Після перемішування суміші при -78°C протягом 10 хвилин, до реакційної суміші додають розчин метил-4-форміл-3-гідроксибензоату (0,18г) в тетрагідрофурані (5мл). Після перемішування суміші при охолодженні льодом протягом 45 хвилин, до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію і воду і суміш екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають водою до сушати над безводним сульфатом магнію, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =3/1) з одержанням дифенілметанольної сполуки (0,27г). Одержану дифенілметанольну сполуку (0,27г) розчиняють в метанолі (5мл) і до розчину додають концентровану соляну кислоту (0,08мл) і 10% порошокподібний паладій на вугіллі (54мг). Після перемішування суміші в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 18 годин, каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =3/1) з одержанням метил-4-(4-етилбензил)-3-гідроксибензоату (0,20г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

1,22 (3H, т, J=7,6Гц), 2,62 (2H, кв, J=7,6Гц), 3,89 (3H, с), 4,00 (2H, с), 5,01 (1H, с), 7,05-7,25 (5H, м), 7,47 (1H, д, J=1,6Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,6, 7,8Гц).

Порівняльний приклад 3

Метил-3-гідрокси-4-(4-пропоксибензил)бензоат

До розчину 1-алілокси-4-бромбензолу (3,1г) в тетрагідрофурані (70мл) додають 1,45моль/л розчину трет-бутиллітію в н-пентані (11мл) в атмосфері аргону при -78°C . Після перемішування суміші при -78°C протягом 5 хвилин, до реакційної суміші додають розчин метил-4-форміл-3-гідроксибензоату (0,89г) в тетрагідрофурані (15мл). Після перемішування суміші при охолодженні льодом протягом 30 хвилин, до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію і воду і суміш екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають водою і сушать над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =3/1) з одержанням дифенілметанольної сполуки (0,99г). Одержану дифенілметанольну сполуку (0,99г) розчиняють в метанолі (10мл), і до розчину додають 10% порошокподібний паладій на вугіллі (0,30г). Після перемішування суміші в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 24 годин, каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =3/1) з одержанням метил-3-гідрокси-4-(4-пропоксибензил)бензоату (0,50г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

1,02 (3H, т, J=7,4Гц), 1,70-1,85 (2H, м), 3,80-3,95 (5H, м), 3,97 (2H, с), 4,99 (1H, с), 6,75-6,90 (2H, м), 7,05-7,20 (3H, м), 7,47 (1H, д, J=1,5Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,5, 7,8Гц).

Порівняльний приклад 4

Метил-3-гідрокси-4-[4-(2-гідроксіетил)бензил]бензоат

До розчину 2-(бромфеніл)етилового спирту (1,7г) в тетрагідрофурані (100мл) додають 1,45моль/л розчину трет-бутиллітію в н-пентані (12,6мл) в атмосфері аргону при -78°C . Після перемішування суміші при -78°C протягом 10 хвилин, до реакційної суміші додають розчин метил-4-форміл-3-гідроксибензоату (0,50г) в тетрагідрофурані (10мл). Після перемішування суміші при охолодженні льодом протягом 30 хвилин, до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію і воду і суміш екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають водою і сушать над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =1/3) з одержанням дифенілметанольної сполуки (0,28г). Одержану дифенілметанольну сполуку (0,28г) розчиняють в метанолі (5мл), і до розчину додають 10% порошокподібний паладій на вугіллі (0,14г). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 14 годин в атмосфері водню, каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =1/1) з одержанням метил-3-гідрокси-4-[4-(2-гідроксіетил)бензил]бензоату (0,26г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

1,37 (1H, т, J=5,9Гц), 2,84 (2H, т, J=6,5Гц), 3,75-3,95 (5H, м), 4,01 (2H, с), 5,10 (1H, с), 7,05-7,25 (5H, м), 7,47 (1H, д, J=1,6Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,6, 7,8Гц).

Порівняльний приклад 5

2-(4-ізобутилбензил)фенол

Реактив Грін'яра одержують з 2-бензилоксибромбензолу (0,20г), магнію (0,026г), каталітичної кількості йоду і тетрагідрофурану (1мл). Одержаний реактив Грін'яра додають до розчину 4-ізобутилбензальдегіду (0,16л) в тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищають колонковою хроматографією на амінопропілсилікагелі (елюент: тетрагідрофуран) з одержанням дифенілметанольної сполуки (0,23г). Одержану дифенілметанольну сполуку розчиняють в етанолі (3мл) і концентрованій соляній кислоті (0,1мл). До розчину додають каталітичну кількість 10%

порошкоподібного паладію на вугіллі і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/гексан =1/1) з одержанням 2-(4-ізобутилбензил)фенолу (0,10г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

0,89 (6H, д, $J=6,6\text{Гц}$), 1,75-1,90 (1H, м), 2,43 і, 2H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 3,97 (2H, с), 4,66 (1H, с), 6,75-6,85 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,00-7,20 (6H, м).

Порівняльний приклад 6

2-(4-ізопропоксибензил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 5, з використанням 4-ізопропоксибензальдегіду замість 4-ізобутилбензальдегіду.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

1,31 (6H, д, $J=6,1\text{Гц}$), 3,93 (2H, с), 4,50 (1H, гептет, $J=6,1\text{Гц}$), 4,72 (1H, с), 6,75-6,85 (3H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м).

Порівняльний приклад 7

2-(4-етоксибензил)фенол

Реактив Грін'яра одержують з 4-етоксибромбензолу (1,5г), магнію (0,19г) і каталітичної кількості йоду і тетрагідрофурану (2мл) стандартним способом. До одержаного розчину реактиву Грін'яра додають по краплях додають розчин 2-бензилоксибензальдегіду (1,1г) в тетрагідрофурани (15мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію (10мл) і воду (20мл) і суміш екстрагують етилацетатом (100мл). Екстракт промивають водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =5/1) з одержанням дифенілметанольної сполуки (1,7г). Одержану дифенілметанольну сполуку (1,7г) розчиняють в етанолі (25мл). До розчину додають концентровану соляну кислоту (0,42мл) і каталітичну кількість 10% паладію на вугіллі і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 18 годин. Каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку додають етилацетат (100мл) і суміш промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30мл) і насиченим розчином солі (30мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =8/1) з одержанням 2-(4-етоксибензил)фенолу (0,85г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

1,39 (3H, т, $J=7,1\text{Гц}$), 3,93 (2H, с), 4,00 (2H, кв, $J=7,1\text{Гц}$), 4,72 (1H, с), 6,75-6,85 (3H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м).

Порівняльний приклад 8

2-[4-(3-бензилоксипропіл)бензил]фенол

Реактив Грін'яра одержують з 4-(3-бензилоксипропіл)бромбензолу (3,2г), магнію (0,25г), каталітичної кількості йоду і тетрагідрофурану (10,5мл). До одержаного розчину реактиву Грін'яра додають розчин 2-(метоксиметокси)бензальдегіду (1,1г) в тетрагідрофурани (24мл) і суміш перемішують при 65°C протягом 25 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію (10мл) і воду (20мл) і суміш екстрагують етилацетатом (100мл). Екстракт промивають водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл). Після сушки екстракту над безводним сульфатом натрію розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =5/1) з одержанням дифенілметанольної сполуки (2,5г). Одержану дифенілметанольну сполуку (2,5г) розчиняють в етанолі (42 мл), до розчину додають каталітичну кількість 10% порошкоподібного паладію на вугіллі і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 7,5 годин. Каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =5/2) з одержанням фенілпропанольної сполуки (1,6г). Після розчинення одержаної фенілпропанольної сполуки (1,6г) в дихлорметані (29мл), до розчину додають 4-(диметиламіно)піридин (0,069г), триетиламін (1,0мл) і бензоїлхлорид (0,79мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додають етилацетат (100мл) і воду (30мл) і органічний шар відділяють. Екстракт промивають насиченим розчином солі (30мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =20/1) з одержанням складноефірної сполуки (2,2г). Суміш одержаної складноефірної сполуки (2,2г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (0,21г) і метанолу (28мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =5/1) з одержанням 2-[4-(3-бензоїлоксипропіл)бензил]фенолу (1,8г).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

2,00-2,15 (2H, м), 2,70-2,80 (2H, м), 3,96 (2H, с), 4,33 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 4,74 (1H, шир. с), 6,75-6,85 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,20 (6H, м), 7,35-7,50 (2H, м), 7,50-7,65 (1H, м), 8,00-8,10 (2H, м).

Порівняльний приклад 9

2-[4-(2-бензоїлоксиетил)бензил]фенол

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 8, з використанням 4-(2-бензилоксиетил) бромбензолу замість 4-(3-бензилоксипропіл)бромбензолу.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ м.д.:

3,04 (2H, т, $J=7,1\text{Гц}$), 3,98 (2H, с), 4,51 (2H, т, $J=7,1\text{Гц}$), 4,66 (1H, с), 6,75-6,85 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,25 (6H, м), 7,35-7,50 (2H, м), 7,50-7,60 (1H, м), 7,95-8,05 (2H, м).

Порівняльний приклад 10

5-ацетоксиметил-2-(4-етилбензил)фенол

До суспензії алюмогідриду літію (95мг) в діетиловому ефірі (10мл) додають розчин метил-4-(4-етилбензил)-3-гідроксибензоату (0,27г) в діетиловому ефірі (5мл) при охолодженні льодом. Після кип'ятіння суміші із зворотним холодильником протягом 45 хвилин, до реакційної суміші при охолодженні льодом послідовно додають воду (0,1мл), 15% водний розчин гідроксиду натрію (0,1мл) і воду (0,3мл). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, реакційну суміш виливають в 0,5моль/л соляної кислоти і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =1/1) з одержанням відновленої сполуки (0,22г). Після розчинення одержаної відновленої сполуки (0,22г) в тетрагідрофурані (2мл), до розчину додають вінілацетат (2мл) і біс(дибутилхлоролово)оксид (24мг) і суміш перемішують при 30°C протягом 19 годин. Реакційну суміш безпосередньо очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =3/1) з одержанням 5-ацетоксиметил-2-(4-етилбензил)фенолу (0,21г).

¹H-NMP(CDCl₃) δ м.д.:

1,21 (3H, т, J=7,6Гц), 2,09 (3H, с), 2,61 (2H, кв, J=7,6Гц), 3,95 (2H, с), 4,74 (1H, с), 5,03 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=1,3Гц), 6,80-6,90 (1H, м), 7,05-7,20 (5H, м).

Порівняльний приклад 11

5-ацетоксиметил-2-(4-пропоксибензил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в Порівняльному прикладі 10, з використанням 3-гідрокси-4-(4-пропоксибензил)бензоату замість метил-4-(4-етилбензил)-3-гідроксимбензоату.

¹H-NMP(CDCl₃) δ м.д.:

1,02 (3H, т, J=7,4Гц), 1,70-1,85 (2H, м), 2,09 (3H, с), 3,88 (2H, т, J=6,6Гц), 3,91 (2H, с), 5,02 (2H, с), 5,28 (1H, с), 6,70-6,90 (4H, м), 7,00-7,20 (3H, м).

Порівняльний приклад 12

2-[4-(2-ацетоксietил)бензил]-5-ацетоксиметилфенол

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 10, з використанням 3-гідрокси-4-[4-(2-гідроксietил)бензил]бензоату замість метил-4-(4-етилбензил)-3-гідроксибензоату.

¹H-NMP(CDCl₃) δ м.д.:

2,03 (3H, с), 2,09 (3H, с), 2,90 (2H, т, J=7,1Гц), 3,96 (2H, с), 4,25 (2H, т, J=7,1Гц), 4,82 (1H, с), 5,03 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=1,5Гц), 6,87 (1H, дд, J=1,5, 7,7Гц), 7,05-7,20 (5H, м).

Порівняльний приклад 13

2-(4-етилтіобензил)фенол

Реактив Грін'яра одержують з 1-бром-4-(етилтіо)бензолу (1,1г), магнію (0,12г), каталітичної кількості йоду і тетрагідрофурану (5мл). До розчину реактиву Грін'яра додають розчин 2-(метоксиметокси)бензальдегіду (0,56г) в тетрагідрофурані (12мл) і суміш перемішують при 65°C протягом 10 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційного розчину додають насичений водний розчин хлориду амонію (5мл) і воду (20мл) і суміш екстрагують етилацетатом (80мл). Екстракт промивають водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат =4/1) з одержанням дифенілметанольної сполуки (0,91г). Одержану дифенілметанольну сполуку (0,90г) розчиняють в дихлорметані (15мл). До розчину додають реагент Дес-Мартіна (1,1,1-три(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензодіоксол-3(1H)-он) (1,5г) і суміш перемішують при 25°C протягом 26 годин. До реакційної суміші додають діетиловий ефір (75мл) і 1моль/л водного розчину гідроксиду натрію (30мл) суміш інтенсивно перемішують і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію (30мл), водою (30мл, 3 рази) і насиченим розчином солі (30мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =15/1-9/1) з одержанням кетонної сполуки (0,82г). Суміш одержаної кетонної сполуки (0,81г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти 0,10г і метанолу (14мл) перемішують при 60°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат =15/1) з одержанням сполуки зі знятим захистом (0,69г). Одержану сполуку зі знятим захистом (0,68г) розчиняють в тетрагідрофурані (11мл), до розчину додають триетиламін (0,41мл) і метилхлорформіат (0,22мл) і суміш перемішують при 25°C протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додають триетиламін (0,11мл) і метилхлорформіат (0,061мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в тетрагідрофурані (14мл) і воді (7мл), до розчину додають борогідрид натрію (0,40г) і суміш перемішують при 25°C протягом 7 годин. До реакційної суміші по краплях додають 1моль/л соляної кислоти (15мл) і суміш екстрагують етилацетатом (75мл). Екстракт промивають водою (20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =8/1) з одержанням 2-(4-етилтіобензил)фенолу (0,62г).

¹H-NMP(CDCl₃) δ м.д.:

1,29 (3H, т, J=7,3Гц), 2,90 (2H, кв, J=7,3Гц), 3,96 (2H, с), 4,62 (1H, с), 6,75-6,80 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м), 7,20-7,30 (2H, м).

Порівняльний приклад 14

2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

До розчину 2-(4-метоксибензил)фенолу (46мг) і 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-О-трихлорацетоїмідол-α-D-глюкопіранози (0,13г) в дихлорметані (2мл) додають комплекс трифторид бору - діетиловий ефір (0,033мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш очищають колонковою

хроматографією на амінопропілсилікагелі (елюент: дихлорметан) з одержанням 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду (0,11г).

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,91 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,08 (3H, с), 3,77 (3H, с), 3,80-3,95 (3H, м), 4,17 (1H, дд, J=2,5, 12,2Гц), 4,29 (1H, дд, J=5,5, 12,2Гц), 5,11 (1H, д, J=7,5Гц), 5,10-5,25 (1H, м), 5,25-5,40 (2H, м), 6,75-6,85 (2H, м), 6,95-7,10 (5H, м), 7,10-7,25 (1H, м).

Порівняльний приклад 15

2-(4-метилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 2-(4-метилбензил)фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,89 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,07 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,80-3,95 (3H, м), 4,17 (1H, дд, J=2,5, 12,3Гц), 4,28 (1H, дд, J=5,5, 12,3Гц), 5,11 (1H, д, J=7,5Гц), 5,10-5,25 (1H, м), 5,25-5,40 (2H, м), 6,90-7,20 (8H, м).

Порівняльний приклад 16

2-(4-етилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 2-(4-етилбензил)фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,20 (3H, т, J=7,6Гц), 1,87 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,08 (3H, с), 2,60 (2H, кв, J=7,6Гц), 3,80-4,00 (3H, м), 4,18 (1H, дд, J=2,3, 12,2Гц), 4,28 (1H, дд, J=5,4, 12,2Гц), 5,11 (1H, д, J=7,5Гц), 5,10-5,25 (1H, м), 5,25-5,40 (2H, м), 6,90-7,25 (8H, м).

Порівняльний приклад 17

2-(4-ізобутилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 2-(4-ізобутилбензил)фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

0,88 (6H, д, J=6,6Гц), 1,75-1,90 (1H, м), 1,87 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,08 (3H, с), 2,42 (2H, д, J=7,2Гц), 4,18 (1H, дд, J=2,5, 12,3Гц), 4,28 (1H, дд, J=2,4, 12,3Гц), 4,29 (1H, дд, J=5,5, 12,3Гц), 5,11 (1H, д, J=7,6Гц), 5,10-5,25 (1H, м), 5,25-5,40 (2H, м), 6,90-7,25 (8H, м).

Порівняльний приклад 18

2-(4-етоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 2-(4-етоксибензил)фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,39 (3H, т, J=7,0Гц), 1,91 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,07 (3H, с), 3,80-3,95 (3H, м), 3,99 (2H, кв, J=7,0Гц), 4,18 (1H, дд, J=2,5, 12,3Гц), 4,28 (1H, дд, J=5,6, 12,3Гц), 5,10 (1H, д, J=7,7Гц), 5,15-5,25 (1H, м), 5,25-5,40 (2H, м), 6,75-6,85 (2H, м), 6,95-7,10 (5H, м), 7,10-7,20 (1H, м).

Порівняльний приклад 19

2-(4-ізопропоксibenзил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 2-(4-ізопропоксibenзил)фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,30 (6H, д, J=6,0Гц), 1,90 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,08 (3H, с), 3,80-3,90 (3H, м), 4,18 (1H, дд, J=2,3, 12,3Гц), 4,28 (1H, дд, J=1H, м), 5,25-5,40 (2H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 6,90-7,10 (5H, м), 7,10-7,20 (1H, м).

Порівняльний приклад 20

5-ацетоксиметил-2-(4-етилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 5-ацетоксиметил-2-(4-етилбензил) фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,20 (3H, т, J=7,6Гц), 1,88 (3H, с), 2,02 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,07 (3H, с), 2,09 (3H, с), 2,60 (2H, кв, J=7,6Гц), 3,80-3,95 (3H, м), 4,20 (1H, дд, J=2,4, 12,3Гц), 4,27 (1H, дд, J=5,3, 12,3Гц), 5,00-5,10 (2H, м), 5,13 (1H, д, J=7,4Гц), 5,15-5,40 (3H, м), 6,75-6,85 (2H, м), 6,95-7,15 (7H, м).

Порівняльний приклад 21

Ацетоксиметил-2-(4-пропоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 5-ацетоксиметил-2-(4-пропоксибензил)фенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,01 (3H, т, J=7,4Гц), 1,70-1,85 (2H, м), 1,92 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,07 (3H, с), 2,09 (3H, с), 3,80-3,95 (5H, м), 4,20 (1H, дд, J=2,4, 2,3Гц), 4,27 (1H, дд, J=5,3, 12,3Гц), 5,00-5,10 (2H, м), 5,12 (1H, д, J=7,4Гц), 5,15-5,40 (3H, м), 6,75-6,85 (2H, м), 6,95-7,10 (5H, м).

Порівняльний приклад 22

2-[4-(2-Ацетоксіетил)бензил]-5-ацетоксиметилфеніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в порівняльному прикладі 14, з використанням 2-[4-(2-ацетоксіетил)бензил]-5-ацетоксиметилфенолу замість 2-(4-метоксибензил)фенолу.

¹H-NMR(CDCl₃) δ м.д.:

1,89 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,07 (3H, с), 2,09 (3H, с), 2,88 (2H, т, J=7,1Гц), 3,85-3,95 (3H, м), 4,15-4,35 (4H, м), 5,00-5,10 (2H, м), 5,13 (1H, д, J=7,5Гц), 5,15-5,40 (3H, м), 6,95-7,15 (7H, м).

Приклад 1

2-(4-метоксибензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Метоксид натрію (28% метанольний розчин; 0,12мл) додають до розчину 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду (0,11г) в метанолі (4мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:дихлорметан/метанол =10/1) з одержанням 2-(4-метоксибензил)феніл-β-D-глюкопіранозиду (65мг).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ м.д.:

3,35-3,55 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=5,1, 12,1Гц), 3,73 (3H, с), 3,80-4,00 (2H, м), 4,03 (1H, д, J=15,1Гц), 4,91 (1H, д, J=7,4Гц), 6,75-6,85 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 6,95-7,10 (1H, м), 7,10-7,20 (4H, м).

Приклад 2

2-(4-метилбензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 2-(4-метилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

2,27 (3H, с), 3,35-3,55 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=5,2, 12,0Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 3,94 (1H, д, J=15,0Гц), 4,05 (1H, д, J=15,0 Гц), 4,85-4,95 (1H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 6,95-7,20 (7H, м).

Приклад 3

2-(4-етилбензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 2-(4-етилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,15-1,25 (3H, м), 2,50-2,65 (2H, м), 3,35-3,55 (4H, м), 3,65-3,75 (1H, м), 3,80-4,00 (2H, м), 4,06 (Ш, д, J = 14,9 Гц), 4,85-5,00 (Ш, м), 6,85-7,00 (Ш, м), 7,00-7,20 (7H, м).

Приклад 4

2-(4-ізобутилбензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 2-(4-ізобутилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

0,80-0,95 (6H, м), 1,70-1,90 (1H, м), 2,41 (2H, д, J=7,1 Гц), 3,30-3,55 (4H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,80-3,95 (1H, м), 3,95 (1H, д, J=15,0Гц), 4,06 (1H, д, J=15,0Гц), 4,85-4,95 (1H, м), 6,80-7,20 (8H, м).

Приклад 5

2-(4-етоксибензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 2-(4-етоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,35 (3H, т, J=6,8Гц), 3,35-3,55 (4H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,80-4,10 (5H, м), 4,90 (1H, д, J=7,1Гц), 6,70-6,85 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,00-7,20 (5H, м).

Приклад 6

2-(4-ізопропоксибензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 2-(4-ізопропоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,27 (6H, д, J=6,0Гц), 3,35-3,55 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=5,4, 12,1Гц), 3,88 (1H, дд, J=2,0, 12,1Гц), 3,91 (1H, д, J=15,0Гц), 4,02 (1H, д, J=15,0Гц), 4,51 (1H, гептет, J=6,0Гц), 4,93 (1H, д, J=7,7Гц), 6,70-6,85 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,00-7,10 (1H, м), 7,10-7,20 (4H, м).

Приклад 7

5-гідроксиметил-2-(4-пропоксибензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 5-ацетоксиметил-2-(4-пропоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,02 (3H, т, J=7,4Гц), 1,70-1,85 (2H, м), 3,30-3,55 (4H, м), 3,65-3,75 (1H, м), 3,80-3,95 (4H, м), 4,00 (1H, д, J=15,0Гц), 4,54 (2H, с), 4,93 (1H, д, J=7,4Гц), 6,70-6,85 (2H, м), 6,85-6,95 (1H, м), 7,02 (1H, д, J=1,1Гц), 7,05-7,20 (3H, м).

Приклад 8

2-(4-етилбензил)-5-гідроксиметилфеніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 5-ацетоксиметил-2-(4-етилбензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду замість 2-(4-метоксибензил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,19 (3H, т, J=7,6Гц), 2,57 (2H, кв, J=7,6Гц), 3,30-3,55 (4H, м), 3,65-3,75 (1H, м), 3,85-4,00 (2H, м), 4,04 (1H, д, J=15,0Гц), 4,54 (2H, с), 4,93 (1H, д, J=7,4Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,02 (1H, д, J=7,7Гц), 7,06 (2H, д, J=8,1Гц), 7,10-7,20 (3H, м).

Приклад 9

2-[4-(2-гідроксіетил)бензил]-5-гідроксиметилфеніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 1, з використанням 2-[4-(2-ацетоксіетил)бензил]-5-ацетоксиметилфеніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-піюкопіранозиду замість 2-(4-метоксibenзил)феніл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозиду.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

2,76 (2H, т, J=7,1Гц), 3,30-3,55 (4H, м), 3,60-3,75 (3H, м), 3,85-4,00 (2H, м), 4,05 (1H, д, J=14,6Гц), 4,54 (2H, с), 4,92 (1H, д, J=7,2Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=7,9Гц), 7,09 (2H, д, J=7,8Гц), 7,10-7,20 (3H, м).

Приклад 10

2-[4-(2-гідроксіетил)бензил]феніл-β-D-глюкопіранозид

До розчину 2-[4-(2-бензоїлоксіетил)бензил]фенолу (0,49г) і 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-β-D-глюкопіранози (1,7г) в толуолі (5,2мл) і дихлорметані (2,2мл) додають комплекс трифторид бору - діетиловий ефір (0,56мл) і суміш перемішують при 25°C протягом 8 годин. До реакційної суміші додають етилацетат (70мл) і насичений водний розчин бікарбонату натрію (25мл) і Органічний шар відділяють. Органічний шар промивають насиченим розчином солі (25мл) і сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (5мл) і тетрагідрофурані (2,5мл), до одержаного розчину додають метоксид натрію (28% метаноловий розчин, 0,14мл) і одержану суміш перемішують при 25°C протягом 12,5 годин. До реакційної суміші додають етилацетат (75мл) і воду (20мл) і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають насиченим розчином солі (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (7,5мл), до одержаного розчину додають метоксид натрію (28% метанольний розчин, 0,085мл) і одержану суміш перемішують при 25°C протягом 5 годин. Реакційну суміш очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол =4/1). Розчинник видаляють при зниженому тиску, до залишку додають діетиловий ефір і одержані осад збирають фільтрацією. Одержану тверду речовину промивають діетиловим ефіром і сушать при зниженому тиску з одержанням 2-[4-(2-гідроксіетил)бензил]феніл-β-D-глюкопіранозиду (0,47г).

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

2,76 (2H, т, J=7,1Гц), 3,35-3,55 (4H, м), 3,65-3,75 (3H, м), 3,88 (1H, дц, J=1,8, 11,8Гц), 3,95 (1H, д, J=15,2Гц), 4,07 (1H, д, J=15,2Гц), 4,90 (1H, д, J=7,4Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,00-7,20 (7H, м).

Приклад 11

2-[4-(3-гідроксипропіл)бензил]феніл-β-D-глюкопіранозид

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, описаним в прикладі 10, з використанням 2-[4-(3-бензоїлоксипропіл)бензил] фенолу замість 2-[4-(3-бензоїлоксіетил)бензил]фенолу.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,70-1,85 (2H, м), 2,55-2,65 (2H, м), 3,30-3,60 (6H, м), 3,69 (1H, дд, J=5,2, 11,9Гц), 3,88 (1H, дд, J=2,0, 11,9Гц), 3,95 (1H, д, J=15,1Гц), 4,06 (1H, д, J=15,1Гц), 4,90 (1H, д, J=7,3Гц), 6,85-6,95 (1H, м), 7,00-7,20 (7H, м).

Приклад 12

2-(4-етилтіобензил)феніл-β-D-глюкопіранозид

До розчину 2-(4-етилтіобензил)фенолу (0,51г) і 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-β-D-глюкопіранози (2,4г) в толуолі (6,3мл) і дихлорметані (2,7мл) додають комплекс трифторид бору - діетиловий ефір (0,78мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 9 годин. До реакційної суміші додають етилацетат (70мл) і насичений водний розчин бікарбонату натрію (25мл) і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають насиченим розчином солі (25мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (10,5мл), до одержаного розчину додають метоксид натрію (28% метанольний розчин, 0,08мл) і суміш перемішують при 25°C протягом 18 годин. До реакційної суміші додають етилацетат (75мл) і воду (20мл) і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають насиченим розчином солі (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол =10/1). Розчинник видаляють при зниженому тиску, до залишку додають діетиловий ефір і одержані осад збирають фільтрацією. Одержану безбарвну тверду речовину промивають діетиловим ефіром і сушать при зниженому тиску з одержанням 2-(4-етилтіобензил)феніл-β-D-глюкопіранозиду (0,51г).

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ м.д.:

1,24 (3H, т, J=7,3Гц), 2,88 (2H, кв, J=7,3Гц), 3,35-3,55 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=5,0, 12,2Гц), 3,88 (1H, дд, J=2,0, 12,2Гц), 3,95 (1H, д, J=15,1Гц), 4,08 (1H, д, J=15,1Гц), 4,91 (1H, д, J=7,3Гц), 6,85-7,00 (1H, м), 7,00-7,10 (1H, м), 7,10-7,30 (6H, м).

Приклад випробувань 1

Аналіз на інгібуючу дію відносно активності SGLT2 людини

1) Конструювання плазмідного вектора, що експресує SGLT2 людини

кДНК-бібліотеку для ПЛР-ампліфікації одержували за допомогою зворотної транскрипції повної РНК, одержаної з людської нирки, (гена Ori) з використанням oligo-dT як праймера і системи для попередньої ампліфікації (SUPERScript Preamplification System (Gibco-BRL; LIFE TECHNOLOGIES)). ДНК-фрагмент, що кодує SGLT2 людини, ампліфікували за допомогою реакції ПЛР з використанням ДНК-полімерази Pfu (Stratagene), де вищезгадану кДНК-бібліотеку людської нирки використали як матрицю, а нижче вказані олігонуклеотиди 0702F і 0712R, представлені як Послідовності №№1 і 2, відповідно, використали як праймери. Ампліфікований ДНК-фрагмент лігували в pCR-Blunt (Invitrogen), вектор для клонування, у відповідності до стандартного методу з використанням набору. Компетентну клітину, Escherichia coli HB101 (Toyobo), трансформували у відповідності до стандартного методу, а потім здійснювали відбір трансформантів йа агаровому середовищі LB, що містить 50мкг/мл канаміцину. Після екстракції і виділення плазмідної ДНК з одного з цих трансформантів, здійснювали ампліфікацію ДНК-фрагмента, що кодує SGLT2 людини, за допомогою реакції ПЛР з використанням ДНК-полімерази Pfu (Stratagene), де нижче вказані олігонуклеотиди

0714F і 0715R, представлені як Послідовності №№ 3 і 4, відповідно, були використані як праймери. Ампліфікований ДНК-фрагмент гідролізували ферментами рестрикції XhoI і HindIII, а потім очищали з використанням системи очищення Wizard (Promega). Одержаний очищений ДНК-фрагмент вбудовували у відповідні рестрикційні сайти pcDNA3.1 (-) Myc/His-A (Invitrogen), тобто, вектора для експресії гібридного білка. Компетентну клітину, Escherichia coli HB101 (Toyobo), трансформували у відповідності до стандартного методу, а потім здійснювали відбір трансформантів на агаровому середовищі LB, що містить 100мкг/мл ампіциліну. Після виділення і очищення плазмідної ДНК з одного з цих трансформантів, аналізували послідовність ДНК-фрагменту, вбудованого в сайти множинного клонування вектора pcDNA3.1 (-) Myc/His-A. Цей клон, в порівнянні з людським SGLT2, описаним Wells et al. (Am. J.Physiol., Vol.263, pp.459-465 (1992)) мав заміну в одній основі (ATC, який кодує ізолейцин 433, був замінений на GTC). Тому був одержаний клон, в якому ізолейцин 433 був замінений на валін. Цей плазмідний вектор, який експресує SGLT2 людини, в якому пептид, представлений Послідовністю №5 був лігований з карбоксильним кінцевим аланіновим залишком, був позначений KL29.

Послідовність №1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

Послідовність №2 GGCATAGAACCCCCAGAGGA

Послідовність №3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

Послідовність №4 AACAGCTTGGCATAGAACCCCCAGAGGA

Послідовність №5 KLGPEQKLTSEEDLNSAVDHHHHHH

2) Одержання клітин, що нестійко експресують SGLT2 людини

KL29, плазмиду, що кодує SGLT2 людини, трансфікували в клітини COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) електропорацією. Електропорацію здійснювали з використанням генного генератора імпульсів GENE PULSER II (Bio-Rad laboratories) при наступній умові: 0,290кВ, 975мкФ, 2×10^6 клітин COS-7 і 20мкг KL29 в 500мкл середовища OPTI-MEM I (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) в кюветі типу 0,4см. Після перенесення гена, клітини збирали центрифугуванням і ресуспендували в середовищі OPTI-MEM I (1мл/кювета). У кожну ямку 96-ямкового планшета додавали 125мкл цієї клітинної суспензії. Після культивування протягом ночі при 37°C і при 5% CO₂, в кожну ямку додавали 125мкл середовища DMEM (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES), яке містить 10% фетальну бичачу сироватку (Sanko Junyaku), 100одиниць/мл натрійвмісного пеніциліну G (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES), і 100мкг/мл сульфату стрептоміцину (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES). Після культивування аж до наступного дня, ці клітини використовували для вимірювання інгібуючої активності, направленої проти поглинання метил- α -D-глюкопіранозиду.

3) Вимірювання мотивуючої активності, направленої на поглинання метил- α -D-глюкопіранозиду

Після видалення середовища клітин COS-7, які тимчасово експресують SGLT2 людини, в кожну ямку додавали 200мкл буферу для попередньої обробки буфер, рН7,4, що містить 140мМ хлориду холіну, 2мМ хлориду калію, 1мМ хлориду кальцію, 1мМ хлориду магнію, 10мМ 2-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]етансульфонової кислоти і 5мМ трис(гідроксиметил)амінометану, і клітини інкубували при 37°C протягом 10 хвилин. Буфер для попередньої обробки видаляли і знов додавали 200мкл того самого буферу, а потім клітини інкубували при 37°C протягом 10 хвилин. Сім мкл метил- α -D-(U-14C)глюкопіранозиду (Amersham Pharmacia Biotheeh) додавали до 525мкл вказаного буферу для поглинання, що містить зразок, що тестується (буфер, рН7,4, що містить 140мМ хлориду натрію, 2мМ хлориду калію, 1мМ хлориду кальцію, 1мМ хлориду магнію, 5мМ метил- α -D-глюкопіранозиду, 10мМ 2-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]етансульфонової кислоти і 5мМ трис(гідроксиметил)амінометану), і одержану суміш перемішували, а потім одержували буфер для вимірювання поглинання. Як контроль одержували буфер для вимірювання поглинання без сполуки, що тестується. Для оцінки базального поглинання за відсутності сполуки, що тестується і натрію, аналогічним образом одержували буфер для вимірювання базального поглинання, який замість хлориду натрію містив 140мМ хлориду холіну. Після видалення буфера для попередньої обробки, в кожну ямку додавали 75мкл буферу для вимірювання поглинання і клітини інкубували при 37°C протягом 2 годин. Після видалення буфера для вимірювання поглинання в кожну ямку додавали 200мкл промивального буферу (буфера, рН7,4, що містить 140мМ хлориду холіну, 2мМ хлориду калію, 1мМ хлориду кальцію, 1мМ хлориду магнію, 10мМ метил- α -D-глюкопіранозиду, 10мМ 2-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]етансульфонової кислоти і 5мМ трис(гідроксиметил)амінометану), і відразу видаляли. Після двох додаткових промивок, клітини солюбілізували доданням в кожну ямку 75мкл 0,2н гідроксиду натрію. Після перенесення клітинних лізатів в PicoPlate (Packard) і додання в кожну ямку 150мкл MicroScint-40 (Packard) вимірювали радіоактивність з використанням сцинтиляційного лічильника TopCount для мікропланшетів (Packard). Різницю поглинання одержували як 100% величину шляхом віднімання радіоактивності при базальному поглинанні з радіоактивності при контрольному поглинанні, а потім, методом найменших квадратів обчислювали концентрації, при яких інгібується 50% поглинання (величина IC₅₀), виходячи з кривої "концентрація-інгібування". Результати представлені в нижченаведеній таблиці 1.

Таблиця 1

Випробувана сполука	Величина IC ₅₀ (нМ)
Приклад 1	350
Приклад 2	450
Приклад 3	140
Приклад 4	500
Приклад 5	330
Приклад 6	370
Приклад 7	140
Приклад 8	8,1

Приклад 9	27
Приклад 10	210
Приклад 11	75
Приклад 12	110

Приклад випробувань 2

Аналіз на дію, що полегшує екскрецію (виділення) глюкози в сечу

Як експериментальних тварин використали пацюків SD, яких витримували в умовах голодування протягом ночі (SLC, самці у віці 7-тижнів, 180-240г). Десять мг випробуваної сполуки суспендували або розчиняли в 300мкл етанолу, а потім розчиняли доданням 1,2мл поліетиленгліколю 400 і 1,5мл фізіологічного розчину, після чого одержували 3,3мг/мл розчину. Триста мкл цього розчину розчиняли 2,7мл розчину для розведення (фізіологічний розчин:поліетиленгліколь 400:етанол =5:4:1), а потім одержували 0,33мг/мл розчину. Після вимірювання маси тіла пацюків, в хвостову вену пацюків ін'єкували випробувану сполуку в дозі 3мл/кг (1мг/кг). Як контроль, в хвостову вену пацюків внутрішньовенно ін'єкували лише один фізіологічний розчин (фізіологічний розчин:поліетиленгліколь 400:етанол =5:4:1) в дозі 3мл/кг. Відразу після внутрішньовенної ін'єкції в хвостову вену, пацюкам перорально вводили 200г/л розчину глюкози в дозі 10мл/кг (2г/кг). Внутрішньовенні ін'єкції в хвостову вену проводили голкою для ін'єкцій калібру 26G і 1мл-шприцом. Пероральне введення здійснювали за допомогою шлункового зонда для пацюків і 2,5-мл шприца. Число пацюків в одній групі становило 2 або 3. Збирання сечі здійснювали в метаболічній клітці після закінчення перорального введення глюкози. Збирання сечі для аналізу проводили через 24 години після закінчення перорального введення глюкози. Після закінчення збирання сечі, об'єм сечі реєстрували і вимірювали концентрацію глюкози в сечі. Концентрацію глюкози в сечі вимірювали з використанням набору для лабораторного тесту: Glucose B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Потім визначали кількість виділення глюкози з сечею за 24 години на 200г маси тіла для всього об'єму сечі, концентрацію глюкози в сечі і масу тіла. Результати представлені в нижченаведеній таблиці 2.

Таблиця 2

Випробувана сполука	Кількість виділення глюкози з сечею (мг)
Приклад 1	27,4
Приклад 7	109,1
Приклад 8	238,9
Приклад 10	69,5

Приклад випробувань 3

Тест на гостру токсичність

П'ятитижневих самців мишей ICR (CLEA JAPAN, INC., 29-34г, 5 тварин в кожній групі) витримували в умовах голодування протягом 4 годин, після чого підшкірно вводили 666мг/мл суспензії, яка була одержана доданням до 2-[4-(2-гідроксіетил)бензил]феніл-β-D-глюкопіранозиду суміші фізіологічний розчин:поліетиленгліколь 400:етанол (5:4:1) в дозі 3мл/кг (2000мг/кг). Протягом 24 годин після введення, загибелі тварин не спостерігалось.

Промислова застосовність

Глюкопіранозилоксибензилбензолні похідні даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (I), володіють чудовою інгібуючою активністю відносно SGLT2 людини. Даний винахід дозволяє одержати агенти для попередження або лікування діабету, ускладнень діабету, ожиріння або т.п. Крім того, оскільки сполуки, представлені вищезгаданою загальною формулою (II), мають важливе значення як проміжні сполуки для одержання сполук, представлених вищезгаданою загальною формулою (I), то за допомогою таких сполук можуть бути легко одержані сполуки даного винаходу, представлені вищезгаданою загальною формулою (I).