



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104594** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A01N 43/04** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01753	(72) Винахідник(и):	Сід Брайан (US), Лв Бінхуа (CN), Роберж Жак Й. (CN), Чень Юаньвей (US), Пен Кунь (CN), Дун Цзяцзя (US), Сюй Байхуа (CN), Ду Цзиянь (CN), Чжан Лілі (CN), Тан Сіньсін (CN), Сюй Ге (CN), Фен Янь (US), Сюй Мін (CN)
(22) Дата подання заявки:	15.07.2009	(73) Власник(и):	ТЕРАКОС, ІНК., 550 Del Rey Avenue, Sunnyvale, CA 94085, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2014	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/134,968	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2007116643 (A1), 24.05.2007 US 2003064935 (A1), 03.04.2003 US 2007275907 (A1), 29.11.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.07.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2011, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2014, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/050710, 15.07.2009		

## (54) ДЕЙТЕРОВАНІ БЕНЗИЛБЕНЗОЛЬНІ ПОХІДНІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

### (57) Реферат:

Представлено сполуки, що мають ефект інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози SGLT.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, способи одержання сполук, синтетичні проміжні сполуки і способи застосування сполук, окремо або в сполученні з іншими терапевтичними засобами, для лікування захворювань і станів, на які впливає інгібування SGLT.

UA 104594 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США № 61/134968, поданої 15 липня 2008 року, що включена в дану заявку за допомогою посилання.

Передумови винаходу

5 Даний винахід забезпечує композиції, які включають сполуки, що мають ефект інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози SGLT. Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції і способи застосування сполук, незалежно або в сполученні з іншими терапевтичними засобами, для лікування захворювань і станів, на які впливає інгібування SGLT.

10 Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, приблизно 150 мільйонів людей в усьому світі страждають цукровим діабетом. Двома основними формами діабету є діабет типу 1, при якому підшлункова залоза не може продукувати інсулін, і діабет типу 2, при якому організм не може адекватно реагувати на продукований інсулін (резистентність до інсуліну). На сьогоднішній день, діабет типу 2 є найбільш поширеним, на його частку припадає близько 90 % усіх випадків діабету. В обох типах діабету, відсутність дії інсуліну або адекватної реакції на інсулін приводить до підвищених рівнів глюкози в сироватці (гіперглікемія). Серйозні ускладнення, пов'язані з діабетом, включають ретинопатію (що приводить до погіршення зору або сліпоті), серцево-судинне захворювання, нефропатію, невропатію, виразки і діабетичне захворювання стоп.

20 Для суб'єктів з діабетом типу 1 звичайно потрібно інсулінова терапія. У той же час, діабет типу 2 у багатьох випадках можна лікувати за допомогою дієти і фізичних вправ, також часто є необхідним лікарське втручання. Крім інсуліну, який необхідний приблизно для однієї третини пацієнтів з діабетом типу 2, традиційні антидіабетичні терапії включають бігуаніди (які знижують продукцію глюкози в печінці і підвищують чутливість до інсуліну), засоби на основі сульфонілсечовини і меглітиніди (які стимулюють продукцію інсуліну), інгібітори альфа-глюкозидази (які сповільнюють абсорбцію крохмалю і продукцію глюкози) і тiazолідиндіони (які підвищують чутливість до інсуліну). Ці лікарські засоби часто використовують у сполученні, і навіть у цьому випадку вони можуть не забезпечувати адекватний глікемічний контроль або можуть викликати небажані побічні ефекти. Такі побічні ефекти включають молочний ацидоз (бігуаніди), гіпоглікемію (сульфонілсечовини) і набряк і збільшення у вазі (tiazолідиндіони).

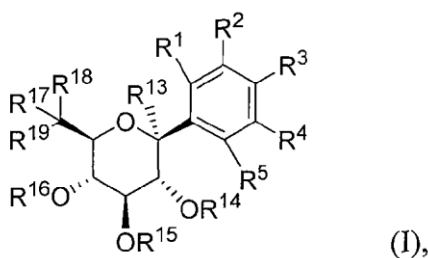
30 Однією перспективною мішенню для терапевтичного втручання при діабеті і пов'язаних з ним розладах є система транспорту глюкози в нирках. Клітинний транспорт глюкози здійснюється за допомогою або допоміжних ("пасивні") транспортерів глюкози (GLUT), або натрійзалежних ("активні") котранспортерів глюкози (SGLT). SGLT1 виявлений переважно в кишковій щітковій облямівці, тоді як SGLT2 локалізований у нирковому проксимальному каналці і, згідно з повідомленнями, є відповідальним за основне поглинання глюкози нирками. Останні дослідження говорять про те, що інгібування ниркового SGLT може бути корисним підходом до лікування гіперглікемії шляхом підвищення кількості глюкози, що виводиться із сечею (Arakawa et al. Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku et al. Diabetes 48:1794-1800, 1999). Потенційна можливість такого терапевтичного підходу також підтверджується нещодавно виявленими фактами, які підтверджують, що мутації в SGLT2 гені виникають у випадках сімейної ниркової глюкозурії, імовірно, доброякісного синдрому, що характеризується екскрецією глюкози із сечею при нормальних рівнях глюкози в сироватці і за відсутності загальної ниркової дисфункції або іншого захворювання (Santer et al. J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003).

45 Тому сполуки, які інгібують SGLT, зокрема SGLT2, є перспективними кандидатами для застосування як протидіабетичних лікарських засобів, і існує нагальна потреба в новому протидіабетичному засобі, який забезпечує поліпшений глікемічний контроль і не має таких несприятливих ефектів.

Короткий опис винаходу

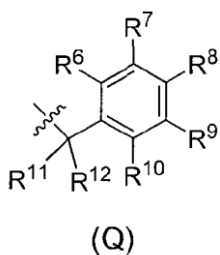
50 Даний винахід забезпечує композиції, які включають сполуки, що мають ефект інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози SGLT. Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції і способи застосування сполук, незалежно або в сполученні з іншими терапевтичними засобами, для лікування захворювань і станів, на які впливає інгібування SGLT, таких як: цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, гіперглікемія, діабетичне ускладнення, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром (Синдром X), гіперінсулінемія, гіпертензія, гіперурикемія, ожиріння, набряк, дисліпідемія, хронічна серцева недостатність і атеросклероз.

В одному аспекті, винахід представляє сполуки, що мають структуру:



або будь-який їх стереоізомер або таутомер, або будь-які їх фармацевтично прийнятні проліки, сіль або сольват, де

- 5 - кожен  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  незалежно являє собою -H, -D, замісник, що необов'язково є дейтерованим, або групу Q:



- 10 - кожен  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  і  $R^{19}$  незалежно являє собою -H, -D або замісник, що необов'язково є дейтерованим; і  
 - кожен  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно являє собою -H, -D або галоген;  
 де  
 - один з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;  
 15 щонайменше один з  $R^1$ - $R^{19}$  являє собою -D або включає -D.  
 У деяких варіантах втілення сполук формули I:  
 один з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;  
 одна з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_{10}$ -  
 20 циклоалкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі,  $(C_1$ - $C_6$ -алкоксі) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкініл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_2$ - $C_4$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_2$ - $C_4$ -алкініл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкініл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_2$ - $C_5$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси)карбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл;  
 30 дві з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі; і  
 40 одна з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень або дейтерій;  
 одна з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі,  $(C_1$ - $C_6$ -алкоксі) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_3$ -алкокси) $C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -



алкокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкоксі)C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкоксі)C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіно)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкеніл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкеніл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіліденметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілтіо, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілсульфініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілсульфоніл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілітіо, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілсульфініл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл;

дві з груп R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси;

і дві з груп R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень або дейтерій;

кожен R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> і R<sup>16</sup> незалежно являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)карбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)оксикарбоніл, арилкарбоніл, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)карбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)карбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфоніл, триметилсиліл або трет-бутилдиметилсиліл;

R<sup>19</sup> являє собою гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)карбонілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)оксикарбонілокси, арилкарбонілокси, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)карбонілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)карбонілокси, водень, дейтерій, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілокси, арилокси, гетероарилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл, (амінокарбоніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (гідроксикарбоніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арилоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарилоксі)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфонілокси, триметилсилілокси, трет-бутилдиметилсилілокси або ціано,

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно одна від одної групою NR<sup>a</sup>, O, S, CO, SO або SO<sub>2</sub>; R<sup>a</sup> незалежно являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніл, де алкільні групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм.

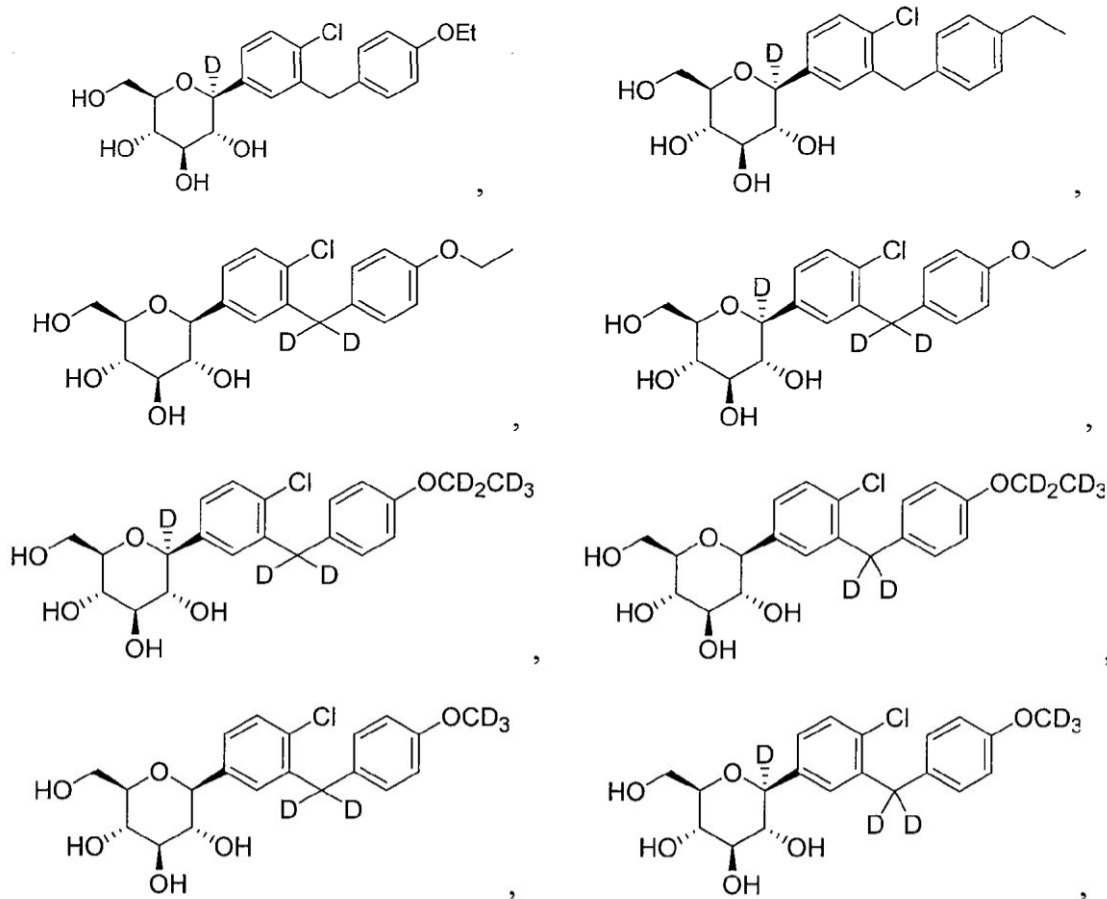
В інших варіантах втілення, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> обидва можуть являти собою -D. R<sup>13</sup> являє собою, наприклад, -D. Один з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> або R<sup>5</sup> може являти собою галоген, наприклад R<sup>3</sup> являє собою -Cl. R<sup>4</sup> може являти собою Q.

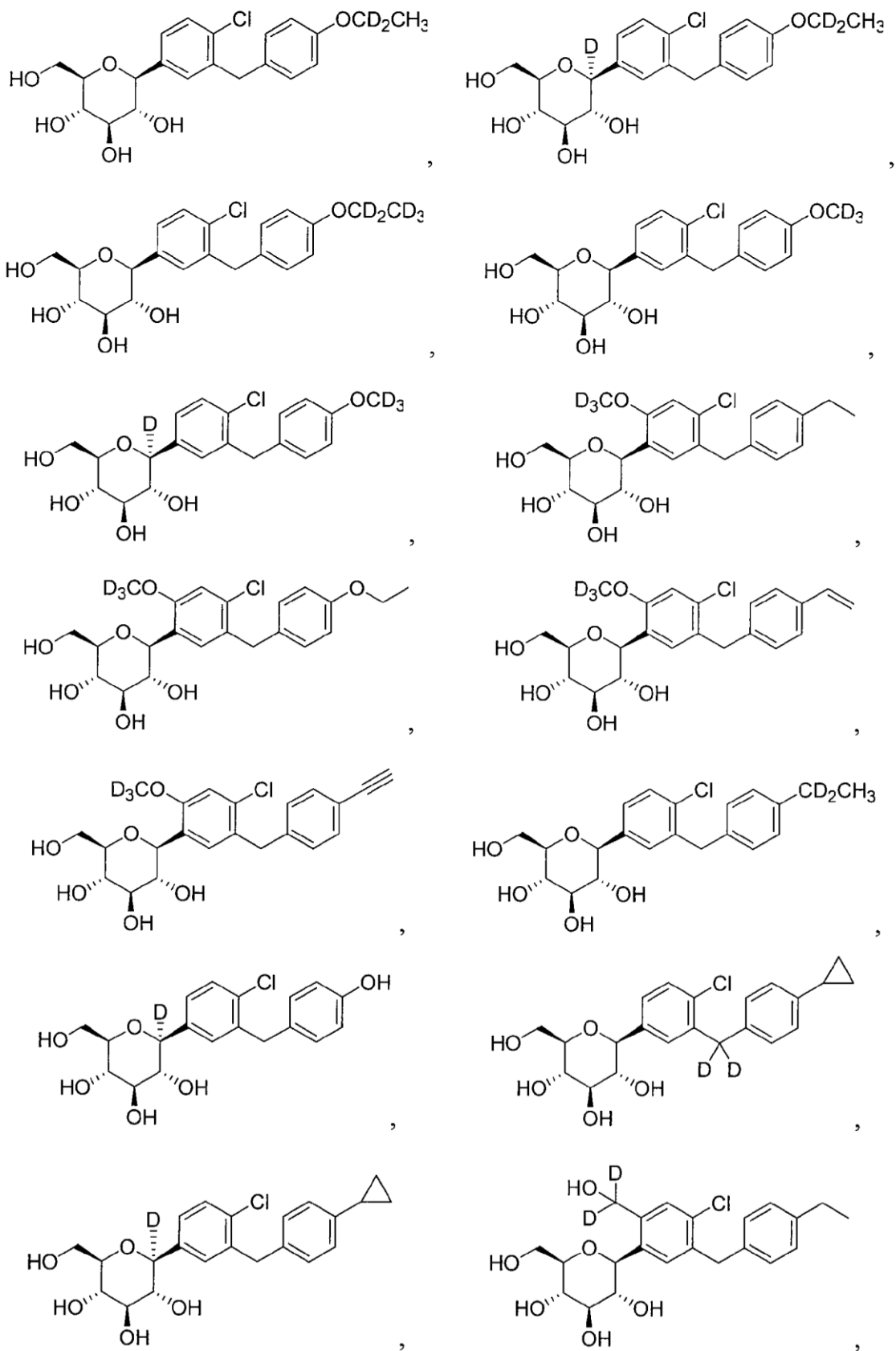
У різних варіантах втілення, кожен R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно являє собою -H, -D, групу Q, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; кожен R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> і R<sup>19</sup> незалежно являє собою -H, -D, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного карбамоїлу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного

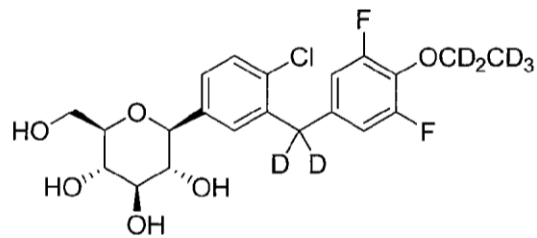
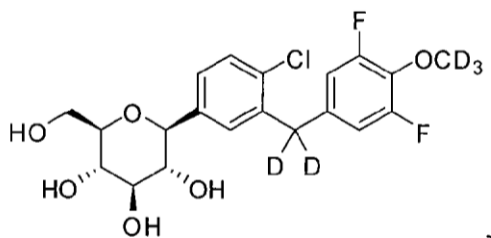
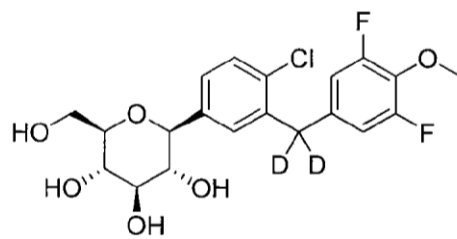
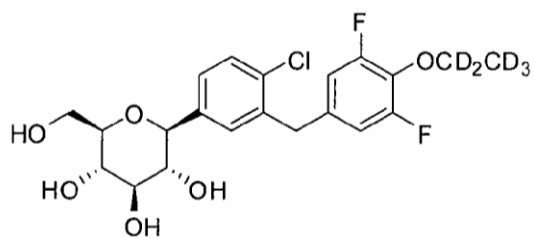
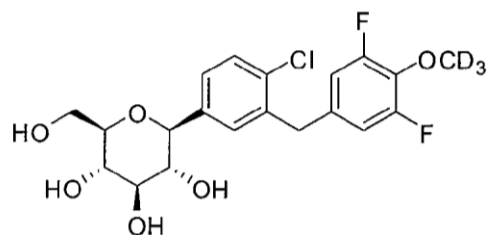
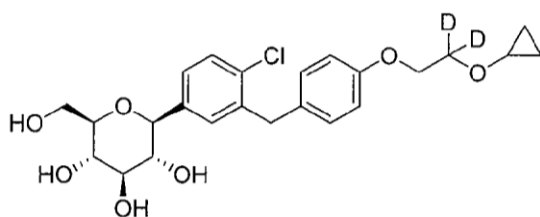
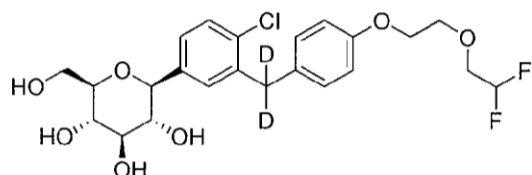
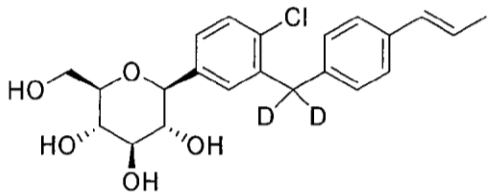
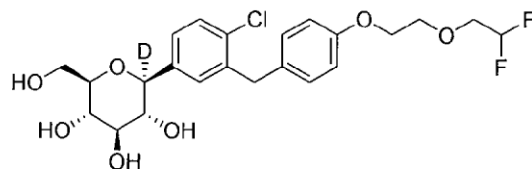
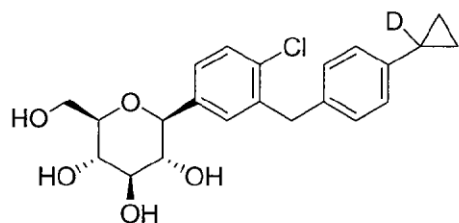
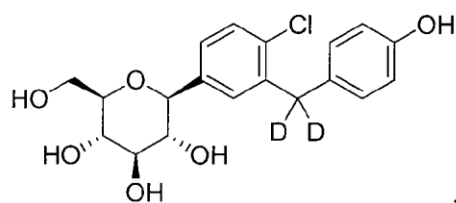
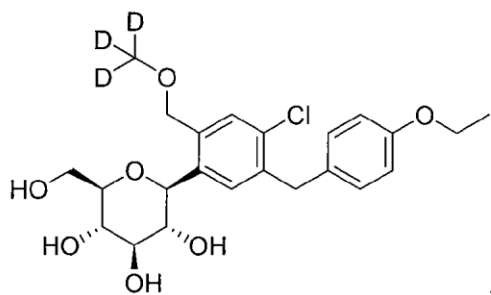
алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; і кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою -H, -D, необов'язково заміщений алкіл, галогеналкіл, необов'язково заміщений алкоксіалкіл, необов'язково заміщений алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений алкциклоалкіл,  $-C(O)R^A$ ,  $-C(O)OR^A$  або  $-C(O)NR^A R^B$ , де кожен  $R^A$  і  $R^B$  незалежно являє собою водень, дейтерій або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з циклоалкілу і необов'язково заміщеного арилу. Наприклад,  $R^4$  являє собою Q, і  $R^8$  являє собою -D, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу. У наступних варіантах втілення,  $R^2$  являє собою H;  $R^3$  являє собою галоген, наприклад Cl;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являють собою H;  $R^8$  являє собою дейтерований замісник;  $R^{11}$  і  $R^{12}$  обидва являють собою -D;  $R^{13}$  являє собою -D; і/або  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно вибрані з H, D,  $-C(O)R^A$ ,  $-C(O)OR^A$  або  $-C(O)NR^A R^B$ .

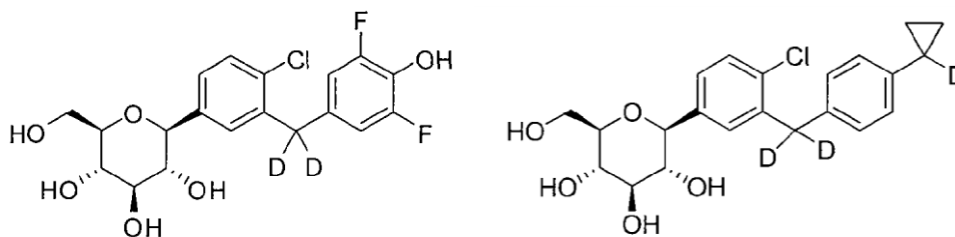
У деяких варіантах втілення,  $R^8$  являє собою дейтерований замісник.

У деяких варіантах втілення, композиція включає сполуку, вибрану з групи, що складається з:







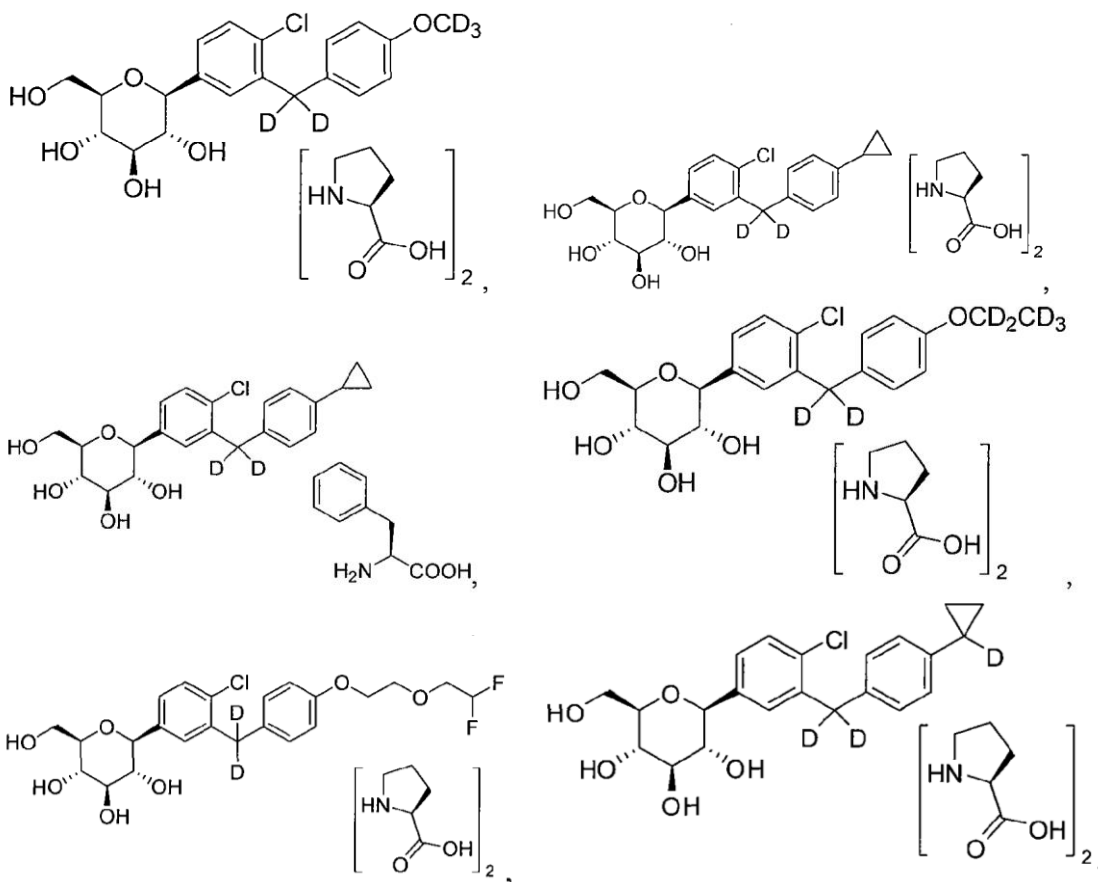


i

або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-які її фармацевтично прийнятні проліки, сіль або сольват.

- 5 У будь-якій з композицій, описаних у даній заявці, композиція додатково включає амінокислоту (наприклад, у вигляді співкристала з будь-якою зі сполук формули (I) або (II), описаних у даній заявці). У деяких варіантах втілення, амінокислота являє собою L-фенілаланін або L-пролін. У деяких варіантах втілення, співкристал сполуки формули (I) з 1 або 2 амінокислотами вибраний з наступних:

10

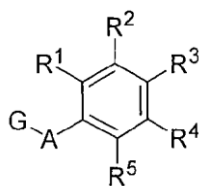


15

У деяких варіантах втілення,  $R^1$ - $R^{19}$  включають 1, 2, 3, 4 або 5 атомів дейтерію.

У наступних варіантах втілення, композиція додатково включає фармацевтично прийнятний носій, і сполука формули (I) присутня в ефективній кількості.

Даний винахід також представляє сполуки, що мають формулу:



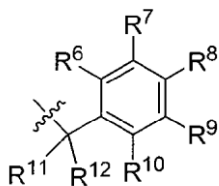
(II),

20

будь-який їх діастереомер, таутомер або ізомер, або будь-які їх фармацевтично прийнятне проліки, сіль або сольват,

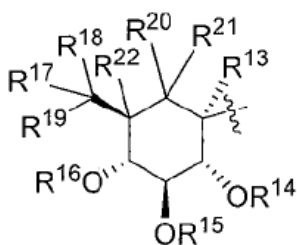
де

- 5 - кожен  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  незалежно являє собою -H, -D, замісник, що необов'язково є дейтерованим, або групу Q:

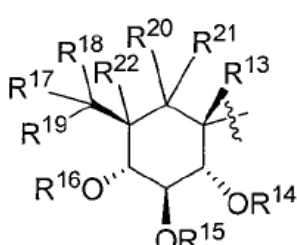


(Q) ;

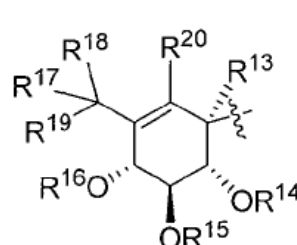
- 10 - A вибраний із групи, що складається з кисню і простого зв'язку;  
- G вибраний із групи, що складається з:



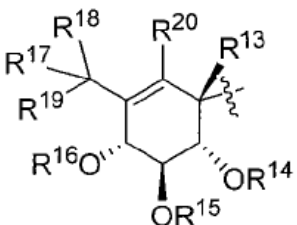
G<sup>1</sup>



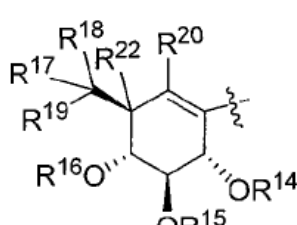
G<sup>2</sup>



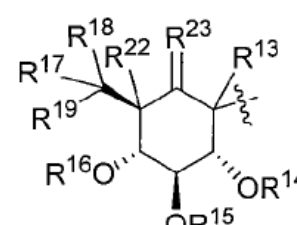
G<sup>3</sup>



G<sup>4</sup>



G<sup>5</sup>



G<sup>6</sup>

- 15 - кожен  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{19}$  і  $R^{21}$  незалежно являє собою -H, -D або замісник, що необов'язково є дейтерованим; і  
- кожен  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{20}$  і  $R^{22}$  незалежно являє собою -H, -D або галоген;  
де  
- один з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;  
-  $R^{23}$  являє собою  $CH_2$ ,  $NH$ , O або S; і  
20 щонайменше один з  $R^1$ - $R^{23}$  являє собою -D або включає -D. У деяких варіантах втілення, G являє собою G<sup>6</sup>. У наступних варіантах втілення,  $R^{21}$  являє собою гідрокси.

В інших варіантах втілення сполук формули II:

один з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;

- 25 одна з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_1$ - $C_6$ -алкокси) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкініл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_5$ -

$C_{10}$ -циклоалкенілі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкенілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкінілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкенілі, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкінілі, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_2$ - $C_5$ -алкенілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси, ( $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенілі) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси, ( $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенілі) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбонілі, арилкарбонілі, гетероарилкарбонілі, амінокарбонілі, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)амінокарбонілі, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбонілі, гідроксикарбонілі, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)карбонілі,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфінілі,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфонілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфінілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфонілі,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілітіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфінілі,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфонілі, арилтіо, арилсульфінілі або арилсульфонілі;

дві з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілі,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,

одна з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень або дейтерій;

одна з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілі,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілі,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси, ( $C_1$ - $C_6$ -алкокси) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, ( $C_2$ - $C_4$ -алкенілі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_2$ - $C_4$ -алкінілі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілі) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілі) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, ( $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкенілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкінілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкілі, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкенілі, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкінілі, три-( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілі) $C_2$ - $C_5$ -алкенілі, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілі) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілі) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси, ( $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенілі) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси, ( $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенілі) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)карбонілі, арилкарбонілі, гетероарилкарбонілі, амінокарбонілі, ( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)амінокарбонілі, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкілі)амінокарбонілі, гідроксикарбонілі, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)карбонілі,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкілі)аміно, ( $C_1$ - $C_4$ -алкілі)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфінілі,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфонілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфінілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфонілі,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілітіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфінілі,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфонілі, арилтіо, арилсульфінілі або арилсульфонілі,

дві з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілі,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілі,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,

дві з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень або дейтерій;

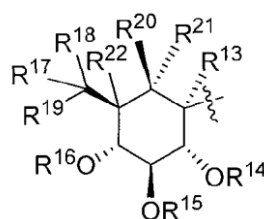
кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень, ( $C_1$ - $C_{18}$ -алкілі)карбонілі, ( $C_1$ - $C_{18}$ -алкілі)оксикарбонілі, арилкарбонілі, арил-( $C_1$ - $C_3$ -алкілі)карбонілі, ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілі)карбонілі,  $C_1$ - $C_6$ -алкілі,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілі, ( $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілі) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкілі, (гетероарил) $C_1$

$C_3$  алкіл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (арилокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (гетероарилокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкілсульфонілокси, триметилсилілокси, трет-бутилдиметилсилілокси або ціано; і

$R^{21}$  являє собою -H, -D або гідрокси;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси і  $C_1$ - $C_3$ -алкілу, і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно одна від одної групою  $NR^a$ , O, S, CO, SO або  $SO_2$ ;  $R^a$  незалежно являє собою водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніл, де алкільні групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм.

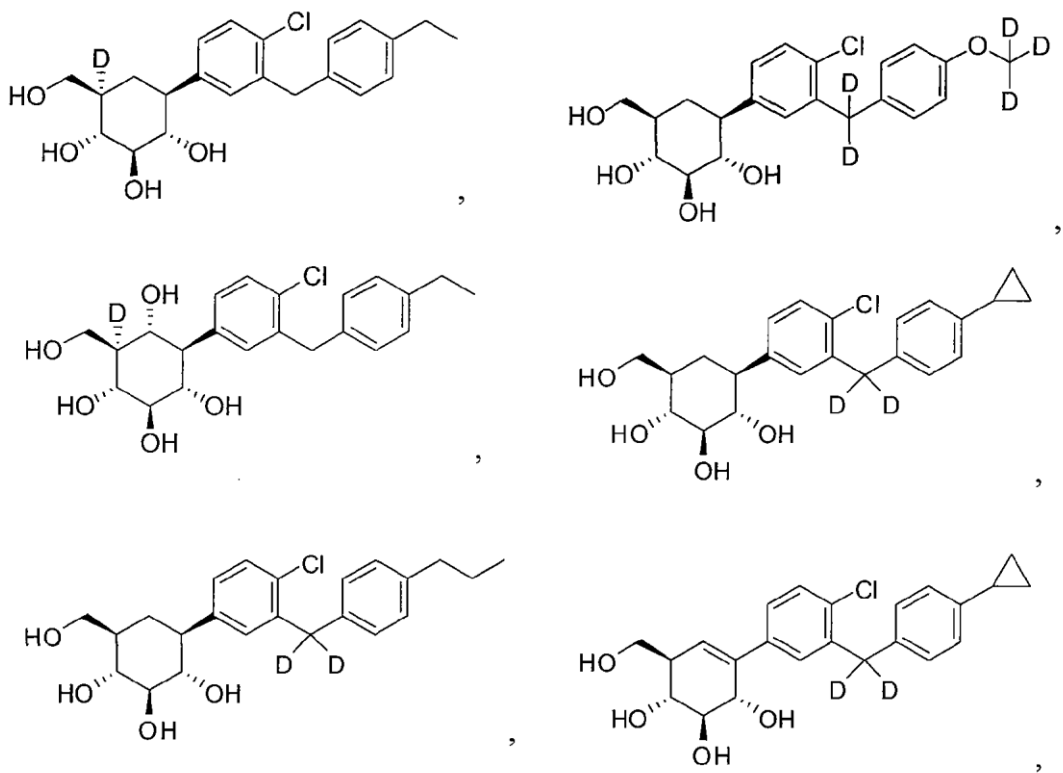
У різних варіантах втілення, G являє собою  $G^1$ ,  $R^{22}$  являє собою -D, і/або  $R^{11}$  і  $R^{12}$  обидва являють собою -D. У деяких варіантах втілення,  $G^1$  має наступну структуру:

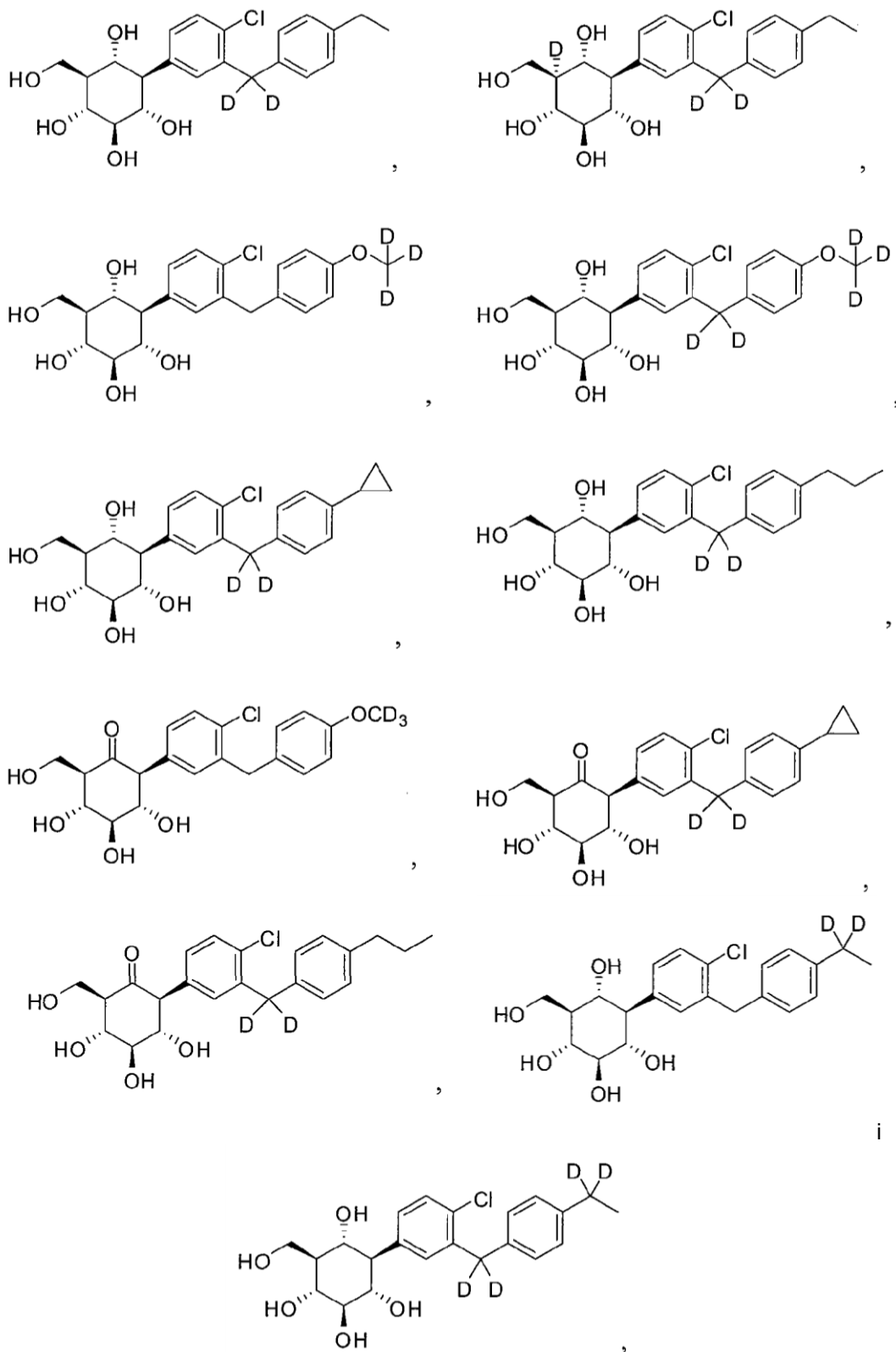


В інших варіантах втілення, кожен  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  незалежно являє собою -H, -D, групу Q, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; кожен  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{19}$  незалежно являє собою -H, -D, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного карбамоїлу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; і кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень, дейтерій, необов'язково заміщений алкіл, галогеналкіл, необов'язково заміщений алкоксіалкіл, необов'язково заміщений алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений алкциклоалкіл,  $-C(O)R^A$ ,  $-C(O)OR^A$  або  $-C(O)NR^A R^B$ , де кожен  $R^A$  і  $R^B$  незалежно являє собою водень, дейтерій або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного арилу. Наприклад,  $R^4$  являє собою Q, і  $R^8$  являє собою необов'язково дейтерований замісник, вибраний з необов'язково заміщеного алкілу і необов'язково заміщеного алкокси.

У деяких варіантах втілення, сполука формули (II) вибрана з наступної групи:







5 або будь-якого їх стереоізомера або таутомеру, або будь-яких їх фармацевтично прийнятних проліків, солі або сольвату.

У деяких варіантах втілення, композиція додатково включає фармацевтично прийнятний носій, і сполука формули (II) присутня в ефективній кількості.

10 Коли група описана як така, що містить необов'язкові замісники (наприклад, будь-яка з груп  $R^1$ - $R^{19}$  у Формулі (I) або будь-яка з груп  $R^1$ - $R^{21}$  у Формулі (II)), такі замісники можуть бути вибрані

з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-циклоалкенілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероцикліл)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероцикліл)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероцикліл)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, гідрокси, карбокси, оксо, тіо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіо, арилу, гетероарилу, арилокси, гетероарилокси, аралкілу, аралкокси, гетероаралкокси, нітро, ціано, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміно, карбамоїлу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)карбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)карбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)амінокарбонілу, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)амінокарбонілу, арилкарбонілу, арилоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)сульфонілу й арилсульфонілу, або будь-якої групи замісника, описаної в даній заявці. Такі замісники можуть бути недейтеровані або дейтеровані. У дейтерованому заміснику щонайменше один атом водню замінений дейтерієм; наприклад 2, 3, 4, 5 або 6 атомів водню заміщені дейтерієм. У деяких дейтерованих замісниках, всі атоми водню заміщені дейтерієм. У деяких варіантах втілення, замісник не є додатково заміненим.

Додаткові необов'язкові замісники для різних груп описані в даній заявці. Сполуки за даним винаходом можуть включати, наприклад, 1-5 атомів дейтерію.

Даний винахід додатково представляє композиції, які включають будь-яку з зазначених вище сполук формули I або II і мають коефіцієнт ізотопного збагачення для дейтерію щонайменше 5, наприклад щонайменше 500, 1000 або 3000. Даний винахід також представляє фармацевтичні композиції, які включають будь-яку з зазначених вище сполук формули I або II і фармацевтично прийнятний носій і мають коефіцієнт ізотопного збагачення для дейтерію щонайменше 5, наприклад щонайменше 500, 1000 або 3000. Фармацевтична композиція сформульована, наприклад, таким чином, щоб вона не вивільнялася негайно, наприклад, для перорального, парентерального, системного або локального введення або у вигляді депо-препарату.

Будь-які зі сполук і композицій за даним винаходом, описані в даній заявці, також можна використовувати в способах лікування або профілактики захворювання, на яке впливає інгібування натрійзалежного транспортера глюкози (SGLT), такого як цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, гіперглікемія, діабетичне ускладнення, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром (Синдром X), гіперінсулінемія, гіпертензія, гіперурикемія, ожиріння, набряк, дисліпідемія, хронічна серцева недостатність або атеросклероз. Ці способи можуть додатково включати введення другого терапевтичного засобу, наприклад протидіабетичного засобу, знижуючого рівень ліпідів/ліпідмодуючого засобу, засобу для лікування діабетичних ускладнень, засобу проти ожиріння, антигіпертензивного засобу, антигіперурикемічного засобу, засобу для лікування хронічної серцевої недостатності або засобу для лікування атеросклерозу.

В іншому аспекті, даний винахід представляє спосіб збагачення дейтерієм діарилметиленової сполуки, при цьому зазначений спосіб включає

(a) змішування:

(i) діарилметиленової сполуки, що має структуру відповідно до



40 де R<sup>1</sup> являє собою -H або -D, і кожен Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> незалежно являє собою необов'язково заміщену арильну групу; і

(ii) суміші, що включає оксид дейтерію і гідрид натрію, наприклад, диспергований у мінеральному маслі; і

(iii) міжфазного каталізатора;

45 де об'єднання реагентів (i), (ii) і (iii) приводить до включення дейтерію по метиленовому містку зазначеної діарилметиленової сполуки; і

(b) необов'язково, сполучення продукту, одержаного на стадії (a), разом з реагентами (ii) і (iii) один або декілька разів.

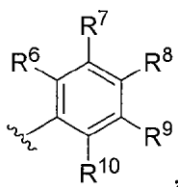
У деяких варіантах втілення, суміш (ii) додатково включає мінеральне масло. В інших варіантах втілення, перемішування суміші стадії (a) відбувається при 20-30 °C протягом щонайменше 30 хвилин (наприклад, протягом 1-24 годин).

У деяких варіантах втілення, гідрид натрію диспергований у мінеральному маслі у вигляді 50 %-75 % (мас./мас.) дисперсії, наприклад 60 % дисперсії.

В інших варіантах втілення, міжфазний каталізатор являє собою тетраалкіламонієву сіль, наприклад бісульфат тетрабутиламонію.

У деяких інших варіантах втілення, R' і R'' кожний являє собою необов'язково замінений феніл.

У наступних варіантах втілення, кожен R' і R'' має наступну структуру:



де кожен  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_1$ - $C_6$ -алкокси) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкініл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(арил)C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(гетероарил)C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкініл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкініл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_2$ - $C_5$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси)карбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл, і

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси і  $C_1$ - $C_3$ -алкілу, і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно одна від одної групою  $NR^a$ , O, S, CO, SO або  $SO_2$ ;  $R^a$  незалежно являє собою водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніл, де алкільні групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм.

Інші характерні ознаки і переваги будуть очевидні з представленого далі опису і формули винаходу.

#### Визначення

Термін "ацил", як він використовується в даній заявці, являє собою алканойльну або арилоїльну групу, визначену в даній заявці.

Термін "алканойл", як він використовується в даній заявці, являє собою алкільну групу, визначену в даній заявці, або водень, приєднаний до вихідної молекулярної групи через карбонільну групу, визначену в даній заявці, і приклади такої групи включають форміл, ацетил, пропіоніл, бутаноїл і подібні. Незаміщені алканойльні групи, які можна указати як приклади, включають від 2 до 7 атомів вуглецю.

Термін " $C_{x-y}$ -алкарил", як він використовується в даній заявці, являє собою хімічний замісник формули  $-RR'$ , де R являє собою алкіленову групу, що містить від x до y атомів вуглецю, і R' являє собою арильну групу, визначену в даній заявці нижче. Аналогічно до цього, під терміном " $C_{x-y}$ -алкгетероарил" мається на увазі хімічний замісник формули  $-RR''$ , де R являє собою алкіленову групу, що містить від x до y атомів вуглецю, і R'' являє собою гетероарильну групу, визначену в даній заявці нижче. Інші групи, перед якими стоїть префікс "алк-", визначаються таким же чином. Незаміщені алкарильні групи, які можна указати як приклади, включають від 7 до 16 атомів вуглецю.

Термін "алкциклоалкіл" означає циклоалкільну групу, приєднану до вихідної молекулярної групи через алкіленову групу.

Термін "алкеніл", як він використовується в даній заявці, представляє одновалентні групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що включають, якщо не зазначене інше, від 2 до 6 атомів вуглецю, які містять один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Радикал може бути з лінійним або розгалуженим ланцюгом, у E- або Z-формі, і, де це спеціально зазначено, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, визначеними в даній заявці. Ілюстративні приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються цим, вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл,

ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, ізобутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1,3-пентадієніл, 2,4-пентадієніл, 1,3-бутадієніл і подібні. Переважні алкенільні групи включають вініл, 1-пропеніл і 2-пропеніл. Переважні необов'язкові замісники включають дейтерій, галоген, метокси, етокси, ціано, нітро й аміно. "Алкенілокси" являє собою хімічний замісник формули -OR, де R являє собою алкенільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкгетероцикліл" представляє гетероциклічну групу, приєднану до вихідної молекулярної групи через алкіленову групу. Незаміщені алкгетероциклільні групи, які можна указати як приклади, включають від 2 до 14 атомів вуглецю.

Термін "алкокси" представляє хімічний замісник формули -OR, де R являє собою алکیلну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, якщо не зазначене інше. Ілюстративні приклади алкоксигруп включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, неопентокси, трет-пентокси, гексокси, ізогексокси, гептокси, октокси і подібні. Переважні алкоксигрупи включають метокси і етокси.

Термін "алкоксіалкіл" представляє алکیلну групу, яка заміщена алкоксигрупою. Незаміщені алкоксіалкільні групи, які можна указати як приклади, включають від 2 до 12 атомів вуглецю.

Терміни "алкіл" і префікс "алк-", як вони використовуються в даній заявці, включають як лінійні, так і розгалужені насичені групи, що включають від 1 до 6 атомів вуглецю, якщо не зазначене інше. Прикладами алкільних груп є метил, етил, н- і ізопропіл, н-, втор-, ізо- і трет-бутил, н-пентил, ізопентил (ізоаміл), неопентил і н-гексил. Переважні алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл і ізопропіл. Алкільні групи необов'язково можуть бути заміщені одним, двома, трьома або, у випадку алкільних груп, що включають два атоми вуглецю або більше, чотирма замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає: (1) алкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (2) алкілсульфініл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (3) алкілсульфоніл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (4) аміно; (5) арил; (6) аралкокси; (7) арилоїл; (8) азидо; (9) карбоксальдегід; (10) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; (11) галоген; (12) гетероцикліл; (13) (гетероцикл)окси; (14) (гетероцикл)оїл; (15) гідроксил; (16) N-захиснений аміно; (17) нітро; (18) оксо; (19) спіроцикліл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; (20) тіоалкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (21) тіол; (22)  $-CO_2R^A$ , де  $R^A$  вибраний із групи, що включає (а) алкіл, (b) арил, (c) алкарил і (d) водень, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (23)  $-C(O)NR^B R^C$ , де кожний з  $R^B$  і  $R^C$  незалежно вибраний із групи, що включає (а) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (24)  $-SO_2R^D$ , де  $R^D$  вибраний із групи, що включає (а) алкіл, (b) арил і (c) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (25)  $-SO_2NR^E R^F$ , де кожний з  $R^E$  і  $R^F$  незалежно вибраний із групи, що включає (а) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; і (26)  $-NR^G R^H$ , де кожний з  $R^G$  і  $R^H$  незалежно вибраний із групи, що включає (а) водень; (b) N-захисну групу; (c) алкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (d) алкеніл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (e) алкініл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (f) арил; (g) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (h) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; і (i) алкциклоалкіл, де циклоалкільна група включає від трьох до восьми атомів вуглецю, і алкіленова група включає від одного до десяти атомів вуглецю, де в одному варіанті втілення ніякі дві групи не є зв'язаними з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу. Переважні необов'язкові замісники включають дейтерій, галоген, метокси, етокси, ціано, нітро й аміно.

Термін "алкілен", як він використовується в даній заявці, представляє насичену двовалентну вуглеводневу групу, утворену з лінійного або розгалуженого ланцюга насиченого вуглеводню шляхом видалення двох атомів водню, і приклади такої групи включають метилен, етилен, ізопропілен і подібні.

Термін "алкілсульфініл", як він використовується в даній заявці, представляє алکیلну групу, приєднану до вихідної молекулярної групи через -S(O)-групу. Незаміщені алкілсульфінільні групи, які можна указати як приклади, включають від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкілсульфоніл", як він використовується в даній заявці, представляє алکیلну групу, приєднану до вихідної молекулярної групи через  $-SO_2$ -групу. Незаміщені алкілсульфонільні групи, які можна указати як приклади, включають від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкілсульфінілалкіл", як він використовується в даній заявці, представляє алکیلну групу, визначену в даній заявці, заміщену алкілсульфінільною групою. Незаміщені алкілсульфінілалкільні групи, які можна указати як приклади, включають від 2 до 12 атомів вуглецю.

Термін "алкілсульфоніалалкіл", як він використовується в даній заявці, являє собою алкільну групу, визначену в даній заявці, заміщену алкілсульфонільною групою. Незаміщені алкілсульфоніалалкільні групи, які можна указати як приклади, включають від 2 до 12 атомів вуглецю.

5 Термін "алкініл", як він використовується в даній заявці, представляє одновалентні групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що включають від двох до шести атомів вуглецю, які містять вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкінільна група може бути з лінійним або розгалуженим ланцюгом і, де це спеціально зазначено, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, описаними в даній заявці. Ілюстративні приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються цим, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 10 3-метил-1-пентиніл, 3-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл і подібні. Переважні алкінільні групи включають етиніл, 1-пропініл і 2-пропініл. Переважні необов'язкові замісники включають дейтерій, галоген, метокси, етокси, ціано, нітро й аміно. "Алкінілокси" представляє хімічний замісник формули -OR, де R являє собою алкінільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

15 Термін "аміно", як він використовується в даній заявці, представляє  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-NHR}^{\text{N1}}$  або  $\text{-N(R}^{\text{N1}}\text{)}_2$ , де кожен  $\text{R}^{\text{N1}}$  незалежно являє собою H, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}^{\text{N2}}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N2}}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N2}}$ ,  $\text{SOR}^{\text{N2}}$ , необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси, необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}$ -алкциклоалкіл, необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}$ -алкарил, необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}$ -алкгетероцикліл, необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}$ -алкгетероарил, необов'язково заміщений  $\text{C}_{3-8}$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений  $\text{C}_{2-9}$ -гетероцикліл або N-захисну групу, або два  $\text{R}^{\text{N1}}$  об'єднані з утворенням необов'язково заміщеного  $\text{C}_{2-9}$ -гетероциклілу або N-захисної групи, і де кожен  $\text{R}^{\text{N2}}$  незалежно являє собою H, необов'язково заміщену алкільну групу або необов'язково заміщену арильну групу. У переважному варіанті втілення, аміно являє собою  $\text{-NH}_2$  або  $\text{-NHR}^{\text{N1}}$ , 20 де кожен  $\text{R}^{\text{N1}}$  незалежно являє собою OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}^{\text{N2}}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N2}}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N2}}$ ,  $\text{SOR}^{\text{N2}}$ , необов'язково заміщену алкільну групу або необов'язково заміщену арильну групу, і кожен  $\text{R}^{\text{N2}}$  може являти собою H, необов'язково заміщену алкільну групу або необов'язково заміщену арильну групу.

Як він використовується в даній заявці, термін "амінокислота" стосується сполуки, що 30 містить функціональну аміногрупу і функціональну карбоксильну групу. Типи амінокислот включають "α-амінокислоти", де аміно і карбоксильна групи приєднані до одного і того ж атома вуглецю. У "β-амінокислотах" атом вуглецю, до якого приєднана аміногрупа, є суміжним з атомом вуглецю, до якого приєднана карбоксильна група, і в "γ-амінокислотах" присутній додатковий проміжний атом вуглецю. Амінокислоти можуть мати L-конфігурацію (наприклад, природні амінокислоти мають L-конфігурацію) або D-конфігурацію. Амінокислоти включають природні амінокислоти й амінокислоти неприродного походження. "Природна амінокислота" 35 стосується амінокислоти, яка утворюється природним чином або виявлена в організмі ссавця. Природні амінокислоти можуть бути кодовані стандартним генетичним кодом або можуть бути результатом, наприклад, посттрансляційних модифікацій. Природні амінокислоти включають двадцять протеїногенних L-амінокислот (Аланін (A), Цистеїн (C), Серин (S), Треонін (T), Аспарагінова кислота (D), Глутамінова кислота (E), Аспарагін (N), Глутамін (Q), Гістидин (H), Аргінін (R), Лізин (K), Ізолейцин (I), Лейцин (L), Метіонін (M), Валін (V), Фенілаланін (F), Тирозин (Y), Триптофан (W), Гліцин (G) і Пролін (P)). Переважні природні амінокислоти для використання в будь-яких композиціях і способах за даним винаходом включають L-фенілаланін і L-пролін. 40 "Амінокислота неприродного походження" являє собою амінокислоту, яка не утворюється в природі (наприклад, кодується генетичним кодом або є результатом посттрансляційної модифікації) або яка природним чином не присутня в організмі ссавця. Амінокислоти неприродного походження включають амінокислоти, які звичайно не присутні в білках (наприклад, α-амінокислота, що має D-конфігурацію, або її (D, L)-ізомерна суміш), гомологи природних амінокислот, α,α-дизаміщений аналог природної амінокислоти або α-амінокислота, 50 де амінокислотний бічний ланцюг укорочений на одну або дві метиленові групи або подовжений аж до 10 атомів вуглецю.

Термін "аміноалкіл", як він використовується в даній заявці, представляє алкільну групу, визначену в даній заявці, заміщену аміногрупою.

55 Як він використовується в даній заявці, термін "аралкокси" стосується алкоксисадикала, що включає від одного до шести атомів вуглецю, як описано вище, заміщеного арильною групою, описаною в даній заявці. Незаміщені аралкоксигрупи, які можна указати як приклади, включають від 7 до 16 атомів вуглецю.

Термін "арил", як він використовується в даній заявці, представляє моно- або біциклічну карбоциклічну кільцеву систему, що містить від шести до десяти атомів вуглецю й одне або два 60

ароматичних кільця, і приклади включають феніл, нафтил, 1,2-дигідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, флуореніл, інданіл, інденіл і подібні, котрі необов'язково можуть бути заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає: (1) алканойл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (2) алкіл, що

5 включає від одного до шести атомів вуглецю; (3) алкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (4) алкоксіалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (5) алкілсульфініл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (6) алкілсульфінілалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (7) алкілсульфоніл, що включає від одного до шести атомів

10 вуглецю; (8) алкілсульфонілалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (9) арил; (10) аміно; (11) аміноалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (12) гетероарил; (13) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (14) арилоїл; (15) азидо; (16) азидоалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (17) карбоксальдегід; (18) (карбоксальдегід)алкіл, де алкіленова група

15 включає від одного до шести атомів вуглецю; (19) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; (20) алкциклоалкіл, де циклоалкільна група включає від трьох до восьми атомів вуглецю й алкіленова група включає від одного до десяти атомів вуглецю; (21) галоген; (22) галогеналкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (23) гетероцикліл; (24) (гетероцикліл)окси; (25) (гетероцикліл)оїл; (26) гідрокси; (27) гідроксіалкіл, що включає від

20 одного до шести атомів вуглецю; (28) нітро; (29) нітроалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (30) N-захищений аміно; (31) N-захищений аміноалкіл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (32) оксо; (33) тіоалкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (34) тіоалкоксіалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (35)  $-(CH_2)_qCO_2R^A$ , де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і  $R^A$  вибраний із групи, що включає (a) алкіл, (b) арил, (c) алкарил і (d) водень, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (36)  $-(CH_2)_qCONR^BR^C$ , де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де  $R^B$  і  $R^C$  незалежно вибрані з групи, що включає (a) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (37)  $-(CH_2)_qSO_2R^D$ , де q являє

30 собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де  $R^D$  вибраний із групи, що включає (a) алкіл, (b) арил і (c) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (38)  $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$ , де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де кожний з  $R^E$  і  $R^F$  незалежно вибраний із групи, що включає (a) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (39)  $-(CH_2)_qNR^GR^H$ , де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де кожний з  $R^G$  і  $R^H$  незалежно вибраний із групи, що включає (a) водень; (b) N-захисну групу; (c) алкіл, що

35 включає від одного до шести атомів вуглецю; (d) алкеніл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (e) алкініл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (f) арил; (g) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (h) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; і (i) алкциклоалкіл, де циклоалкільна група включає від трьох до восьми атомів вуглецю, і алкіленова група включає від одного до десяти атомів вуглецю, де в одному варіанті втілення ніякі дві групи не є зв'язаними з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу; (40) тіол; (41) перфторалкіл; (42) перфторалкокси; (43) арилокси; (44) циклоалкокси; (45) циклоалкілалкокси; (46) аралкокси; і (47) дейтерій. Переважними арильними групами є феніл і нафтил, необов'язково моно- або дизаміщений однаковими або

45 відмінними один від одного замісниками, вибраними з дейтерію, галогену, ціано,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілу, дифторметилу, трифторметилу,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси, дифторметокси і трифторметокси.

Термін "арилокси" представляє хімічний замісник формули  $-OR'$ , де  $R'$  являє собою арильну

50 групу, що містить від 6 до 18 атомів вуглецю, якщо не зазначене інше.

Термін "арилоїл", як він використовується в даній заявці, представляє арильну групу, що приєднана до вихідної молекулярної групи через карбонільну групу. Незаміщені арилоїльні групи, які можна указати як приклади, включають від 7 або 11 атомів вуглецю.

Термін "азидо" представляє  $N_3$ -групу, що також може бути представлена як  $N=N=N$ .

55 Термін "азидоалкіл" представляє азидогрупу, приєднану до вихідної молекулярної групи через алкільну групу.

Як він використовується в даній заявці, термін "карбамоїл" стосується одновалентного радикала форми  $-OC(O)N(R^1)(R^2)$ , де кожен  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибраний з водню, дейтерію,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілу,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілу або арилу, як ці терміни визначені в даній заявці, і

60 де  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або арил необов'язково є дейтерованими.

Як він використовується в даній заявці, термін "карбонатний складний ефір" стосується - OC(O)OR-групи, де R являє собою водень, дейтерій, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або арил, як ці терміни визначені в даній заявці, і де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або арил необов'язково є дейтерованими.

5 Термін "карбоніл", як він використовується в даній заявці, представляє C(O)-групу, що також може бути представлена як C=O.

Термін "карбоксальдегід" представляє CHO-групу.

Термін "карбоксальдегідалкіл" представляє карбоксальдегідну групу, приєднану до вихідної молекулярної групи через алкіленову групу.

10 Як він використовується в даній заявці, термін "циклоалкеніл", окремо або в сполученні, стосується одновалентної аліциклічної вуглеводневої групи, що містить три або більше атомів вуглецю, що утворюють карбоциклічне кільце, і щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і, де це спеціально зазначено, необов'язково заміщений одним-трьма замісниками, визначеними в даній заявці. Ілюстративні приклади циклоалкенільних груп  
15 включають, але не обмежуються цим, циклопентеніл, циклогексеніл і подібні. Переважні необов'язкові замісники включають дейтерій, галоген, метил, етил, метокси, етокси, ціано, нітро й аміно.

Термін "циклоалкіл", як він використовується в даній заявці, представляє одновалентну насичену або ненасичену неароматичну циклічну вуглеводневу групу, що містить від трьох до  
20 восьми атомів вуглецю, якщо не зазначене інше, і приклади такої групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, біцикло[2.2.1.]гептил, циклооктил, циклононіл і подібні. Циклоалкільні групи за даним винаходом необов'язково можуть бути заміщені (1) алканойлом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (2) алкілом, що  
25 включає від одного до шести атомів вуглецю; (3) алкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (4) алкоксіалкілом, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (5) алкілсульфінілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (6) алкілсульфінілалкілом, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від  
30 одного до шести атомів вуглецю; (7) алкілсульфонілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (8) алкілсульфонілалкілом, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (9) арилом; (10) аміно; (11) аміноалкілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (12) гетероарилом; (13) алкарилом, де алкіленова група  
35 включає від одного до шести атомів вуглецю; (14) арилоїлом; (15) азидо; (16) азидоалкілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (17) карбоксальдегідом; (18) (карбоксальдегід)алкілом, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (19) циклоалкілом, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; (20) алкциклоалкілом, де циклоалкільна група включає від трьох до восьми атомів вуглецю й алкіленова група включає  
40 від одного до десяти атомів вуглецю; (21) галогеном; (22) галогеналкілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (23) гетероциклілом; (24) (гетероцикліл)окси; (25) (гетероцикліл)ойлом; (26) гідрокси; (27) гідроксіалкілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (28) нітро; (29) нітроалкілом, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (30) N- захищеним аміно; (31) N- захищеним аміноалкілом, де алкіленова група включає від одного до  
45 шести атомів вуглецю; (32) оксо; (33) тіоалкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (34) тіоалкоксіалкілом, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (35) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і R<sup>A</sup> вибраний із групи, що включає (a) алкіл, (b) арил, (c) алкарил і (d) водень, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (36) -  
50 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CONR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де R<sup>B</sup> і R<sup>C</sup> незалежно вибрані з групи, що включає (a) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (37) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>D</sup>, де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де R<sup>D</sup> вибраний із групи, що включає  
55 (a) алкіл, (b) арил і (c) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (38) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>, де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де кожний з R<sup>E</sup> і R<sup>F</sup> незалежно вибраний із групи, що включає (a) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (39) -  
60 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>G</sup>R<sup>H</sup>, де q являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де кожний з R<sup>G</sup> і R<sup>H</sup> незалежно вибраний із групи, що включає (a) водень; (b) N-захисну групу; (c) алкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (d) алкеніл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (e) алкініл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (f) арил; (g) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (h) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; і (i) алкциклоалкіл, де циклоалкільна група включає від трьох



до восьми атомів вуглецю й алкіленова група включає від одного до десяти атомів вуглецю, за умови, що ніякі дві групи не є зв'язаними з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу; (40) тіолом; (41) перфторалкілом; (42) перфторалкоксі; (43) арилоксі; (44) циклоалкоксі; (45) циклоалкілалкоксі; і (46) аралкоксі; і (47) дейтерієм. Переважні

5 необов'язкові замісники включають дейтерій, галоген, метил, етил, метокси, етокси, ціано, нітро й аміно.

Термін "циклоалкоксі", як він використовується в даній заявці, представляє циклоалکیلну групу, визначену в даній заявці, приєднану до вихідної молекулярної групи через атом кисню. Незаміщені циклоалкоксігрупи, які можна указати як приклади, включають від 3 до 8 атомів

10 вуглецю.

Як це використовується в даній заявці, коли конкретне положення в сполуці за даним винаходом зазначене як "дейтероване" або "містить дейтерій" (елемент дейтерій представлений буквою "D" у хімічних структурах і формулах і зазначений малою літерою "d" у хімічних назвах, відповідно до системи Boughton), повинно бути зрозуміло, що відносний вміст

15 дейтерію в цьому положенні суттєво більше, ніж природний вміст дейтерію, що складає 0,015 %. У деяких варіантах втілення, композиція за даним винаходом має мінімальний коефіцієнт ізотопного збагачення щонайменше 5 (0,075 % включення дейтерію), наприклад щонайменше 10 (0,15 % включення дейтерію). В інших варіантах втілення, композиція має коефіцієнт ізотопного збагачення щонайменше 50 (0,75 % включення дейтерію), щонайменше

20 500 (7,5 % включення дейтерію), щонайменше 2000 (30 % включення дейтерію), щонайменше 3000 (45 % включення дейтерію), щонайменше 4000 (60 % включення дейтерію), щонайменше 4500 (67,5 % включення дейтерію), щонайменше 5000 (75 % включення дейтерію), щонайменше 5500 (82,5 % включення дейтерію), щонайменше 6000 (90 % включення дейтерію) або щонайменше 6600 (99 % включення дейтерію). Будь-яка з хімічних груп, функціональних груп

25 або груп замісників, описаних у даній заявці, може бути дейтерована, якщо хімічна група, функціональна група або замісник містить -H.

Як вони використовується в даній заявці, терміни "ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)аміно" і "ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміно" стосуються аміногрупи, що заміщена двома групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, відповідно.

30 Термін "ефективна кількість" засобу, як він використовується в даній заявці, означає таку кількість, яка є достатньою для одержання сприятливих або бажаних результатів, таких як клінічні результати, і, таким чином, "ефективна кількість" залежить від контексту, у якому його застосовують.

Як він використовується в даній заявці, термін "етерифікований гідроксил" стосується гідроксилу, у якому водень заміщений -C(O)R-групою, де R являє собою водень, дейтерій, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або арил, як ці терміни визначені в даній заявці, і де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або арил необов'язково є дейтерованими. Необмежувальні приклади етерифікованих гідроксилів включають -OC(O)CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> і -OC(O)Ph.

40 Термін "галоген", як він використовується в даній заявці, представляє бром ("бром" або "-Br"), хлор ("хлор" або "-Cl"), йод ("йод" або "-I") або фтор ("фтор" або "-F"). Переважними групами галогенів є фтор, хлор і бром.

Як він використовується в даній заявці, термін "галогеналкоксі" стосується алкоксирадикала, описаного вище, заміщеного одним або декількома галогенами. Ілюстративні

45 приклади галогеналкоксігруп включають, але не обмежуються цим, трифторметокси, дифторметокси і подібні.

Як він використовується в даній заявці, якщо не зазначене інше, термін "галогеналкіл" стосується алкільного радикала, описаного вище, заміщеного одним або декількома галогенами. Ілюстративні приклади галогеналкільних груп включають, але не обмежуються цим,

50 хлорметил, дихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трихлоретил і подібні.

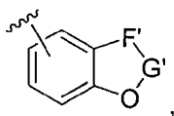
Як він використовується в даній заявці, термін "гетероаралкоксі" стосується алкоксирадикала, що включає від одного до шести атомів вуглецю, описаного вище, заміщеного гетероарильною групою, описаною вище.

Термін "гетероарил", як він використовується в даній заявці, являє собою таку підгрупу гетероциклів, визначених у даній заявці, що є ароматичними: тобто вони містять 4n+2 рі

55 електронів у моно- або поліциклічній кільцевій системі. Ілюстративні приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксаніліл, хіназолініл, бензотриазиніл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, ізобензофурил, ізоіндоліл, індолізиніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіридини, бензотіаксоліл,

бензофураніл, бензотієніл, індоліл, ізотіазоліл, піразоліл, індазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, тіазоліл, фурил, тієніл і подібні. П'яти- або шістичленні моноциклічні гетероарильні кільця включають: піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, тіазоліл, фурил, тієніл і подібні. Восьми-десятичленні біциклічні гетероарильні кільця, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, включають: хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, бензотриазиніл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, ізобензофурил, ізоіндоліл, індолізиніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіридиніл, бензотіоксоліл, бензофураніл, бензотієніл, індоліл, індазоліл і подібні. Переважні необов'язкові замісники включають один, два, три, чотири або п'ять однакових або відмінних один від одного замісників, вибраних з дейтерію, галогену, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу, дифторметилу, трифторметилу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, дифторметокси і трифторметокси.

Терміни "гетероцикліл" або "гетероцикл", як вони використовуються в даній заявці, представляють 5-, 6- або 7-членне кільце, якщо не зазначене інше, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, незалежно вибраних із групи, що включає азот, кисень і сірку. 5-членне кільце містить від нуля до двох подвійних зв'язків, і 6- і 7-членні кільця містять від нуля до трьох подвійних зв'язків. Термін "гетероцикліл" також представляє гетероциклічну сполуку, що містить зв'язану містчковим зв'язком поліциклічну структуру, у якій один або декілька атомів вуглецю і/або гетероатомів зв'язують містчковим зв'язком два несуміжних члени моноциклічного кільця, наприклад хінуклідинільна група. Термін "гетероцикл" включає біциклічні, трициклічні і тетрациклічні групи, у яких будь-які з зазначених вище гетероциклічних кілець є конденсованим з одним, двома або трьома кільцями, що включають арильне кільце, циклогексанове кільце, циклогексенове кільце, циклопентанове кільце, циклопентенове кільце й інше моноциклічне гетероциклічне кільце, таке як індоліл, хіноліл, ізохіноліл, тетрагідрохіноліл, бензофурил, бензотієніл і подібні. Приклади конденсованих гетероциклів включають тропани і 1,2,3,5,8,8а-гексагідроіндолізін. Гетероциклічні сполуки включають піроліл, піролініл, піролідиніл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піридил, піперидиніл, гомопіперидиніл, піразиніл, піперазиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, тієніл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізоіндазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, урицил, тіадіазоліл, піримідил, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, дигідротієніл, дигідроіндоліл, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, піраніл, дигідропіраніл, дитіазоліл, бензофураніл, бензотієніл і подібні. Гетероциклічні групи також включають групи формули



де

F' вибраний із групи, що включає -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- і -O-, і G' вибраний із групи, що включає -C(O)- і -(C(R')(R''))<sub>n</sub>-, де кожний з R' і R'' незалежно вибраний із групи, що включає водень або алкіл, що включає від одного до чотирьох атомів вуглецю, і n має значення від одного до трьох, і включає групи, такі як 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл і подібні. Будь-яка з гетероциклічних груп, зазначених у даній заявці, необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає: (1) алканоліл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (2) алкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (3) алкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (4) алкоксіалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (5) алкілсульфініл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (6) алкілсульфінілалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (7) алкілсульфоніл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (8) алкілсульфонілалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (9) арил; (10) аміно; (11) аміноалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (12) гетероарил; (13) алкарил, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (14) арилоіл; (15) азидо; (16) азидоалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (17) карбоксальдегід; (18) (карбоксальдегід)алкіл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (19) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; (20) алкциклоалкіл, де циклоалкільна група включає від трьох до восьми атомів

вуглецю, і алкіленова група включає від одного до десяти атомів вуглецю; (21) галоген; (22) галогеналкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (23) гетероцикліл; (24) (гетероцикліл)окси; (25) (гетероцикліл)ол; (26) гідрокси; (27) гідроксіалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (28) нітро; (29) нітроалкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (30) N-захищений аміно; (31) N-захищений аміноалкіл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (32) оксо; (33) тіоалкокси, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (34) тіоалкоксіалкіл, де алкільна й алкіленова групи незалежно включають від одного до шести атомів вуглецю; (35)  $-(CH_2)_qCO_2R^A$ , де  $q$  являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і  $R^A$  вибраний із групи, що включає (а) алкіл, (b) арил, (c) алкаріл і (d) водень, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (36)  $-(CH_2)_qCONR^BR^C$ , де  $q$  являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де  $R^B$  і  $R^C$  незалежно вибрані з групи, що включає (а) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкаріл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (37)  $-(CH_2)_qSO_2R^D$ , де  $q$  являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де  $R^D$  вибраний із групи, що включає (а) алкіл, (b) арил і (c) алкаріл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (38)  $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$ , де  $q$  являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де кожний з  $R^E$  і  $R^F$  незалежно вибраний із групи, що включає (а) водень, (b) алкіл, (c) арил і (d) алкаріл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (39)  $-(CH_2)_qNR^GR^H$ , де  $q$  являє собою ціле число, що має значення від нуля до чотирьох, і де кожний з  $R^G$  і  $R^H$  незалежно вибраний із групи, що включає (а) водень; (b) N-захисну групу; (c) алкіл, що включає від одного до шести атомів вуглецю; (d) алкеніл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (e) алкініл, що включає від двох до шести атомів вуглецю; (f) арил; (g) алкаріл, де алкіленова група включає від одного до шести атомів вуглецю; (h) циклоалкіл, що включає від трьох до восьми атомів вуглецю; і (i) алкциклоалкіл, де циклоалкільна група включає від трьох до восьми атомів вуглецю, і алкіленова група включає від одного до десяти атомів вуглецю, де в одному варіанті втілення ніякі дві групи не є зв'язаними з атомом азоту через карбонільну групу або сульфонільну групу; (40) тіол; (41) перфторалкіл; (42) перфторалкокси; (43) арилокси; (44) циклоалкокси; (45) циклоалкілалкокси; (46) аралкокси; і (47) дейтерій.

Термін "гетероциклілокси", як він використовується в даній заявці, представляє гетероциклічну групу, визначену в даній заявці, приєднану до вихідної молекулярної групи через атом кисню.

Терміни "гетероциклілол", як він використовується в даній заявці, представляє гетероциклічну групу, визначену в даній заявці, приєднану до вихідної молекулярної групи через карбонільну групу.

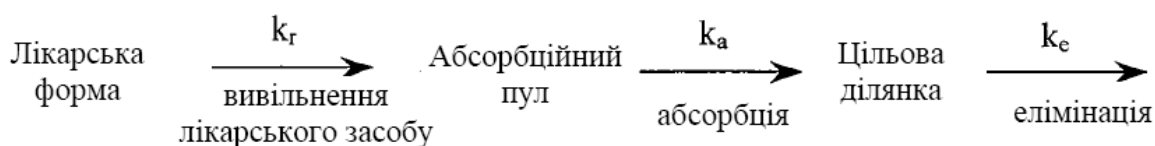
Термін "гідроксил", як він використовується в даній заявці, представляє -ОН-групу.

Термін "гідроксіалкіл", як він використовується в даній заявці, представляє алкілну групу, визначену в даній заявці, заміщену однією-трьома гідроксильними групами, за умови, що не більше ніж одна гідроксильна група може бути приєднана до одного атома вуглецю алкільної групи, і приклади такої групи включають гідроксиметил, дигідроксипропіл і подібні.

Як він використовується в даній заявці, термін "коефіцієнт ізотопного збагачення" стосується відношення вмісту ізоотопу в композиції до природного вмісту визначеного ізоотопу. Наприклад, природний вміст дейтерію складає 0,015 %. Сполука, наприклад, з 45 % включення дейтерію у визначеному положенні має коефіцієнт ізотопного збагачення 3000 на цій ділянці відносно природного вмісту дейтерію.

Термін "нітро", як він використовується в даній заявці, представляє -NO<sub>2</sub>-групу.

Термін "небезпосереднє вивільнення" визначений у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005). Як обговорюється в цьому посилальному документі, безпосереднє і небезпосереднє вивільнення можна визначити кінетично з посиланням на наступне рівняння:



"Абсорбційний пул" являє собою розчин лікарського засобу, введений на визначеній ділянці абсорбції, і  $k_r$ ,  $k_a$  і  $k_e$  являють собою константи першого порядку для (1) вивільнення лікарського засобу з композиції, (2) абсорбції і (3) елімінації, відповідно. Для лікарських форм безпосереднього вивільнення, константа швидкості для вивільнення лікарського засобу  $k_r$ ,

набагато більше, ніж константа швидкості абсорбції  $k_a$ . Для лікарських форм безпосереднього вивільнення вірно зворотне, тобто  $k_r \ll k_a$ , таким чином, швидкість вивільнення лікарського засобу з лікарської форми є стадією, що обмежує швидкість, в доставці лікарського засобу на цільову ділянку.

5 Термін "безпосереднє вивільнення" стосується композиції лікарського засобу, що забезпечує поступове вивільнення лікарського засобу протягом тривалого періоду часу, наприклад 12 годин або більше, і яка переважно, хоча необов'язково, у результаті дає по суті постійні рівні лікарського засобу в крові протягом тривалого періоду часу. Як він використовується в даній заявці, термін "уповільнене вивільнення" стосується

10 фармацевтичного препарату, що проходить через шлунок інтактним і розчиняється в тонкому кишечнику.

Термін "оксо", як він використовується в даній заявці, представляє  $=O$ .

Термін "перфторалкіл", як він використовується в даній заявці, представляє алкільну групу, визначену в даній заявці, де кожен водневий радикал, зв'язаний з алкільною групою, заміщений

15 фторидним радикалом. Прикладами перфторалкільних груп є трифторметил, пентафторетил і подібні.

Термін "перфторалкокси", як він використовується в даній заявці, являє собою алкоксигрупу, визначену в даній заявці, де кожен водневий радикал, зв'язаний з алкоксигрупою, заміщений

фторидним радикалом.

20 Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як він використовується в даній заявці, являє собою такі солі, які, відповідно до зваженої медичної оцінки, є придатними для використання в контакт з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічних реакцій і т. п. і відповідають розумному відношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі з рівня техніки. Наприклад, Berge S. M. et al. докладно описують

25 фармацевтично прийнятні солі в J Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977. Солі можна одержати in situ у процесі кінцевого виділення й очищення сполук за даним винаходом або окремо шляхом взаємодії групи вільної основи з придатною органічною кислотою. Репрезентативні

кислотно-адитивні солі включають такі солі, як ацетат, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат,

30 циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідробромід, гідрохлорид, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат,

35 стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат і подібні. Репрезентативні солі лужних або лужноземельних металів включають катіони натрію, літію, калію, кальцію, магнію і подібні, а також нетоксичного амонію, четвертинного амонію й аміну, включаючи, але не обмежуючись цим, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін і подібні.

40 Термін "Ph", як він використовується в даній заявці, означає феніл.

Термін "сольват", як він використовується в даній заявці, означає сполуку за даним винаходом, де молекули придатного розчинника включені в кристалічні решітки. Придатний розчинник є фізіологічно переносимим при дозах, що вводяться. Прикладами придатних розчинників є етанол, вода і подібні. Коли розчинник являє собою воду, молекулу називають

45 "гідратом".

Термін "спіроцикл", як він використовується в даній заявці, представляє алкіленовий дирадикал, обидва кінці якого зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю вихідної групи з утворенням спіроциклічної групи, а також гетероалкіленовий дирадикал, обидва кінці якого зв'язані з одним і тим же атомом.

50 Термін "сульфоніл", як він використовується в даній заявці, представляє  $-S(O)_2$ -групу.

Термін "тіоалкгетероцикліл", як він використовується в даній заявці, представляє тіоалкоксигрупу, заміщену гетероциклільною групою.

Термін "тіоалкокси", як він використовується в даній заявці, представляє алкільну групу, приєднану до вихідної молекулярної групи через атом сірки. Незаміщені алкілтіогрупи, які

55 можна указати як приклади, включають від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "тіол" представляє  $-SH$ -групу.

Як він використовується в даній заявці, а також як це відомо з рівня техніки, "лікування" являє собою підхід для одержання сприятливих або бажаних результатів, таких як клінічні результати. Сприятливі або бажані результати можуть включати, але не обмежуються цим,

60 полегшення або зменшення тяжкості одного або декількох симптомів або станів; зменшення

поширення захворювання, розладу або стану; стабілізований (тобто не погіршується) стан захворювання, розладу або стану; запобігання поширенню захворювання, розладу або стану; відстрочення або уповільнення прогресування захворювання, розладу або стану; полегшення або паліативне лікування захворювання, розладу або стану; і ремісію (часткову або загальну), незалежно від того, є вона визначуваною або ні. "Лікування" також може означати пролонгування виживання в порівнянні з очікуваним виживанням, якщо не одержувати лікування. Як вони використовуються в даній заявці, терміни "лікувати" і "лікування" також можуть стосуватися уповільнення початку, уповільнення або реверсії розвитку або полегшення або профілактики або захворювання, або стану, до якого застосовується цей термін, або одного або декількох симптомів такого захворювання або стану.

Інші характерні ознаки і переваги будуть очевидні з представленого далі докладного опису і формули винаходу.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 показує дані ВЕРХ, що відповідають метаболічному шляху для Посилальної сполуки

15 A.

Фіг. 2A-2C показують дані ВЕРХ, що відповідають метаболічним шляхам для (A) Сполуки (24c), (B) Посилальної сполуки A і (C) Посилальної сполуки D.

Фіг. 3A-3D показують дані ВЕРХ, що відповідають метаболічним шляхам для (A) Сполуки (24d), (B) Сполуки (62), (C) Посилальної сполуки A і (D) Посилальної сполуки D.

Фіг. 4A-4C показують дані ВЕРХ, що відповідають метаболічним шляхам для (A) Сполуки (9), (B) Посилальної сполуки A і (C) Посилальної сполуки D.

Фіг. 5 представляє дані додаткових метаболічних досліджень Сполук 16, 19, 54 і Посилальних сполук A, B і C.

Фіг. 6 ілюструє використання мас-спектрометрії для ідентифікації метаболітів, утворених зі сполук за даним винаходом.

Фіг. 7 ілюструє мас-спектральні дані PX/MC і відповідний час утримання для Сполук 16, 19 і 54 і Посилальних сполук A, B і C і їх метаболітів.

Докладний опис винаходу

Даний винахід забезпечує сполуки, що мають ефект інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози SGLT (наприклад, SGLT2). Деякі сполуки відповідно до даного винаходу також мають ефект інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози SGLT1. Завдяки їх здатності до інгібування SGLT, сполуки за даним винаходом є придатними для лікування і/або профілактики будь-якого і всіх станів і захворювань, на які впливає інгібування активності SGLT. Тому сполуки за даним винаходом є придатними для профілактики і лікування захворювань і станів, зокрема метаболічних розладів, що включають, але не обмежуються цим, цукровий діабет типу 1 і типу 2, гіперглікемію, діабетичне ускладнення (такі як ретинопатія, нефропатія [наприклад, прогресуюче ниркове захворювання], невропатія, виразки, мікро- і макроангіопатії і діабетичне захворювання стоп), резистентність до інсуліну, метаболічний синдром (Синдром X), гіперінсулінемію, гіпертензію, гіперурикемію, ожиріння, набряк, дисліпідемію, хронічну серцеву недостатність, атеросклероз і пов'язані з ними захворювання.

Даний винахід також забезпечує фармацевтично прийнятні солі і проліки сполук відповідно до даного винаходу.

Даний винахід, крім того, забезпечує фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість сполуки або суміші сполук відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або проліків у фармацевтично прийнятному носії.

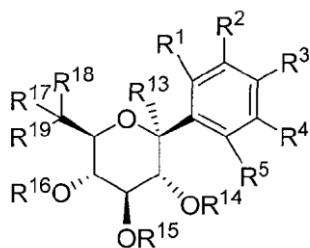
Даний винахід додатково забезпечує синтетичні проміжні сполуки і способи одержання сполук за даним винаходом.

Даний винахід також забезпечує способи застосування сполук відповідно до даного винаходу, незалежно або в сполученні з іншими терапевтичними засобами, для лікування захворювань і станів, на які може впливати інгібування SGLT.

Даний винахід також забезпечує способи застосування сполук відповідно до даного винаходу для одержання лікарського засобу для лікування захворювань і станів, на які може впливати інгібування SGLT.

Сполуки і способи одержання

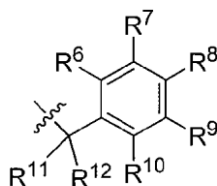
Даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну формулу:



(I),

або будь-який їх діастереомер, таутомер або ізомер, або будь-які їх фармацевтично прийнятні проліки, сіль або сольват, де

- 5 - кожен  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  незалежно являє собою -H, -D, замісник, що необов'язково є дейтерованим, або групу Q:



(Q) ;

- 10 - кожен  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  і  $R^{19}$  незалежно являє собою -H, -D або замісник, що необов'язково є дейтерованим; і

- кожен  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно являє собою -H, -D або галоген;

де

- один з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;

- 15 щонайменше один з  $R^1$ - $R^{19}$  являє собою -D або включає -D.

Сполуки переважно присутні в композиції, що має коефіцієнт ізотопного збагачення щонайменше 5.

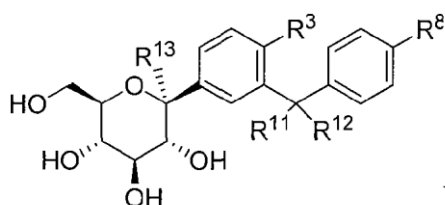
- Замісники для  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  і  $R^{19}$  включають H, галоген, ціано, нітро, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, 20 необов'язково заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкініл, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$ -арил, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -алкарил, необов'язково заміщений  $C_{2-9}$ -гетероцикліл, гідрокси, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -алкокси, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -тіоалкокси, аміно і необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкгетероцикліл. Додаткові замісники для  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  і  $R^{19}$  25 включають (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкілсульфоніл, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкілсульфонілокси, ( $C_1$ - $C_{12}$ -алкіл)карбоніл, ( $C_1$ - $C_{12}$ -алкокси)карбоніл, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніламіно, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_1$ - $C_6$ -алкокси) $C_1$ - $C_6$ -алкіл, ( $C_1$ - $C_6$ -алкокси) $C_1$ - $C_6$ -алкокси, ( $C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_2$ - $C_4$ -алкенілокси) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_2$ - $C_4$ -алкініл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_2$ - $C_4$ -алкінілокси) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл)карбоніл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_2$ - $C_5$ -алкеніл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкеніл, ( $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси) $C_2$ - $C_4$ -алкініл, ( $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ( $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, ( $C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси, ( $C_3$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, аміно, амінокарбоніл, арил-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)карбоніл, арил-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)карбонілокси, арил, арилкарбоніл, арилкарбоніламіно, арилкарбонілокси, арилокси, арилтіо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилсульфоніламіно, арилсульфонілокси,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфонілокси, 40  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілокси,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, ціано, дейтерій, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно, ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- 45 ( $C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, галоген, гетероарил, гетероарилкарбоніл,



циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси або триметилсилілокси. В особливо переважних варіантах втілення формули I, R<sup>19</sup> незалежно являє собою гідрокси, водень, дейтерій, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси, арилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси або триметилсилілокси. У ще більш переважних варіантах втілення формули I, R<sup>19</sup> незалежно являє собою гідрокси.

В описаних вище переважних варіантах втілення, алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу; і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах, одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно групою N, NR<sup>a</sup> (визначена в даній заявці), O, S, CO, SO або SO<sub>2</sub>.

Формула IA представляє наступні переважні варіанти втілення формули I:

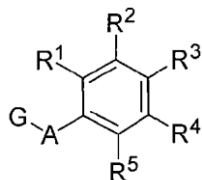


IA ,

де R<sup>3</sup> незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл; R<sup>8</sup> незалежно являє собою гідрокси, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси або (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси; і кожен R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> незалежно являє собою водень або дейтерій;

де щонайменше (i) один з R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> являє собою дейтерій, або (ii) R<sup>8</sup> вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси і (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна група або частина частково або повністю заміщена дейтерієм.

Даний винахід додатково забезпечує сполуки, що мають наступну формулу:

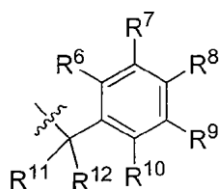


(II),

або будь-який їх діастереомер, таутомер або ізомер, або будь-які їх фармацевтично прийнятні проліки, сіль або сольват,

де

- кожен R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно являє собою -H, -D, замісник, що необов'язково є дейтерованим, або групу Q:

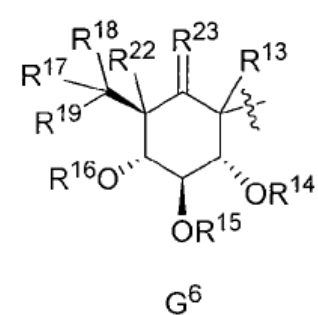
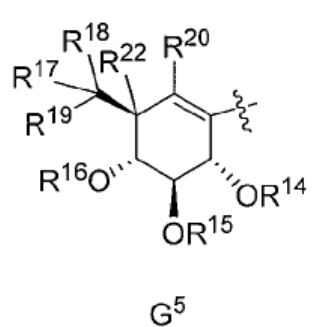
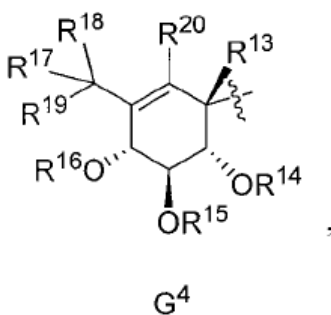
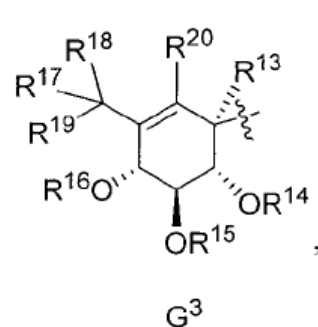
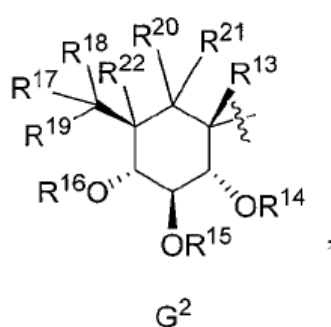
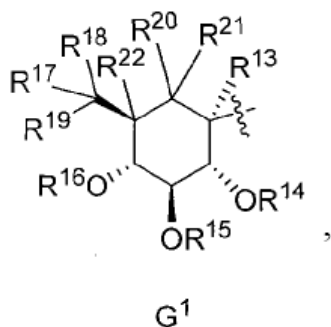


(Q) ;

- A вибраний із групи, що складається з кисню і простого зв'язку;

- G вибраний із групи, що складається з:





- кожен  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{19}$  і  $R^{21}$  незалежно являє собою -H, -D або замісник, що необов'язково є дейтерованим; і

5 - кожен  $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{17}, R^{18}, R^{20}$  і  $R^{22}$  незалежно являє собою -H, -D або галоген;

де

- один з  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;

-  $R^{23}$  являє собою  $CH_2, NH, O$  або S; і

щонайменше один з  $R^1-R^{23}$  являє собою -D або включає -D.

10 Сполуки переважно присутні в композиції, яка має коефіцієнт ізотопного збагачення щонайменше 5.

Замісники для  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{19}$  і  $R^{21}$  включають H, галоген, ціано, нітро, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_2-C_6$ -алкеніл, необов'язково заміщений  $C_2-C_6$ -алкініл, необов'язково заміщений  $C_3-C_{10}$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$ -арил, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -алкаріл, необов'язково заміщений  $C_{2-9}$ -гетероцикліл, гідрокси, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -алкокси, необов'язково заміщений  $C_3-C_{10}$ -циклоалкокси, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ -тіоалкокси, аміно і необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкгетероцикліл. Додаткові замісники для  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  і  $R^{19}$  включають (арил) $C_1-C_3$ -алкіл, (арил) $C_1-C_3$ -алкокси, (арил) $C_1-C_3$ -алкілсульфоніл, (арил) $C_1-C_3$ -алкілсульфонілокси,  $(C_1-C_{12}$ -алкіл)карбоніл,  $(C_1-C_{12}$ -алкокси)карбоніл,  $(C_1-C_4$ -алкіл)амінокарбоніл,  $(C_1-C_4$ -алкіл)карбоніламіно,  $(C_1-C_4$ -алкіламіно) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_1-C_6$ -алкокси) $C_1-C_6$ -алкіл,  $(C_1-C_6$ -алкокси) $C_1-C_6$ -алкокси,  $(C_2-C_4$ -алкеніл) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_2-C_4$ -алкінілокси) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл)карбоніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_2-C_5$ -алкеніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_3-C_5$ -алкенілокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_3-C_5$ -алкінілокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкокси) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкокси) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкокси) $C_2-C_4$ -алкеніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкокси) $C_2-C_4$ -алкініл,  $(C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_5-C_8$ -циклоалкеніл) $C_3-C_5$ -алкенілокси,  $(C_5-C_8$ -циклоалкеніл) $C_3-C_5$ -алкінілокси, (гетероарил) $C_1-C_3$ -алкіл, (гетероарил) $C_1-C_3$ -алкокси, аміно, амінокарбоніл, арил- $(C_1-C_3$ -алкіл)карбоніл, арил- $(C_1-C_3$ -алкіл)карбонілокси, арил, арилкарбоніл, арилкарбоніламіно, арилкарбонілокси, арилокси, арилтіо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилсульфоніламіно, арилсульфонілокси,  $C_1-C_4$ -алкіламіно,  $C_1-C_4$ -алкілтіо,  $C_1-C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніламіно,  $C_1-C_4$ -алкілсульфонілокси,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкенілокси,  $C_2-C_6$ -алкініл,  $C_2-C_6$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкокси,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_3-C_6$ -циклоалкіліденметил,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_5-C_{10}$ -

циклоалкенілокси,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілітіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, ціано, дейтерій, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, галоген, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гетероарилкарбоніламіно, гетероарилокси, водень, гідрокси, гідроксикарбоніл, нітро, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдиметилсилілокси, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкініл, триметилсиліл і триметилсилілокси. Ті замісники, що включають атоми водню, можуть бути додатково заміщені дейтерієм.

У переважних варіантах втілення формули II,  $R^4$  являє собою групу Q; три з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^5$ , кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси; і одна з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^5$ , що залишилися, незалежно являє собою водень або дейтерій. В особливо переважних варіантах втілення формули II,  $R^4$  являє собою групу Q;  $R^3$  незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси; і кожен  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^5$  незалежно являє собою водень або дейтерій. У ще більш переважних варіантах втілення формули II,  $R^4$  являє собою групу Q;  $R^3$  незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл; і кожен  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^5$  незалежно являє собою водень або дейтерій.

У переважних варіантах втілення формули II,  $R^8$  незалежно являє собою гідрокси, ціано,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси або  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси; дві з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$ , кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси; і дві з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень або дейтерій. В особливо переважних варіантах втілення формули II,  $R^8$  незалежно являє собою гідрокси, ціано,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси або  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси; дві з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$ , кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл; і дві з груп  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень або дейтерій. В особливо переважних варіантах втілення формули II,  $R^8$  незалежно являє собою гідрокси, ціано,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси або  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси; і кожен  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно являє собою водень або дейтерій.

У переважних варіантах втілення формули II, кожен  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{20}$  і  $R^{22}$  незалежно являє собою водень або дейтерій.

У переважних варіантах втілення формули II, кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень,  $(C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл)карбоніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, арил, гетероарил,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкіл або триметилсиліл. В особливо переважних варіантах втілення формули II, кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, арил,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл або триметилсиліл. У ще більш переважних варіантах втілення формули II, кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень.

У переважних варіантах втілення формули II,  $R^{19}$  незалежно являє собою гідрокси,  $(C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)карбонілокси, арилкарбонілокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл)карбонілокси, водень, дейтерій, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси, арилокси, гетероарилокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси або триметилсилілокси. В особливо переважних варіантах втілення формули II,  $R^{19}$  незалежно являє собою гідрокси, водень, дейтерій, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкокси, арилокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси або триметилсилілокси. В інших варіантах втілення формули II,  $R^{19}$  являє собою гідрокси.

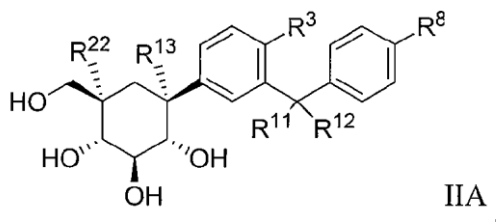
У переважних варіантах втілення формули II,  $R^{21}$  являє собою гідрокси, водень або дейтерій.

У переважних варіантах втілення формули II,  $R^{23}$  являє собою кисень.

В описаних вище переважних варіантах втілення, алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси і  $C_1$ - $C_3$ -алкілу; і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно одна від одної групою N,  $NR^a$ , O, S, CO, SO або  $SO_2$ , де  $R^a$  вибраний з водню, дейтерію,  $(C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)карбонілу, арилкарбонілу,  $(C_3$ - $C_{10}$ -

циклоалкіл)карбонілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілу, арилу, гетероарилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу або триметилсилілу.

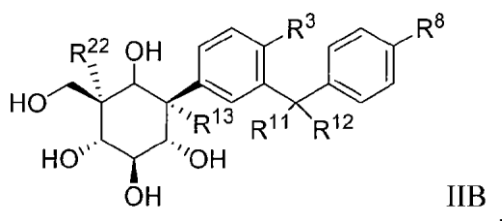
Формула IIA являє собою наступні переважні варіанти втілення формули II:



де R<sup>3</sup> незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл; R<sup>8</sup> незалежно являє собою гідрокси, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси; і кожен R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> незалежно являє собою водень або дейтерій;

де щонайменше (i) один з R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>22</sup> являє собою дейтерій, або (ii) R<sup>8</sup> вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна група або частина частково або повністю заміщена дейтерієм.

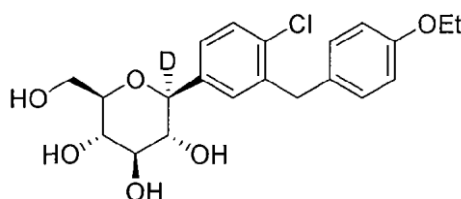
Формула IIB являє собою наступні переважні варіанти втілення формули II:



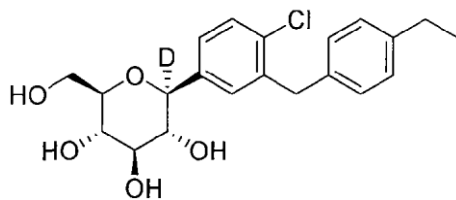
де R<sup>3</sup> незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл; R<sup>8</sup> незалежно являє собою гідрокси, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси; і кожен R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> незалежно являє собою водень або дейтерій;

де щонайменше (i) один з R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>22</sup> являє собою дейтерій, або (ii) R<sup>8</sup> вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси і (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна група або частина частково або повністю заміщена дейтерієм.

Приклади сполук за даним винаходом включають:

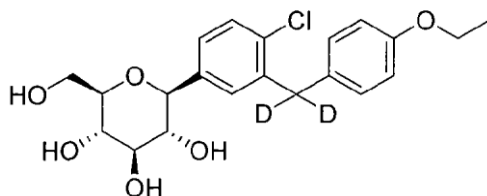


(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;



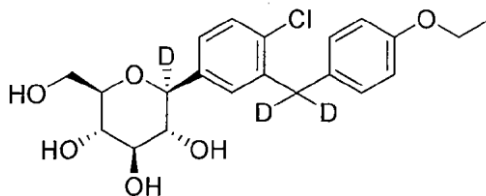
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

5



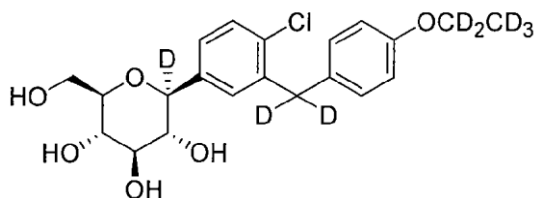
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

10



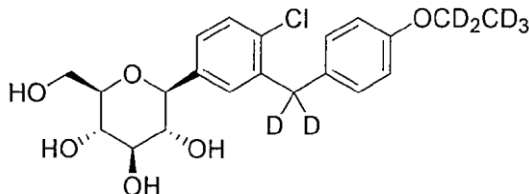
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

15



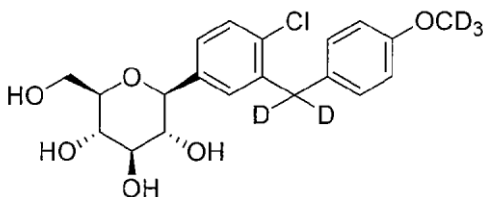
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

20



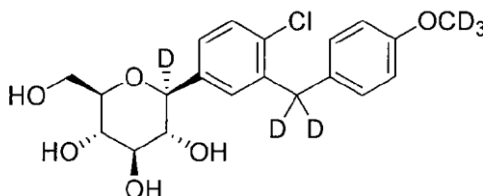
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

25



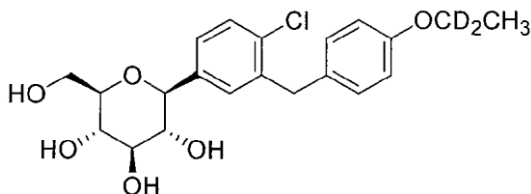
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

5



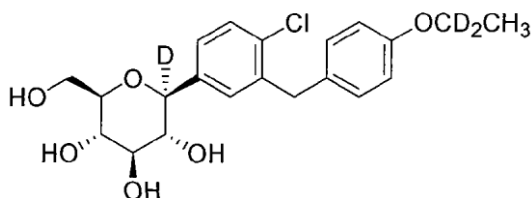
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

10



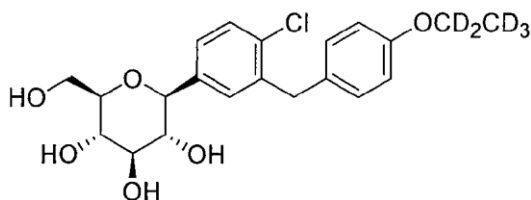
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

15



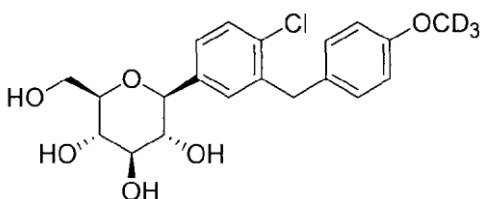
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

20

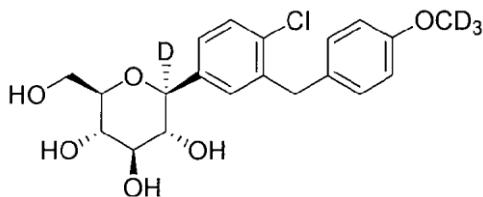


(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

25

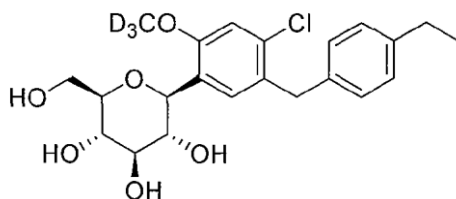


(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



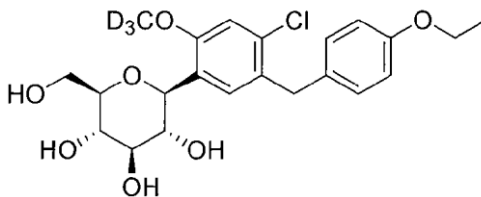
5

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;



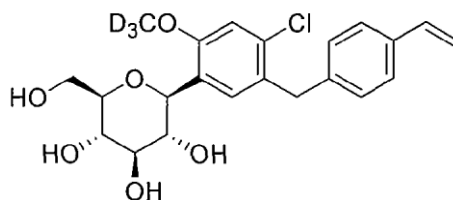
10

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



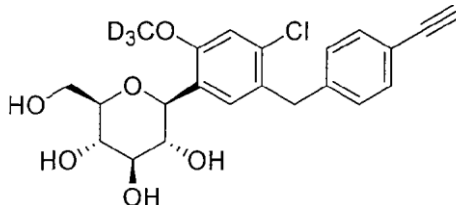
15

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



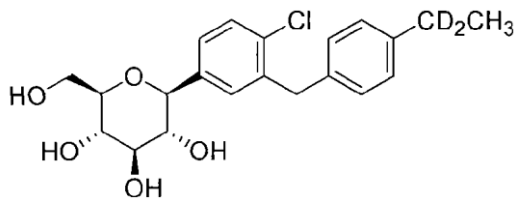
20

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-вінілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



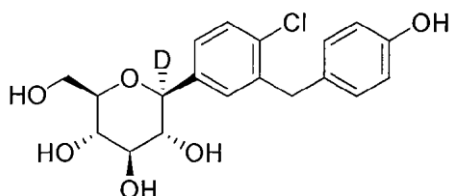
25

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етинілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



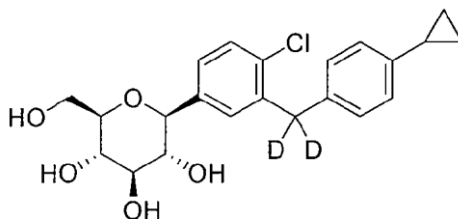
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етил-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

5



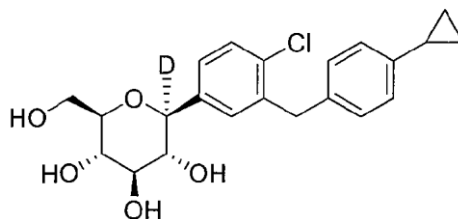
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

10



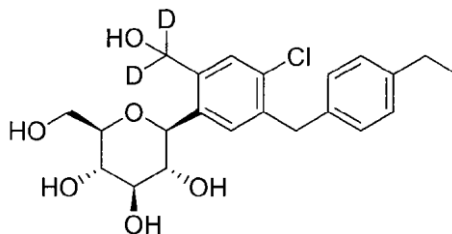
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

15



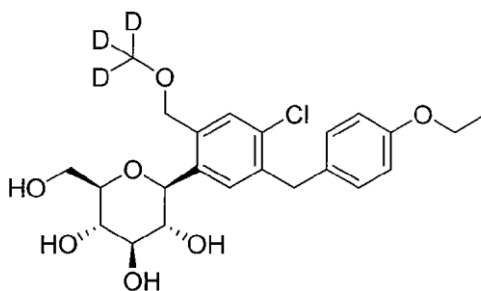
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

20



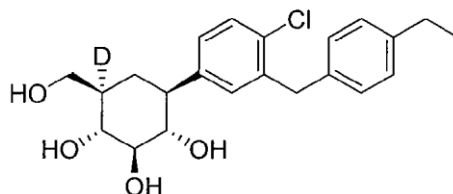
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(гідрокси(метил-d<sub>2</sub>))феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

25



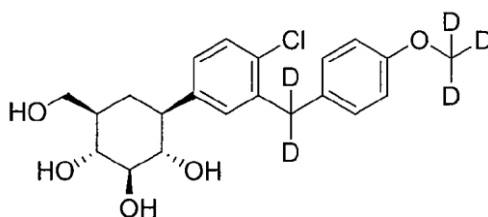
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-((метокси-d<sub>3</sub>)метил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

5



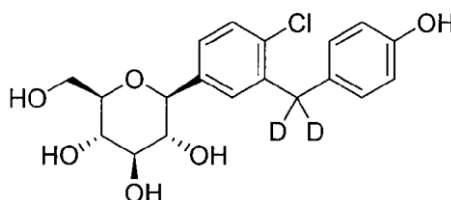
(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-6-d-1,2,3-тріол;

10



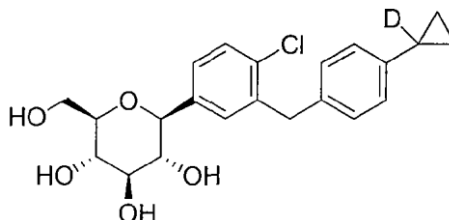
(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріол;

15



(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-гідроксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

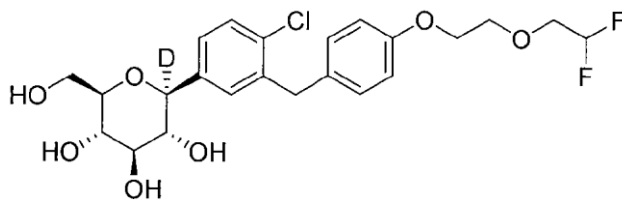
20



(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(циклопропіл-1-d)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

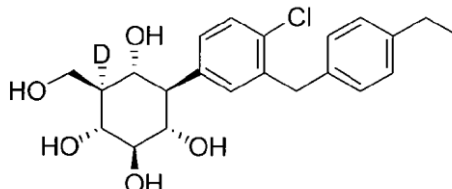
25





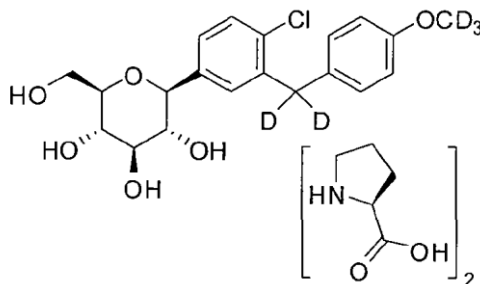
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2,2-дифторетокси)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріол;

5



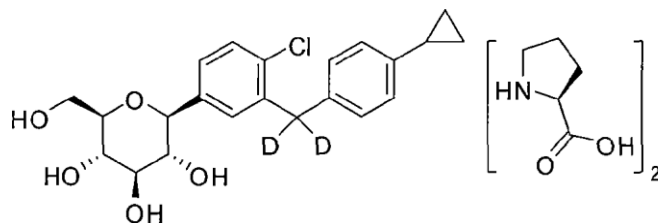
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-6-d-1,2,3,5-тетраол;

10



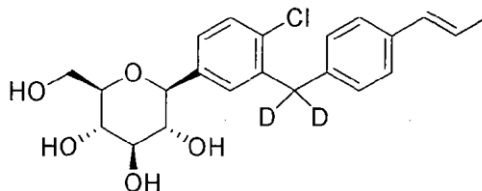
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол, комплекс із біс(L-пролін)ом;

15



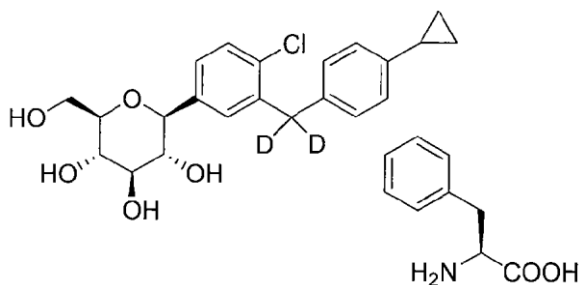
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол, комплекс із біс(L-пролін)ом;

20



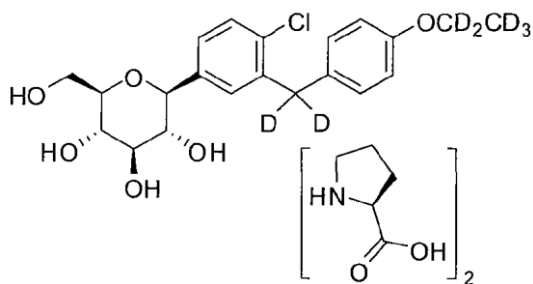
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((E)-проп-1-еніл)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

25



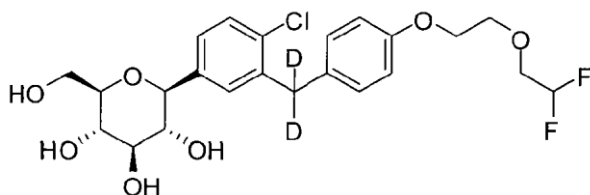
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол, комплекс із L-фенілаланіном (1:1);

5



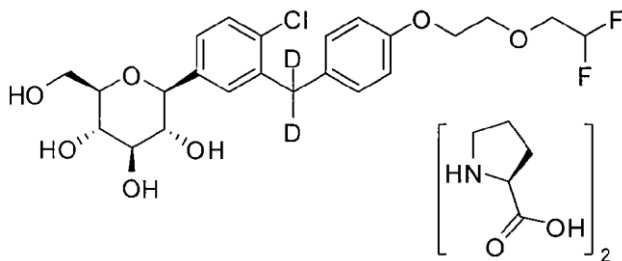
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол, комплекс із біс(L-пролін)ом;

10



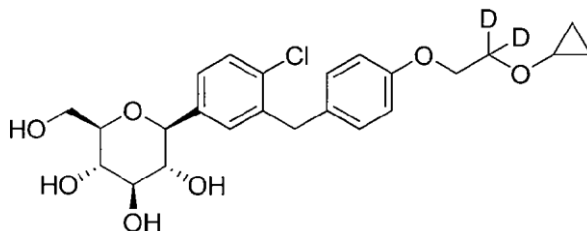
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(2-(2,2-дифторетоксі)етокси)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

15

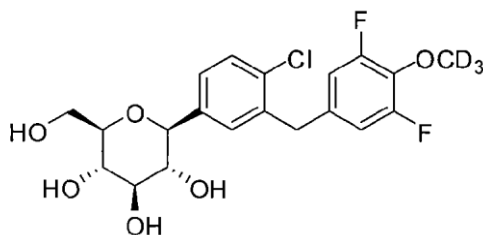


(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(2-(2,2-дифторетоксі)етокси)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол, комплекс із біс(L-пролін)ом;

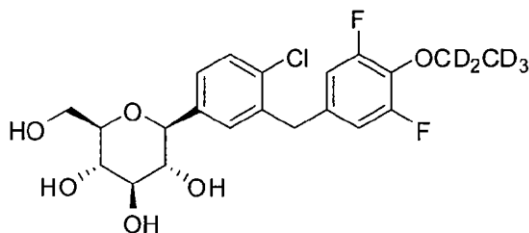
20



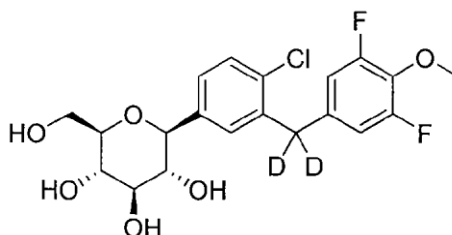
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-циклопропокси(етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



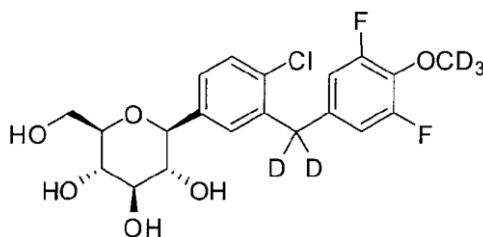
- 5 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



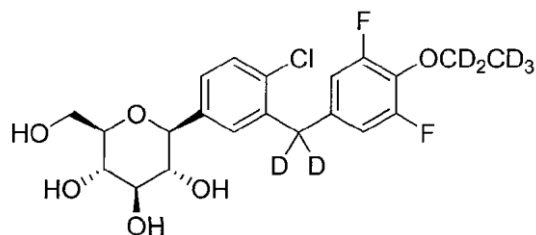
- 10 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



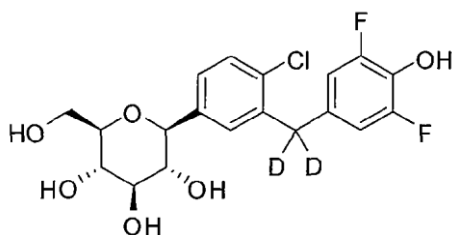
- 15 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-метоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



- 20 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

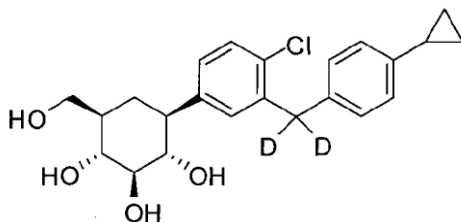


- 25 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;



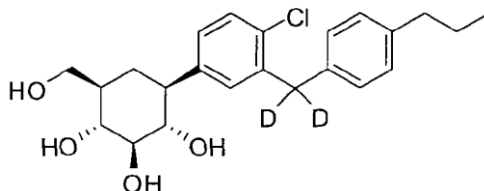
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол;

5



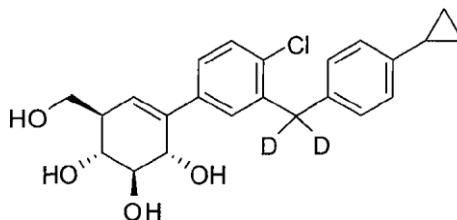
(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріол;

10

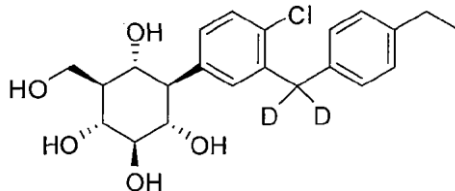


(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-пропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріол;

15

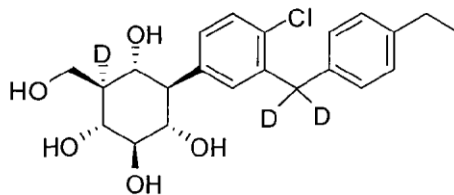


(1R, 2S, 3S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріол;



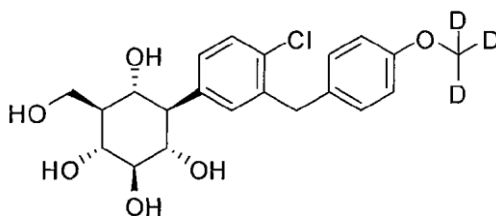
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

20



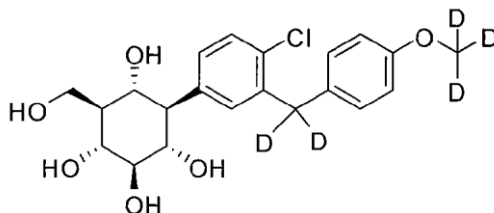
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-6-d-1,2,3,5-тетраол;

5



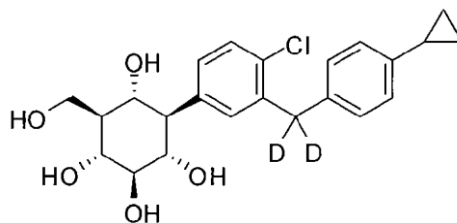
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

10



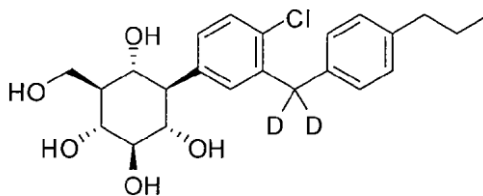
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

15



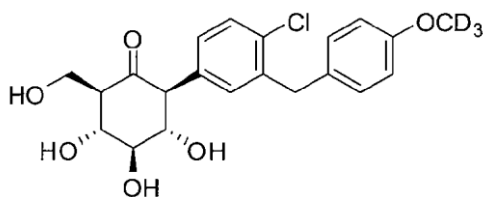
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

20



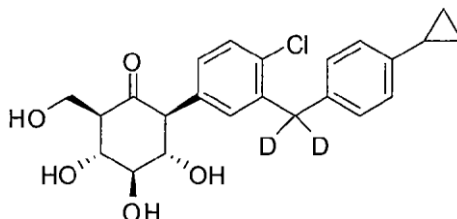
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-пропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

25



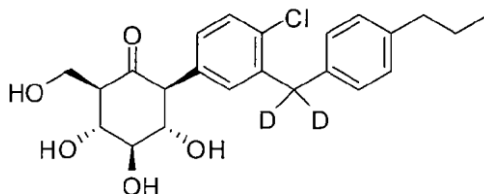
(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)циклогексанон;

5



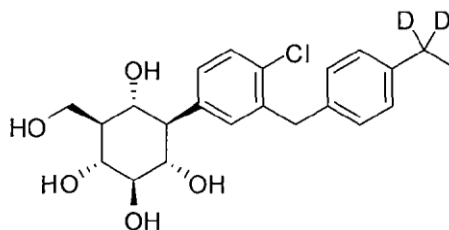
(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексанон;

10



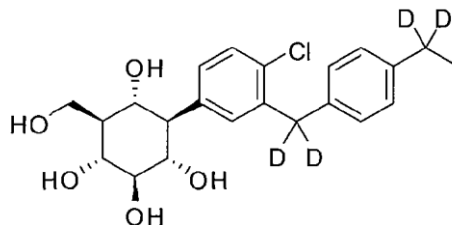
(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-пропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексанон;

15



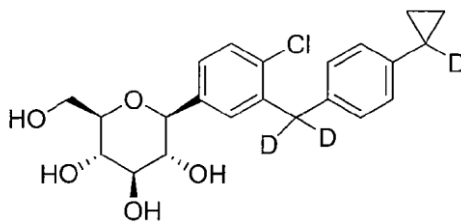
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-(етил-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

20



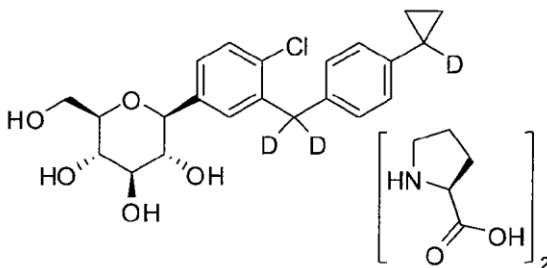
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-(етил-1,1-d<sub>2</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол;

25



(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол і

5



(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол, комплекс із біс(L-пролін)ом.

Даний винахід включає всі таутмери і стереоізомери сполук формул I і II, або в суміші, або в чистій або по суті чистій формі. Сполуки за даним винаходом можуть містити асиметричні центри по атомах вуглецю, і тому сполуки формул I і II можуть існувати в діастереомерній або енантіомерній формах або у вигляді їх сумішей. Усі конформаційні ізомери (наприклад, цис- і транс-ізомери) і всі оптичні ізомери (наприклад, енантіомери і діастереомери), рацемічні, діастереомерні й інші суміші таких ізомерів, а також сольвати, гідрати, ізоморфи, поліморфи і таутмери включені в обсяг даного винаходу. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані з використанням діастереомерів, енантіомерів або рацемічних сумішей як вихідних речовин. Крім того, діастереомерні і енантіомерні продукти можна розділити за допомогою хроматографії, фракціонованої кристалізації або іншими способами, відомими фахівцям у даній галузі.

Даний винахід також забезпечує проліки сполук формул I і II. Проліки сполук за даним винаходом включають, але не обмежуються цим, карбоксилатні складні ефіри, карбонатні складні ефіри, складні геміефіри, складні фосфорні ефіри, складні нітроефіри, сульфатні складні ефіри, сульфоксиди, аміди, карбамати, азосполуки, фосфаміди, глікозиди, прості ефіри, ацеталі і кеталі. Складноєфірні і карбонатні проліки можуть бути утворені, наприклад, шляхом взаємодії однієї або декількох гідроксильних груп сполук формул I і II з алкіл-, алкокси- або арилзаміщеними ацилюючими реагентами з використанням способів, відомих фахівцям у даній галузі, для одержання метилкарбонатів, ацетатів, бензоатів, півалатів і подібних. Ілюстративні приклади складноєфірних проліків сполук за даним винаходом включають, але не обмежуються цим, сполуки формул I і II, що містять карбоксильну групу, де вільний водень заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алканолілоксиметилом, 1-((С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алканолілокси)етилом, 1-метил-1-((С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алканолілокси)етилом, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-алкоксикарбонілоксиметилом, 1-((С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкоксикарбонілокси)етилом, 1-метил-1-((С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкоксикарбонілокси)етилом, N-((С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкоксикарбоніл)амінометилом, 1-(N-((С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкоксикарбоніл)аміно)-етилом, 3-фталідилом, 4-критонолактонілом, гамма-бутиролактон-4-ілом, ді-N, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>)алкіламіно(С<sub>2</sub>-С<sub>3</sub>)алкілом (наприклад, бета-диметиламіноетилом), карбамоіл-(С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>)алкілом, N, N-ді-(С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>)алкілкарбамоіл-(С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>)алкілом і піперидино-, піролідино- або морфоліно(С<sub>2</sub>-С<sub>3</sub>)алкілом. Олігопептидні модифікації і біорозкладані полімерні похідні (як описано, наприклад, у Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995) включені в обсяг даного винаходу. Способи вибору й одержання придатних проліків описані, наприклад, у наступних документах: Higuchi T. and Stella V. "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; Bundgaard H. "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985; і "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Даний винахід також забезпечує фармацевтично прийнятні солі сполук формул I і II і їх проліки. Кислоти, які можна використовувати як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей основних сполук за даним винаходом, являють собою

такі, котрі утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони (такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислі фосфатні, ацетатні, лактатні, цитратні, кислі цитратні, тартратні, бітартратні, сукцинатні, малеатні, фумаратні, глюконатні, сахаратні, бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні (1,1'-метилен-біс-2-гідрокси-3-нафтоатні) солі). Основи, які можна використовувати як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей кислотних сполук за даним винаходом, являють собою такі, котрі утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками, що включають, але не обмежуються цим, солі, утворені з фармакологічно прийнятних катіонів, таких як катіони лужних металів (наприклад, калію, літію і натрію) і катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцію і магнію), амонієві або водорозчинні амін-адитивні солі, такі як N-метилглюкамін (меглумін), і солі нижчого алканоламонію й інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів (наприклад, метиламіну, етиламіну, пропіламіну, диметиламіну, триетаноламіну, діетиламіну, трет-бутиламіну, трет-октиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етилендіаміну, гідроксіетиламіну, морфоліну, піперазину, дегідроабіетиламіну, лізину і гуанідину).

Даний винахід також включає ізотопно мічені сполуки формул I і II, де один або декілька атомів (відмінних від водню) є ізотопно міченими, тобто присутні в композиції при відносному вмісті більше, ніж той, що зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за даним винаходом, включають, але не обмежуються цим, тритій і ізотопи вуглецю, азоту, кисню, фтору, сірки і хлору (такі як  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$  і  $^{36}\text{Cl}$ ). Ізотопно мічені сполуки формул I і II і їх проліки, а також ізотопно мічені фармацевтично прийнятні солі сполук формул I і II і їх проліки включені в обсяг даного винаходу. Ізотопно мічені сполуки за даним винаходом є корисними в аналізах розподілу в тканинах сполук і їх проліків і метаболітів; переважні ізотопи для таких аналізів включають  $^3\text{H}$  і  $^{14}\text{C}$ . Ізотопно мічені сполуки за даним винаходом і їх проліки, як правило, можна одержати згідно зі способами, описаними в даній заявці, шляхом заміщення ізотопно міченим реагентом неміченого ізотопом реагенту.

Ще в одному аспекті, даний винахід включає сполуки формул I і II і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і/або ізотопно мічені сполуки, де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, циклоалкенільна, арильна і гетероарильна групи або частини необов'язково заміщені одним-трьома замісниками, визначеними вище.

#### Загальні способи синтезу

В інших аспектах, даний винахід забезпечує проміжні сполуки і способи, корисні для одержання проміжних сполук, описаних нижче, а також сполук формул I і II і їх фармацевтично прийнятних солей і проліків. Такі способи в загальному вигляді описані в представлених далі загальних способах одержання з більш докладними конкретними прикладами, представленими нижче в експериментальній частині, що описує робочі приклади. Додержуючись загальних способів одержання, які обговорюються нижче, або використовуючи зміни або альтернативні способи, можна легко одержати сполуки за даним винаходом шляхом використання хімічних реакцій і процедур, відомих фахівцям у даній галузі. Якщо не зазначене інше, змінні (наприклад, R-групи), що позначають групи в загальних способах, описаних нижче, мають значення, визначені в даній заявці вище.

Фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що сполуки за даним винаходом з кожною описаною функціональною групою, як правило, одержують з використанням незначних змін описаних нижче загальних способів. В обсязі кожного способу використовують функціональні групи, які є придатними для реакційних умов. Функціональні групи, що можуть перешкоджати деяким реакціям, представлені в захищеній формі, де це необхідно, і видалення таких захисних груп здійснюють на придатних для цього стадіях способами, добре відомими фахівцям у даній галузі.

У деяких випадках, сполуки за даним винаходом можна одержати з інших сполук за даним винаходом шляхом переробки, перетворення, обміну і т. п. присутніх функціональних груп. Така переробка включає, але не обмежується цим, гідроліз, відновлення, окислювання, алкілювання, ацилювання, етерифікацію, амідкування і дегідратування. Для таких перетворень у деяких випадках може знадобитися використання захисних груп з використанням способів, розкритих у Greene T. W. and Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*; 4<sup>th</sup> Edition, Wiley: New York, (2007) або Kocienski P.J. *Protecting Groups*. 3rd Edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (2005), і включених у дану заявку за допомогою посилання. Такі способи починають після синтезу бажаної сполуки або на іншій ділянці шляху синтезу, що повинно бути очевидно для фахівця в даній галузі.



Коли в даному розкритті використовують представлені далі аббревіатури й акроніми, вони мають наступні значення:  $\text{Ac}_2\text{O}$ , оцтовий ангідрид;  $\text{AcOEt}$ , етилацетат;  $\text{AcOH}$ , оцтова кислота;  $\text{AlCl}_3$ , хлорид алюмінію;  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , ефірат трифториду бору;  $n\text{-BuLi}$ , н-бутиллітій; розрах., розраховано;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , метанол- $d_4$ ;  $\text{CDCl}_3$ , хлороформ- $d$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , метиленхлорид;  $\text{CH}_3\text{CN}$ , ацетонітрил;  $(\text{COCl})_2$ , оксалілхлорид; DAST, трифторид (діетиламіно)сірки; DCM, дихлорметан; DIAD, діізопропілазодикарбоксилат; DMEM, модифіковане за Дульбекко середовище Ігла; DMF, N, N-диметилформамід; DMSO, диметилсульфоксид; EA, етилацетат; екв., еквіваленти; ESI, іонізація електроспреем; Et, етил;  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , триетилсилан;  $\text{EtOAc}$ , етилацетат;  $\text{EtOH}$ , етанол; FBS, фетальна теляча сироватка; год., година;  $\text{H}_2$ , газоподібний водень; Herpes, 4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота;  $^1\text{H}$ -ЯМР, протонний ядерний магнітний резонанс; HPLC, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ); LC-MS, рідинна хроматографія - мас-спектроскопія (РХ-МС); Lg, група, що видаляється;  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , гідроксид літію моногідрат; Me, метил; MeCN, ацетонітрил; MeOH, метанол;  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , метансульфонова кислота; Mg, магній; хв., хвилина; MS, мас-спектроскопія (МС); MsOH, метансульфонова кислота; Pd/C, паладій на вугіллі; PE, петролейний ефір; Ph, феніл; RT, кімнатна температура; TFA, трифтороцтова кислота; THF, тетрагідрофуран (ТГФ); TLC, тонкошарова хроматографія (ТШХ); TMS, триметилсиліл;  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , гідрат 4-метилбензолсульфопонової кислоти; Ts або Tos, 4-метилбензолсульфоніл, Тріс, трисгідроксиметиламінометан (або 2-аміно-2-(гідроксиметил)пропан-1,3-діол).

Способи дейтерування

Способи міжфазного каталізу

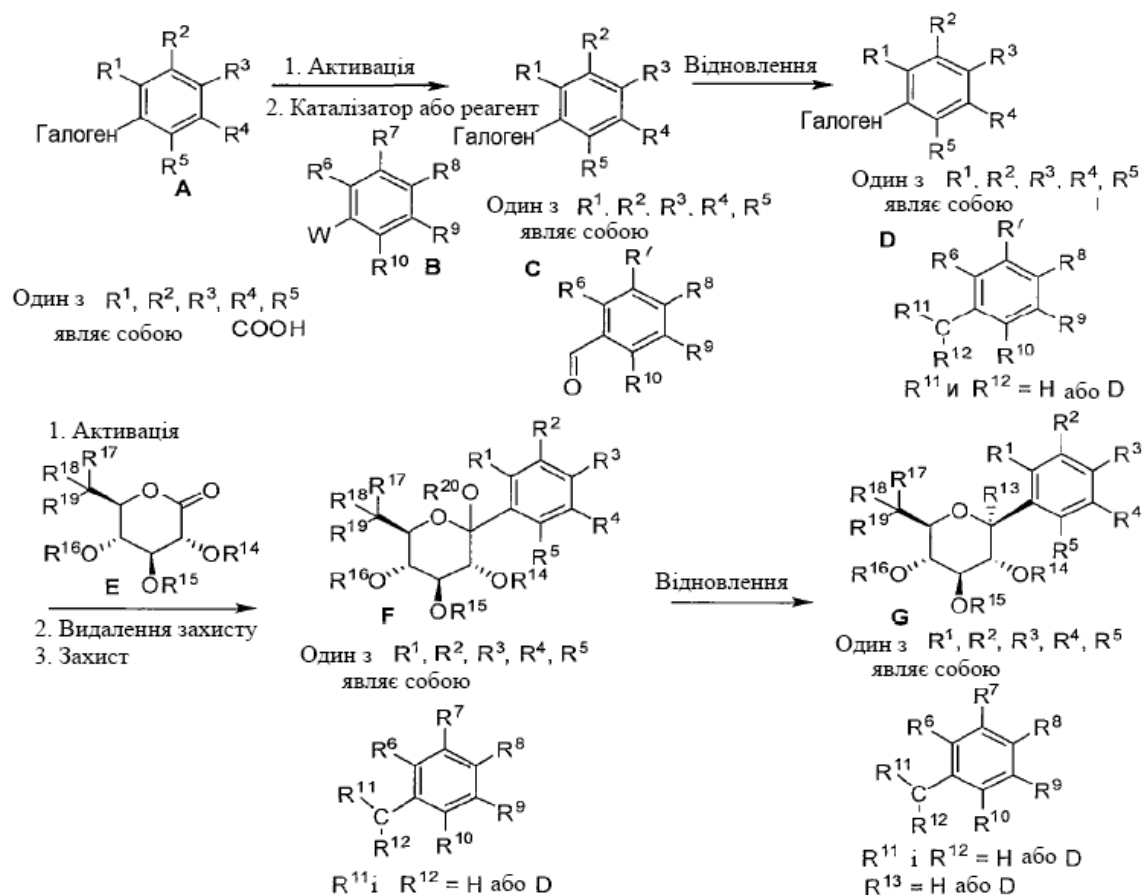
Переважні способи дейтерування включають використання міжфазних каталізаторів (наприклад, тетраалкіламонієві солі, такі як  $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$ , використовувані в Прикладах 30-31, 34-35 і 57). Використання міжфазного каталізу для обміну метиленових протонів дифенілметанових сполук приводить до більш високого включення дейтерію, ніж відновлення з використанням дейтерованих силанів (наприклад, триетилдейтеріосилану) у присутності кислоти (наприклад, метансульфопонової кислоти) або бородейтериду натрію з кислотою Льюїса, такою як трихлорид алюмінію. Міжфазні каталізатори використовують з дейтерованою водою і *in situ* утвореним гідроксидом натрію. Перевагою цих способів є те, що дейтеровану воду і суміш каталізатора можна повторно використовувати для попереднього збагачення додаткових дифенілметанових сполук. Рівень включення дейтерію можна ще більше збільшити шляхом повторюваної обробки свіжим реагентом, що неможливо в способах з використанням дейтерованих силанів або бородейтериду натрію. Використання мінерального масла також дає поліпшені виходи реакції і підвищує відсоток включення дейтерію.

Інші міжфазні каталізатори включають: хлорид трибутилметиламонію; хлорид трикаприлметиламонію; хлорид або бромід бензилтриметиламонію (ТМБА); хлорид або бромід бензилтриетиламонію (ТЕБА); хлорид, бромід, хлорат або гідроксид тетра-н-бутиламонію; хлорид або бромід цетилтриметиламонію; хлорид або бромід тетра-н-пентиламонію; хлорид або бромід тетра-н-гексиламонію; хлорид або бромід триоктилпропіламонію; хлорид бензилтрибутиламонію, йодид бензилтрифенілфосфонію, краунефіри і криптати.

Загальні способи синтезу сполук формули I

Сполуки формули I можна одержати з використанням способів, узагальнених фахівцями в даній галузі на Схемі 1.

## Схема 1

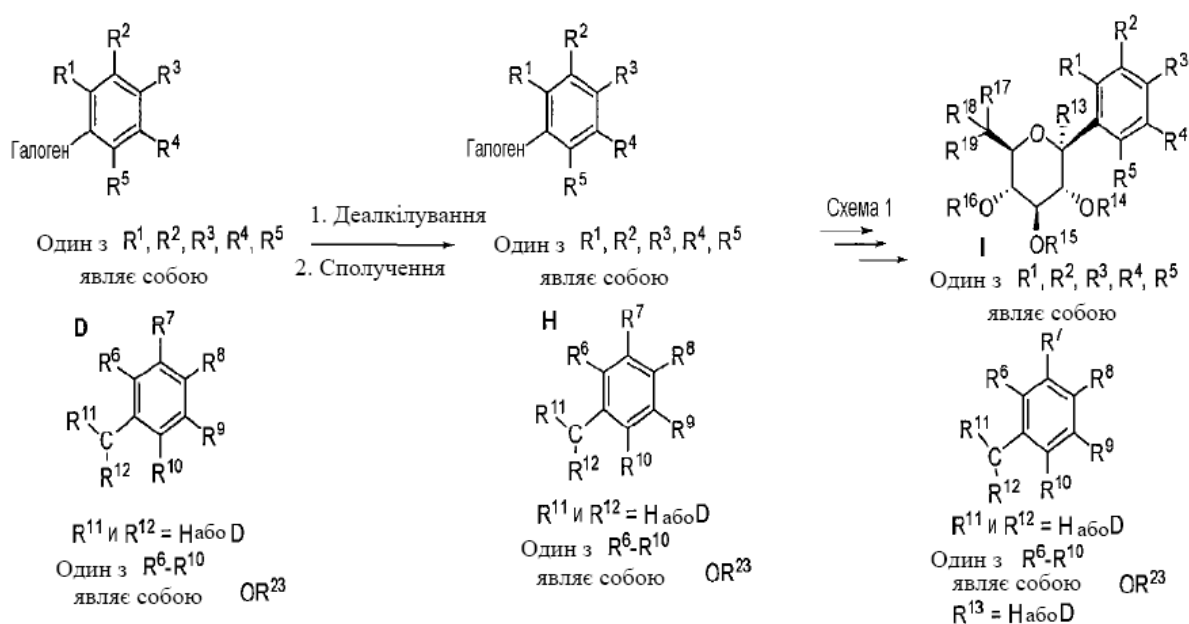


Як показано на Схемі 1, сполуку типу А, що містить карбонову кислоту, можна активувати з використанням галогенангідриду кислоти, карбонату, трифторацетату або трифлату, такого як тіонілхлорид (SOCl<sub>2</sub>), фосфорилхлорид (POCl<sub>3</sub>), оксалілхлорид ((COCl)<sub>2</sub>), оксалілбромід ((COBr)<sub>2</sub>), без якої-небудь активації або інших ацильних активаторів, і піддати сполученню з придатним заміщенням арилом типу В (W=H) з одержанням бензофенону типу С у присутності придатного каталізатора, такого як трихлорид алюмінію, тетрафторид олова, тетрабромід титану, хлорид заліза, хлорид цинку, залізо або ін. Альтернативно, кислоту можна перетворити в складний ефір або алкоксилкіламід (амід Вайнреба) і піддати взаємодії з арил-металевою сполукою типу В (W=Li, Mg, Na, K або ін.) з одержанням бензофенону. Бензофенонкарбоніл може бути відновлений з використанням боргідриду металу, такого як боргідрид літію, натрію або цинку, і кислоти, такої як трифтороцтова кислота, оцтова кислота, трихлороцтова кислота або кислота Льюїса, така як ефірат трифториду бору, трихлорид алюмінію (кислоти і відновники можуть бути дейтерованими), або шляхом відновлення за методом Клемменсена з використанням металу, такого як цинк, кадмій, у кислоті, такій як оцтова кислота, хлористоводнева кислота (кислоти можуть бути дейтерованими), або з використанням гомогенного або гетерогенного каталізатора й атмосфери водню (або дейтерію), або з використанням різних in situ джерел гідриду (або дейтериду), таких як форміат амонію, циклогексен, з одержанням продуктів типу D. Галогенову групу продуктів типу D можна активувати з використанням різних металоорганічних сполук (Li, Na, K, Mg, Zn, Sn або ін.) або похідних бору, і піддати сполученню з придатними заміщеними лактонами типу Е. Можна видалити або не видалити захисні групи з використанням каталітичної кількості кислот (хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, трифторметансульфонової, метансульфонової або ін.) у спиртах (метанол, етанол, пропанол або ін.) з одержанням продуктів типу F (R<sup>20</sup> являє собою водень, алкіл, алкілсиліл, арилалкілсиліл або арилсиліл). Продукти типу F можна відновити з використанням джерела гідриду (або дейтериду), такого як алкілсилан (триетилсилан, фенілсилан, пентафторфенол і ін.), гідриди металів (дейтеровані або ні) (ціаноборгідрид натрію, боргідрид натрію, дихлоралан, діізобутилалюмінійгідрид,

літіалюмінійгідрид), низькоокислений метал (дийодид самарію) або боран (боран-диметилсульфід), і кислоти (трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, смоли Nafion і ін.) або кислоти Льюїса (хлорид триалкілолова, тетрахлорид цирконію, трихлорид алюмінію, TMS трифлат, тетрахлорид титану, діетилалюмінійфторид, тетрахлорид олова) або інших каталізаторів (каталізатор Вілкінсона).

Як показано на Схемі 2, сполуки типу D, де R<sup>23</sup> являє собою алкіл (Me, Et, Pr, Bn або інші алкіли й арилалкіл), силіловий ефір (трет-бутилдиметилсиліл, триетилсиліл, трифенілсиліл, TMS, триізопропілсиліл або інші) або інші сумісні киснезахисні групи, можна піддати взаємодії з придатним реагентом, таким як кислоти Льюїса: бромід бору, бромід диметилбору, ефірат трифториду бору, з використанням або без добавок, сильних кислот (сірчана кислота, TFA або інші), солей у гарячих полярних апротонних розчинниках (галогеніди літію, натрію, калію або цезію/DMSO або т. п.), фторидних джерел (тетрабутиламонійфторид, фтористоводнева кислота, амінові основи і фтористоводневі комплекси і т. п.), каталізатора і джерел гідриду або водню, з одержанням вільного фенолу, де R<sup>23</sup> являє собою H. Цей продукт можна піддати сполученню з придатним алкілом, дейтерованим одним або декількома атомами дейтерію з використанням реакцій сполучення по типу Міцунобу (триалкілфосфін, діалкілазодикарбоксилат або інші дегідратуючі активуючі речовини і дейтерований спирт) або з використанням основи і дейтерованого алкілу з придатною групою, що видаляється, у придатному розчиннику, з використанням або без використання нагрівання, з одержанням сполук типу H, де R<sup>23</sup> являє собою дейтерований (частково або повністю, або комбінація дейтерію або фториду) алкіл. Сполуку типу I можна одержати зі сполуки типу H з використанням умов, подібних описаним на Схемі 1, використовуючи стадії D+E→F→G, але з одержанням сполук типу I як кінцевого продукту.

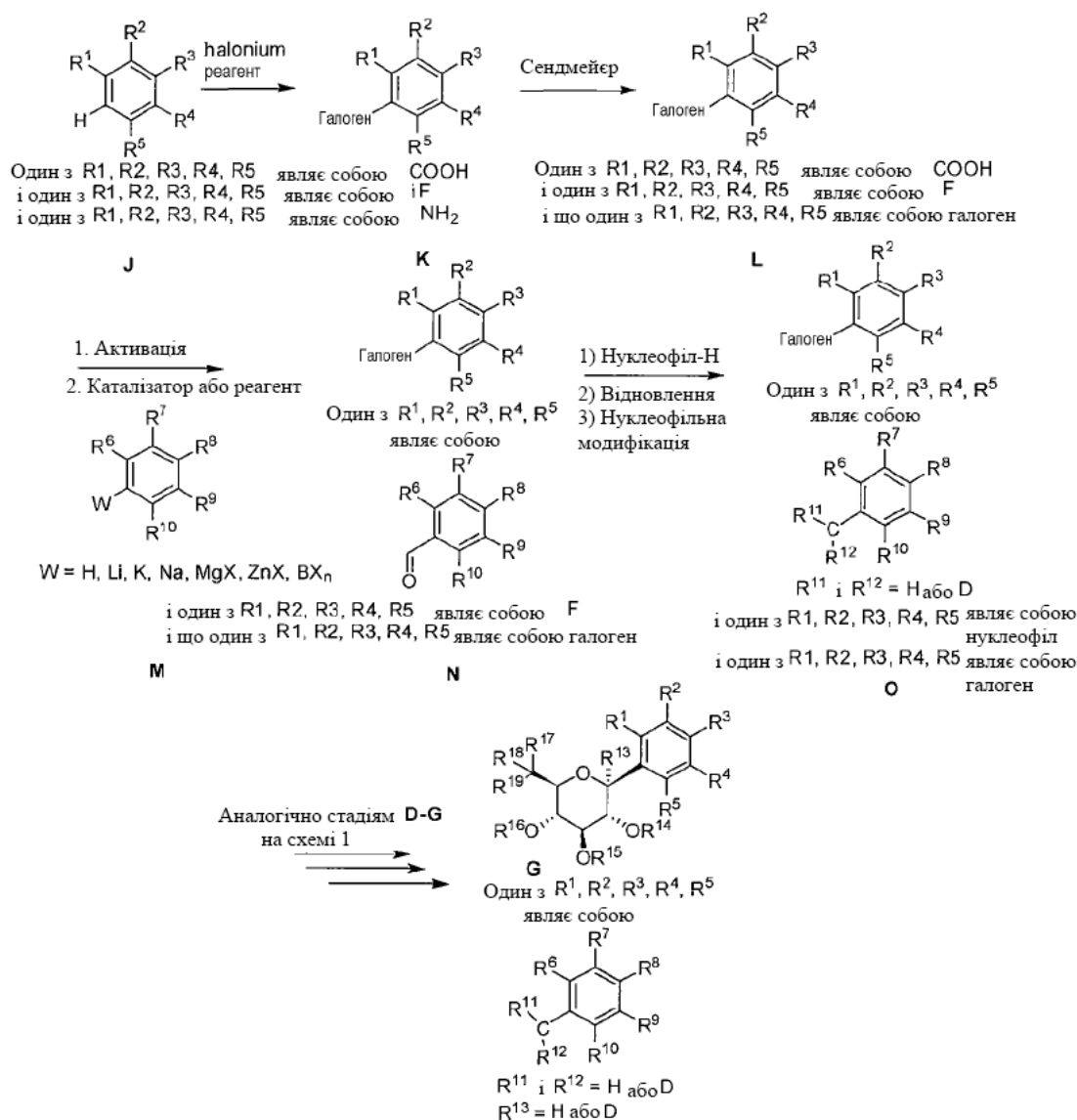
### Схема 2



Як показано на Схемі 3, сполуки типу G, де  $R^1-R^5$  являють собою нуклеофіл або модифікований нуклеофіл, можна одержати зі сполуки типу J, де один з  $R^1-R^5$  являє собою амін, один з  $R^1-R^5$  являє собою фторид і один із  $R^1-R^5$ , що залишилися, являє собою карбонову кислоту або інший карбонільний еквівалент, шляхом обробки джерелом електрофільного галогену ( $Br^+$  або  $I^+$ ), такого як N-галогенсукцинімід ( $Br$ ,  $I$ ) або еквівалент, бром, йод, монобромід йоду, з використанням або без каталізатора, у придатному розчиннику з одержанням сполук типу K. Перетворення амінової групи сполук типу K у придатну групу, що видаляється (таку як діазоній), з наступним заміщенням галогеном, таким як хлорид або інші групи (реакція Сандмейєра), у присутності придатного каталізатора, такого як хлорид міді або ціанід міді, дає сполуки типу L. Карбонову кислоту цього типу сполуки можна активувати з використанням галогенангідриду кислоти, карбонату, трифторацетату або трифлату, такого як тіонілхлорид ( $SOCl_2$ ), фосфороилхлорид ( $POCl_3$ ), оксалілхлорид ( $(COCl)_2$ ), оксалілбромід ( $(COBr)_2$ ), без якої-небудь активації або інших ацильних активаторів, і піддати сполученню з придатно

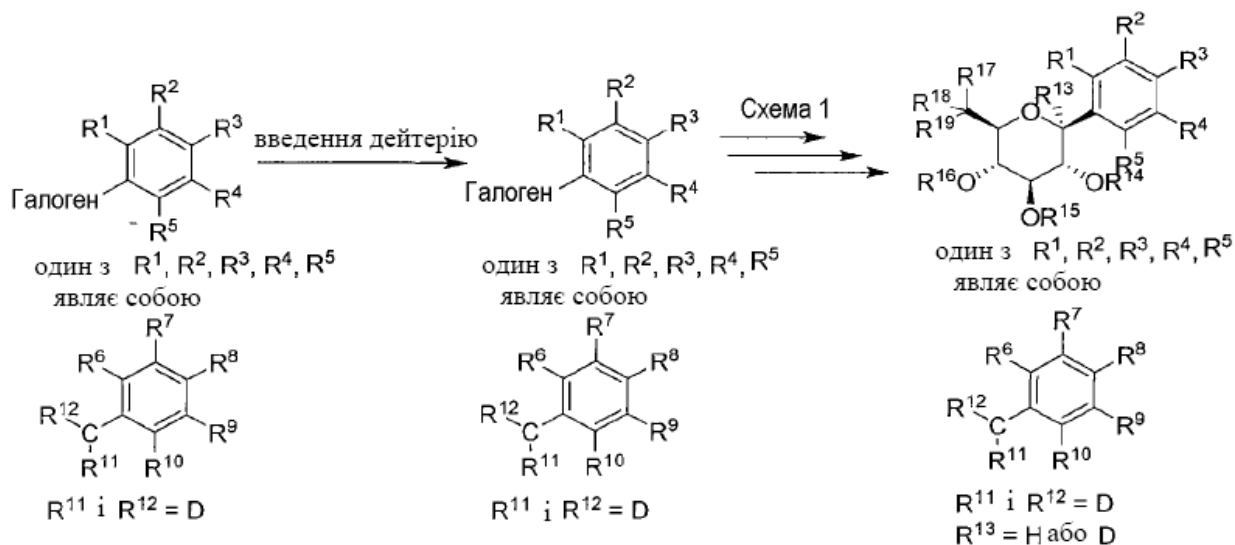
заміщеними арилами типу М ( $W=H$ ) з одержанням бензофенонів типу С, у присутності придатного каталізатора, такого як трихлорид алюмінію, тетрахлорид олова, тетрабромід титану, хлорид заліза, хлорид цинку, залізо або інші. Альтернативно, кислоту можна перетворити в складний ефір або алкоксіалкіламід (амід Вайнреба) і піддати взаємодії з арил-металевою сполукою типу М ( $W=Li, Mg, Na, K$  або інші) з одержанням бензофенону типу N. Фторид N може бути заміщений нуклеофілами, такими як ROH (де R являє собою алкіл, дейтерований або ні) або інші групи. Нуклеофіл N можна піддати подальшій модифікації, і бензофенонкарбоніл може бути відновлений з використанням боргідриду металу, такого як боргідрид літію, натрію або цинку, і кислоти, такої як трифтороцтова кислота, оцтова кислота, трихлороцтова кислота або кислота Льюїса, така як ефірат трифториду бору, трихлорид алюмінію (кислоти і відновники можуть бути дейтерованими), або шляхом відновлення за методом Клемменсена з використанням металу, такого як цинк, кадмій, у кислоті, такий як оцтова кислота, хлористоводнева кислота (кислоти можуть бути дейтерованими), або з використанням гомогенного або гетерогенного каталізатора й атмосфери водню (або дейтерію), або з використанням різних *in situ* джерел гідриду (або дейтериду), таких як форміат амонію, циклогексен, з одержанням продуктів типу О. Сполуку типу G можна одержати зі сполуки типу О з використанням умов, аналогічних описаним на Фіг. 1, використовуючи стадії  $D+E \rightarrow F \rightarrow G$ .

Схема 3



Сполуки формули (I) також можна одержати згідно з наступними схемами синтезу. Наприклад, сполуки можна одержати згідно зі Схемою 4, як проілюстровано в Прикладах 31-33, 35, 39-42 і 57.

Схема 4



Сполуки формули (I) також можна одержати згідно зі Схемою 5 (див., наприклад, Приклад 30).

Схема 5

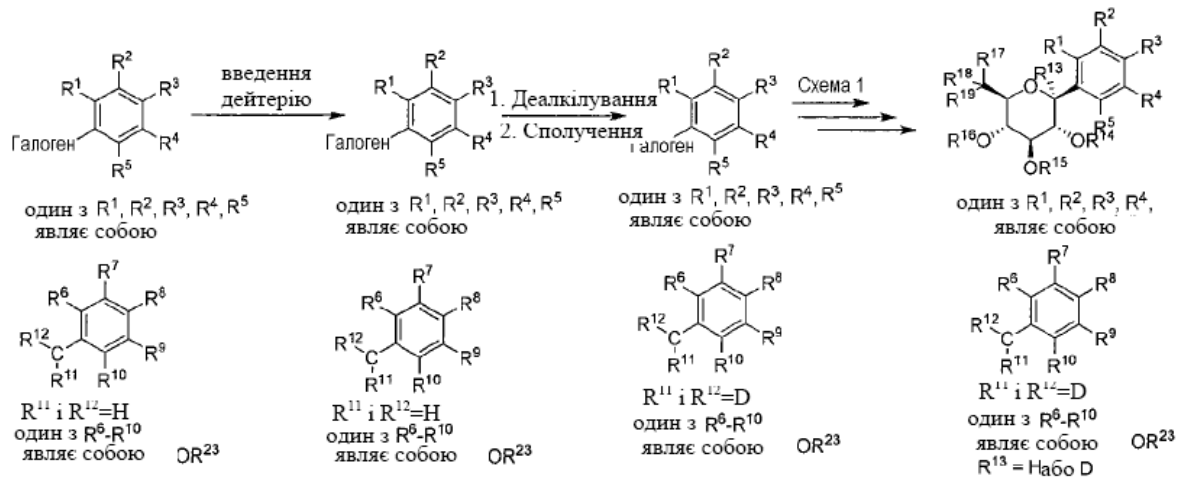
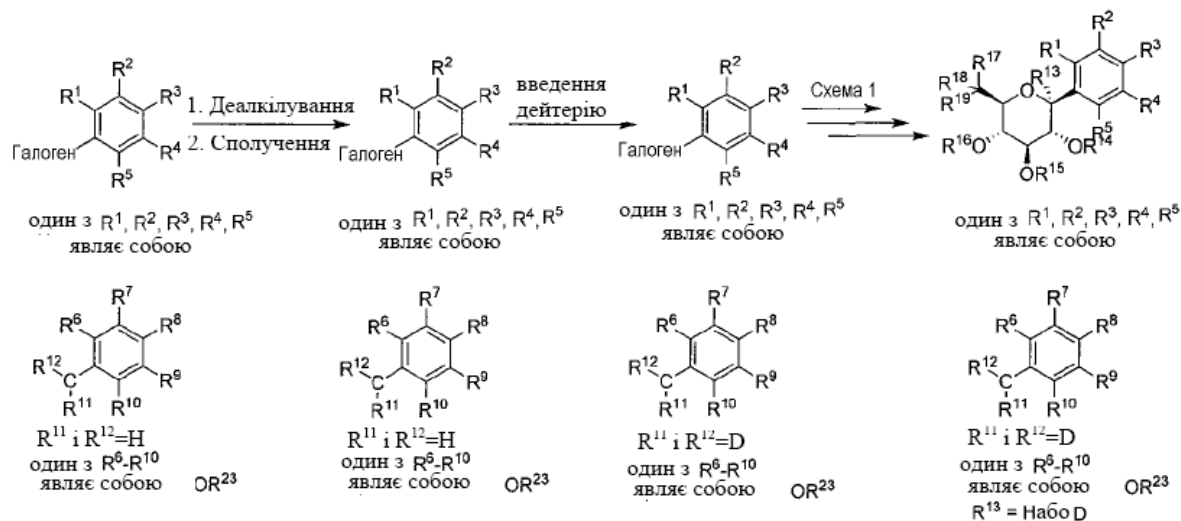


Схема 6 забезпечує ще один загальний спосіб синтезу сполук формули (I), і він проілюстрований у Прикладі 34.

Схема 6



5

Загальні способи синтезу сполук формули II

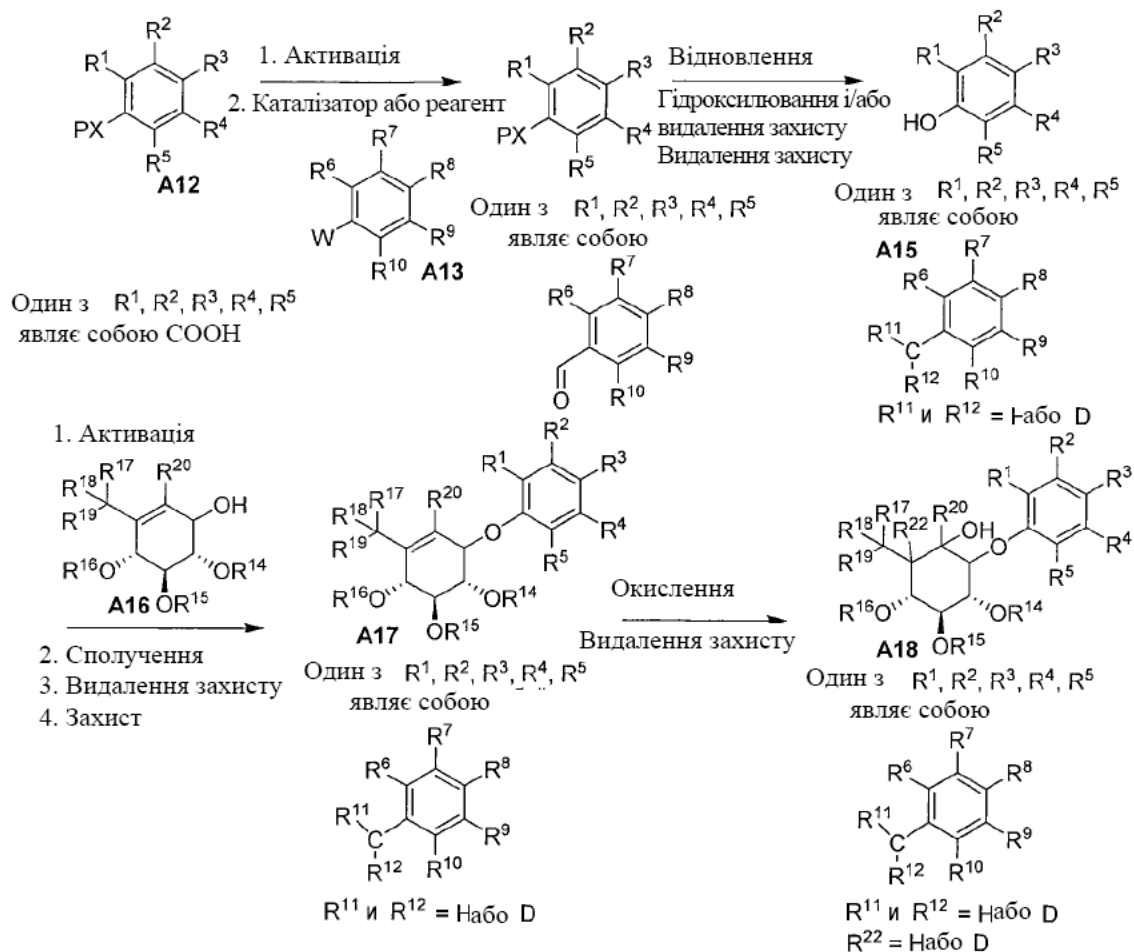
Сполуки формули II можна одержати з використанням способів, у загальному вигляді представлених на Схемах 7 і 8. На Схемах 7 і 8, дейтерій включений у сполуки за даним винаходом шляхом заміщення: протонних кислот дейтерованими кислотами, недейтерованих відновників дейтерованими відновниками, водню ( $H_2$ ) дейтерієм  $D_2$ , гідридних реагентів дейтеридними реагентами або *in situ* гідридних реагентів *in situ* дейтеридними реагентами.

Як показано на Схемі 7, сполуки типу D або O, одержані, як описано на Схемах 1-3, обробляли активуючою речовиною, такою як *n*-BuLi, *s*-BuLi або *t*-BuLi або Mg, при придатній температурі, у розчиннику, такому як ТГФ, з наступним додаванням до проміжної сполуки A5, з одержанням проміжної сполуки A6. Проміжну сполуку A7 одержували шляхом обробки сполуки A6 відновником, таким як  $Et_3SiH$  або  $Et_3SiD$ , у присутності кислоти Льюїса, такої як  $BF_3 \cdot Et_2O$  або TFA. Потім A7 піддавали окислюванню з одержанням проміжної сполуки A8, в якій видаляли захист з одержанням сполуки A10. Цю стадію можна застосовувати для будь-якої захисної групи, присутньої на функціональних групах у молекулі (наприклад, у  $R^1, R^2, R^3$  і подібних). Альтернативно, A7 можна відновити з використанням газоподібного водню (або дейтерію) і каталізатора або інших відновників з одержанням сполук типу A9 після видалення захисту. Сполуки типу A11 також можна одержати шляхом окислювання проміжної сполуки A8 і видалення захисту.



49

### Схема 8



5

## Фармацевтичні композиції і способи застосування

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає ефективну кількість сполуки або суміші сполук формул I або II, або фармацевтично прийнятної солі або проліків такої сполуки, у фармацевтично прийнятному носії.

10 Сполука за даним винаходом може бути включена в різні композиції для терапевтичного введення. Більш конкретно, сполука за даним винаходом може бути сформульована у фармацевтичні композиції, разом або окремо, шляхом формулювання в композицію з придатними фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами і може бути сформульована в препарати у твердій, напівтвердій, рідкій або газоподібній формах, таких як 15 таблетки, капсули, пігулки, порошки, гранули, драже, гелі, суспензії, мазі, розчини, супозиторії, препарати для ін'єкцій, препарати для інгаляцій і аерозолі. Таким чином, введення сполуки за даним винаходом може досягатися різними шляхами, які включають пероральне, букальне, парентеральне, внутрішньовенне, інтрадермальне (наприклад, підшкірне, внутрішньом'язове), трансдермальне і т. д. введення. Крім того, сполуку можна вводити місцевим, а не системним 20 шляхом, наприклад, у вигляді депо-препаратів або препаратів ненегайного вивільнення.

Придатні композиції для використання в даному винаході можна знайти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), що включений у дану заявку за допомогою посилання. Фармацевтичні композиції, описані в даній заявці, можна одержати способом, який відомий фахівцям у даній галузі, тобто звичайними способами змішування, розчинення, гранулювання, одержання форми драже, відмулювання, емульгування, інкапсулювання, поміщення в оболонку або ліофілізації. Описані нижче способи і ексципієнти є просто ілюстративними і ні в якому разі не обмежувальними.

Введення композицій за даним винаходом включає пероральне введення, введення у вигляді супозиторія, місцеве контактування, внутрішньовенне, інтраперитонеальне,



внутрішньом'язове, внутрішньоосередкове, інтраназальне або підшкірне введення, або імплантацію пристрою повільного вивільнення, наприклад міні-осмотичного насоса, суб'єкту. Введення здійснюють будь-яким шляхом, включаючи парентеральний і через слизову оболонку (наприклад, пероральний, назальний, вагінальний, ректальний або трансдермальний).

5 Парентеральне введення включає, наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, інтраартеріолярне, інтрадермальне, підшкірне, інтраперитонеальне, інтравентрикулярне і інтракраніальне введення. Інші способи доставки включають, але не обмежуються цим, використання ліпосомних композицій, внутрішньовенної інфузії, трансдермальних пластирів і т. п.

10 Композиції за даним винаходом можна одержати для доставки у вигляді препарату ненегайного вивільнення, наприклад, у напівпроникних матрицях із твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний засіб. Різні типи речовин для ненегайного вивільнення були встановлені і добре відомі фахівцям у даній галузі. Існуючі на даний час препарати ненегайного вивільнення включають таблетки з плівковим покриттям, системи з множини частинок або гранул, матричні технології з використанням гідрофільних або ліпофільних речовин і таблетки з основою з воску з пороутворювальними ексципієнтами (див., наприклад, Huang et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); і Schmidt, et al. Int. J. Pharm. 216:9 (2001)). Системи доставки ненегайного вивільнення, залежно від їх конструкції, можуть вивільняти сполуки протягом декількох годин або днів, наприклад протягом 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 годин або більше. Як правило, композиції ненегайного вивільнення можна одержати з використанням природних або синтетичних полімерів, наприклад полімерних вінілпіролідонів, таких як полівінілпіролідон (PVP); карбоксивінільних гідрофільних полімерів; гідрофобних і/або гідрофільних гідроколоїдів, таких як метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза; і карбоксиполіметилену.

Композиції ненегайного вивільнення також можна одержати з використанням природних інгредієнтів, таких як мінерали, що включають діоксид титану, діоксид кремнію, оксид цинку і глину (див., Патент США № 6638521, включений у дану заявку за допомогою посилання). Приклади композицій ненегайного вивільнення, які можна використовувати для доставки сполуки за даним винаходом, включають композиції, описані в патентах США №№ 6635680; 6624200; 6613361; 6613358; 6596308; 6589563; 6562375; 6548084; 6541020; 6537579; 6528080 і 6524621, кожний з яких включений у дану заявку за допомогою посилання. Композиції ненегайного вивільнення, що представляють особливий інтерес, включають композиції, описані в патентах США №№ 6607751; 6599529; 6569463; 6565883; 6482440; 6403597; 6319919; 6150354; 6080736; 5672356; 5472704; 5445829; 5312817 і 5296483, кожний з яких включений у дану заявку за допомогою посилання. Фахівці в даній галузі зможуть легко визначити інші композиції уповільненого вивільнення, які можна використовувати.

Для перорального введення, сполуку за даним винаходом можна легко сформулювати в композицію шляхом об'єднання з фармацевтично прийнятними носіями, які добре відомі з рівня техніки. Такі носії забезпечують можливість формулювання сполук у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, емульсій, ліпофільних і гідрофільних суспензій, рідин, гелів, сиропів, суспензій, суспензій і т. п. для перорального прийому пацієнтом, якого необхідно лікувати. Фармацевтичні препарати для перорального застосування можна одержати шляхом змішування сполук із твердим ексципієнтом, необов'язкового здрібнювання одержаної суміші і переробки суміші в гранули, після додавання придатних допоміжних речовин, якщо це бажано, з одержанням таблеток або серцевини драже. Придатними ексципієнтами, зокрема, є наповнювачі, такі як цукри, що включають лактозу, сахарозу, маніт або сорбіт; целюлозні препарати, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, камедь трагаканту, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози і/або полівінілпіролідон (PVP). Якщо це бажано, можна додати розпушувачі, такі як зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Фармацевтичні препарати, які можна використовувати перорально, включають заповнені капсули з желатину, а також м'які герметично закриті капсули, виконані з желатину і пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. Заповнені капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язуючими, такими як крохмаль, і/або мастильними речовинами, такими як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи. Крім того,

можна додати стабілізатори. Усі композиції для перорального введення повинні бути представлені у вигляді доз, що придатні для такого введення.

Серцевини драже забезпечують придатними покриттями. Для цієї мети можна використовувати концентровані цукрові розчини, що необов'язково можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, карбополовий гель, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, полірувальні розчини і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або пігменти можна додати до покриття для таблеток або драже з метою ідентифікації або для характеристики різних комбінацій доз активних сполук.

Сполуки можуть бути сформульовані для парентерального введення шляхом ін'єкції, наприклад болюсної ін'єкції або безупинної інфузії. Для ін'єкції, сполука може бути сформульована в препараті шляхом розчинення, суспендування або емульгування її у водному або неводному розчиннику, такому як рослинна або інші подібні олії, синтетичні гліцериди аліфатичних кислот, складні ефіри вищих аліфатичних кислот або пропіленгліколь; і, якщо це бажано, із традиційними добавками, такими як солюбілізуючі речовини, ізотонічні речовини, речовини для суспендування, емульгатори, стабілізатори і консерванти. Переважно, сполука за даним винаходом може бути сформульована у водних розчинах, переважно у фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Хенка, розчин Рінгера або фізіологічний буферний сольовий розчин. Композиції для ін'єкцій можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, наприклад, у ампулах або у багатодозових контейнерах, з додаванням консерванту. Композиції можуть приймати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях, і можуть містити агенти формулювання, такі як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі речовини.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі. Крім того, суспензії активних сполук можна одержати у вигляді придатних масляних суспензій для ін'єкцій. Придатні ліпофільні розчинники або носії включають жирні олії, такі як кунжутна олія, або синтетичні складні ефіри жирних кислот, такі як етилолеат, або тригліцериди або ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, що підвищують в'язкість суспензії, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, сорбіт або декстран. Необов'язково, суспензія також може містити придатні стабілізатори або речовини, що підвищують розчинність сполук, дозволяючи одержати висококонцентровані розчини. Альтернативно, активний інгредієнт може бути в порошкоподібній формі для реструктурування придатним носієм, наприклад стерильною апірогенною водою, перед застосуванням.

Системне введення також можна здійснювати через слизову оболонку або трансдермальним шляхом. Для введення через слизову оболонку або трансдермального введення, у композиції використовують пенетрантні речовини, що придатні для визначеного бар'єра, проникнення через який необхідне. Для місцевого введення, засоби формулюють у вигляді мазей, кремів, бальзамів, порошків і гелів. В одному варіанті втілення, агент трансдермальної доставки може являти собою DMSO. Трансдермальні системи доставки можуть включати, наприклад, пластири. Для введення через слизову оболонку, у композиції використовують пенетрантні речовини, що придатні для визначеного бар'єра, проникнення через який необхідне. Такі пенетрантні речовини, як правило, відомі з рівня техніки. Приклади композицій для трансдермальної доставки, що можуть знайти застосування в даному винаході, включають композиції, описані в патентах США №№ 6589549; 6544548; 6517864; 6512010; 6465006; 6379696; 6312717 і 6310177, кожний з яких включений у дану заявку за допомогою посилання.

Для букального введення композиції можуть бути у формі таблеток або коржів, сформульованих традиційним способом.

Крім композицій, описаних вище, сполука за даним винаходом також може бути сформульована у вигляді депо-препарату. Такі довгодіючі композиції можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Так, наприклад, сполуки можуть бути сформульовані з придатними полімерними або гідрофобними речовинами (наприклад, у вигляді емульсії в прийнятній олії) або іонообмінними смолами або у вигляді помірно розчинних похідних, наприклад у вигляді помірно розчинної солі.

Фармацевтичні композиції також можуть включати придатні носії або ексципієнти у твердій фазі або у фазі гелю. Приклади таких носіїв або ексципієнтів включають, але не обмежуються цим, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколи.

Фармацевтичні композиції, придатні для використання в даному винаході, включають композиції, де активні інгредієнти містяться в терапевтично ефективній кількості. Даний винахід

також передбачає фармацевтичні композиції, які містять сполуки формули I або II у суміші з ефективною кількістю інших терапевтичних засобів, використовуваних як партнери для такої комбінації, зокрема, таких, котрі використовують для лікування захворювань і станів, на які може впливати інгібування SGLT, таких як протидіабетичні засоби, знижуючі рівень ліпідів/ліпідмодулюючі засоби, засоби для лікування діабетичних ускладнень, засоби проти ожиріння, антигіпертензивні засоби, антигіперурикемічні засоби і засоби для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу або пов'язаних з ними розладів. Ефективна кількість сполуки і/або партнера для комбінації з нею, звичайно, буде залежати від суб'єкта, що приймає лікування, тяжкості ураження і способу введення. Визначення ефективної кількості знаходиться в компетенції фахівців у даній галузі, особливо у світлі докладного розкриття, представленого в даній заявці. Як правило, ефективну кількість сполуки визначають шляхом введення спочатку низької дози або невеликої кількості з наступним інкрементним збільшенням дози, що вводиться, або дозованої кількості аж до моменту, коли можна спостерігати бажаний терапевтичний ефект у суб'єкта, якого лікують, з мінімальними або взагалі відсутніми токсичними побічними ефектами. Застосовні способи для визначення придатної дози і схеми дозування для введення сполук за даним винаходом описані, наприклад, у Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006) і в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), які включені в дану заявку за допомогою посилання.

Даний винахід додатково забезпечує способи застосування сполук формул I і II для профілактики і лікування захворювання. В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування цукрового діабету типу 1 і типу 2, гіперглікемії, діабетичних ускладнень (таких як ретинопатія, нефропатія, невропатія, виразки, мікро- і макроангіопатії, подагра і діабетичне захворювання стоп), резистентності до інсуліну, метаболічного синдрому (Синдром X), гіперінсулінемії, гіпертензії, гіперурикемії, ожиріння, набряку, дисліпідемії, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу і пов'язаних з ними захворювань, який включає введення ефективною кількістю сполуки або суміші сполук формул I і II, або фармацевтично прийнятної солі або проліків такої сполуки суб'єкту, що потребує цього. В іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб застосування сполуки або суміші сполук формул I і II, або фармацевтично прийнятної солі або проліків такої сполуки для одержання лікарського засобу для лікування цукрового діабету типу 1 і типу 2, гіперглікемії, діабетичних ускладнень, резистентності до інсуліну, метаболічного синдрому, гіперінсулінемії, гіпертензії, гіперурикемії, ожиріння, набряку, дисліпідемії, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу і пов'язаних з ними захворювань.

Даний винахід також передбачає використання сполук формул I і II або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків у сполученні з іншими терапевтичними засобами, зокрема з тими, котрі використовують для лікування зазначених вище захворювань і станів, такими як протидіабетичні засоби, що знижують рівень ліпідів/ліпід-модулюючі засоби, засоби для лікування діабетичних ускладнень, засоби проти ожиріння, антигіпертензивні засоби, антигіперурикемічні засоби і засоби для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу або пов'язаних з ними розладів. Фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що інші терапевтичні засоби, обговорювані нижче, можуть мати різні терапевтичні застосування, і перелік засобів в одній конкретній категорії не слід розглядати як яке-небудь обмеження їх користі в комбінованій терапії зі сполуками за даним винаходом.

Приклади протидіабетичних засобів, придатних для використання в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають інсулін і інсуліноміметики, засоби на основі сульфонілсечовини (такі як ацетогексамід, карбутамід, хлорпропамід, глібенкламід, гліборнурид, гліклазид, глімепірид, гліпізид, гліквідон, глізоксепід, глібурид, гліклопірамід, толазамід, толцикламід, толбутамід і подібні), засоби для посилення секреції інсуліну (такі як JTT-608, глібузол і подібні), бігуаніди (такі як метформін, буформін, фенформін і подібні), комбінації сульфонілсечовини/бігуаніду (такі як глібурид/метформін і подібні), меглітиніди (такі як репаглінід, натеглінід, мітиглінід і подібні), тiazолідиндіони (такі як розиглітазон, піоглітазон, ізаглітазон, нетоглітазон, ривоглітазон, балаглітазон, дарглітазон, CLX-0921 і подібні), комбінації тiazолідиндіону/бігуаніду (такі як піоглітазон/метформін і подібні), оксадіазолідиндіони (такі як YM440 і подібні), агоністи рецептора, що активує проліферацію пероксисоми (PPAR)-гамма (такі як фарглітазар, метаглітазен, MBX-2044, GI262570, GW1929, GW7845 і подібні), подвійні агоністи PPAR-альфа/гамма (такі як мураглітазар, навеглітазар, тезаглітазар, пеліглітазар, JTT-501, GW-409544, GW-501516 і подібні), панагоністи PPAR-альфа/гамма/дельта (такі як PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 і подібні), агоністи ретиноїдного X рецептора (такі як ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, бексаротен і подібні), інгібітори

альфа-глюкозидази (такі як акарбоза, меглітол і подібні), стимулятори тирозинкінази рецептора інсуліну (такі як TER-17411, L-783281, KRX-613 і подібні), інгібітори трипептидилпептидази II (такі як UCL-1397 і подібні), інгібітори дипептидилпептидази IV (такі як ситагліптин, віддагліптин, денагліптин, саксагліптин, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, сполуки, описані в патентах США №№ 6869947; 6727261; 6710040; 6432969; 6172081; 6011155, і подібні), інгібітори протеїнтирозинфосфатази-1B (такі як KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, °C-86839, PNU-177496, сполуки, описані в Vats, R.K. et al. Current Science, Vol. 88, № 2, 25 January 2005, pp. 241-249, і подібні), інгібітори глікогенфосфорилази (такі як NN-4201, CP-368296 і подібні), інгібітори глюкозо-6-фосфатази, інгібітори фруктоза-1,6-бісфосфатази (такі як CS-917, MB05032 і подібні), інгібітори піруватдегідрогенази (такі як AZD-7545 і подібні), імідазолінові похідні (такі як BL11282 і подібні), інгібітори печінкового глюконеогенезу (такі як FR-225659 і подібні), інгібітори глікоген-синтаза-кінази-3, D-хіроїнозит (такі як сполуки, описані в Vats R.K. et al. Current Science, Vol. 88, № 2, 25 January 2005, pp. 241-249, і подібні), інкретинові міметики (такі як ексенатид і подібні), антагоністи глюкагонового рецептора (такі як BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 і подібні), аналоги глюкагоноподобного пептиду-1 (GLP-1) (такі як ліраглутид, CJC-1131, AVE-0100 і подібні), агоністи рецептора GLP-1 (такі як AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 і подібні), амілін, аналоги й агоністи аміліну (такі як прамлінтид і подібні), інгібітори білка (αP2), що зв'язується з жирними кислотами (такі як сполуки, описані в патентах США №№ 6984645; 6919323; 6670380; 6649622; 6548529, і подібні), агоністи бета-3 адренергічного рецептора (такі як солабегрон, CL-316243, 1-771047, FR-149175 і подібні) і інші засоби, що підвищують чутливість до інсуліну (такі як регліксан, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 і подібні).

Приклади засобів для лікування діабетичних ускладнень, придатних для використання в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають інгібітори альдозоредуктази (такі як епалрестат, імірестат, толрестат, міналрестат, поналрестат, зополрестат, фідарестат, аскорбілгамоленат, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, рисарестат, зенарестат, метосорбініл, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, ліндолрестат, сорбініл і подібні), інгібітори утворення розвинених кінцевих продуктів глікування (AGE) (такі як піридоксамін, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, пімагедин і подібні), засоби, що руйнують AGE (такі як ALT-711 і подібні), сулодексид, 5-гідрокси-1-метилгідантоїн, інгібітори інсуліноподібного ростового фактора-1, тромбоцитарного ростового фактора, аналогів тромбоцитарного ростового фактора, епідермального ростового фактора, ростового фактора нервів, уридину, протеїнкінази C (такі як рубоксистаурин, мідостаурин і подібні), антагоністи натрієвих каналів (такі як мексилетин, окскарбазепін і подібні), інгібітори ядерного фактора-каппа (NF-каппа) (такі як декспіпотам і подібні), інгібітори пероксидази ліпідів (такі як тирилазаду мезилат і подібні), інгібітори N-ацетильованої альфа-зв'язаної кислотної дипептидази (такі як GPI-5232, GPI-5693 і подібні) і похідні карнітину (такі як карнітин, левацекамін, левокарнітин, ST-261 і подібні).

Приклади антигіперурикемічних засобів, придатних для використання в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають інгібітори синтезу сечової кислоти (такі як алопуринол, оксипуринол і подібні), засоби, що сприяють виведенню з організму сечової кислоти (такі як пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон і подібні) і уринопідлугувачі (такі як гідрокарбонат натрію, цитрат калію, цитрат натрію і подібні).

Приклади знижуючих рівень ліпідів/ліпідмодулюючих засобів, придатних для використання в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають інгібітори гідроксиметилглутарил-кофермент А-редуктази (такі як ацитемат, аторвастатин, бервастатин, карвастатин, церивастатин, колестолон, крилвастатин, далвастатин, флувастатин, гленвастатин, ловастатин, мевастатин, нісвастатин, пітавастатин, правастатин, ритонавір, розувастатин, саквінавір, симвастатин, візастатин, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, сполуки, описані в патентах США №№ 5753675; 5691322; 5506219; 4686237; 4647576; 4613610; 4499289, і подібні), похідні фіброевої кислоти (такі як гемфіброзил, фенофібрат, безафібрат, беклобрат, бініфібрат, ципрофібрат, клинофібрат, клофібрат, етофібрат, нікофібрат, прифібрат, роніфібрат, семфібрат, теофібрат, AHL-157 і подібні), PPAR-альфа агоністи (такі як GlaxoSmithKline 590735 і подібні), PPAR-дельта агоністи (такі як GlaxoSmithKline 501516 і подібні), інгібітори ацил-кофермент А:холестеринацилтрансферази (такі як авасиміб, ефлуциміб, елдациміб, лецимібід, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-

17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 і подібні), пробукол, агоністи рецептора тиреоїдного гормону (такі як ліотиронін, левотироксин, KB-2611, GC-1 і подібні), інгібітори абсорбції холестерину (такі як езетиміб, SCH48461 і подібні), інгібітори ліпопротеїнів зв'язаної фосфоліпази A2 (такі як рилапладиб, дарапладиб і подібні), інгібітори мікросомального білка перенесення тригліцеридів (такі як CP-346086, BMS-201038, сполуки, описані в патентах США №№ 5595872; 5739135; 5712279; 5760246; 5827875; 5885983; 5962440; 6197798; 6617325; 6821967; 6878707, і подібні), активатори рецептора ліпопротеїнів низкою густини (такі як LY295427, MD-700 і подібні), інгібітори ліпоксигенази (такі як сполуки, описані в WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144, і подібні), інгібітори карнітинпальмітоїлтрансферази (такі як етомоксир і подібні), інгібітори скваленсинтази (такі як YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, сполуки, описані в патентах США №№ 5712396; 4924024; 4871721, і подібні), похідні нікотинової кислоти (такі як аципімокс, нікотинова кислота, нікотинамід, нікомол, ніцеритрол, нікорандил і подібні), засоби, посилюючи секрецію жовчних кислот (такі як коlestипол, холестирамін, коlestилан, коlestевелам, GT-102-279 і подібні), інгібітори коtранспортера натрію/жовчної кислоти (такі як 264W94, S-8921, SD-5613 і подібні) і інгібітори білка перенесення холестеринового ефіру (такі як торцетрапіб, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 і подібні).

Приклади засобів проти ожиріння, придатних для використання в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають інгібітори повторного поглинання серотоніну-норепінефрину (такі як сибутрамін, мілнаципран, міртазапін, венлафаксин, дулоксетин, десвенлафаксин і подібні), інгібітори повторного поглинання норепінефрину-допаміну такі як радафаксин, бупропіон, амінептин і подібні), селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (такі як циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін і подібні), селективні інгібітори повторного поглинання норепінефрину (такі як ребоксетин, атомоксетин і подібні), стимулятори вивільнення норепінефрину (такі як роліпрам, YM-992 і подібні), засоби для пригнічення апетиту (такі як амфетамін, метамфетамін, декстроамфетамін, фентермін, бензфетамін, фендиметразин, фенметразин, діетилпропіон, мазіндол, фенфлурамін, дексфенфлурамін, фенілпропаноламін і подібні), агоністи допаміну (такі як ER-230, допрексин, бромкриптин мезилат і подібні), антагоністи H<sub>3</sub>-гістаміну (такі як імпентамін, тіоперамід, ципроксифан, клобенпропіт, GT-2331, GT-2394, A-331440 і подібні), агоністи 5-HT<sub>2c</sub> рецептора (такі як 1-(м-хлорфеніл)піперазин (m-CPP), міртазапін, APD-356 (лоркасерин), SCA-136 (вабікасерин), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 і подібні (див., наприклад, Nilsson B.M. J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034)), агоністи бета-3 адренергічного рецептора (такі як L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 і подібні), агоністи холецистокініну (такі як SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 і подібні), комбінації антидепресанту/інгібітору ацетилхолінестерази (такі як венлафаксин/ривастигмін, сертралін/галантамін і подібні), інгібітори ліпази (такі як орлістат, ATL-962 і подібні), антиепілептичні засоби (такі як топірамат, зонісамід і подібні), агоністи лептину, аналогів лептину і рецептора лептину (такі як LY-355101 і подібні), антагоністи і модулятори нейропептидного Y (NPY) рецептора (такі як SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 і подібні), ціліарний нейротрофічний фактор (такий як Аксокін і подібні), агоністи рецептор-бета тиреоїдного гормону (такі як KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 і подібні), антагоністи канабіноїдного CB1 рецептора (такі як римонабант, SR147778, SLV 319 і подібні (див., наприклад, Antel J. et al. J. Med. Chem. 2006, 49:4008-4016)), антагоністи рецептора меланінконцентруючого гормону (включаючи GlaxoSmithKline 803430X, GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 і подібні (див., наприклад, Handlon A.L. and Zhou H. J. Med. Chem. 2006, 49:4017-4022)), агоністи рецептора меланокортину-4 (включаючи PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 і подібні (див., наприклад, Nargund R.P. et al. J. Med. Chem. 2006, 49:4035-4043)), селективні антагоністи мускаринового рецептора M<sub>1</sub> (такі як телензепін, пірензепін і подібні), антагоністи опіоїдного рецептора (такі як налтрексон, метилналтрексон, налмефен, налоксон, алвімопан, норбіналторфімін, налорфін і подібні), антагоністи орексинового рецептора (такі як алморексант і подібні) і їх сполучення.

Приклади антигіпертензивних засобів і засобів для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу або пов'язаних з ними захворювань, придатних для використання

в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають бімокломол, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (такі як каптоприл, еналаприл, фосиноприл, лізиноприл, периндоприл, хінаприл, раміприл і подібні), інгібітори нейтральної ендопептидази (такі як тіорфан, омапатрилат, MDL-100240, фасидотрил, сампатрилат, GW-660511, міксанприл, SA-7060, E-4030, SLV-306, екадотрил і подібні), антагоністи рецептора ангіотензину II (такі як кандесартан, цилексетил, епросартан, ірбесартан, лосартан, олмесартану медоксоміл, телмісартан, валсартан, тасосартан, енолтасосартан і подібні), інгібітори ендотелінперетворювального ферменту (такі як CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 і подібні), антагоністи ендотелінового рецептора (такі як траклеєр, ситаксентан, амбрисентан, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, дарусентан, TBC-3711, босентан, тезосентан, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, енласентан, BMS-207940 і подібні), діуретики (такі як гідрохлортіазид, бендрофлуметіазид, трихлорметіазид, індапамід, метолазон, фуросемід, буметанід, торсемід, хлорталідон, метолазон, циклопентіазид, гідрофлуметіазид, трипамід, мефрузид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутизид, метиклотіазид, азосемід, етакринова кислота, торасемід, піретанід, метикран, калію канреноат, спіронолактон, триамтерен, амінофілін, циклетанід, LLU-альфа, PNU-80873A, ізосорбід, D-маніт, D-сорбіт, фруктоза, гліцерин, ацетазоламід, метазоламід, FR-179544, OPC-31260, ліксиваптан, коніваптан і подібні), антагоністи кальцієвих каналів (такі як амлодипін, бепридил, дилтіазем, фелодипін, ісрадипін, нікардипен, німодипін, верапаміл, S-верапаміл, аранідипін, ефонідипін, барнідипін, бенідипін, манідипін, цилнідипін, нізолдипін, нітрендипін, ніфедипін, нілвадипін, фелодипін, пранідипін, лерканідипін, ісрадипін, елгодипін, азелнідипін, лацидипін, ватанідипін, лемілдіпін, дилтіазем, клентіазем, фасудил, бепридил, галопаміл і подібні), судинорозширювальні антигіпертензивні засоби (такі як індапамід, тодралазин, гідралазин, кадралазин, будралазин і подібні), бета-блокатори (такі як ацебутолол, бісопролол, есмолол, пропанолол, атенолол, лабеталол, карведилол, метопролол і подібні), симпатетичні блокувальні засоби (такі як амосулалол, теразозин, буназозин, празозин, доксазозин, пропранолол, атенолол, метопролол, карведилол, ніпрадилол, целіпролол, небіволол, бетаксоллол, піндолол, тетратолол, бевантолол, тимолол, картеолол, бісопролол, бопіндолол, ніпрадилол, пенбутолол, ацебутолол, тилісоллол, надолол, урапідил, індорамін і подібні), агоністи альфа-2-адренорецептора (такі як клонідин, метилдопа, CHF-1035, гуанабензацетат, гуанфацин, моксонідин, лофексидин, таліпексол і подібні), центральнодіючі антигіпертензивні засоби (такі як ресерпін і подібні), інгібітори агрегації тромбоцитів (такі як варфарин, дикумарол, фенпрокумон, аценокумарол, анісіндіон, феніндіон, ксимелагатран і подібні) і антитромбоцитарні засоби (такі як аспірин, клопідогрел, триклопідин, дипіридамол, цилостазол, етил-ейкозапентат, сарпогрелат, дилазеп, трапідил, берапрост і подібні).

Крім того, в іншому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає ефективні кількості сполуки або суміші сполук формул I і II, або фармацевтично прийнятної солі або проліків такої сполуки і щонайменше один член, вибраний із групи терапевтичних засобів, перерахованих вище, як партнер для сполучення, у фармацевтично прийнятному носії.

Лікування за даним винаходом можна вводити профілактично для запобігання або уповільнення початку розвитку або прогресування захворювання або стану (такого як гіперглікемія) або терапевтично для досягнення бажаного ефекту (такого як бажані рівні глюкози в сироватці) протягом тривалого періоду часу.

Сполуки за даним винаходом можна вводити суб'єкту, наприклад людині, що є пацієнтом, домашній тварині, такій як кішка або собака, або домашній худобі, такій як корови, свині або вівці, окремо або разом з партнером для сполучення, у формі їх фармацевтично прийнятних солей або проліків або у формі фармацевтичної композиції, де сполуки і/або партнери для сполучення змішують із придатними носіями або ексципієнтами(ами) у терапевтично ефективній кількості. Потім сполука або суміш сполук формул I і II, або фармацевтично прийнятну сіль або проліки такої сполуки і додатковий активний засіб для об'єднання з нею можуть бути присутніми у єдиній композиції, наприклад капсулі або таблетці, або в двох окремих композиціях, що можуть бути однаковими або відмінними одна від одної, наприклад, у формі набору, що містить визначену кількість доз кожного засобу.

Придатні дози сполуки варіюють відповідно до вибраного шляху введення і форми, у яку сформульована композиція, серед інших факторів, таких як відповідна реакція пацієнта. Дозу можна збільшувати або зменшувати з часом, як це необхідно для конкретного пацієнта. Пацієнту спочатку можна давати низьку дозу, яку потім збільшують до ефективної дози, переносимої пацієнтом. Типово, корисна доза для дорослих може складати від 1 до 2000 мг,

переважно від 1 до 200 мг, при введенні пероральним шляхом, і від 0,1 до 100 мг, переважно від 1 до 30 мг, при введенні внутрішньовенним шляхом, у кожному випадку введення здійснюють від 1 до 4 разів на день. Коли сполуку за даним винаходом вводять у сполученні з іншим терапевтичним засобом, корисна доза партнера для сполучення може складати від 20 % до 100 % від звичайно рекомендованої дози.

Кількість і інтервал дозування можна регулювати в кожному окремому випадку для одержання рівнів активних сполук у плазмі, які є достатніми для підтримання терапевтичного ефекту. Переважно, терапевтично ефективні рівні в сироватці досягаються шляхом введення разових добових доз, але ефективні схеми введення декількох доз на добу включені в даний винахід. У випадках місцевого введення або селективного поглинання, ефективна локальна концентрація лікарського засобу може не співвідноситися з концентрацією в плазмі. Фахівець у даній галузі зможе оптимізувати терапевтично ефективні дози для місцевого застосування без зайвого експериментування.

#### ПРИКЛАДИ

Представлені далі приклади пропонуються для ілюстративних цілей і не призначені для обмеження даного винаходу яким-небудь чином. Фахівці в даній галузі легко зможуть визначити різні некритичні параметри, які можна змінити або модифікувати з одержанням, по суті, таких же результатів.

Назви сполук, які представлені в прикладах нижче, одержані зі структур, представлених з використанням алгоритму CambridgeSoft Struct=Name, реалізованого в ChemDraw Ultra version 10.0, із загальним застосуванням системи номенклатури Boughton для модифікованих дейтерієм сполук (Boughton W.A. Science 79:159-60, 1934). Якщо не зазначене інше, структури сполук, синтезованих у Прикладах нижче, були підтверджені з використанням наступних процедур.

(1) Аналіз методом газової хроматографії - мас-спектрометрії з іонізацією електроспреем (MS ESI) здійснювали з використанням Agilent 5973N мас-спектрометра, оснащеного газовим хроматографом Agilent 6890 з колонкою HP-5 MS (0,25 мкм покриття; 30 м × 0,25 мм). Джерело іонізації підтримували при 230 °C і спектри сканували від 25 до 500 аму (атомних одиниць маси) при 3,09 сек. на скан.

(2) Аналіз методом вискоефективної рідинної хроматографії - мас-спектрометрії (PX-MC) здійснювали з використанням пристрою Finnigan Surveyor HPLC, оснащеного чотирикамерним насосом, детектором змінної довжини хвилі, установленим на 254 нм, колонкою XB-C18 (4,6×50 мм, 5 мкм) і мас-спектрометром з іонною пасткою Finnigan LCQ з іонізацією електроспреем. Спектри сканували від 80 до 2000 аму, використовуючи змінний іонний час відповідно до кількості іонів у джерелі. Використовували елюенти В: ацетонітрил і D: вода. Використовували градієнтне елюювання від 10 % В до 90 % протягом 8 хв. при швидкості потоку 1,0 мл/хв. із кінцевим утриманням при 90 % В протягом 7 хв. Загальний час експерименту 15 хв. Для ідентифікації сполук використовували наступні PX-MC-методи:

a. Метод 1: Модуль для поділів Waters 2695 Separations Module, оснащений фотодіодним детектором Waters 2996 і детектором Waters Micromass ZQ; колонкою Waters XTerra C18 3,5 мкм, 20×2,1 мм, 1,0 мл/хв., детекція при 190-400 нм; 1,7 хв. градієнт 10-50 % А, з наступним 1,8 хв. градієнтом 50-95 % А, утримання 1 хв. при 95 % А; розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі; розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти в Milli-Q воді. Розподіл часу градієнта:

Час (хв.)	А (%)	В (%)	Крива
0	10	90	1
1,70	50	50	6
3,50	95,0	5	6
4,50	95,0	5	6

b. Метод 2: Модуль для поділів Waters 2695 Separations Module, оснащений фотодіодним детектором Waters 2996 і детектором Waters Micromass ZQ; колонкою Waters XTerra C18 5 мкм, 50×2,1 мм; 1,0 мл/хв., детекція при 190-400 нм; 6 хв. градієнт 10-95 % А, утримання 8 хв. при 95 % А; розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді. Розподіл часу градієнта:

Час (хв.)	А (%)	В (%)	Крива
0	1	90	1
6	95	5	6
8	95	5	6

- с. Метод 3: Модуль для поділів Waters 2695, оснащений фотодіодним детектором Waters 2996 і детектором Waters Micromass ZQ; колонкою Sepax GP C18 5 мкм, 250×4,6 мм в.д. колонки, 1,0 мл/хв., детекція PDA, 190-400 нм, розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі; розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді. Розподіл часу градієнта:

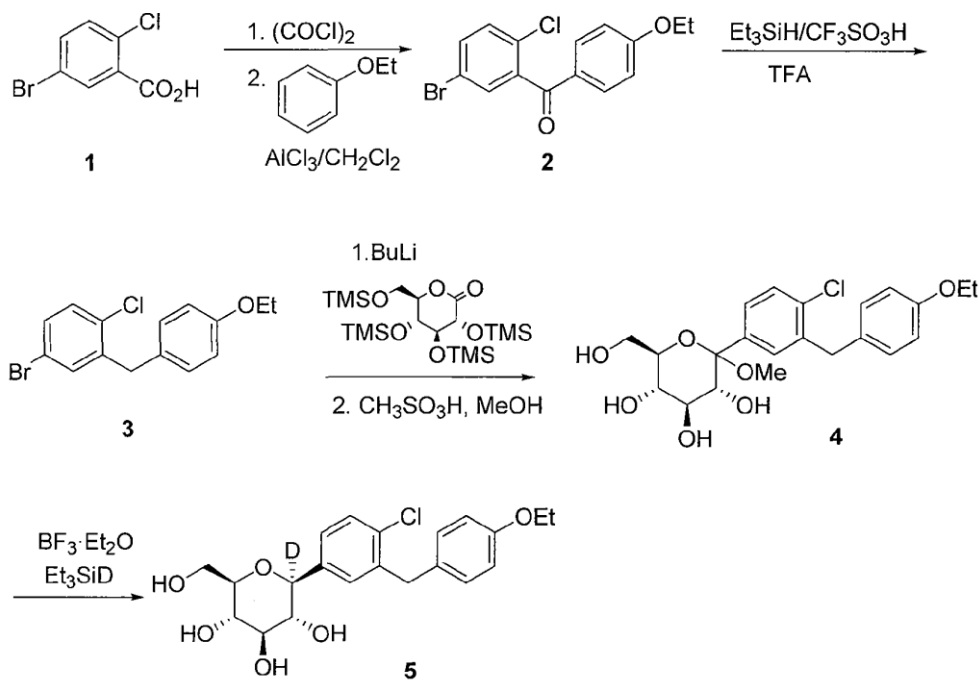
Час (хв.)	А (%)	В (%)	Крива
0	25	75	1
25	95	5	6
30	95	5	6

- Рутинну одновимірну ЯМР-спектроскопію здійснювали на 400 Мгц або 300 Мгц спектрометрах Varian Mercury-Plus. Зразки розчиняли в дейтерованих розчинниках, одержаних від компанії Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., і переносили в 5-мм в.д. ЯМР-трубки. Спектри одержували при 293 К. Хімічні зсуви представлені в мільйонних частках (м.ч.) і співвіднесені з відповідними сигналами розчинника, такими як 2,49 м.ч. для DMSO-d<sub>6</sub>, 1,93 м.ч. для CD<sub>3</sub>CN, 3,30 м.ч. для CD<sub>3</sub>OD, 5,32 м.ч. для CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і 7,26 м.ч. для CDCl<sub>3</sub> для <sup>1</sup>H-спектрів.

Приклад 1

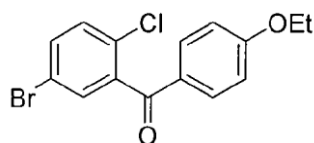
- Цей приклад ілюструє одержання сполуки 5 відповідно до підходу, представленого на Схемі 9. Загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 9



20

Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанону (2)



25

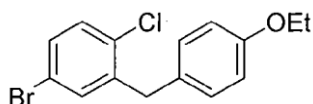
До 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (1500 г, 6,41 моль) і оксалілхлориду (975 г, 7,69 моль) у DCM (2,8 л) додавали DMF (9 мл). Після припинення інтенсивного виділення газу, реакційну суміш перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі. Розчин концентрували у вакуумі з одержанням жовтого залишку. Залишок розчиняли в DCM (1,2 л), потім перемішувану суміш охолоджували до -3 °С, і додавали фенол (799 г, 6,54 моль). Після завершення додавання, додавали хлорид алюмінію(III) (973 г, 6,54 моль) протягом 1 години, підтримуючи при цьому температуру реакції нижче 4 °С. Суміш виливали на 10 кг льоду і перемішували при

30



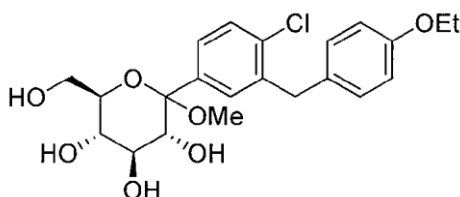
4 °C протягом 1 години. Суспензію розбавляли водою (3 л) і екстрагували за допомогою DCM (10 л × 2). Об'єднані органічні шари промивали 1 н розчином HCl (7,5 л × 2), водою (10 л), 1 н розчином гідроксиду натрію (7,5 л × 2) і насиченим сольовим розчином (10 л × 2) і сушили над сульфатом натрію (1000 г). Після видалення летких речовин, залишки перекристалізовували з абсолютного етанолу (3,5 л) з одержанням сполуки 2 у вигляді білої твердої речовини (1450 г, 67 % вихід, чистота за даними ВЕРХ >99 %).

Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензолу (3)



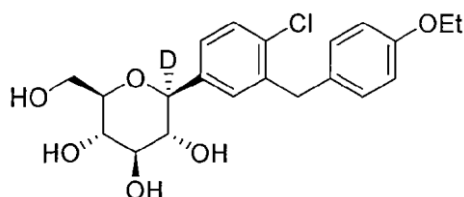
До (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанону (1440 г, 4,26 моль) і триетилсилану (1,37 л, 8,6 моль) у трифтороцтовій кислоті (820 мл) повільно додавали трифторметансульфонову кислоту (1,9 мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 6 годин, додавали додаткову кількість триетилсилану (400 мл, 2,47 моль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником ще протягом 8 годин, суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 л), промивали водою (10 л), водним розчином карбонату натрію (10 л) і насиченим сольовим розчином (10 л) і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт піддавали перегонці для видалення  $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$  у вакуумі. Залишок перекристалізовували з абсолютного етанолу (5 л) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 3 (1310 г, 94 % вихід, чистота за даними ВЕРХ >99 %).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (4)



До 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензолу (10 г, 0,031 моль) у безводному толуолі/ТГФ (78 мл, об./об. = 2:1) додавали по краплях n-BuLi (2,5 М у гексані, 13,5 мл) при -65 °C і перемішували протягом 30 хвилин при -65 °C. Суміш переносили в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)-метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (15,7 г, 0,034 моль) у толуолі (78 мл) при -65 °C. Суміш перемішували при -65 °C протягом 2 годин доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Реакцію гасили за допомогою метансульфонові кислоти (4,18 мл, 0,065 моль) у метанолі (70 мл), і суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію, органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином бікарбонату, потім водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, залишок суспендували в толуолі/гексані (120 мл, 1:5), фільтрували і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 4 у вигляді білої твердої речовини (12,5 г). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (5)

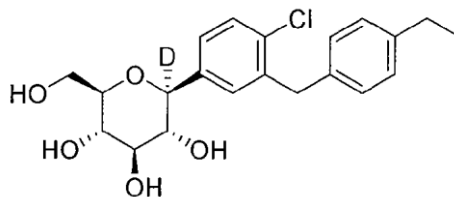


До охолодженого (-15 °C) розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (0,2 г, 0,456 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (2 мл, 1:1) додавали триетилсилан-d (0,107 г, 0,912 ммоль, 97 атомн. % D), потім додавали по краплях BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,09 мл, 0,684 ммоль), і суміш перемішували протягом 4 годин при -10 °C. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням твердої речовини. Тверду речовину очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 5 у вигляді білої твердої речовини (70 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,34-7,25 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,06-3,95 (м, 4H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,69-3,65 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 3H), 3,27 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 410 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 409.

Приклад 2

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (6)



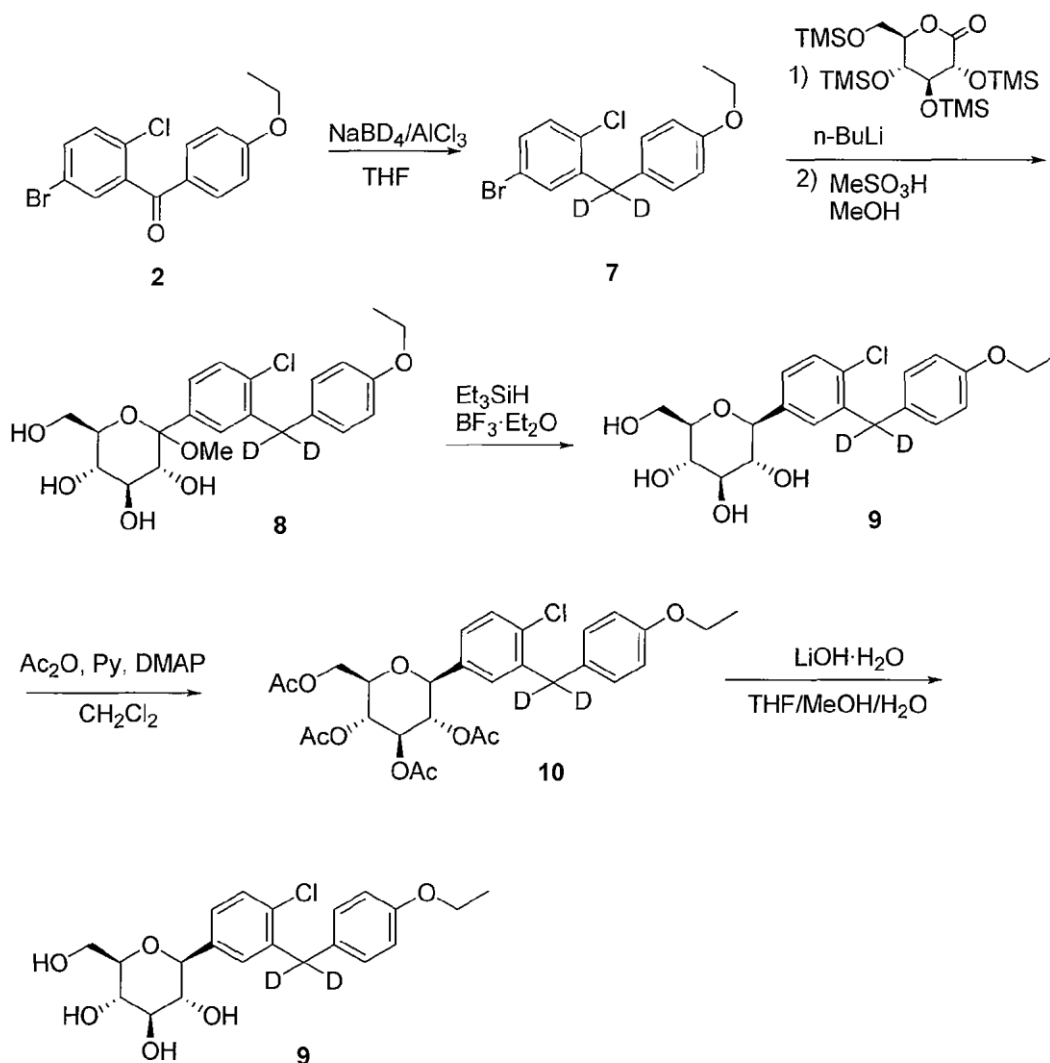
Сполуку 6 одержували з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 1 вище, з використанням етилбензолу замість фенолу як вихідної речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,36-7,25 (м, 3H), 7,08 (с, 4H), 4,11-3,99 (дд, J=20,4 і 12 Гц, 2H), 3,89-3,84 (дд, J=11,7 і 1,8 Гц, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 3H), 3,27 (м, 1H), 2,65-2,55 (кв, J=15 і 7,5 Гц, 2H), 1,21-1,16 (т, J=7,5 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 394 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 393.

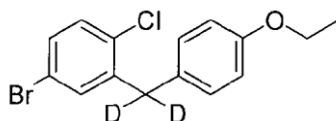
Приклад 3

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 9 відповідно до підходу, представленого на Схемі 10. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 10



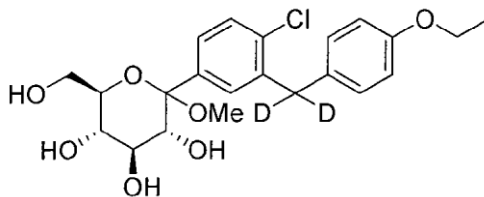
5

Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-етоксифеніл)метил- $\text{d}_2$ )бензолу (7)

10 До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанону (2) (7,0 г, 0,021 моль) у безводному ТГФ (60 мл) при 5 °С додавали бородейтерид натрію (0,95 г, 0,023 моль, 99 атомн. % D) з наступним додаванням трихлориду алюмінію (5,50 г, 0,041 моль) однією порцією при 5 °С. Після перемішування реакційної суміші протягом 15 хвилин, суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували при температурі в межах 0-5 °С, повільно гасили за допомогою води з льодом (10 мл) і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату, потім насиченим сольовим розчином і потім водою, і потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки 7 у вигляді білої твердої речовини (6,7 г).

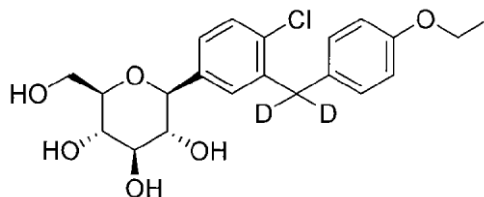
20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,31-7,24 (м, 3H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,88-6,85 (м, 2H), 4,07-4,01 (кв,  $J=14$  і 7,2 Гц, 2H), 1,45-1,42 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил- $\text{d}_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (8)



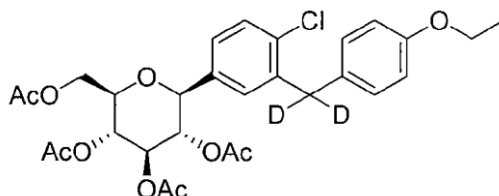
До розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (6,7 г, 0,021 моль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (60 мл, об./об. = 2:1) додавали по краплях n-BuLi (2,5 М у гексані, 9,84 мл), і реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хвилин при -65 °С. Суміш переносили в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (10,51 г, 0,023 моль) у 60 мл толуолу при -65 °С. Суміш перемішували при -65 °С протягом 2 годин доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (3,19 мл, 0,049 моль) у метанолі (50 мл), і суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату, і органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином бікарбонату, потім водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, залишок суспендували в 100 мл суміші 1:5 толуол/гексан, потім фільтрували і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 8 у вигляді неочищеного склоподібного продукту (8,1 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання неочищеного (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (9)



До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (8,1 г, 0,018 моль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (80 мл, 1:1) при -20 °С додавали триетилсилан (5,54 мл, 0,037 моль) з наступним додаванням по краплях BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (3,5 мл, 0,028 моль). Суміш перемішували протягом 4 годин при -15 °С, і реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріілацетату (10)

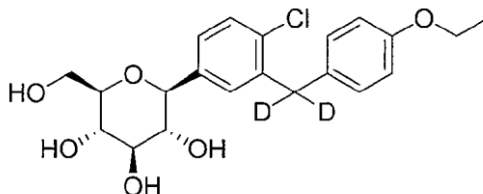


До розчину неочищеного (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (4,0 г, 0,01 моль) у дихлорметані (30 мл) додавали піридин (7,88 мл, 0,098 моль) і DMAP (60 мг, 0,491 ммоль) і потім додавали оцтовий ангідрид (9,21 мл, 0,098 моль), і суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили шляхом додавання води (50 мл), і суміш екстрагували дихлорметаном (2×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали 3 н розчином HCl (2×100 мл), водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і потім сушили над сульфатом натрію і

концентрували. Залишок перекристалізовували з абсолютного етанолу (50 мл) з одержанням сполуки 10 у вигляді білої твердої речовини (3,36 г).

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (9)

5

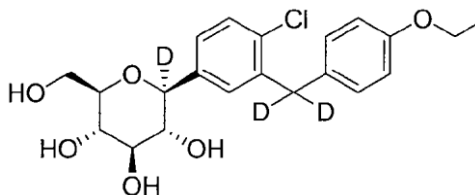


До розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріілтриацетату (10) (3,36 г, 5,59 ммоль) у ТГФ/МеН/Н<sub>2</sub>О (60 мл, 2:3:1) при 20 °С додавали гідроксид літію моногідрат (0,35 г, 8,39 ммоль), і суміш перемішували протягом 4 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, потім 5 % водним розчином гідросульфату калію і потім водою і потім сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням сполуки 9 у вигляді

склоподібної не зовсім білої твердої речовини (2,50 г).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,34-7,25 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,98 (кв, J=14 і 7,2 Гц, 2H), 3,86 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 3H), 3,26 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 411 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 410.

Приклад 4

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (11)



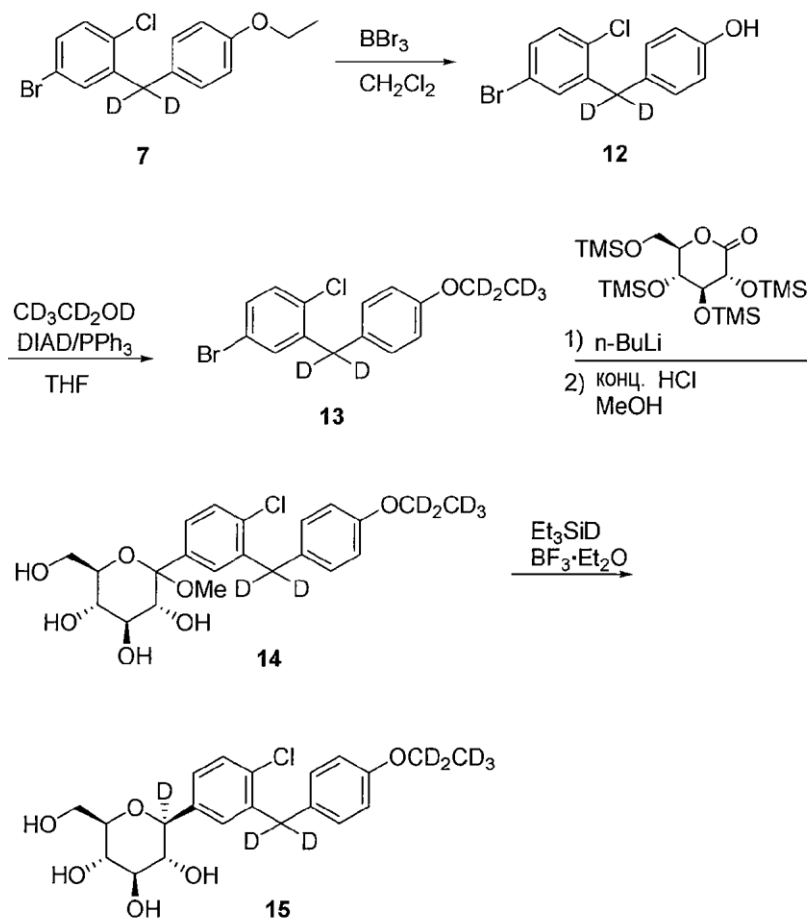
До розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (8) (0,5 г, 1,14 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (6 мл, 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан-d (0,267 г, 2,27 ммоль, 97 атомн. % D) з наступним додаванням по краплях BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,22 мл, 1,70 ммоль), і потім суміш перемішували протягом 4 годин при -10 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату, і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію і концентрували. Одержану тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 11 у вигляді білої твердої речовини (175 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,37-7,34 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,99 (кв, J=14 і 7,2 Гц, 2H), 3,89 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 3H), 3,30 (м, 1H), 1,37 (т, J=6,8 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 412 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 411.

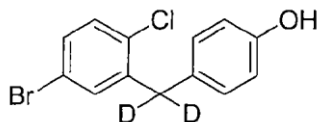
Приклад 5

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 15 відповідно до підходу, представленого на Схемі 11. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 11



5

Одержання 4-((5-бром-2-хлорфеніл)метил-d<sub>2</sub>)фенолу (12)

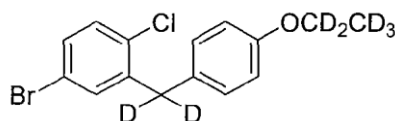
10

До розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (7) (6,7 г, 0,02 моль) у дихлорметані (70 мл) при -20 °С додавали трибромід бору (2,16 мл, 0,022 моль) протягом 10 хвилин зі швидкістю, при якій температуру реакції підтримували нижче -10 °С. Після додавання, суміш повільно нагрівали до 0 °С і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в 100 мл льодяної води й екстрагували дихлорметаном (100 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату (80 мл), водою (80 мл) і насиченим сольовим розчином (80 мл) і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки 12 у вигляді білої твердої речовини (5,8 г).

15

Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (13)

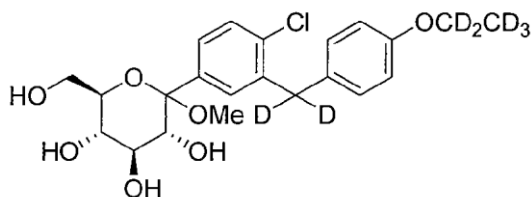
20



До перемішуваної суспензії 4-((5-бром-2-хлорфеніл)метил-d<sub>2</sub>)фенолу (3,80 г, 0,013 моль) і трифенілфосфіну (6,70 г, 0,026 моль) у ТГФ (45 мл) додавали DIAD (1,1 мл, 0,026 моль), і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 30 °С. Додавали етанол-d<sub>6</sub> (1 г, 0,019 моль, 99,5 атомн. % D), і суміш перемішували протягом ночі при 30 °С. Розчинники видаляли при зниженому тиску, суміш розтирали в порошок з петролейним ефіром, і тверду речовину фільтрували і промивали петролейним ефіром. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки 13 у вигляді білої твердої речовини (2,25 г).

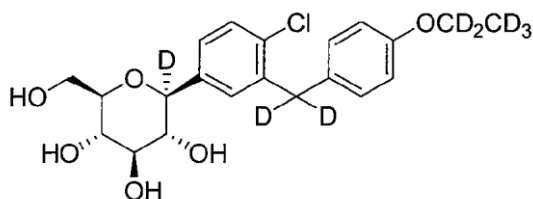
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,31-7,24 (м, 3H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,88-6,85 (м, 2H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (14)



До розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (1,250 г, 3,95 ммоль) у сухому тетрагідрофурані:толуолі (9 мл, 1:2) при -78 °С додавали по краплях розчин n-BuLi (1,74 мл, 2,5 М у гексані) при -78 °С в атмосфері аргону з такою швидкістю, щоб підтримувати внутрішню температуру нижче -70 °С, і суміш перемішували протягом 50 хв. Реакційну суміш переносили через канюлю в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (2,024 г, 4,34 ммоль) у толуолі (9 мл) при -78 °С зі швидкістю, при якій температуру реакції підтримували нижче -70 °С. Суміш перемішували протягом 2,5 годин при -78 °С, і додавали концентровану HCl (1 мл, 36,5 %) у метанолі (9 мл) нижче -75 °С. Після додавання, реакційний розчин поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату, і водний шар екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні частини промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували з одержанням сполуки 14 у вигляді склоподібного залишку (1,863 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (15)

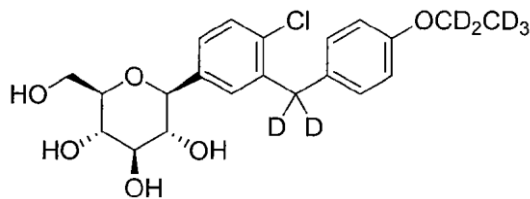


До -15 °С розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (0,3 г, 0,67 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (3 мл, 1:1) додавали триетилсилан-d (0,22 мл, 1,35 ммоль, 97 атомн. % D). Додавали по краплях BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,13 мл, 1,01 ммоль), і потім суміш перемішували протягом 3 годин при -15 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату, і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишки екстрагували етилацетатом, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували і потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 15 у вигляді білої твердої речовини (120 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,37-7,28 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,89 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 3H), 3,30 (м, 1H); MS ESI (m/z): 417 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 416.

Приклад 6

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (16)



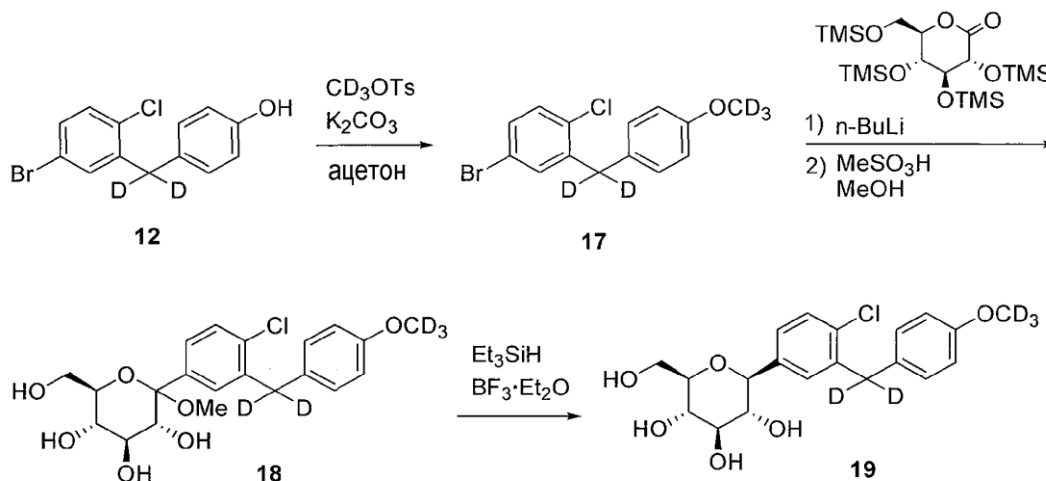
До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (14) (з Прикладу 5) (1,2 г, 2,69 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (12 мл, 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан (1,70 мл, 10,78 ммоль). Додавали по краплях BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,02 мл, 8,08 ммоль), потім суміш перемішували протягом 2 годин при -15 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату, і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишки екстрагували етилацетатом, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували й очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 16 у вигляді білої твердої речовини (560 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,37-7,28 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,90-3,88 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 3H), 3,30-3,28 (м, 1H); MS ESI (m/z): 416 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 415.

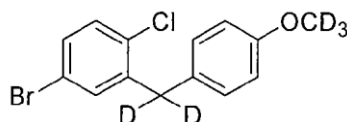
#### Приклад 7

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 19 відповідно до підходу, представленого на Схемі 12. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 12



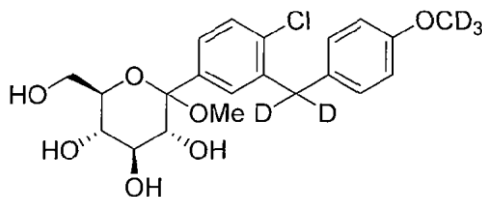
Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу



До перемішуваного розчину 4-((5-бром-2-хлорфеніл)метил-d<sub>2</sub>)фенолу (12) (1,2 г, 0,004 моль) в ацетоні (4 мл) додавали карбонат калію (1,7 г, 0,012 моль) і метил-d<sub>3</sub>-4-метилбензолсульфонат (1,2 г, 0,005 моль, 99,8 атомн. % D) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 75 °С і перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір, 1:200) з одержанням сполуки 17 у вигляді білої твердої речовини (1,05 г).



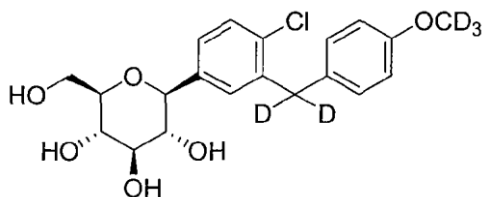
Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (18)



5

До розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (1,05 г, 3,32 ммоль) у сухому ТГФ:толуолі (9 мл, 1:2) при -78 °С додавали по краплях розчин n-BuLi (1,46 мл, 2,5 М у гексані, 3,65 ммоль) при -78 °С зі швидкістю, при якій температуру реакції підтримували нижче -70 °С, і суміш перемішували протягом 40 хв. Реакційну суміш переносили через канюлю в перемішуваний розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)-метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (1,70 г, 3,65 ммоль) у толуолі (8 мл) при -78 °С зі швидкістю, при якій температуру реакції підтримували нижче -70 °С. Суміш перемішували протягом 5 годин при -78 °С і повільно додавали метансульфонову кислоту (0,45 мл, 6,97 ммоль) у метанолі (8 мл). Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату, і водний шар екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні частини промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням сполуки 18 у вигляді склоподібного залишку (1,18 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (19)

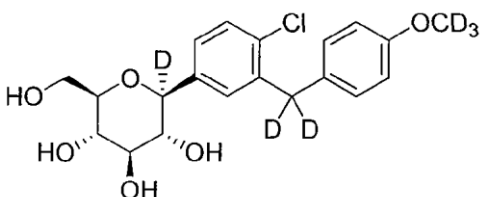


До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (0,6 г, 1,40 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (6 мл, 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан (0,45 мл, 2,79 ммоль). Додавали по краплях BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,22 мл, 1,71 ммоль), і суміш перемішували протягом 2,5 годин при -15 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату, і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 19 у вигляді білої твердої речовини (220 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,37-7,28 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 3H), 3,33-3,29 (м, 1H); MS ESI (m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>, розраховано 399.

Приклад 8

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (20)



До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (18) (з Прикладу 7) (0,6 г,

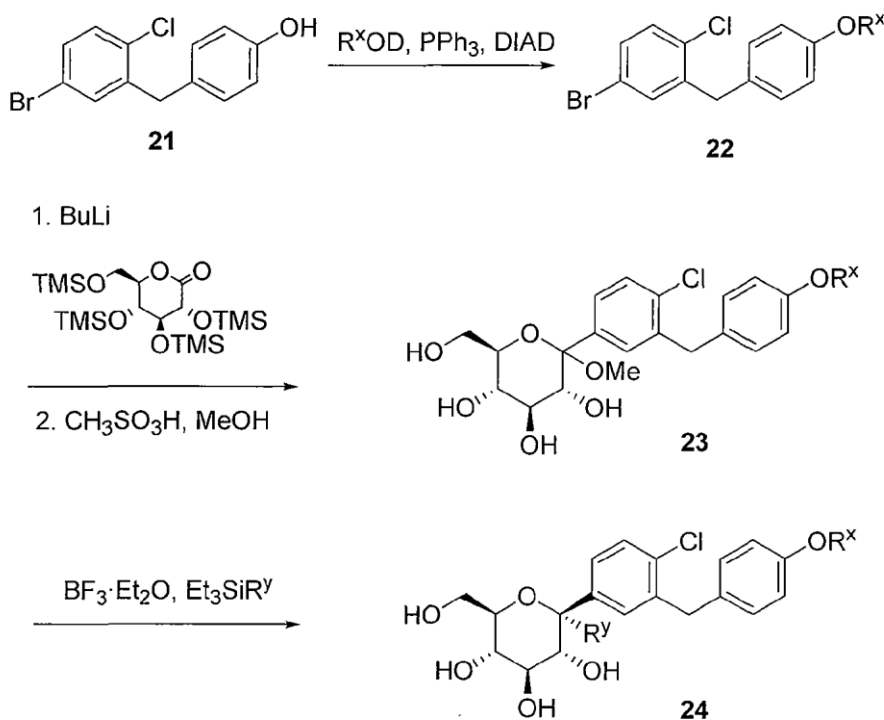
1,40 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (6 мл, 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан-d (0,33 г, 2,79 ммоль, 97 атомн. % D). Додавали  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,22 мл, 1,71 ммоль), і суміш перемішували протягом 2,5 годин при -15 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату, і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували й очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 20 у вигляді білої твердої речовини (200 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,37-7,28 (м, 3H), 7,12 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,82 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 3H), 3,33-3,30 (м, 1H); MS ESI ( $m/z$ ): 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , розраховано 400.

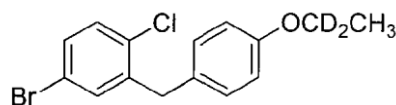
Приклад 9

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 24a відповідно до підходу, представленого на Схемі 13. У цьому прикладі,  $\text{R}^x$  являє собою  $-\text{OCD}_2\text{CH}_3$ , і  $\text{R}^y$  являє собою H. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 13



Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(етокси-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)бензолу (22a)

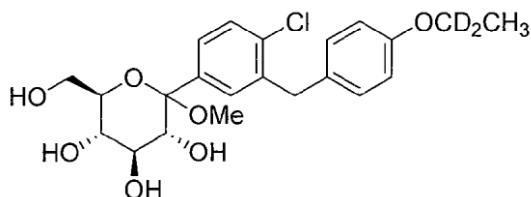


До перемішуваної суспензії 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенолу (4,1 г, 13,8 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) і трифенілфосфіні (7,72 г, 27,6 ммоль) додавали 1,2-діізопропілдіазодикарбоксилат (5,5 мл, 27,6 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 30 °С. Додавали етил-1,1-d<sub>2</sub> спирт (1,6 мл, 20,7 ммоль, 98 атомн. % D), і суміш перемішували протягом ночі при 30 °С. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і додавали петролейний ефір. Тверду речовину фільтрували і промивали петролейним ефіром, і об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки 22a у вигляді білої твердої речовини (2,6 г, 63 % вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,21-7,28 (м, 3H), 7,01-7,09 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,82-6,84 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 1,38 (с, 3H).

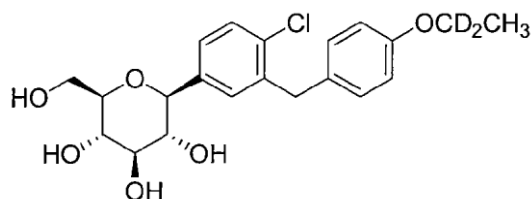
Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1- $\text{d}_2$ )бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (23a)

5



До розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-етокси-1,1- $\text{d}_2$ )бензил)бензолу (2,6 г, 7,9 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (42 мл об./об. = 2:1) при  $-65^\circ\text{C}$  додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 8,1 мл), і блідо-жовту суміш перемішували протягом 30 хвилин при  $-65^\circ\text{C}$ . Суміш переносили в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (4,8 г, 9,48 ммоль) у толуолі (21 мл) при  $-65^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували при  $-65^\circ\text{C}$  протягом 2 годин доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (1,1 мл, 16,6 ммоль) у метанолі (19 мл), і суміші давали нагрітися до  $20^\circ\text{C}$  і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, неочищену сполуку 23a одержували у вигляді твердого продукту (3,6 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1- $\text{d}_2$ )бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (24a)



25

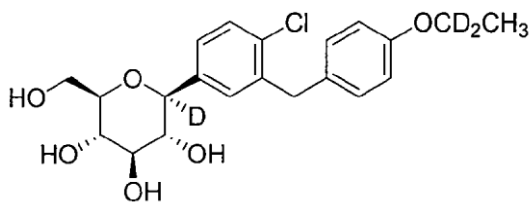
До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1- $\text{d}_2$ )бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (3,6 г,  $\sim 7,9$  ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (25 мл, 1:1) при  $-15^\circ\text{C}$ , додавали триетилсилан (1,5 мл, 9,3 ммоль). Додавали по краплях діетиленфосфат трифториду бору (0,09 мл, 6,84 ммоль), і потім суміш перемішували протягом 4 годин при  $-10^\circ\text{C}$ . Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Залишок фільтрували, концентрували до одержання твердої речовини й очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 24a (204 мг, чистота за даними ВЕРХ = 95 %). ВЕРХ час утримання: 2,25 хв.; Модуль для поділів Waters 2695, оснащений фотодіодним детектором Waters 2996 і детектором Waters Micromass ZQ; колонкою Waters XTerra C18 3,5 мкм,  $20 \times 2,1$  мм, 1,0 мл/хв., з детекцією при 190-400 нм; 1,7 хв. градієнт 10-50 % А, потім 1,8 хв. градієнт 50-95 % А, утримання 1 хв. при 95 % А; розчинник А: 100 % ацетонітрилу + 0,045 % мурашиної кислоти; розчинник В: Milli-Q вода + 0,1 % мурашиної кислоти.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,34 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,06-4,08 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,02-4,06 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 3,96-4,00 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,36-3,46 (м, 3H), 3,25-3,27 (м, 1H), 1,32 (с, 3H); MS ESI ( $m/z$ ): 455 ( $M+45$ ) $^-$ .

Приклад 10

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 24b відповідно до підходу, представленого на Схемі 13. У цьому прикладі,  $R^x$  являє собою  $-\text{OCD}_2\text{CH}_3$ , і  $R^y$  являє собою дейтерій.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1- $\text{d}_2$ )бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (24b)



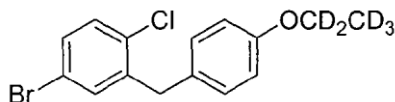
До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)феніл)-6-  
 5 (гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (23a) (з Прикладу 9) (0,5 г, 1 ммоль) в  
 ацетонітрилі/дихлорметані (10 мл, об./об. 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан-d (0,25 г, 2  
 ммоль, 97 атомн. % D). Додавали діетиленфосфіт трифториду бору (0,22 мл, 1,5 ммоль),  
 підтримуючи при цьому температуру в межах від -5 °С до -10 °С. Перемішуваному розчину  
 10 давали нагрітися до 0 °С протягом 5 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином  
 бікарбонату натрію, і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували  
 етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над  
 сульфатом натрію. Зразок фільтрували, концентрували з одержанням білої піни й очищали  
 методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 24b (95,6 мг, чистота за даними ВЕРХ  
 = 95 %). ВЕРХ час утримання: 2,24 хв.; Модуль для поділів Waters 2695, оснащений  
 15 фотодіодним детектором Waters 2996 і детектором Waters Micromass ZQ; колонка Waters XTerra  
 C18 3,5 мкм, 20×2,1 мм, 1,0 мл/хв., з детекцією при 190-400 нм; 1,7 хв. градієнт 10-50 % А, потім  
 1,8 хв. градієнт 50-95 % А, утримання 1 хв. при 95 % А; розчинник А: 100 % ацетонітрилу +  
 0,045 % мурашиної кислоти; розчинник В: Milli-Q вода + 0,1 % мурашиної кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,24-7,34 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,02-4,06  
 20 (д, J=15,2 Гц, 1H, ), 3,96-4,00 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,36-3,46 (м,  
 3H), 3,25-3,27 (м, 1H), 1,32 (с, 3H); MS ESI (m/z): 456 (M+45)<sup>+</sup>.

#### Приклад 11

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 24с відповідно до підходу, представленого на  
 Схемі 13. У цьому прикладі, R<sup>x</sup> являє собою -OCD<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, і R<sup>y</sup> являє собою водень.

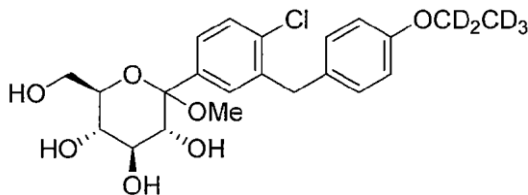
Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)бензолу (22с)



До перемішуваної суспензії 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенолу (2,8 г, 9,4 ммоль) у  
 30 тетрагідрофурані (30 мл) і трифенілфосфіні (4,9 г, 18,8 ммоль) додавали 1,2-  
 діізопропілдіазодикарбоксилат (3,7 мл, 18,8 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин  
 при 30 °С, і додавали етанол-d<sub>6</sub> (1 г, 18,8 ммоль, 99,5 атомн. % D) і перемішували протягом ночі  
 при 30 °С. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і додавали петролейний ефір. Тверду  
 35 речовину фільтрували і промивали петролейним ефіром, і об'єднаний фільтрат концентрували  
 при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням  
 сполуки 22с у вигляді білої твердої речовини (2,8 г, 90 % вихід).

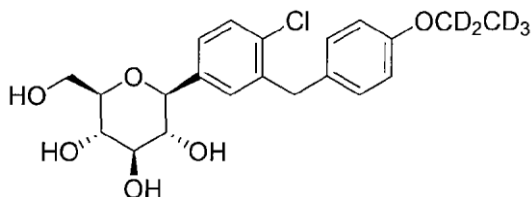
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,21-7,28 (м, 3H), 7,01-7,09 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,82-6,84 (д, J=8,0  
 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-  
 40 метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (23с)



До розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)бензолу (2,8 г, 8,1 ммоль) у безводному  
 45 толуолі/тетрагідрофурані (21 мл, об./об. = 2:1) при -65 °С додавали по краплях н-бутиллітій (2,5  
 М у гексані, 3,7 мл, 8,9 ммоль), і блідо-жовтий розчин перемішували протягом 30 хвилин при -

65 °C. Суміш переносили в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (5,1 г, 10,5 ммоль) у толуолі (14 мл) при -65 °C. Суміш перемішували при -65 °C протягом 2 годин доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (1,1 мл, 17,0 ммоль) у метанолі (19 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °C і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, неочищену сполуку 23с одержували у вигляді твердого продукту (3,8 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (24с)



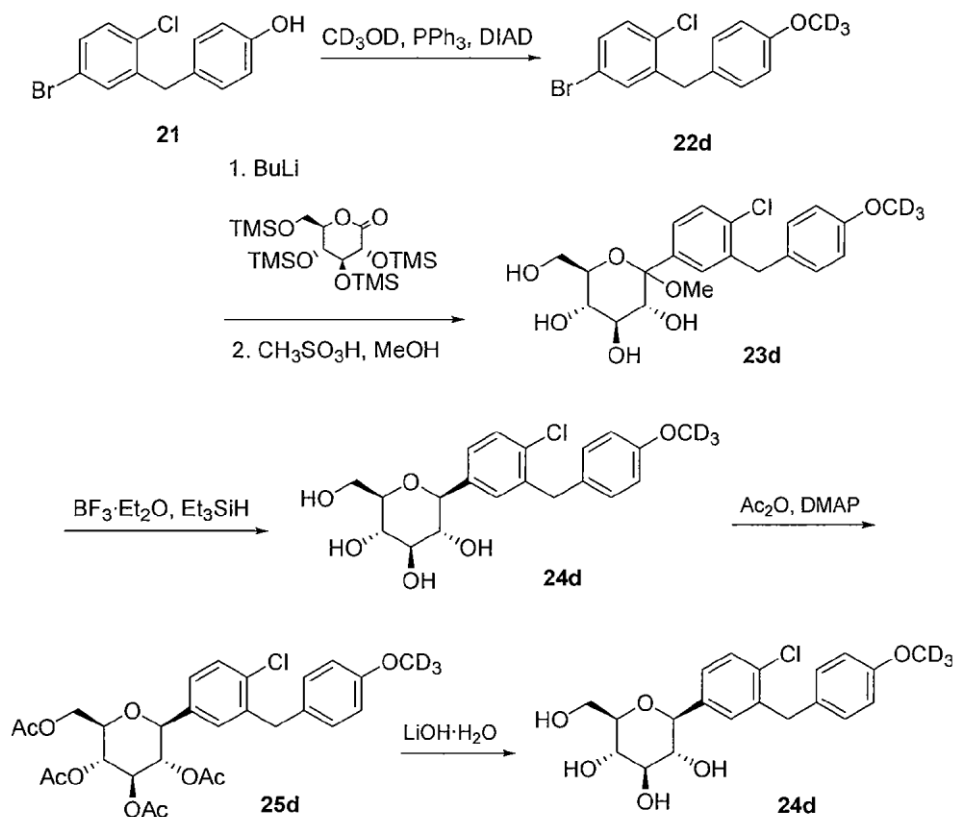
До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)-феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (3,8 г, ~8,5 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (30 мл, об./об. = 1:1) при -15 °C додавали триетилсилан (2,7 мл, 17,0 ммоль). Потім додавали по краплях діетиленфосфат трифториду бору (1,6 мл, 12,7 ммоль), і суміш перемішували протягом 4 годин при -10 °C. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок фільтрували і концентрували з одержанням білої піни, яку очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 24с (1,9 г, чистота за даними ВЕРХ = 95 %). ВЕРХ час утримання: 2,85 хв.; колонка Waters XTerra C18, 5 мкм розмір пор, 2,1×50 мм; 1,0 мл/хв., 8 хв. градієнт; рухома фаза: розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,24-7,34 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,06-4,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,02-4,06 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,96-4,00 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,36-3,46 (м, 3H), 3,25-3,27 (м, 1H); MS ESI (m/z): 458 (M+45)<sup>-</sup>.

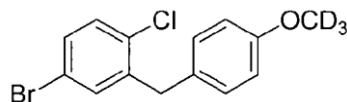
#### Приклад 12

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 24d відповідно до підходу, представленого на Схемі 14. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 14



5

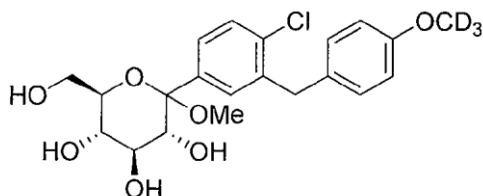
Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)бензолу (22d)

10 До перемішуваної суспензії 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенолу (5 г, 16,9 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) і трифенілфосфіні (8,86 г, 33,8 ммоль) додавали 1,2-діізопропілдіазодикарбоксилат (6,7 мл, 33,8 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 30 °С, і додавали метанол-d<sub>4</sub> (1,6 мл, 33,8 ммоль, 99,8 атомн. % D) і перемішували протягом

15 Тврду речовину фільтрували і промивали петролейним ефіром, і об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки 22d у вигляді білої твердої речовини (5,3 г, 99 % вихід).

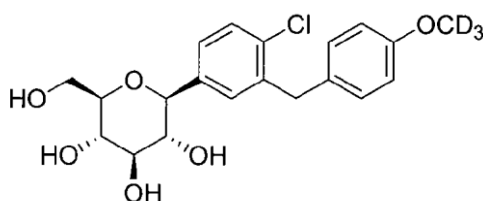
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,21-7,28 (м, 3H), 7,01-7,09 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,82-6,84 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H).

20 Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (23d)



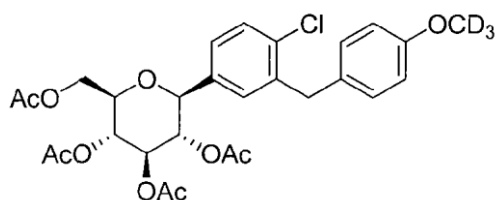
До розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)бензолу (5,8 г, 18 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (42 мл, об./об. = 2:1) при -65 °С додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 8,1 мл, 23,4 ммоль), і блідо-жовтий розчин перемішували протягом 30 хвилин при -65 °С. Потім суміш переносили в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (11,8 г, 23,4 ммоль) у толуолі (21 мл) при -65 °С. Суміш перемішували при -65 °С протягом 2 годин доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (2,1 мл, 37,8 ммоль) у метанолі (42 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °С і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, неочищену сполуку 23d одержували у вигляді твердого продукту (7,3 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання неочищеного (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (24d)



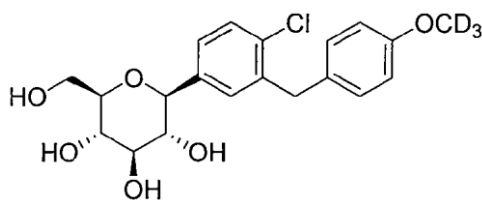
До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (7,3 г, ~17 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (50 мл, об./об. = 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан (5,5 мл, 34 ммоль), додавали по краплях діетиленфосфат трифториду бору (3,25 мл, 25,5 ммоль), і суміш перемішували протягом 4 годин при -10 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної сполуки 24d у вигляді білої пінистої твердої речовини (6,2 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріїлтриацетату (25d)



До розчину неочищеного (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (3,7 г, ~9 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали піридин (7,6 мл, 81 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (60 мг, 0,491 ммоль). Потім додавали оцтовий ангідрид (8 мл, 81,9 ммоль), і суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили шляхом додавання води (50 мл) після того, як ВЕРХ аналіз показав, що реакція завершена. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали хлористоводневою кислотою (3 н, 2×100 мл), потім водою (100 мл), потім насиченим сольовим розчином (100 мл) і потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, залишок перекристалізовували з 30 мл абсолютного етанолу з одержанням сполуки 25d у вигляді білої твердої речовини (3 г).

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (24d)



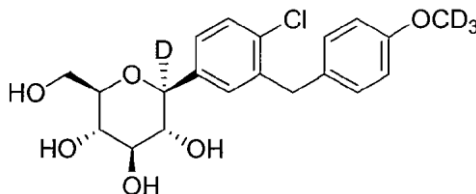
До перемішаного розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріілтриацетату (3 г, ~5,3 ммоль) у  
 5 тетрагідрофурані/метанолі/воді (60 мл, об./об./об. = 2:3:1) при 20 °C додавали  $LiOH \cdot H_2O$  (0,47 г, 11,1 ммоль). Після перемішування протягом 4 годин, леткі речовини видаляли з використанням роторного випарника. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, потім 5 % водним розчином бікарбонату калію сульфату і потім водою і потім сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли, і одержане  
 10 масло спінювали у вакуумі й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 24d у вигляді склоподібної не зовсім білої твердої речовини (2,4 г, чистота за даними ВЕРХ = 95 %). ВЕРХ час утримання: 2,61 хв.; колонка Waters XTerra C18, 5 мкм розмір пор, 2,1×50 мм; 1,0 мл/хв., 8 хв. градієнт; рухома фаза: розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді.

15  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,34 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,0-4,08 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H, ), 4,02-4,06 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 3H), 3,36-3,46 (м, 3H), 3,25-3,27 (1H, м); MS ESI ( $m/z$ ): 442 ( $M+45$ ) $^-$ .

#### Приклад 13

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 24e відповідно до підходу, представленого на  
 20 Схемі 2. У цьому прикладі,  $R^8$  являє собою  $-OCD_3$ , і  $R^{11}$  і  $R^{12}$  являють собою дейтерій.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (24e)



25 До розчину неочищеного (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (23d) (з Прикладу 12) (0,5 г, ~1 ммоль) в ацетонітрилі/дихлорметані (10 мл, об./об. 1:1) при -15 °C додавали триетилсилан- $d$  (0,25 г, 2 ммоль, 97 атомн. % D), і додавали діетиленфосфат трифториду бору (0,22 мл, 1,5 ммоль),  
 30 підтримуючи при цьому температуру реакції в межах від -5 °C до -10 °C. Перемішуваному розчину давали нагрітись до 0 °C протягом 5 годин, і потім реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок фільтрували і концентрували до одержання білої піни й очищали  
 35 за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 24e (100 мг, чистота за даними ВЕРХ = 95 %). ВЕРХ час утримання: 2,60 хв.; колонка Waters XTerra C18, 5 мкм розмір пор, 2,1×50 мм; 1,0 мл/хв., 8 хвилин градієнт; рухома фаза: розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді.

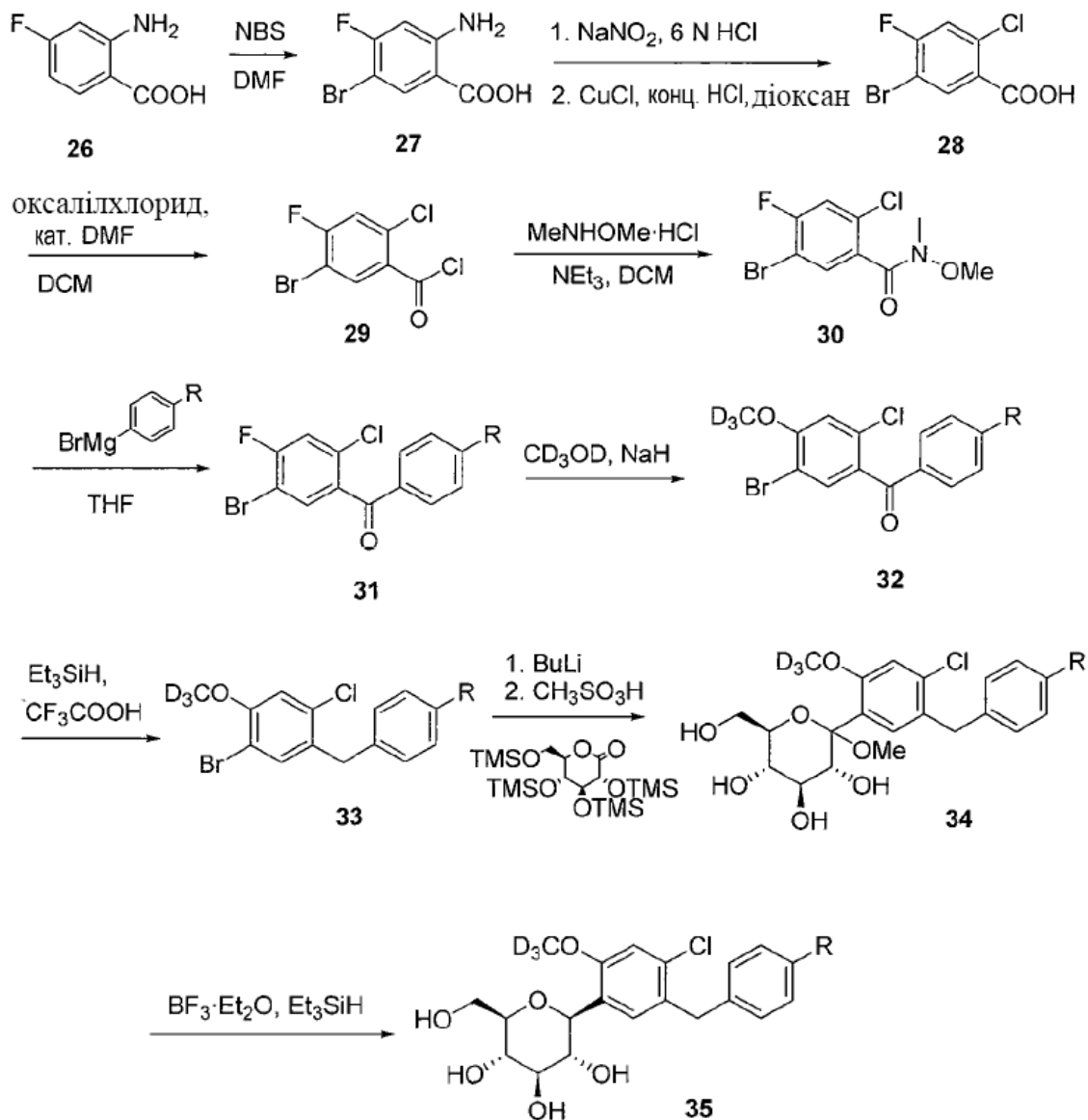
40  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,34 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,02-4,06 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 3,96-4,00 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,36-3,46 (м, 3H), 3,25-3,27 (м, 1H); MS ESI ( $m/z$ ): 443 ( $M+45$ ) $^-$ .

#### Приклад 14

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 35a відповідно до підходу, представленого на  
 45 Схемі 15. У цьому прикладі, R являє собою етил. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

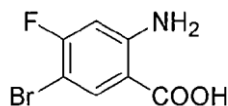


Схема 15



5

Одержання 2-аміно-5-бром-4-фторбензойної кислоти (27)



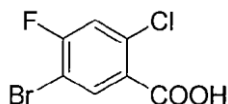
10

До розчину 2-аміно-4-фторбензойної кислоти (10 г, 64,5 ммоль) у N, N-диметилформаміді (100 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  додавали по краплях розчин N-бромсукциніміду (11,2 г, 62,9 ммоль) у N, N-диметилформаміді (50 мл) протягом 1 години. Після завершення додавання суміш перемішували при  $-10^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакцію гасили водним розчином бісульфату натрію і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували з одержанням неочищеного продукту 27 (14,5 г, вихід 96,5 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

15

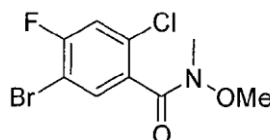
20

Одержання 5-бром-2-хлор-4-фторбензойної кислоти (28)



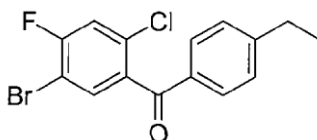
До розчину 2-аміно-5-бром-4-фторбензойної кислоти (14,5 г, ~62,2 ммоль) у концентрованій хлористоводневій кислоті (30 мл) при 0 °С додавали по краплях розчин нітрату натрію (4,72 г, 68,4 ммоль) у воді (15 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин, потім розбавляли за допомогою 1,4-діоксану (40 мл) і додавали по краплях до розчину хлориду міді (7,4 г, 74,4 ммоль) у концентрованій хлористоводневій кислоті (25 мл) при механічному перемішуванні, підтримуючи при цьому температуру реакції нижче 7 °С (лід-сольова баня). Після завершення додавання суміш перемішували при 0 °С ще протягом 1 години. Додавали воду й осад фільтрували. Фільтрувальний корж промивали водою і розчиняли в етилацетаті. Фільтрат екстрагували етилацетатом один раз і промивали водою і потім насиченим сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту 28 (14,5 г, 92 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS ESI (m/z): 251 (M-H)<sup>-</sup>.

Одержання 5-бром-2-хлор-4-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду (30)



До розчину 5-бром-2-хлор-4-фторбензойної кислоти (14,7 г, ~57,5 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали оксалілхлорид (7,42 мл, 86,3 ммоль). Потім додавали N, N-диметилформамід (1 мл) при 20 °С, і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин для одержання сполуки 29. Суміш концентрували, розчиняли в дихлорметані (120 мл), і додавали гідрохлорид O, N-диметилгідроксиламіну (11,1 г, 115 ммоль). Потім додавали по краплях триетиламін (26,5 мл, 190 ммоль), і суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою, потім 2 М хлористоводневою кислотою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Неочищений продукт перекристалізовували з дихлорметану/петролейного ефіру з одержанням чистого продукту 30 (11,1 г, 65 % вихід).

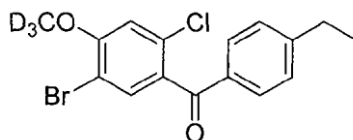
Одержання (5-бром-2-хлор-4-фторфеніл)(4-етилфеніл)метанону (31a)



До розчину 5-бром-2-хлор-4-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду (936 мг, 3,17 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали (4-етилфеніл)магнійбромід (9,5 ммоль, 9,5 мл, 1 М у тетрагідрофурані) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години, потім реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію, і основну кількість тетрагідрофурану випарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою; органічний шар відділяли, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували і потім очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (петролейний ефір:етилацетат, 4:1) з одержанням чистого продукту 31a у вигляді білої твердої речовини (995 мг, 88 % вихід).

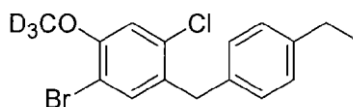
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,71 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,73 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,27 (т, J=8 Гц, 2H).

Одержання (5-бром-2-хлор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)(4-етилфеніл)метанону (32a)



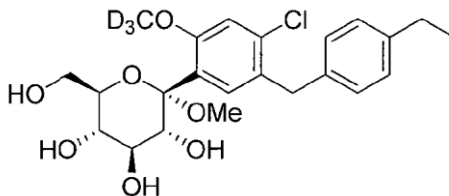
До розчину метанолу-d<sub>4</sub> (0,6 мл, 99,8 % D) у тетрагідрофурани (30 мл) при 0 °С додавали гідрид натрію (0,776 г, 32 ммоль), і суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Додавали по краплях (5-бром-2-хлор-4-фторфеніл)(4-етилфеніл)метанон (1 г, 3 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл), і суміш перемішували протягом 3 годин. Додавали етилацетат і воду, і органічний шар відділяли, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували з одержанням неочищеного продукту 32а (1 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання 1-бром-4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (33а)



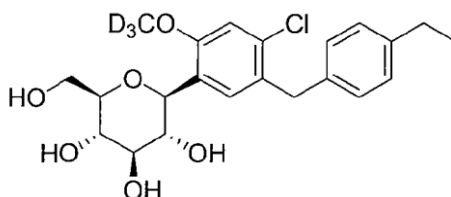
До розчину неочищеного (5-бром-2-хлор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)(4-етилфеніл)метанону (1,03 г, 2,9 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (10 мл) при 0 °С додавали по краплях триетилсилан (0,93 мл, 5,8 ммоль). Потім додавали трифторметансульфонову кислоту (50 мкл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Зразок концентрували, і залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували й очищали за допомогою хроматографії з одержанням чистого продукту 33а (1 г).

Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (34а)



До розчину 1-бром-4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (0,5 г, 1,46 ммоль) у толуолі/тетрагідрофурани (7,5 мл, 2:1) при -78 °С додавали по краплях н-бутиллітій (0,65 мл, 2,5 М у гексані, 1,62 ммоль), і суміш перемішували протягом 45 хв. Суміш додавали по краплях до розчину (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (1,03 г) у толуолі (7,5 мл) при -78 °С. Суміш перемішували протягом 2,5 годин при -78 °С, і реакцію гасили шляхом додавання метансульфонової кислоти (6,14 мл, 3,68 ммоль, 0,6 М у метанолі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому температура підвищувалася до 20 °С. Реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні фракції промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували з одержанням неочищеного продукту 34а (0,6 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (35а)



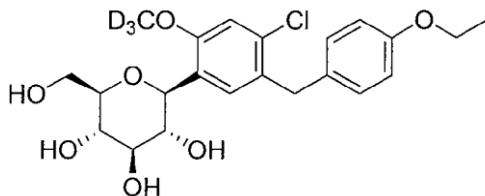
До перемішаного розчину неочищеного (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (0,6 г, 1,3 ммоль) у метиленхлориді/ацетонітрилі (6 мл, 1:1) при -15 °С додавали триетилсилан (0,42 мл, 2,6 ммоль). Додавали ефірат трифториду бору (0,26 мл, 2,1 ммоль), підтримуючи при цьому температуру реакції в межах від -5 °С до -10 °С. Перемішуваному розчину давали нагрітися до 0 °С протягом 5 годин, і потім реакцію гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок розподіляли між етилацетатом і водою (50 мл, 1:1). Водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл), і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, потім водою і сушили над сульфатом натрію. Зразок очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 35a у вигляді жовтого гелю (131 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,36 (с, 1H), 7,06-7,09 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 4,62-4,64 (м, 1H), 4,01-4,04 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,96-3,99 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,44-3,48 (м, 2H), 3,37-3,38 (м, 2H), 2,56-2,61 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,18-1,21 (т, J=7,6 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 470 (M+45)<sup>+</sup>.

#### Приклад 15

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 35b відповідно до підходу, представленого на Схемі 14. У цьому прикладі R являє собою етокси.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (35b)



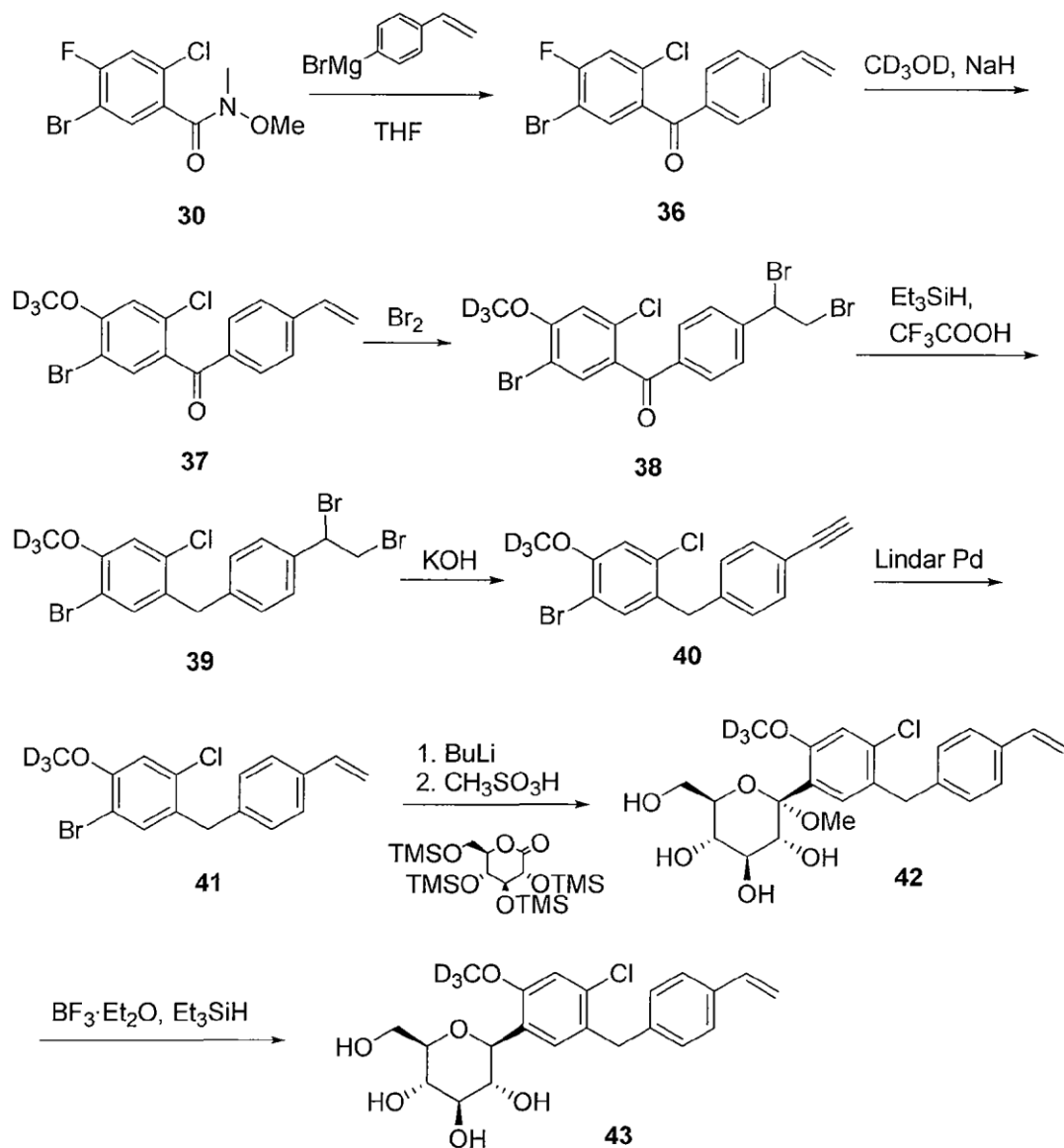
Сполуку 35b одержували з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Приклад 14 вище, з використанням (4-етоксифеніл)магнійброміду замість (4-етилфеніл)магнійброміду.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,32 (с, 1H), 7,05-7,07 (д, J=8 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,76-6,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,60-4,62 (м, 1H), 3,82-4,00 (м, 5H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,36-3,45 (м, 4H), 1,32-1,36 (т, J=6,8 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 486 (M+45)<sup>+</sup>.

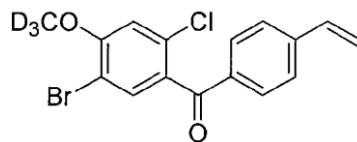
#### Приклад 16

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 43 відповідно до підходу, представленого на Схемі 16. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 16



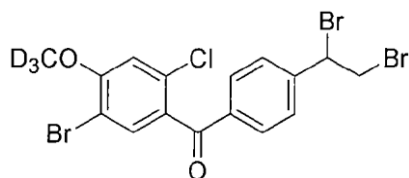
5

Одержання (5-бром-2-хлор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)(4-вінілфеніл)метанону (37)

10

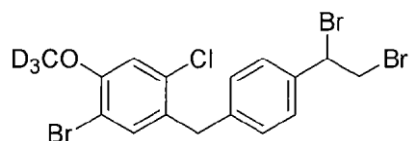
Сполуку 37 одержували з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 14 вище для одержання сполуки 31а, з використанням (4-вінілфеніл)магнійброміду замість (4-етилфеніл)магнійброміду.

Одержання (5-бром-2-хлор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)(4-(1,2-диброметил)-феніл)метанону (38)



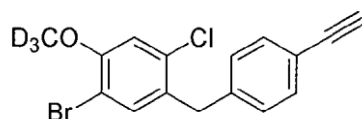
До розчину (5-бром-2-хлор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)(4-вінілфеніл)метанону (1,3 ммоль) у хлороформі (4 мл) при 0 °С додавали по краплях розчин бром у тетрахлориді вуглецю (0,5 М, 4 мл, 2 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 годин. Реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину бісульфату натрію і розбавляли дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували з одержанням неочищеного продукту 38, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання 1-бром-4-хлор-5-(4-(1,2-диброметил)бензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (39)



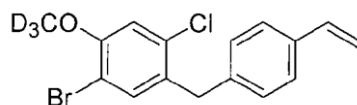
Сполуку 39 одержували шляхом відновлення (5-бром-2-хлор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)(4-(1,2-диброметил)феніл)метанону (38) з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 14 вище для одержання 1-бром-4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (33а).

Одержання 1-бром-4-хлор-5-(4-етинілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (40)



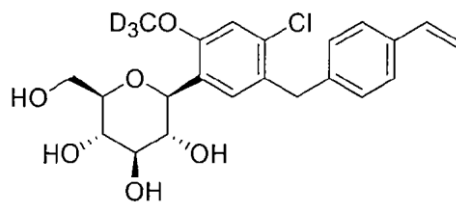
До розчину 1-бром-4-хлор-5-(4-(1,2-диброметил)бензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (0,487 г, 0,974 ммоль) у етанолі (5 мл) додавали порошкоподібний гідроксид калію (0,27 г, 4,82 ммоль), і суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Зразок охолоджували і розподіляли між діетиловим ефіром і водою, і водний шар екстрагували два рази діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували з одержанням неочищеного продукту 40 (357 мг, що містить 20 моль % алкену), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання 1-бром-4-хлор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)-5-(4-вінілбензил)бензолу (41)



Із суміші 1-бром-4-хлор-5-(4-етинілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (357 мг, 1,06 ммоль) і каталізатора Ліндара (35 мг, 10 % мас.) у етилацетаті (5 мл) відкачували газ і знову заповнювали газоподібним воднем три рази. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, і каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували і потім очищали за допомогою хроматографії (петролейний ефір:етилацетат, 100:1) з одержанням сполуки 41 (339 мг).

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-вінілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (43)



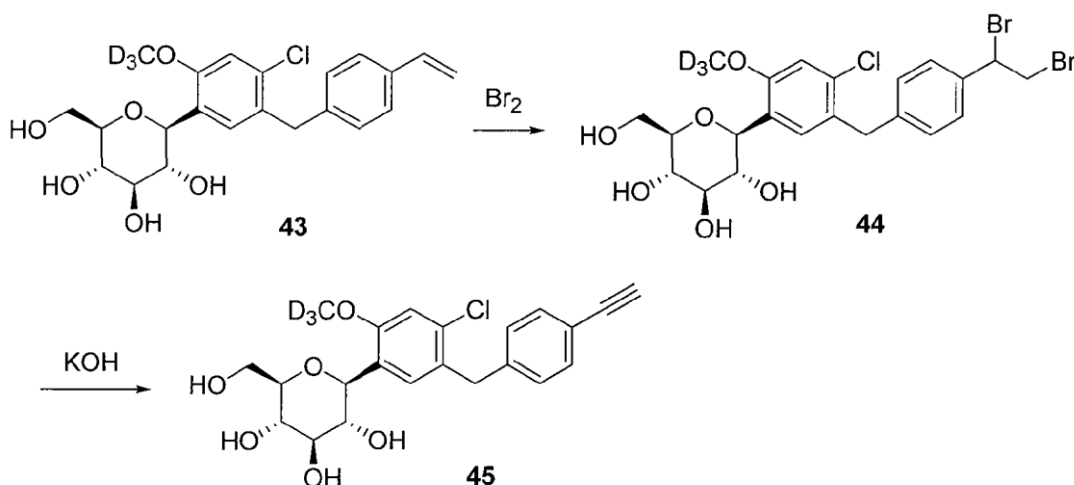
Сполуку 43 одержували з 1-бром-4-хлор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)-5-(4-вінілбензил)-бензолу (41) з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 14 вище для одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (35a) з 1-бром-4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (33a).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц, ): δ 7,30-7,36 (м, 3H), 7,13-7,15 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,65-6,72 (дд, J=10,8 і 17,6 Гц, 1H), 5,69-5,73 (д, J=16 Гц, 1H), 5,14-5,17 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,60-4,64 (м, 1H), 4,04-4,07 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,98-4,02 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,63-3,67 (м, 1H), 3,42-3,48 (м, 2H), 3,37-3,40 (м, 2H); MS ESI (m/z): 468 (M+45).

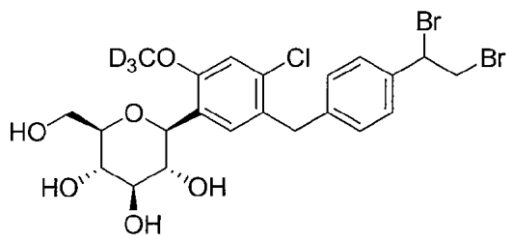
#### Приклад 17

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 45 відповідно до підходу, представленого на Схемі 17. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

#### Схема 17

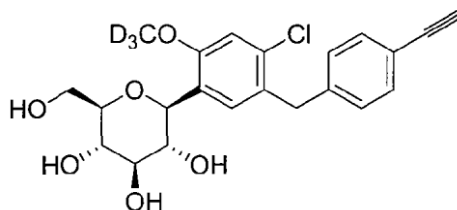


Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-(1,2-диброметил)бензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (44)



До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-вінілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (43) (95 мг, 0,225 ммоль) у хлороформі (2 мл) при 0 °C додавали по краплях розчин бром у хлороформі (0,5 М у тетраглідрі вуглецю, 0,68 мл, 0,337 ммоль), і суміш перемішували протягом 3 годин. Тонкошарова хроматографія показала присутність вихідного алкену, і додавали розчин бром у хлороформ (0,5 М у тетраглідрі вуглецю, 0,5 мл, 0,25 ммоль). Суміш перемішували ще протягом 2 годин, потім реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину бісульфату натрію, і суміш розбавляли дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували з одержанням неочищеного продукту 44, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етинілбензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (45)



5

До розчину неочищеного (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-(1,2-диброметил)-бензил)-2-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (~0,225 ммоль) у етанолі (2 мл) додавали порошкоподібний гідроксид калію (38 мг, 0,675 ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6,5 годин. Зразок концентрували, залишок розподіляли між етилацетатом і водою, і водний шар екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували й очищали методом препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 45 (8 мг).

10

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,38 (с, 1H), 7,34-7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,16-7,18 (м, J=8,4 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 4,63-4,65 (м, 1H), 4,07-4,11 (д, J=16 Гц, 1H), 4,02-4,07 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,64-3,69 (м, 1H), 3,45-3,47 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,38-3,39 (м, 2H); MS ESI (m/z): 466 (M+45)<sup>+</sup>.

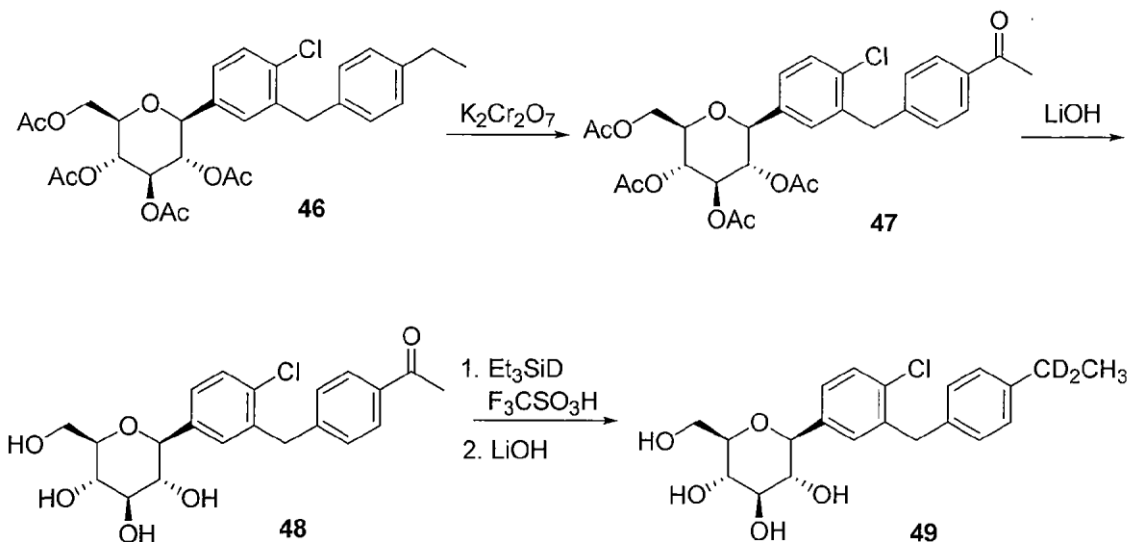
15

Приклад 18

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 49 відповідно до підходу, представленого на Схемі 18. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

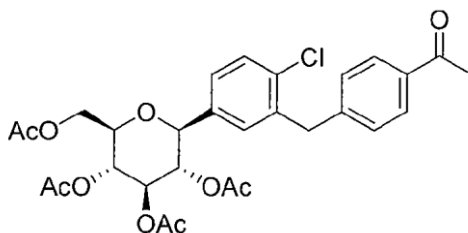
20

Схема 18



25

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-трілтриацетату (47)

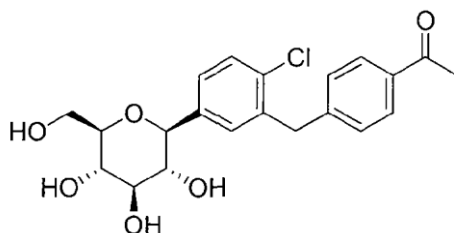




До перемішаного розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триїлтриацетату (10 г, 10,8 ммоль) (одержаний з використанням способів, аналогічних тим, що описані в US 20040138439) в оцтовій кислоті (130 мл) при 120 °С додавали хромат калію (6,3 г, 21,4 ммоль) однією порцією. Суміш перемішували протягом 22 годин при 120 °С. Розчинники видаляли при зниженому тиску, додавали етилацетат, і тверду речовину фільтрували. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували, і одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (3:1 петролейний ефір:етилацетат) з одержанням чистого продукту 47 у вигляді твердої речовини (2,3 г).

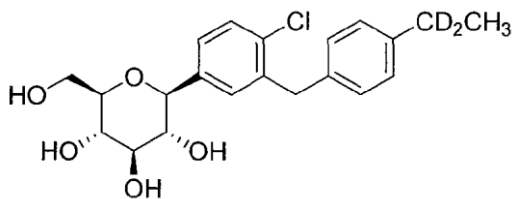
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,31 (т, J=9,4 Гц, 1H), 5,22 (т, J=9,8 Гц, 1H), 5,09 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,35 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=12,4, 4,8 Гц, 1H), 4,18-4,13 (м, 3H), 3,85-3,81 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,75 (с, 3H); MS ESI: 575 [M+H]<sup>+</sup>, 619 [M+HCO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Одержання 1-(4-(2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)феніл)етанону (48)



До розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триїлтриацетату (95 мг, 0,17 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (2,4 мл, 2:3:1) додавали гідроксид літію моногідрат (11,2 мг, 0,27 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою і етилацетатом (3×), і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту 48 (68 мг), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS ESI: 407 [M+H]<sup>+</sup>, 451 [M+HCO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(етил-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (49)

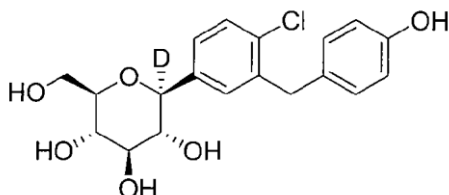


До перемішаного розчину 1-(4-(2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензил)феніл)етанону (57,4 мг, 0,14 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (1 мл) додавали триетилсилан-d (52 мг, 0,44 ммоль, 97 атомн. % D). Додавали каталітичну кількість трифторметансульфенової кислоти і реакційну суміш перемішували протягом 6,5 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, здійснювали поглинання залишку водою, і водний шар екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту з однією трифторацетатною групою, що залишається на молекулі (93 мг). Залишок розчиняли в суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (1,5 мл, 2:3:1), і додавали гідроксид літію моногідрат (7 мг, 0,167 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Здійснювали поглинання залишку водою і етилацетатом, органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 49 (28 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,36-7,33 (м, 2H), 7,28 (дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,09 (с, 4H), 4,09 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 3H), 3,29 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 1,18 (с, 3H); MS ESI: 412  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 439  $[\text{M}+\text{HCO}_2]^+$ .

5 Приклад 19

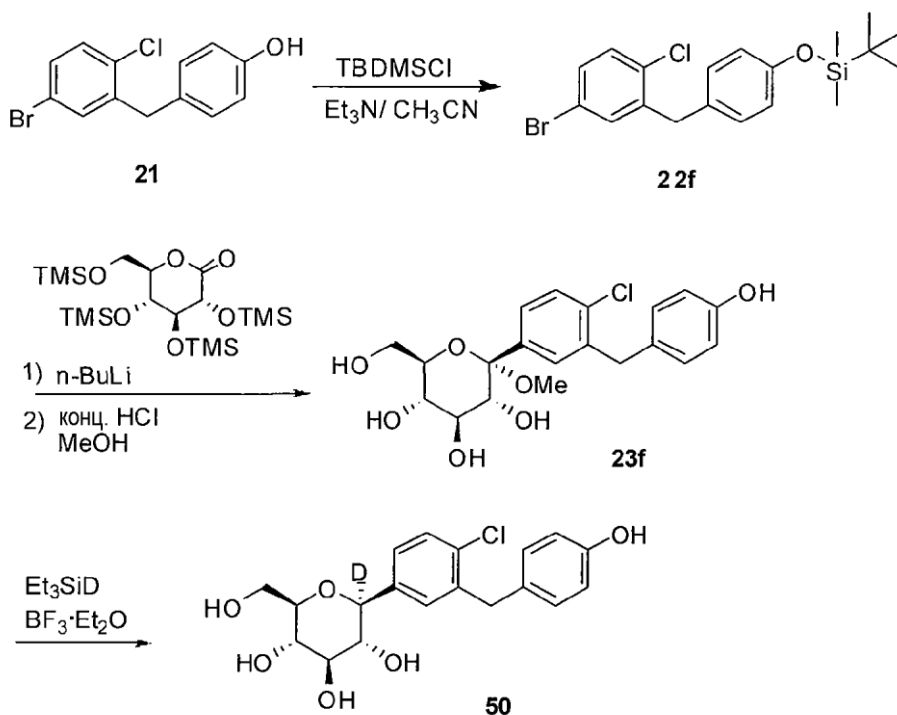
Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (50)



10

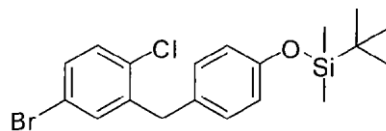
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 50 (див. Схему 19).

Схема 19



15

Одержання (4-(5-бром-2-хлорбензил)фенокси)(трет-бутил)диметилсилану (22f)



20

До перемішуваної суспензії 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенолу (60 г, 0,202 моль) і трет-бутилхлордиметилсилану (37,9 г, 0,252 моль) в ацетонітрилі (300 мл) додавали по краплях триетиламін (54,4 мл, 0,390 моль) так, щоб температура реакції не перевищувала 5 °С. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 10-15 °С. Цю реакційну суміш фільтрували, і фільтрувальний корж промивали петролейним ефіром (2×50

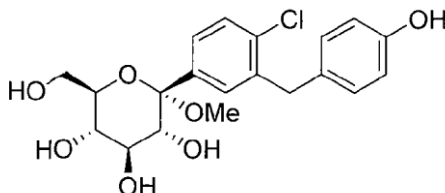
25

мл). Об'єднані органічні шари упарювали при зниженому тиску (30 °С), і залишок розчиняли в петролейному ефірі (300 мл). Розчин промивали водою (100 мл × 2) і упарювали, і залишок розчиняли в етанолі (180 мл) при 35 °С при перемішуванні. Цей розчин охолоджували до 5-10 °С і витримували протягом 4 годин. Тверді речовини фільтрували, фільтрувальний корж

промивали холодним етанолом (0-5 °С, 60 мл) і потім сушили у вакуумі при 25 °С протягом ночі з одержанням сполуки 22f у вигляді білої твердої речовини (72 г, 86,6 % вихід; чистота за даними ВЕРХ 99 %, час утримання 6,6 хв.).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,21-7,28 (м, 3H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,21 (с, 6H); MS ESI (m/z) 411 [M+1]<sup>+</sup>, розраховано 410.

Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (23f)



10

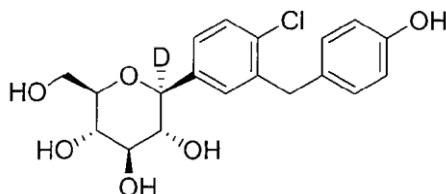
До розчину (4-(5-бром-2-хлорбензил)фенокси)(трет-бутил)диметилсилану (50 г, 0,122 моль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (300 мл, 2:1) при -65 °С додавали по краплях n-BuLi (2,5 М у гексані, 58,5 мл), і реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хвилин при -65 °С. Суміш переносили в розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (74 г, 0,158 моль) у толуолі (200 мл) при -65 °С. Суміш перемішували при -65 °С протягом 2 годин доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Реакцію гасили за допомогою хлористоводневої кислоти (7,6 мл, 0,091 моль) у метанолі (100 мл), і суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили шляхом додавання 5 % розчину бікарбонату натрію до досягнення pH 7,5, і органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (300 мл × 2), і об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином бікарбонату (100 мл), потім водою (100 мл), потім насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин залишок сушили у вакуумі з одержанням сполуки 23f у вигляді неочищеного склоподібного продукту (50 г; чистота за даними ВЕРХ 84 %, час утримання 2,23 хв.), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS ESI (m/z) 411 [M+1]<sup>+</sup>, 455 [M+45]<sup>+</sup>, розраховано 410.

15

20

25

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (50)



30

До розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (102,7 мг, 0,25 ммоль) у дихлорметані (1,0 мл) і ацетонітрилі (1,0 мл) при -40 °С в атмосфері аргону додавали триетилсилан-d (0,16 мл, 1,0 ммоль, 97 атомн. % D). Потім додавали ефірат трифториду бору (0,095 мл, 0,75 ммоль), підтримуючи при цьому температуру реакції нижче -10 °С, і реакційний розчин перемішували ще протягом 1,5 години. Реакцію гасили шляхом додавання 5 % розчину бікарбонату натрію до досягнення pH 7,5. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (2×20 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Зразок концентрували при зниженому тиску з одержанням світлого твердого продукту, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 50 у вигляді білої твердої речовини (62,3 мг, 65 % вихід, чистота за даними ВЕРХ = 99 %).

35

40

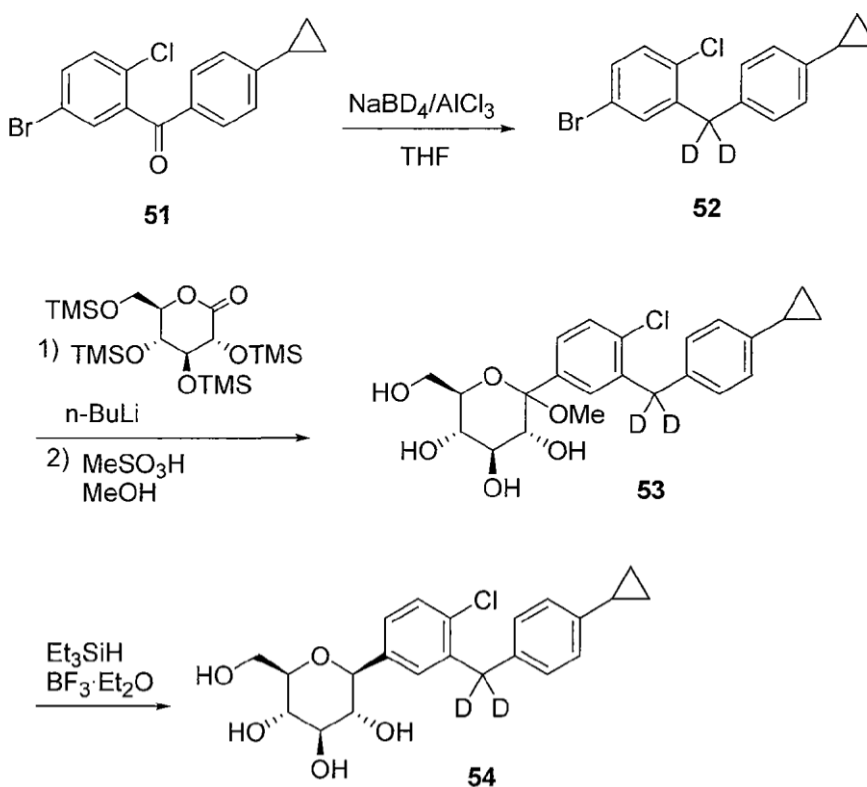
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,24-7,34 (м, 3H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,03 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,95 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,68-3,69 (м, 1H), 3,36-3,44 (м, 3H), 3,26-3,30 (м, 1H); MS ESI (m/z) 382 [M+1]<sup>+</sup>, розраховано 381.

45

Приклад 20

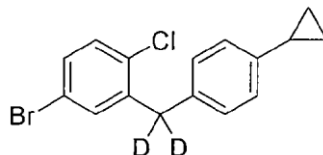
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 54 відповідно до підходу, представленого на Схемі 20. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 20



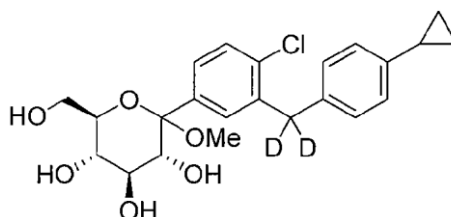
5

Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил- $\text{d}_2$ )бензолу (52)



- 10 До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(4-циклопропілфеніл)метанону (310 мг, 0,9 ммоль) (одержаний з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 1 вище, з використанням циклопропілбензолу замість фенолу) у безводному ТГФ (15 мл) при 0 °С додавали бородейтерид натрію (194 мг, 4,6 ммоль, 99 атомн. % D). Потім порціями додавали трихлорид алюмінію (617 мг, 4,6 ммоль), і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С.
- 15 Суміш нагрівали до 70 °С і перемішували протягом ночі. Потім суміш охолоджували до 0 °С, і реакційну суміш повільно гасили за допомогою води з льодом. Водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім насиченим сольовим розчином і потім водою і сушили над безводним сульфатом натрію. Зразок концентрували, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки 52 у вигляді жовтого масла (78 мг).
- 20

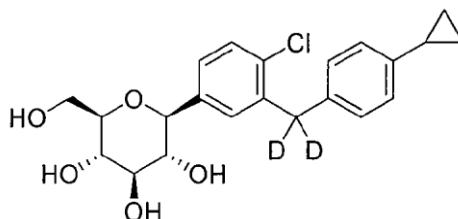
Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил- $\text{d}_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (53)



25

До розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил- $d_2$ )бензолу (78 мг, 0,3 ммоль) у безводному ТГФ/толуолі (2:1, 1 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону повільно додавали по краплях розчин *n*-бутиллітію в гексані (2,5 М, 0,14 мл), і суміш перемішували протягом 30 хвилин при  $-60^\circ\text{C}$ . Розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (170 мг, 0,4 ммоль) у толуолі (0,5 мл) повільно додавали по краплях для підтримання температури реакції нижче  $-55^\circ\text{C}$ , і суміш перемішували протягом 2 годин при  $-60^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш гасили шляхом додавання метанолу (0,7 мл), що містить метансульфонову кислоту (0,06 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім обробляли водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного залишку 53 (130 мг), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (54)



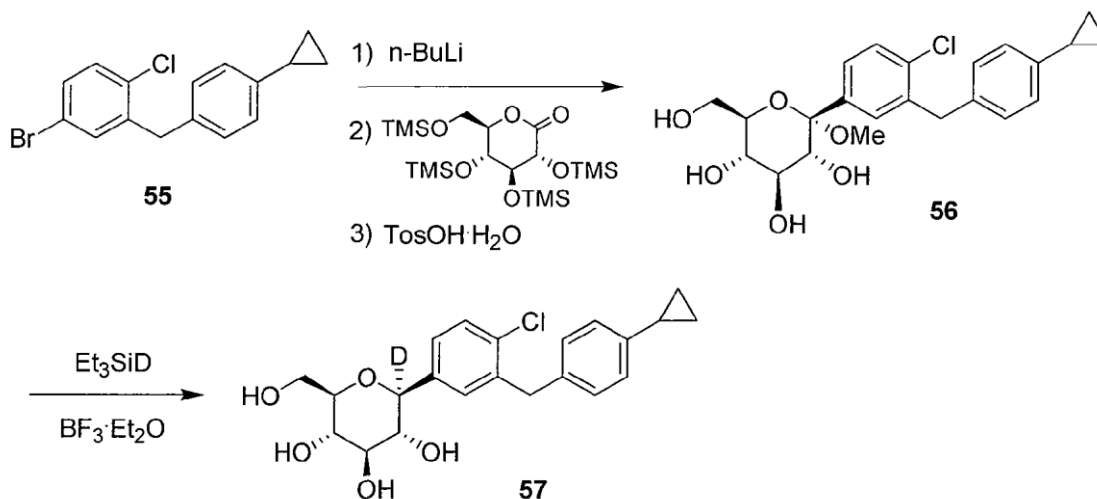
До розчину неочищеного залишку (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (130 мг) в ацетонітрилі/дихлорметані (1:1, 1 мл) при  $-40^\circ\text{C}$  додавали триетилсилан (0,2 мл, 1,2 ммоль). Потім додавали ефірат трифториду бору (0,14 мл, 1,1 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (3×), і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином і потім водою і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 54 у вигляді білого порошку (10,76 мг, 11 % вихід для двох стадій).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34-7,25 (м, 3H), 7,04 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 6,94 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 4,06 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 3,37-3,345 (м, 2H), 3,27-3,25 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 1H), 0,92-0,87 (м, 2H), 0,63-0,59 (м, 1H); MS ESI ( $m/z$ ): 424  $[\text{M}+18]^+$ , 451  $[\text{M}+45]^+$ , розраховано 406.

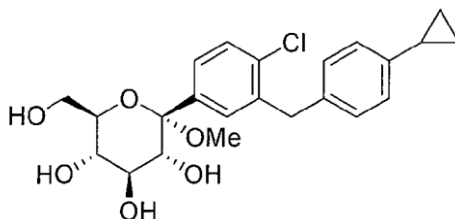
#### Приклад 21

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 57 відповідно до підходу, представленого на Схемі 21. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 21



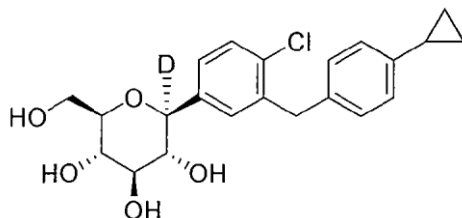
Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (56)



5

До перемішаного розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-циклопропілбензил)бензолу (6,6 г, 20,5 ммоль) у безводному ТГФ/толуолі (90 мл, 1:2) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону додавали по краплях  $n\text{-BuLi}$  (9,84 мл, 24,62 ммоль, 2,5 н у гексані) протягом 10 хвилин, і потім суміш перемішували протягом 30 хвилин при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Додавали по краплях розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (12,4 г, 26,6 ммоль) у безводному толуолі (30 мл) протягом 5 хвилин, і реакційний розчин перемішували протягом 1 години при  $-65^{\circ}\text{C}$ . Реакцію гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (100 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ , органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували толуолом (30 мл). Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли в метанолі (200 мл). Розчин охолоджували на бані лід/вода до  $0^{\circ}\text{C}$ , і потім додавали гідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (2,43 г, 15,4 ммоль) однією порцією. Одержаний розчин перемішували при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 18 годин. РХ-МС аналіз показав, що реакція завершена. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (50 мл), і суміш концентрували при зниженому тиску для видалення основної кількості метанолу. Залишок обробляли водою (100 мл) і етилацетатом (100 мл), органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту 56 у вигляді білої твердої речовини (8,0 г, 89,6 % вихід), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d-3,4,5-тріолу (57)



30

До розчину неочищеного (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (0,25 г, 0,574 ммоль) у безводному дихлорметані (2 мл) і ацетонітрилі (2 мл) при  $-30^{\circ}\text{C}$  додавали триетилсилан-d (0,1 г, 0,86 ммоль). Ефірат фториду бору (0,12 г, 0,86 ммоль) додавали по краплях, підтримуючи при цьому температуру нижче  $-20^{\circ}\text{C}$ . Одержаний розчин перемішували при  $-20^{\circ}\text{C}$  протягом 3 годин. Додавали по краплях насичений водний розчин бікарбонату натрію (10 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ , і одержаний розчин перемішували при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв. Розчин концентрували при зниженому тиску й одержаний жовтий сироп обробляли водою (5 мл) і етилацетатом (10 мл). Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали з використанням препаративної ВЕРХ-МС з одержанням сполуки 57 (30 мг, 12,9 %) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ час утримання: 3,70 хв.; колонка Waters XTerra C18, 5 мкм розмір пор,  $2,1 \times 50$  мм; 1,0 мл/хв., 8 хв. градієнт; рухома фаза: розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді.

45

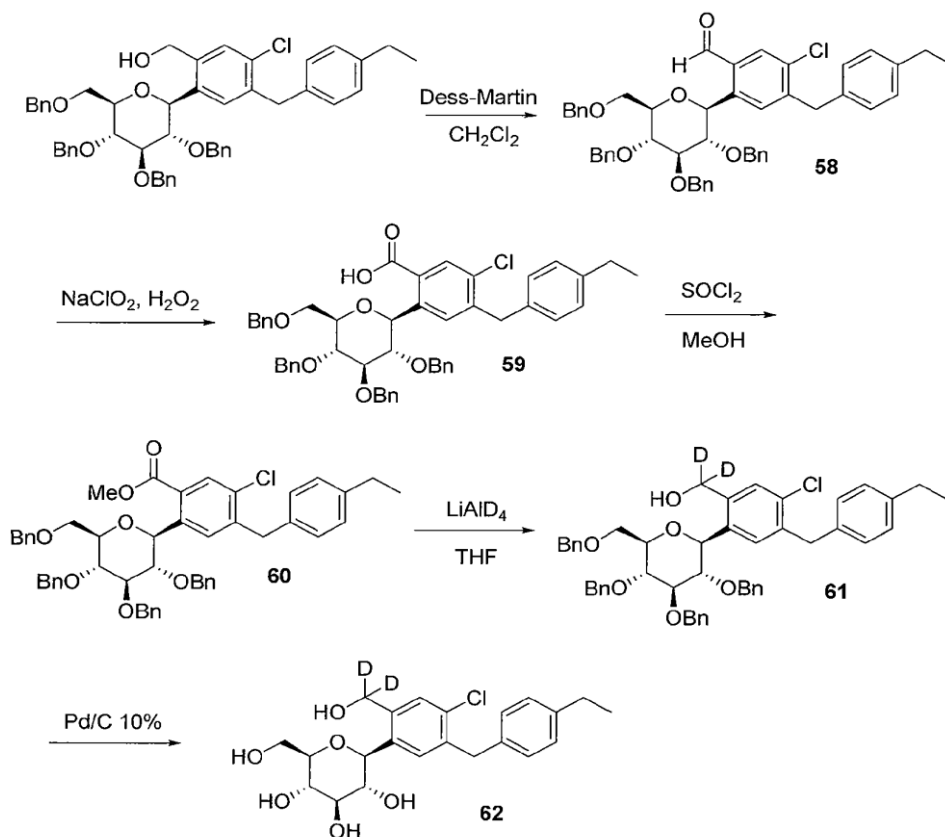
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,34 (м, 3H), 7,04-7,06 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 6,93-6,95 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 3,98-4,08 (м, 2H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,36-3,47 (м, 3H), 3,25-3,27 (м, 1H), 1,83-1,85 (м, 1H), 0,87-0,92 (м, 2H), 0,59-0,62 (м, 2H); MS ESI ( $m/z$ ): (405 ( $M+45$ )).

## Приклад 22

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 62 відповідно до підходу, представленого на Схемі 22. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

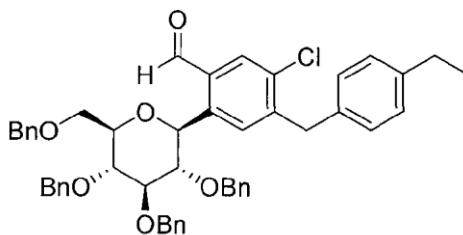
Схема 22

5



Одержання 5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензальдегіду (58)

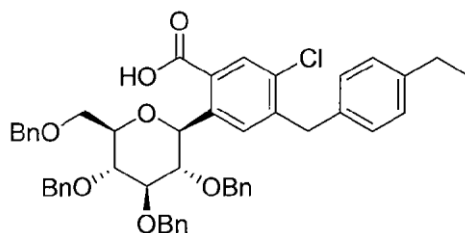
10



До охолодженої (0 °C) перемішуваної суспензії Dess-Martin (1,24 г, 2,92 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали (5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)феніл)метанол (1,76 г, 2,25 ммоль) (одержаний, як описано в U.S. Serial № 12/060,767) у дихлорметані (3 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при 0 °C, і реакцію гасили за допомогою 2 н розчину гідроксиду натрію (5 мл). Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 0,87 г білої твердої речовини. MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 798 (M+18)<sup>+</sup>.

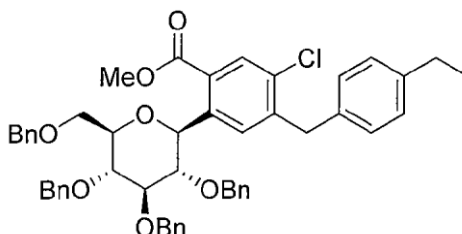
Одержання 5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензойної кислоти (59)

25



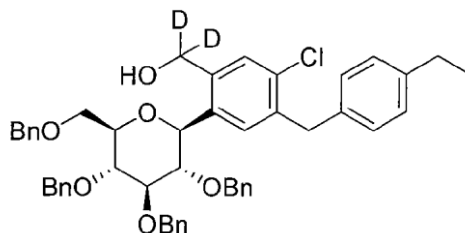
До розчину 5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензальдегіду (0,826 г, 1,1 ммоль) у t-BuOH/воді (3:1, 17 мл) додавали пероксид водню (30 %, 5,29 мл, 46,7 ммоль) і перхлорат натрію (0,14 г, 1,1 ммоль), і розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок гасили водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом, і органічні фази об'єднували, промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 0,802 г неочищеного твердого продукту. MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 841 (M+45)<sup>+</sup>.

Одержання метил 5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензоату (60)



До охолодженого (0 °C) перемішаного розчину 5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензойної кислоти (0,15 г, 0,188 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали по краплях дихлорид сірки (0,034 г, 0,021 мл). Суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником і підтримували кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок гасили водою. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 153 мг неочищеного твердого продукту.

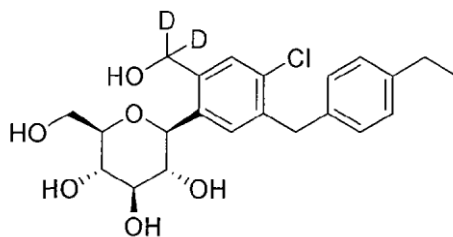
Одержання (5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)феніл)метан-d<sub>2</sub>-олу (61)



До охолодженого (0 °C) перемішаного розчину метил-5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)бензоату (0,06 г, 0,074 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл) додавали літійалюмінійдейтерид (LiAlD<sub>4</sub>) (4 мг, 0,9 ммоль), і розчин перемішували протягом 1,5 години при 0 °C. До реакційної суміші додавали по краплях воду (3 мл), і суміш продовжували перемішувати ще протягом 0,5 години. Додавали гідроксид натрію (15 % водн., 2 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Суміш фільтрували, і розчинник концентрували при зниженому тиску з одержанням 20 мг продукту. MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 802 (M+18)<sup>+</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етилбензил)-2-(гідрокси-(метил-d<sub>2</sub>))феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (62)





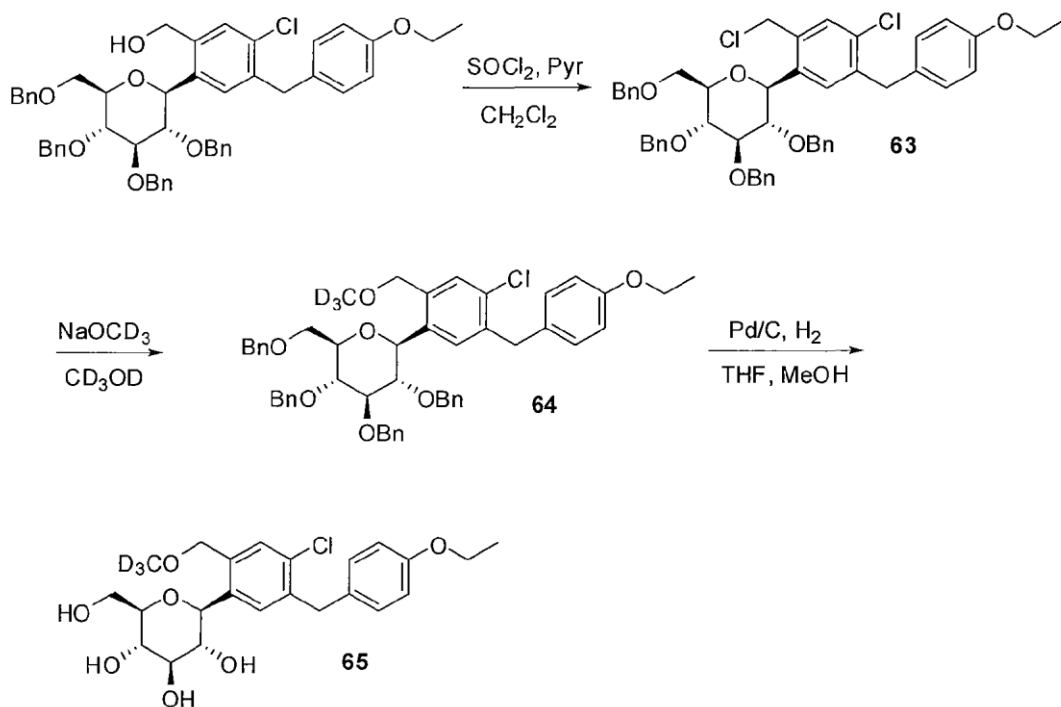
До перемішаного розчину метил-(5-хлор-4-(4-етилбензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)феніл)метан-d<sub>2</sub>-олу (0,02 г, 0,026 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали дихлорбензол (0,02 мл) і паладій на вугіллі (10 %) (5 мг). Суміш дегазували п'ять разів і завантажували воднем, і одержану суспензію перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, концентрували й очищали за допомогою препаративної ТШХ (етилацетат:етанол = 8:1) з одержанням 3 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 7,35-7,54 (м, 3H), 7,04 (с, 4H), 4,40-4,43 (д, J=9 Гц, 1H), 4,02-4,04 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,83-3,86 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,68-3,70 (м, 1H), 3,33-3,48 (м, 4H), 2,52-2,60 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,13-1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H); MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 469 (M+45)<sup>+</sup>.

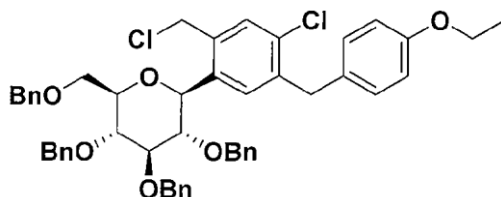
Приклад 23

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 65 відповідно до підходу, представленого на Схемі 23. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 23

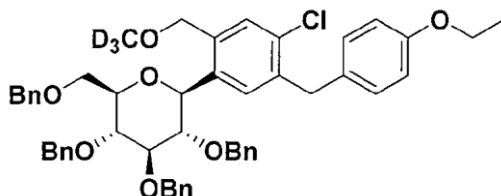


Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-2-(хлорметил)-5-(4-етоксибензил)феніл)тетрагідро-2H-пірану (63)



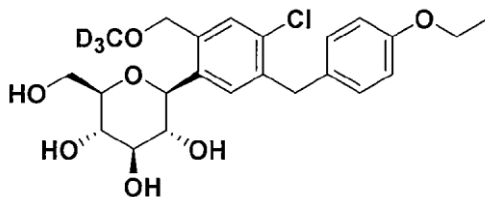
Тіонілхлорид (0,1 мл) додавали по краплях до розчину (5-хлор-4-(4-етоксибензил)-2-((2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)феніл)метанолу (100 мг, 0,13 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) при 0 °С, і суміш залишали для перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали досуха, і залишкове масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-((метокси-d<sub>3</sub>)метил)феніл)тетрагідро-2H-пірану



Масло з попередньої стадії розчиняли в розчині насиченого метаноляту-d<sub>3</sub> натрію (NaOCD<sub>3</sub>) у суміші метанол-d<sub>4</sub>/тетрагідрофуран (2 мл, об./об. = 1:1), і суміш залишали для перемішування протягом 3 годин. Суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Фільтрат упарювали досуха, і залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ з одержанням білої твердої речовини (60 мг).

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-((метокси-d<sub>3</sub>)метил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (65)



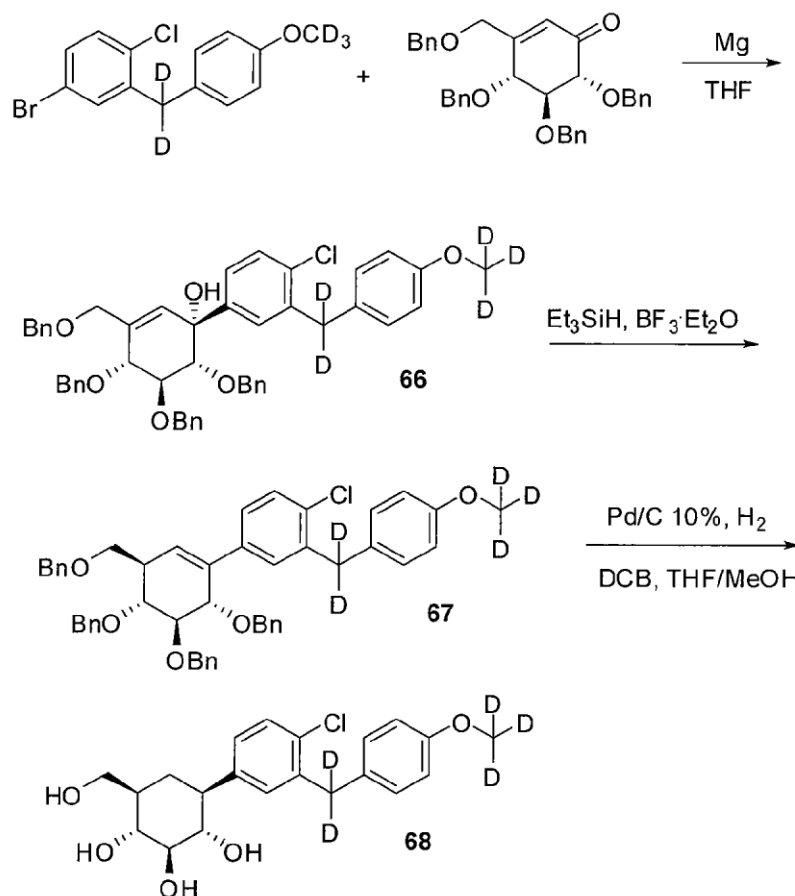
До розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-((метокси-d<sub>3</sub>)метил)феніл)тетрагідро-2H-пірану (60 мг) у тетрагідрофурані:метанолі (об./об. = 2:1) (6 мл) додавали 1,2-дихлорбензол (0,1 мл) і Pd/C (10 %, 30 мг), і суміш витримували протягом 4 годин в атмосфері водню при кімнатній температурі (близько 25 °С). Суміш фільтрували, і фільтрат упарювали досуха. Одержане жовте масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (20 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDOD<sub>3</sub>): δ 7,41 (2H, м), 7,08 (2H, м), 6,79 (3H, м), 4,67 (1H, д, J=12 Гц), 4,49 (1H, д, J=12,4 Гц), 4,41 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,00 (4H, м), 3,85 (1H, м), 3,65 (1H, м), 3,41 (4H, м), 1,34 (3H, т, J=7,2 Гц); MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 456 [M+1]<sup>+</sup>, 473 [M+18]<sup>+</sup>, 911 [2M+1]<sup>+</sup>; MS ESI<sup>-</sup> (m/z): 500 [M+45]<sup>-</sup>, 955 [2M+45]<sup>-</sup>, розраховано 455,18.

Приклад 24

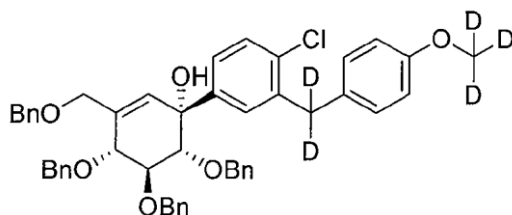
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 68 відповідно до підходу, представленого на Схемі 24. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 24



5

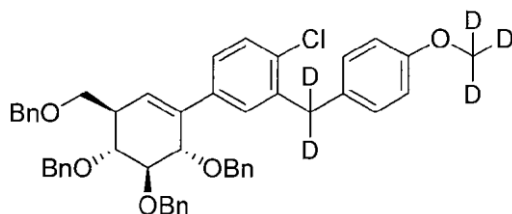
Одержання (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-2-енулу (66)



10

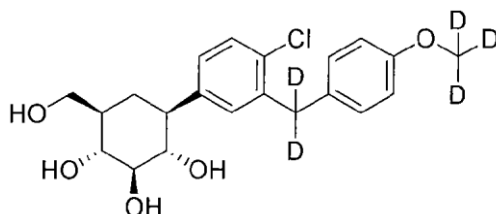
До магнієвого порошку (114 мг, 4,76 ммоль) в атмосфері аргону додавали частину розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (0,3 г, 0,95 ммоль) у сухому ТГФ (2 мл) і 1,2-диброметані (0,05 мл). Суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником, і після початку реакції (екзотермічна) додавали по краплях частину, що залишилася, розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (700 мг, 2,22 моль) у сухому ТГФ (2 мл). Суміші давали прореагувати протягом 1 години при обережному кип'ятінні зі зворотним холодильником аж до поглинання основної кількості магнію. Зазначений вище реагент Грин'єра додавали по краплях до розчину (4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)циклогекс-2-енону (1,13 г, 2,11 ммоль) у сухому ТГФ (2 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі (близько 25 °C). Через 3 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл) для гасіння реакції. Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл), і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат упарювали досуха з одержанням неочищеної цільової сполуки у вигляді жовтого масла (755 мг, 46 % вихід). MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 789 (M+18).

Одержання ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-триїл)трис(окси)трис(метилен)-трибензолу (67)



До охолодженого (-25 °C) розчину (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-2-енолу (755 мг, 0,98 ммоль) у метиленхлориді (5 мл) додавали по краплях триетилсилан (3 екв., 0,47 мл) з наступним повільним додаванням ефірату трифториду бору (2 екв., 0,25 мл). Реакційну суміш залишали для перемішування протягом 2 годин при -25 °C, гасили за допомогою насиченого розчину хлориду амонію (5 мл), і водний шар екстрагували метиленхлоридом (3×10 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (3×10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Зразок концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтого масла, яке очищали за допомогою препаративної ТШХ (елюювання сумішшю петролейний ефір:етилацетат = 10:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (140 мг; 19 % вихід). MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 773 (M+18).

Одержання (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріолу (68)



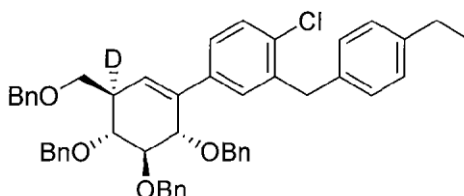
До розчину ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріол)трис(окси)трис(метилден)-трибензолу (60 мг, 0,079 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол (1:1 об./об., 4 мл) додавали паладій на вугіллі (10 %, 10 мг), і суміш перемішували протягом 1,5 години в атмосфері водню. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтого масла. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (9 мг; 28 % вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,30-7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11-7,15 (м, 4H), 6,82-6,84 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=3,6, 10,8 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=6,4, 10,8 Гц, 1H), 3,46 (т, J=8,4 Гц, 1H), 3,33 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,83 (дт, J=3,6, 10,4 Гц, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,39-1,43 (т, J=12,8 Гц, 1H); MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 398 [M+1]<sup>+</sup>, 415 [M+18]<sup>+</sup>, 420 [M+23]<sup>+</sup>; MS ESI<sup>-</sup> (m/z) 442 [M+45]<sup>-</sup>, розраховано 397,17.

Приклад 25

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 70.

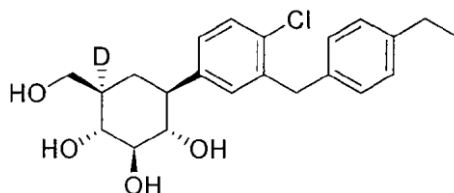
Одержання ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-4-ен-6-d-1,2,3-тріол)трис(окси)трис(метилден)-трибензолу (69)



До охолодженого розчину (-30 °C) (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-2-енолу (1,086 г, 1,4 ммоль) (одержаний з використанням способів, аналогічних тим, що описані в попередньому прикладі) у метиленхлориді (10 мл) додавали по краплях триетилсилан-d (500 мг, 4,2 ммоль) з наступним додаванням ефірату трифториду бору (403 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш залишали для

перемішування протягом 2 годин при -30 °C і гасили насиченим розчином хлориду амонію (5 мл). Водний шар екстрагували метиленхлоридом (3×10 мл), і органічний шар об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (3×10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Зразок концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтого масла, яке очищали за допомогою препаративної ТШХ (елюювання сумішшю петролейний ефір:етилацетат = 6:1) з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді білої твердої речовини (0,542 г; 51 % вихід).

Одержання (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-6-d-1,2,3-тріолу (70)

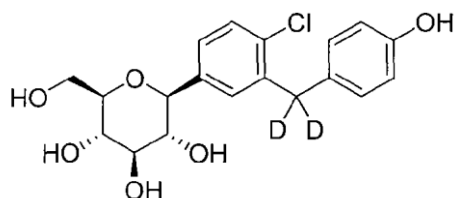


До розчину ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)-феніл)циклогекс-4-ен-6-d-1,2,3-тріол)трис(окси)трис(метилен)трибензолу (150 мг, 0,200 ммоль) у тетрагідрофурані:метанолі (2:1 об./об., 3 мл) додавали паладій (10 % на вугіллі, 12 мг), і суміш перемішували протягом 3 годин в атмосфері водню. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтого масла. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (36,6 мг; 46,7 % вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 Гц): δ 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (м, 6H), 4,06 (с, 2H), 3,77 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,59 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,46 (м, 1H), 2,59 (м, 3H), 1,82 (дд, J=13,6, 4 Гц, 1H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H); MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 392 [M+1]<sup>+</sup>, 409 [M+18]<sup>+</sup>, 413 [M+23]<sup>+</sup>, MS ESI<sup>-</sup> (m/z): 436 [M+45]<sup>-</sup>, розраховано 391,17.

Приклад 26

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-гідроксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (71)



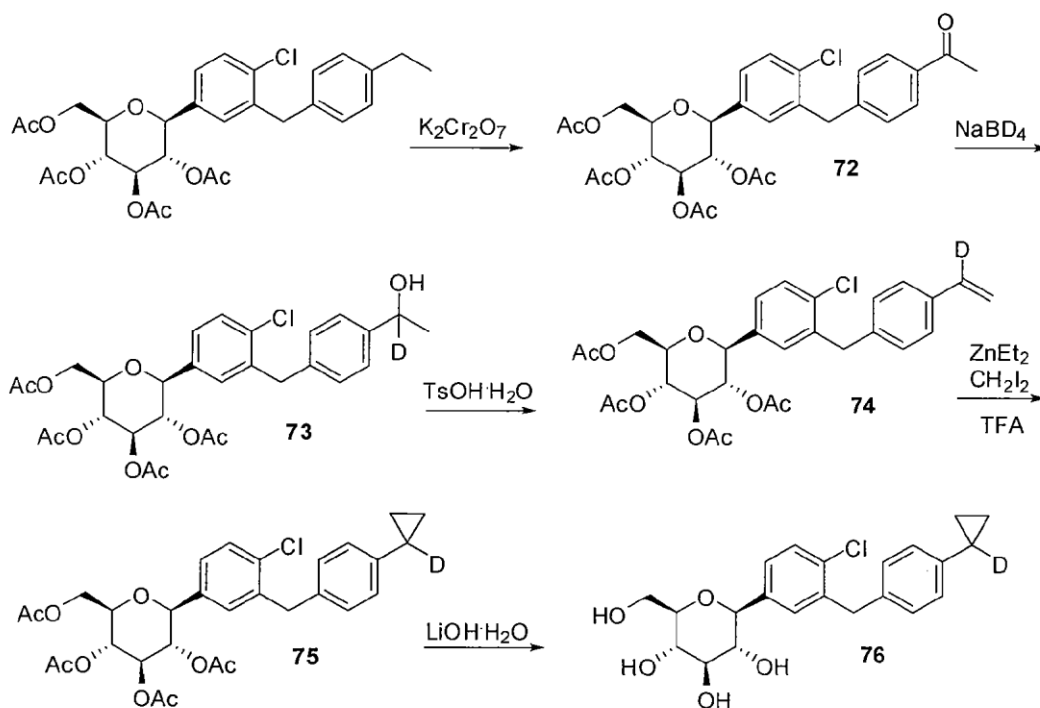
До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (19) (1 г, 2,50 ммоль) у дихлорметані додавали по краплях трибромборан (1,25 г, 2,00 ммоль) при -78 °C. Розчин нагрівали до 0 °C протягом 1 години. Розчин гасили за допомогою води з льодом, і дихлорметан видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат, і екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали за допомогою препаративної РХ-МС з одержанням 357 мг зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,24-7,34 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,09-4,11 (д, J=9,6 Гц, 1H, ), 3,87-3,90 (м, 1H), 3,71-3,72 (м, 1H), 3,36-3,46 (м, 3H), 3,25-3,27 (1H, м); MS ESI<sup>-</sup> (m/z): 427 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 27

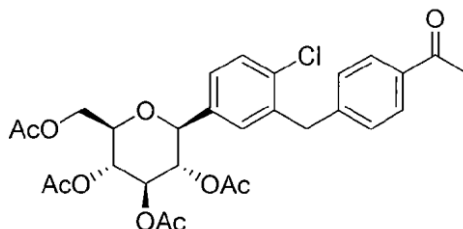
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 76 відповідно до підходу, представленого на Схемі 25. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 25



5

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триїлтриацетату (72)



10

До перемішаного розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триїлтриацетату (10 г, 10,8 ммоль) в оцтовій кислоті (130 мл) при 120 °С додавали хромат калію (6,3 г, 21,4 ммоль) однією порцією. Суміш перемішували протягом 22 годин при цій температурі, і реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, додавали етилацетат, і тверді речовини відфільтровували. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Концентрування органічного розчину й очищення одержаного залишку на колонці із силікагелем (3:1 петролейний ефір:етилацетат) давали 2,3 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

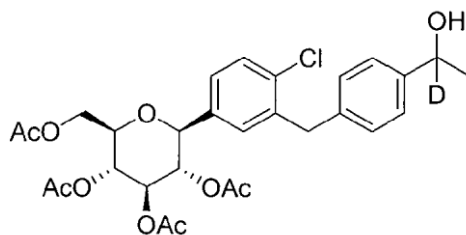
15

20

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,90 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,22 (дд,  $J=8,4$ , 2,2 Гц, 1H), 7,17 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,31 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 5,22 (т,  $J=9,8$  Гц, 1H), 5,09 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,29 (дд,  $J=12,4$ , 4,8 Гц, 1H), 4,18-4,13 (м, 3H), 3,85-3,81 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,75 (с, 3H); MS ESI ( $m/z$ ): 575  $[M+H]^+$ , 619  $[M+HCO_2]^+$ .

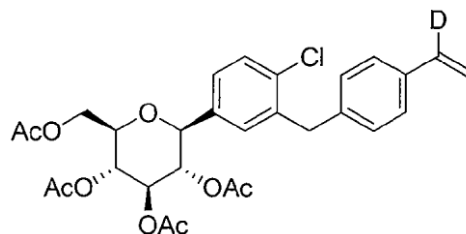
25

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(1-гідроксіетил-1-d)бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триїлтриацетату (73)



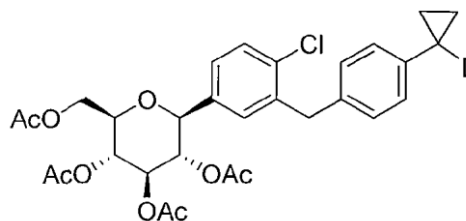
До охолодженого (0 °C) розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триілтриацетату (4,53 г, 7,88 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали бородейтерид натрію (0,535 г, 13,4 ммоль, 97 % атом D) однією порцією, з наступним додаванням по краплях метанолу (1,2 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2,5 годин, і додавали насичений розчин хлориду амонію. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×), і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Концентрування органічного розчину давало 4,55 г неочищеного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS ESI (m/z): 591 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 596 [M+Na]<sup>+</sup>.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(вініл-1-d)бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триілтриацетату (74)



Розчин (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(1-гідроксіетил-1-d)бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триілтриацетату (4,55 г, 7,87 ммоль) і моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (0,15 г, 0,79 ммоль) у толуолі (100 мл) перемішували протягом 1 години при 120 °C. Додавали воду, органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали 1 М водним розчином гідроксиду натрію і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Концентрування органічного розчину й очищення одержаного залишку на колонці із силікагелем (5:1 петролейний ефір:етилацетат) давали 2,25 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS ESI (m/z): 577 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 582 [M+Na]<sup>+</sup>.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(циклопропіл-1-d)бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триілтриацетату (75)

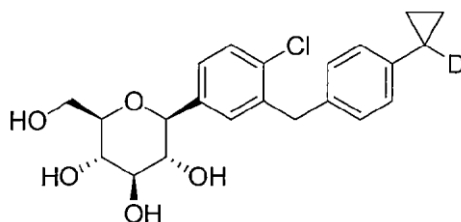


До охолодженого (0 °C) розчину діетилцинку (1 М у гексані, 9,8 мл, 9,8 ммоль) у дихлорметані (8 мл) в атмосфері аргону додавали по краплях трифтороцтову кислоту (0,73 мл, 9,83 ммоль) у дихлорметані (4 мл). Після перемішування протягом 20 хвилин додавали по краплях дйодметан (0,79 мл, 9,8 ммоль) у дихлорметані (4 мл). Після перемішування ще протягом 20 хвилин додавали (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(вініл-1-d)бензил)-феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-триілтриацетат (2,2 г, 3,93 ммоль) у дихлорметані (8 мл) протягом 15 хвилин, і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18,5 годин. Додавали насичений розчин хлориду амонію, суміш екстрагували 3 рази дихлорметаном, і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином і сушили

над сульфатом натрію. Концентрування органічного розчину давало 2,65 г неочищеного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS ESI (m/z): 595 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 600 [M+Na]<sup>+</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(циклопропіл-1-d)бензил)-феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (76)

5

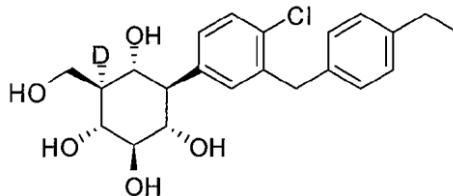


До розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(циклопропіл-1-d)бензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-трілтриацетату (2,62 г, 4,56 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/H<sub>2</sub>O (13 мл, 2:3:1) додавали моногідрат гідроксиду літію (62 мг, 1,48 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Здійснювали поглинання залишку водою і етилацетатом, органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Концентрування органічного розчину й очищення одержаного залишку на колонці із силікагелем (1:2→1:4 петролейний ефір:етилацетат) давали 0,98 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,34 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,12-4,00 (м, 3H), 3,89 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,52-3,38 (м, 3H), 3,33 (т, J=9,0 Гц, 1H), 0,94-0,89 (м, 2H), 0,64-0,61 (м, 2H); MS ESI (m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>, 428 [M+Na]<sup>+</sup>, 450 [M+HCO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>,

Приклад 28

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-6-d-1,2,3,5-тетраолу (77)



25

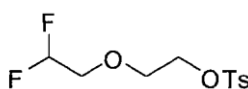
До розчину ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)-феніл)циклогекс-4-ен-6-d-1,2,3-тріл)трис(окси)трис(метилен)трибензолу (69) (30 мг, 0,04 ммоль) у тетрагідрофурані:метанолі (2:1, об./об., 3 мл) додавали 1,2-дихлорбензол (11,5 мг, 0,08 ммоль) і паладій (10 % на вугіллі, 15 мг), і суміш перемішували протягом 2 годин в атмосфері водню при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтого масла. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,65 мг; 22,9 % вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,35 (д, J=8 Гц, 1H), 7,14 (м, 6H), 4,07 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,67 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,58 (м, 3H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS ESI<sup>+</sup> (m/z): 408 [M+1]<sup>+</sup>, 425 [M+18]<sup>+</sup>, 815 [2M+1]<sup>+</sup>; MS ESI<sup>-</sup> (m/z): 452 [M+45]<sup>-</sup>, розраховано 407,16.

Приклад 29

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 81.

Одержання 2-(2,2-дифторетоксі)етил-4-метилбензолсульфонату (78)



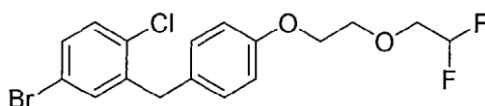
До охолодженого (0 °C) розчину 4,6 н гідроксиду натрію (20,6 мл) повільно додавали 2-(2,2-дифторетоксі)етанол (4 г, 31,7 ммоль) у ТГФ (10 мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче 5 °C. Суміш перемішували протягом 10 хвилин і повільно додавали TsCl (6,1



г, 32 ммоль) у ТГФ (10,6 мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче 5 °С. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі нижче 5 °С і потім розбавляли водою. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×20 мл), і об'єднані органічні шари промивали водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), потім насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Концентрування при зниженому тиску давало неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання PE:EtOAc=4:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (10 г, вихід 81,9 %).

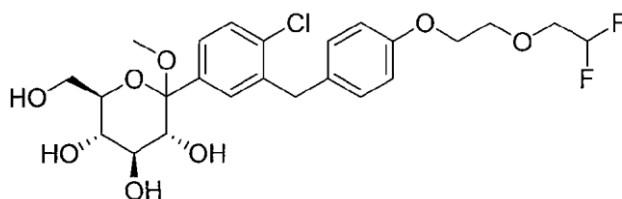
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8 Гц, 2H), 5,77 (ттт, J=4, 5,52 Гц, 1H), 4,16 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,74 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,62 (дт, J=4, 14 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H).

Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-(2,2-дифторетоксі)етокси)бензил)бензолу (79)



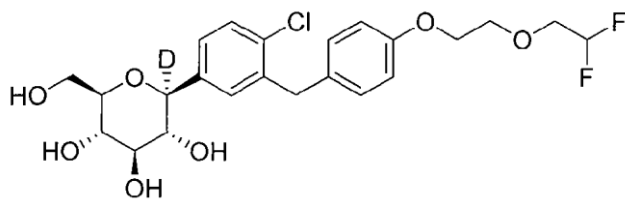
2-(2,2-Дифторетоксі)етил-4-метилбензолсульфонат (3 г, 10,7 ммоль), 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенол (3,8 г, 12,8 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,7 г, 26,8 ммоль) суспендували в DMF (8 мл) при 50 °С. Суміш перемішували протягом 24 годин при цій температурі. Суміш розбавляли водою, і водний шар екстрагували за допомогою PE два рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, концентрували й очищали за допомогою флеш-хроматографії (PE/EtOAc=50:1) з одержанням жовтої твердої речовини (4 г, вихід 91,9 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-(2,2-дифторетоксі)етокси)-бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (80)



До охолодженого (-60 °С) розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-(2,2-дифторетоксі)етокси)бензил)бензолу (4 г, 9,9 ммоль) у безводному ТГФ/толуолі (2:1, 18 мл) повільно додавали по краплях розчин н-бутиллітію в гексані (2,5 М, 4,7 мл), і блідо-жовтий розчин перемішували протягом 30 хвилин при -60 °С. Додавали по краплях розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (6 г, 12,8 ммоль) у толуолі (15 мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -55 °С, і суміш перемішували протягом 2 годин при -60 °С. Реакційну суміш гасили шляхом додавання MeOH (24 мл), що містить метансульфову кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, і потім додавали водний розчин гідрокарбонату натрію (30 мл). Органічний шар відділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом (30 мл), і об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію. Продукт концентрували з одержанням залишку (5,4 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-(2,2-дифторетоксі)етокси)-бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-d,3,4,5-тріолу (81)



Залишок (250 мг, 0,5 ммоль) з попередньої стадії розчиняли в ацетонітрилі/дихлорметані (1:1, 1,6 мл), і одержаний розчин охолоджували до -40 °С. Швидко додавали триетилсилан-d (113 мг, 1,0 ммоль, 97 атомн. % D) і ефірат трифториду бору (0,1 мл, 0,8 ммоль), і суміш

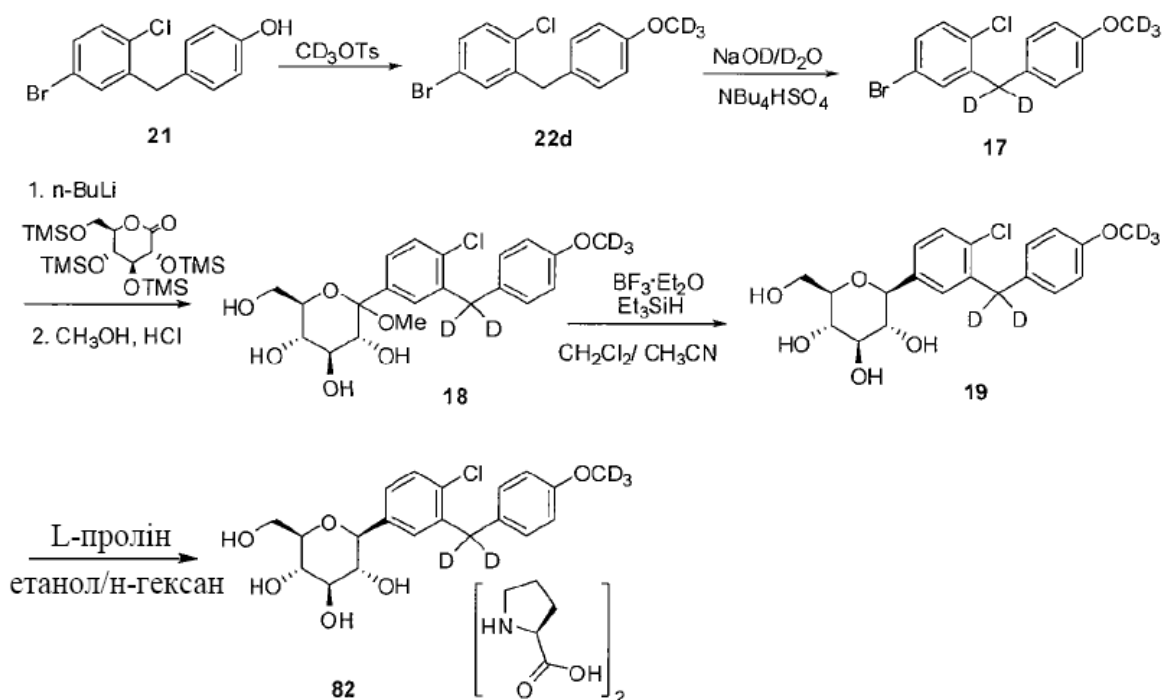
перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (3×), і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином і потім водою і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою препаративної РХ-МС з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку (108 мг, вихід 45,7 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,38-7,28 (м, 3H), 7,12 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,85 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,97 (ттт,  $J=4, 5,6$  Гц, 1H), 4,12-4,10 (м, 2H), 4,04 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,91-3,88 (м, 3H), 3,78 (дт,  $J=4, 14$  Гц, 2H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H); MS ESI ( $m/z$ ): 490  $[\text{M}+1]^+$ , 507  $[\text{M}+18]^+$ , 534  $[\text{M}+45]^+$ , розраховано 489.

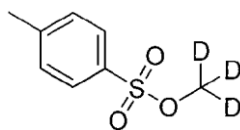
Приклад 30

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 82 відповідно до підходу, представленого на Схемі 26. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 26



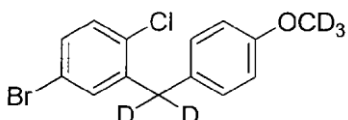
Одержання метил- $\text{d}_3$ -4-метилбензолсульфонату



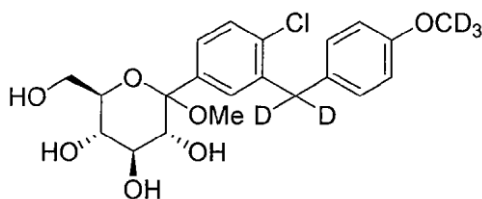
Метанол- $\text{d}_4$  (20 г, 554 ммоль, 99,8 атомн. % D), розчинений у тетрагідрофурані (100 мл), повільно додавали до охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчину 4,6 н гідроксиду натрію (365 мл) і підтримували при температурі нижче  $5^\circ\text{C}$ , і повільно додавали 4-метилбензол-1-сульфонілхлорид (126 г, 665 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) до зазначеного вище розчину, підтримуючи при цьому температуру нижче  $5^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду амонію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням білої твердої речовини (104 г, ~91 % вихід).

Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(метокси- $\text{d}_3$ )бензил)бензолу (22d)

Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (17)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,37-7,50 (м, 3H), 7,11-7,15 (м, 2H), 6,84-6,88 (м, 2H), 3,95 (м, 0,02H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (18)



5

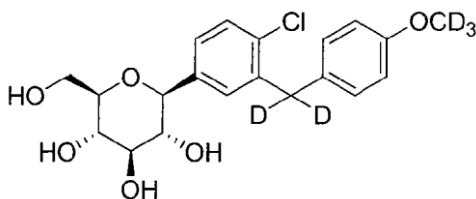
Охолоджений (-78 °C) розчин н-бутиллітію (227 мл, 2,5 М у гексані, 0,568 моль) додавали по краплях в атмосфері аргону до охолодженого (-78 °C) розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (150 г, 0,474 моль) у сухому тетрагідрофурани/толуолі (900 мл, 1:2) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -70 °C, і суміш перемішували протягом 40 хв. Реакційну суміш переносили в перемішуваний охолоджений (-78 °C) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону в толуолі (900 мл) зі швидкістю, при якій температуру реакції підтримували нижче -70 °C. Суміш перемішували протягом 3 годин при -78 °C. Повільно додавали хлористоводневу кислоту (36-38 %, 87 мл, 1,04 моль) у метанолі (600 мл), і температуру реакції підтримували на рівні, що не перевищує -45 °C. Реакційну суміш поступово нагрівали до 25 °C і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію до pH 7,5, органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (2×3000 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (2×2000 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, залишки сушили у вакуумі при 40 °C з одержанням 215 г не зовсім білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Чистота (ВЕРХ): 9,46 хвилини, 69,9 % (УФ); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 430 [M+1]<sup>+</sup>.

10

15

20

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (19)



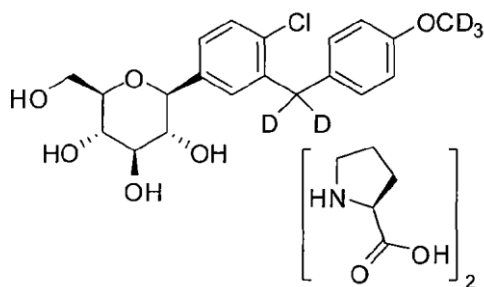
25

До -45 °C розчину зазначеного вище неочищеного продукту (215 г, ~0,501 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (2,58 л, 1:1) додавали триетилсилан (232 г, 2,00 моль), з наступним додаванням ефірату трифториду бору (190 мл, 1,50 моль), і суміш перемішували протягом 2 годин при -10 °C. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату до pH 7,5. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишки екстрагували етилацетатом (2×3000 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (2×2000 мл) і сушили над сульфатом натрію. Реакційну суміш концентрували з одержанням 190 г білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Чистота (ВЕРХ) 8,88 хвилини, 69,7 % (УФ); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 400 [M+1]<sup>+</sup>.

30

35

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу, комплексу з біс(L-пролін)ом (82)



40

У 5 л 4-горлу колбу завантажували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(метокси- $d_3$ )феніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол (190 г, чистота 82 %) і L-пролін (109 г, 0,950 моль) і потім у колбу додавали етанол (1400 мл) і воду (120 мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин при швидкому механічному

5 перемішуванні додавали по краплях н-гексан (1900 мл). Після завершення додавання реакційну суміш повільно охолоджували до 25 °C і потім охолоджували до 5 °C. Після перемішування протягом 3 годин при 5 °C реакційну суміш фільтрували. Фільтрувальний корж промивали н-гексаном (2×300 мл) і сушили у вакуумі при 65 °C з одержанням 176 г білої твердої речовини. Потім 175 г цієї неочищеної твердої речовини розчиняли в 95 % етанолі/воді (525 мл) при 75 °C

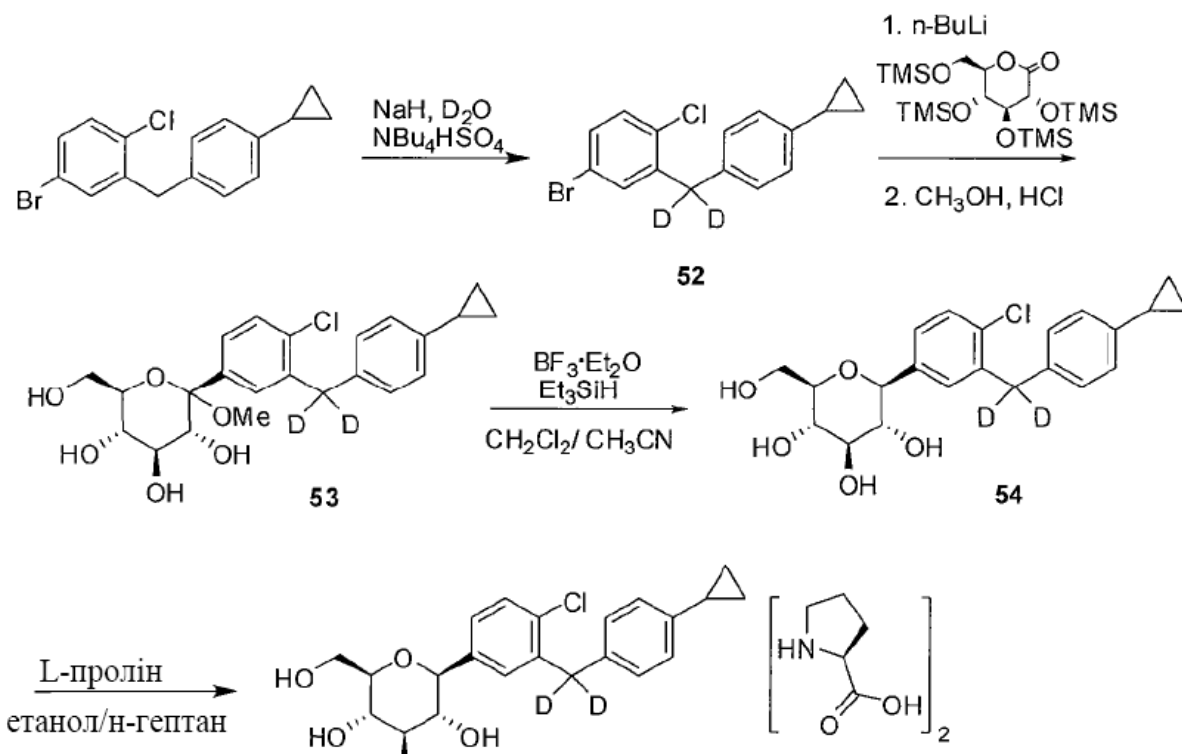
10 при механічному перемішуванні. Після того, як реакційний розчин ставав прозорим, реакційну суміш повільно охолоджували до 25 °C і перемішували ще протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрувальний корж промивали етанолом (2×50 мл) і сушили у вакуумі при 65 °C з одержанням білої твердої речовини (145 г, 66,1 % вихід). Чистота (ВЕРХ) 99,3 % (УФ). ВЕРХ час утримання: 15,43 хв.; колонка Waters XTerra C18, 5 мкм розмір пор, 2,1×50 мм; 1,0 мл/хв., 8 хв. градієнт; рухома фаза: розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,34-7,25 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,90 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 5H), 3,30-3,21 (м, 3H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 4H).

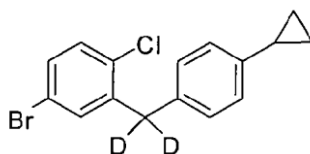
#### Приклад 31

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 83 відповідно до підходу, представленого на Схемі 27. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 27



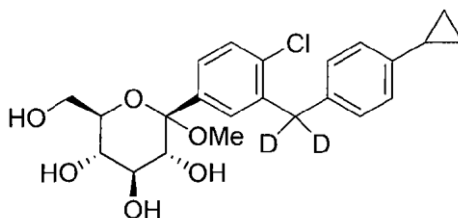
Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил- $d_2$ )бензолу (52)



Гідрид натрію (48 г, 60 %, 4 екв.) додавали до оксиду дейтерію (124,6 г, D, 99,9 %) порціями при 0 °C і перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали бісульфат

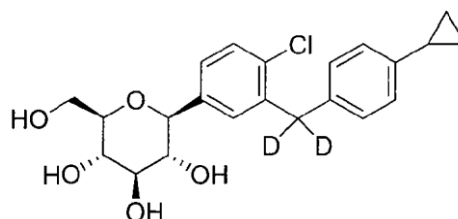
тетрабутиламонію (11,6 г). Додавали 4-бром-1-хлор-2-(4-циклопропілбензил)бензол (95,9 г) у гексані (260 мл) однією порцією, і суміш перемішували протягом ночі при 25 °С. Гексановий шар додавали до насиченого розчину хлориду амонію й екстрагували етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Водний шар зберігали для використання в одержанні другої партії. 4-Бром-1-хлор-2-(4-циклопропілбензил)бензол (87,1 г) у гексані (120 мл) додавали однією порцією до розчину 30 % дейтероксиду натрію в оксиді дейтерію (розчин з першої партії), з наступним додаванням 5 мл мінерального масла (400 мг, біле, світле, Sigma-Aldrich). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Обробка була такою ж, як і для першої партії. Гідрид натрію (91,6 г, 60 %, 4 екв.) додавали до оксиду дейтерію (237,8 г) при 0 °С порціями. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, і додавали бісульфат тетрабутиламонію (22,1 г). Неочищений продукт з одержаних вище двох партій (183 г) у гексані (300 мл) додавали однією порцією. Суміш потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням майже кількісного виходу цільової сполуки. Коефіцієнт D включення склав близько 98,5 % за даними <sup>1</sup>H-ЯМР.

Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (53)



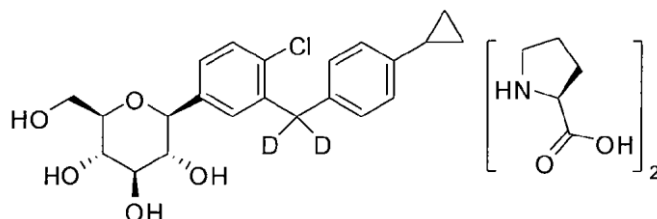
Охолоджений (-78 °С) розчин н-бутиллітію (163 мл, 2,5 М у гексані, 0,408 моль) додавали по краплях в атмосфері аргону до охолодженого (-78 °С) розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (100 г, 0,340 моль) у сухому тетрагідрофурані/толуолі (660 мл, 1:2) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -70 °С. Суміш перемішували протягом 40 хвилин. Реакційну суміш переносили в перемішуваний охолоджений (-78 °С) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідропіран-2-ону (206 г, 0,442 моль) у толуолі (660 мл) зі швидкістю, при якій температуру реакції підтримували нижче -70 °С. Суміш перемішували протягом 3 годин при -78 °С доти, поки вихідна речовина не була витрачена. Повільно додавали хлористоводневу кислоту (36-38 %, 62,3 мл, 0,747 моль) у метанолі (440 мл), і температуру реакції підтримували на рівні, що не перевищує -45 °С. Реакційну суміш поступово нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію до pH 7,5, органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (2(1200 мл)). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (2×2000 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин, залишки розчиняли в гарячому толуолі (200 мл), і потім цей розчин виливали в н-гексан (2000 мл) при швидкому перемішуванні. Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш фільтрували. Фільтрувальний корж сушили у вакуумі з одержанням 118 г білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Чистота (ВЕРХ) 13,97 хвилини, 76 % (УФ); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 437 [M+1]<sup>+</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (54)



До -45 °С розчину зазначеного вище неочищеного продукту (118 г, 0,270 ммоль) у безводному ацетонітрилі/дихлорметані (1,42 л, 1:1) додавали триетилсилан (126 г, 1,08 моль) з наступним додаванням ефірату трифториду бору (103 мл, 0,812 моль). Суміш перемішували протягом 2 годин при -10 °С. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату до pH 7,5. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишки екстрагували етилацетатом (2×1500 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (2×1000 мл) і сушили над сульфатом натрію. Реакційну суміш концентрували з одержанням 105 г білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Чистота (ВЕРХ) 12,72 хвилини, 76,0 % (УФ); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 407 [M+1]<sup>+</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу, комплексу з біс(L-пролін)ом (83)

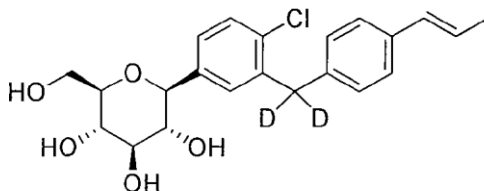


У 5-л 4-горлу колбу завантажували (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріол (105 г, чистота 76 %) і L-пролін (59,5 г, 0,517 моль) і в колбу додавали етанол (798 мл) і воду (42 мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин при швидкому механічному перемішуванні додавали по краплях н-гептан (1050 мл). Після завершення додавання реакційну суміш повільно охолоджували до 25 °С і перемішували ще протягом 5 годин. Реакційну суміш потім фільтрували. Фільтрувальний корж промивали н-гептаном (2×300 мл) і потім сушили у вакуумі при 55 °С з одержанням 118 г білої твердої речовини. Цю неочищену тверду речовину розчиняли в 95 % етанолі/воді (354 мл) при 75 °С при механічному перемішуванні. Після того як реакційний розчин ставав прозорим, додавали по краплях н-гептан (590 мл). Після завершення додавання реакційну суміш повільно охолоджували до 25 °С і перемішували ще протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрувальний корж промивали н-гептаном (2(200 мл) і сушили у вакуумі при 65 °С з одержанням 105 г білої твердої речовини. Цю тверду речовину перекристалізовували з 95 % етанолу/води чотири рази і сушили у вакуумі при 65 °С з одержанням білої твердої речовини (73 г, 58,4 % вихід). Чистота (ВЕРХ) 99,0 % (УФ). ВЕРХ час утримання: 15,43 хв.; колонка Waters XTerra C18, 5 мкм розмір пор, 2,1×50 мм; 1,0 мл/хв., 8 хв. градієнт; рухома фаза: розчинник А: 0,045 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти у MilliQ воді.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,34-7,25 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,10 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 5H), 3,32-3,21 (м, 3H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 4H), 1,87-1,84 (м, 1H), 0,92-0,87 (м, 2H), 0,63-0,59 (м, 2H).

#### Приклад 32

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-((E)-проп-1-еніл)феніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (84)

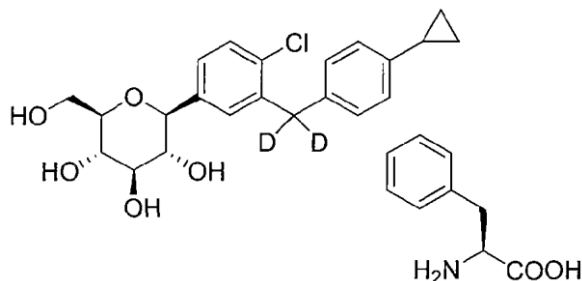


Цей продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ-МС із маточного розчину сполуки 83. Це основний побічний продукт реакції. ВЕРХ-МС спосіб: Спосіб 3, час утримання: 14,5 хв., чистота 99 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 407 [M+1]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34-7,25 (м, 3H), 7,10 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,79 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,34 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 6,22-6,17 (м, 1H), 4,08 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,46-3,25 (м, 4H), 1,84-1,80 (м, 3H).

Приклад 33

- 5 Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил- $\text{d}_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу, комплексу з L-фенілаланіном (1:1) (85)



- 10 Розчин L-фенілаланіну (0,54 г, 3,3 ммоль) і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил- $\text{d}_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (1,36 г, 3,1 ммоль, чистота 92 %) у етанолі і воді (20 мл, 1:1) нагрівали до 80 °С, і розчин ставав прозорим. Реакційну суміш охолоджували до 25 °С і перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, і фільтрувальний корж промивали етанолом і гексаном (20 мл, 1:1) і сушили у вакуумі при 40 °С з одержанням білої твердої речовини (3 г). Тверду речовину розчиняли в етанолі і воді (40 мл, 20:1) при 75 °С. Після того як розчин ставав прозорим, суміш повільно охолоджували до 25 °С при перемішуванні і перемішували протягом 16 годин. Цю реакційну суміш фільтрували, і фільтрувальний корж промивали попередньо охолодженою сумішшю етанол/вода (20 мл, 1:1) і сушили у вакуумі при 45 °С з одержанням 830 мг білої твердої речовини.

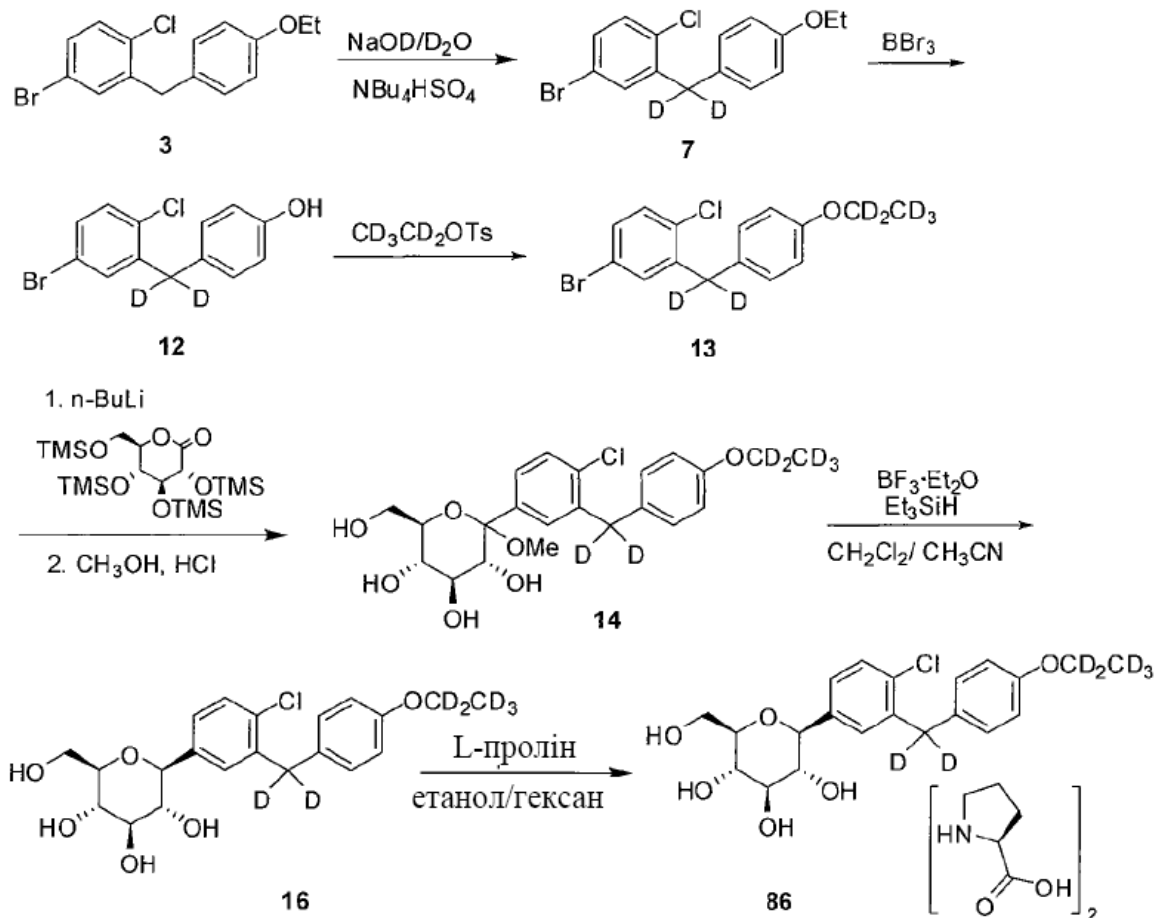
$^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $\text{d}_4$ , 400 МГц):  $\delta$  7,28-7,37 (м, 8H), 7,07-7,09 (м, 2H), 6,97-6,99 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,09-4,11 (м, 1H), 3,87-3,91 (м, 1H), 3,78-3,81 (м, 1H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,36-3,47 (м, 4H), 3,28-3,30 (м, 2H), 2,98-3,04 (м, 1H), 1,83-1,90 (м, 1H), 0,90-0,96 (м, 2H), 0,61-0,66 (м, 2H); чистота (ВЕРХ): 97 % (УФ).

- 25 Приклад 34

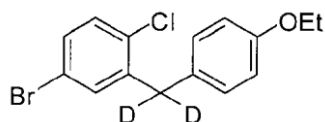
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 86 відповідно до підходу, представленого на Схемі 28. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.



Схема 28



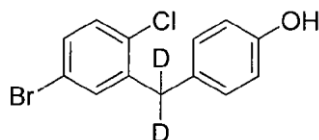
5

Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-етоксифеніл)метил- $\text{d}_2$ )бензолу (7)

Оксид дейтерію (50,4 г, D, 99,9 %) у чотиригорлій колбі охолоджували на льодяній бані, і додавали гідрид натрію (21 г, 60 % дисперсія в мінеральному маслі) порціями протягом 1 години при відведенні з колби дейтериду водню. Суміші давали нагрітися до  $25^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 10 хвилин. До розчину дейтероксиду натрію в оксиді дейтерію (30 %) додавали гексан (10 мл), і суміш перемішували доти, поки вона не ставала прозорою. Додавали бісульфат тетрабутиламонію (9,2 г, 0,04 моль) і 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензол (50 г, 135 ммоль) у гексані (250 мл). Колбу герметично закривали і перемішували протягом 24 годин при  $25^\circ\text{C}$ . Колір реакційної суміші змінювався до жовтої суспензії. Гексановий шар додавали до свіжого розчину дейтероксиду натрію (50,4 г, 99,9 % D) в оксиді дейтерію (40 %, в оксиді дейтерію), бісульфату тетрабутиламонію (9,2 г, 0,04 моль) і мінерального масла (20 г, Sigma-Aldrich). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Водний шар видаляли і використовували в одержанні другої партії. Другу партію 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензолу (50 г, 135 ммоль) обробляли відповідно до описаної вище процедури. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту (144 г).

25

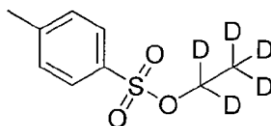
Одержання 4-((5-бром-2-хлорфеніл)метил- $\text{d}_2$ )фенолу (12)



4-Бром-1-хлор-2-((4-етоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензол (144 г, 306,7 ммоль, неочищений) розчиняли в дихлорметані (500 мл) і охолоджували до -60 °С, і потім до розчину додавали трибромід бору (38 мл, 402 ммоль). Суміш повільно нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 3 годин. Одержану суміш виливали в льодяну воду й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар потім сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину суспендували в 500 мл гексану, і розчин перемішували протягом 1 години. Суспензію фільтрували з одержанням білої твердої речовини. Продукт знову суспендували в 500 мл гексану, і описані вище стадії повторювали з одержанням чистого продукту (86 г, 85 % вихід).

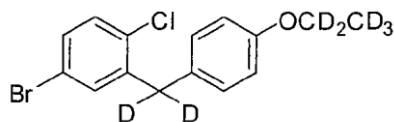
<sup>1</sup>H-ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ 7,24-7,32 (м, 3H), 7,07-7,09 (м, 2H), 6,79-6,82 (м, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,02 (с, 0,03H); чистота (ВЕРХ) 99,7 % (УФ).

Одержання етил-d<sub>5</sub>-4-метилбензолсульфонату



Етанол-d<sub>6</sub> (6 г, 115 ммоль, 99,5 атомн. % D, Aldrich), розчинений у тетрагідрофурани (20 мл), повільно додавали до охолодженого розчину 4,6 н гідроксиду натрію (75 мл) і підтримували при температурі нижче 5 °С. Потім до зазначеного вище розчину повільно додавали 4-метилбензол-1-сульфонілхлорид (26,3 г, 138 ммоль) у тетрагідрофурани (20 мл), підтримуючи при цьому температуру нижче 5 °С. Суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш потім розділяли й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду амонію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням безбарвного масла (18 г, ~78 % вихід).

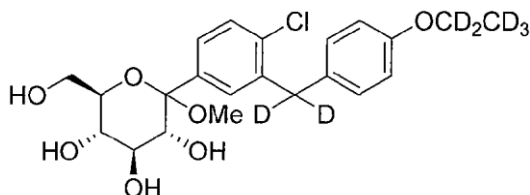
Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (13)



4-((5-Бром-2-хлорфеніл)метил-d<sub>2</sub>)фенол (25 г, 83,4 ммоль), етил-d<sub>5</sub>-4-метилбензолсульфонат (15 г, 73 ммоль) і карбонат калію (30 г, 219 ммоль) розчиняли в ацетоні (100 мл) при 25 °С і потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Леткі речовини упарювали при зниженому тиску. Додавали хлорид амонію, і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали хлоридом амонію і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням білої твердої речовини (22 г, 92,8 % вихід).

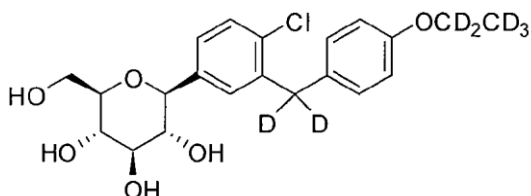
<sup>1</sup>H-ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ 7,24-7,29 (м, 3H), 7,10-7,13 (м, 2H), 6,85-6,87 (м, 2H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (14)



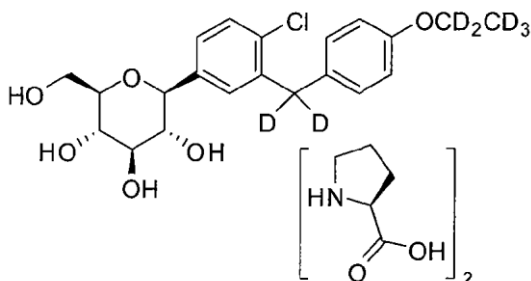
У 5-л 4-горлу колбу завантажували 4-бром-1-хлор-2-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензол (22,6 г, 0,068 моль), безводний толуол (80 мл) і тетрагідрофуран (40 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин і охолодження до -65 °С в атмосфері аргону додавали по краплях н-бутиллітій (35,4 мл, 2,5 М), і температуру реакції підтримували на рівні, що не перевищує -60 °С. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при від -60 °С до -65 °С. Охолоджений (-65 °С) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (34,9 г, 0,074 моль) у безводному толуолі (120 мл) переносили в зазначений вище реакційний розчин. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин при від -60 °С до -65 °С і потім гасили шляхом додавання розчину метансульфонової кислоти (13,2 мл) у метанолі (265 мл). У процесі гасіння температуру реакції підтримували на рівні, що не перевищує -30 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували ще протягом 24 годин. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою насиченого водного розчину карбонату натрію до pH 8,0. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×500 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×500 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Зразок концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла. Цей неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,99 хв., чистота 80 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 490 (M+45)<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (16)



До розчину одержаного вище неочищеного продукту (30,3 г, 68,1 ммоль) у дихлорметані/ацетонітрилі (500 мл, 1:1) додавали триетилсилан (43,5 мл, 272,4 ммоль) з наступним додаванням ефірату трифториду бору (25,9 мл, 204,3 ммоль) при -40 °С в атмосфері аргону. Після перемішування протягом 2 годин при температурі нижче -15 °С реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину карбонату натрію до pH 7,5. Реакційну суміш упарювали, і залишок розчиняли в етилацетаті (400 мл) і воді (400 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтої твердої речовини (24 г). Цей неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,86 хв., чистота 70 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 460 (M+45)<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу, комплексу з біс(L-пролін)ом (86)



Розчин L-проліну (13,3 г, 106 ммоль) і одержаного вище неочищеного продукту (24 г) у етанолі і воді (232 мл, 20:1) нагрівали до 80 °С. Через 30 хвилин додавали гексан (232 мл). Після завершення додавання реакційну суміш охолоджували до 25 °С і перемішували протягом 3 годин. Потім суміш фільтрували, і фільтрувальний корж промивали етанолом і гексаном (100 мл, 20:1) і сушили у вакуумі при 40 °С з одержанням білої твердої речовини (18 г). Тверду речовину розчиняли в етанолі і воді (60 мл, 20:1) при 75 °С. Після того як розчин ставав

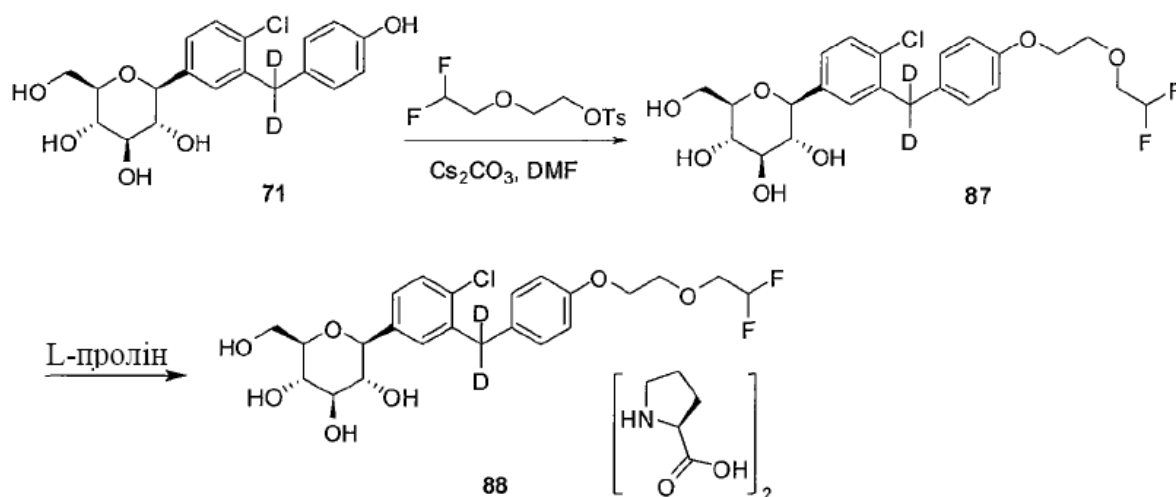
прозорим, додавали гексан (60 мл). Суміш повільно охолоджували до 25 °С при перемішуванні і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрувальний корж промивали попередньо охолодженою сумішшю етанол/вода (95 %, 10 мл) і сушили у вакуумі при 45 °С з одержанням 15 г білої твердої речовини. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,86 хв., чистота 95 %.

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,30-7,37 (м, 3H), 7,10-7,12 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,80-6,82 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,09-4,11 (м, 1H), 3,97-4,0 (м, 2H), 3,87-3,91 (м, 1H), 3,71-3,72 (м, 1H), 3,22-3,47 (м, 9H), 2,30-2,35 (м, 2H), 2,11-2,16 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 4H); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 460 (M+45)<sup>-</sup>.

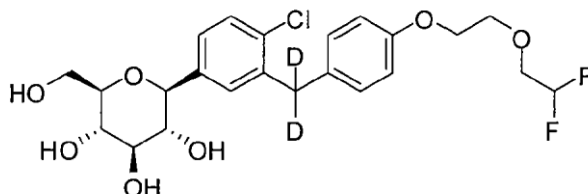
Приклад 35

Цей приклад ілюструє одержання сполук 87 і 88 відповідно до підходу, представленого на Схемі 29. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 29



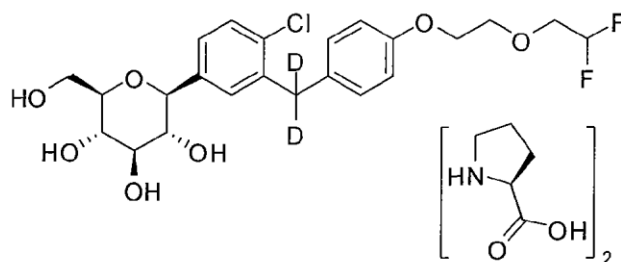
Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(2-(2,2-дифторетокси)етокси)-феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (87)



До перемішуваної суспензії (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-гідроксифеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (100 мг, 0,3 ммоль) у N, N-диметилформаміді (5 мл) і карбонаті цезію (211 мг, 0,7 ммоль) додавали 2-(2,2-дифторетокси)етил-4-метилбензолсульфонат (900 мг, 0,3 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С. Розчин розбавляли водою, і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням 60 мг білої твердої речовини (47 % вихід). Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,61 хв., чистота 95 %.

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,24-7,34 (м, 3H), 7,09-7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,76-6,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,80-6,10 (м, 1H), 4,05-4,09 (м, 3H), 3,85-3,87 (м, 3H), 3,65-3,78 (м, 3H), 3,36-3,46 (м, 3H), 3,25-3,27 (1H, м); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 535 (M+45)<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(2-(2,2-дифторетокси)етокси)-феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу, комплексу з біс(L-пролін)ом (88)



Розчин L-проліну (15,6 г, 135 ммоль) і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(2-(2,2-  
 5 дифторетоксі)етокси)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу  
 (35 г, 68 ммоль) у етанолі і воді (200 мл, 20:1) нагрівали до 80 °С. Через 30 хвилин додавали  
 гексан (200 мл). Після завершення додавання реакційну суміш охолоджували до 25 °С і  
 перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрувальний корж промивали  
 етанолом і гексаном (200 мл, 20:1) і сушили у вакуумі при 40 °С з одержанням білої твердої  
 10 речовини (39 г). Зразок розчиняли в етанолі і воді (200 мл, 20:1) при 75 °С. Після того як розчин  
 ставав прозорим, додавали гексан (200 мл). Суміш повільно охолоджували до 25 °С при  
 перемішуванні і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, і  
 фільтрувальний корж промивали попередньо охолодженою сумішшю етанол/вода (20 мл, 95 %) і  
 сушили у вакуумі при 45 °С з одержанням 20 г білої твердої речовини.

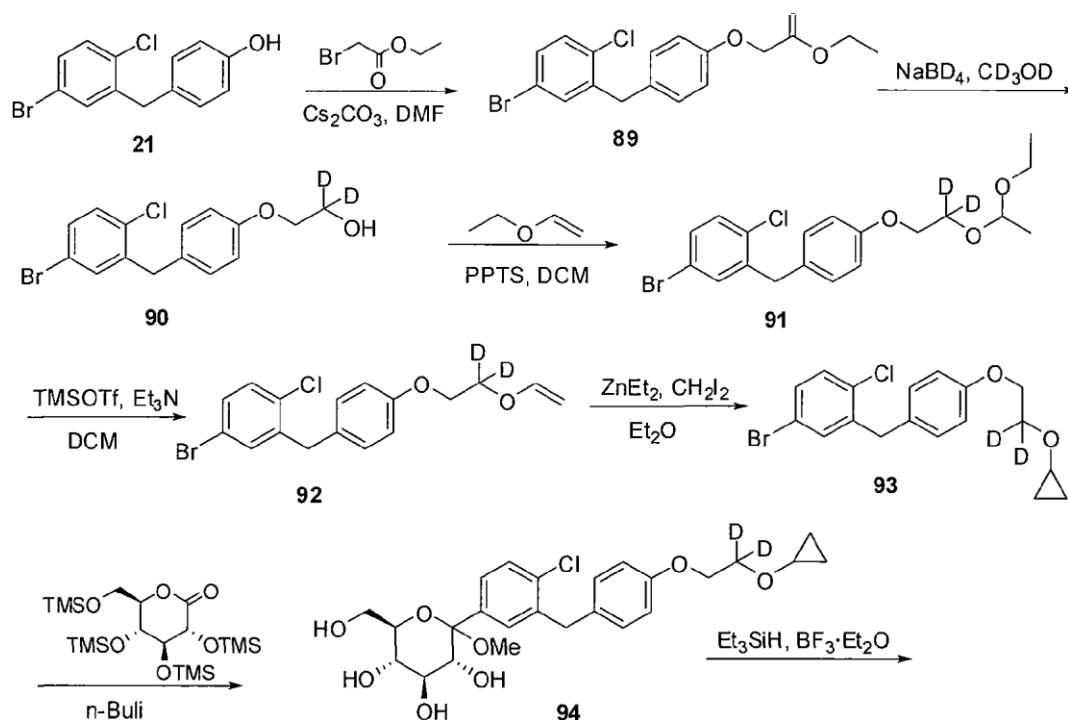
<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,28-7,37 (м, 3H), 7,13-7,15 (м, 2H), 6,85-6,87 (м, 2H), 5,82-  
 6,11 (тт, J=4,0 Гц, J=55,6 Гц, 1H), 4,10-4,12 (м, 3H), 3,97-4,00 (м, 2H), 3,89-3,91 (м, 3H), 3,68-3,82  
 15 (м, 3H), 3,37-3,47 (м, 5H), 3,21-3,31 (м, 3H), 2,27-2,36 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 4H).

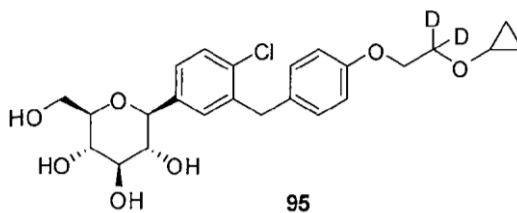
Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,61 хв., чистота 97 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 535 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 36

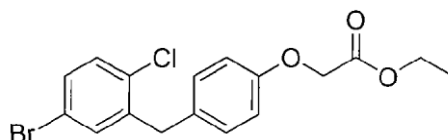
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 95 відповідно до підходу, представленого на  
 20 Схемі 30. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 30





Одержання 2-(4-(5-бром-2-хлорбензил)феноксі)ацетату (89)



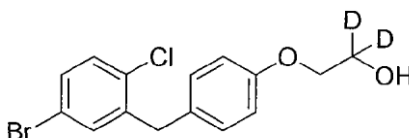
5

До перемішуваної суспензії 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенолу (5,0 г, 16,8 ммоль) у N, N-диметилформаміді (20 мл) і карбонаті цезію (11,0 г, 33,6 ммоль) додавали етил-2-бромацетат (2,8 мл, 25,2 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 80 °С. Розчин розбавляли водою, і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 5,0 г білої твердої речовини (78 % вихід).

10

Одержання 2-(4-(5-бром-2-хлорбензил)феноксі)етан-1,1-d<sub>2</sub>-олу (90)

15



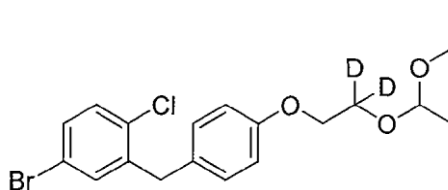
Метанол-d<sub>4</sub> (0,3 мл, 6,5 ммоль, Aldrich, 99,8 атомн. % D) повільно додавали до розчину етил-2-(4-(5-бром-2-хлорбензил)феноксі)ацетату (1,0 г, 2,6 ммоль) і натрійборгідриду-d<sub>4</sub> (0,3 г, 6,5 ммоль, Isotec, 98 атомн. % D) у тетрагідрофурани (20 мл) при 65 °С. Розчин перемішували протягом 1,5 години при 65 °С, потім суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 0,8 г безбарвного масла (89 % вихід).

20

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,32 (м, 3H), 7,12-7,14 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89-6,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,02 (с, 2H).

25

Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-(1-етоксіетоксі)етокси-2,2-d<sub>2</sub>)-бензил)-бензолу (91)



30

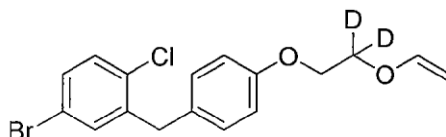
Етилвініловий ефір (1,1 мл, 11,6 ммоль) і п-толуолсульфонат піридинію (23,3 мг, 0,1 ммоль) додавали до розчину 2-(4-(5-бром-2-хлорбензил)феноксі)етан-1,1-d<sub>2</sub>-олу (0,8 г, 2,3 ммоль) у безводному дихлорметані (23 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Додавали твердий бікарбонат натрію (6 г) і перемішували протягом 30 хвилин. Нерозчинні речовини відфільтровували, і фільтрат сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ з одержанням 0,8 г безбарвного масла (84 % вихід).

35

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,32 (м, 3H), 7,12-7,14 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89-6,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,82-4,87 (кв, J=5,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,68-3,76 (м, 1H), 3,50-3,58 (м, 1H), 1,37-1,38 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,22-1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).

40

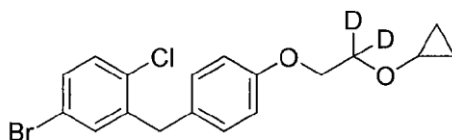
Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-(вінілокси)етокси-2,2-d<sub>2</sub>)-бензил)-бензолу (92)



До розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-(1-етоксіетоксі)етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)-бензолу (360 мг, 2,5 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) при 0 °С в атмосфері азоту додавали свіжоперегнаний триетиламін (0,14 мл, 1,0 ммоль), з наступним додаванням триметилсилілтрифторметансульфонату (0,2 мл, 1,0 ммоль) протягом 5 хвилин. Через 1 годину додавали 1,0 М гідроксид натрію (1,4 мл) з наступним додаванням етилацетату (10 мл). Органічний шар відділяли, після чого сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням масла. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ з одержанням 0,3 г безбарвного масла (83 % вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,32 (м, 3H), 7,12-7,14 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89-6,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,50-6,60 (м, 1H), 4,20-6,30 (м, 1H), 4,08-4,09 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,02 (с, 2H).

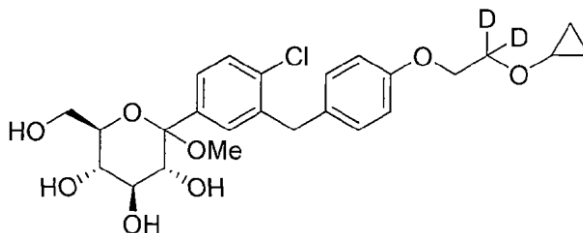
Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-циклопропокси(етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)-бензолу (93)



Діетилцинк (2,5 мл, 1 н у гексані, 2,5 ммоль) додавали до етоксіетану (10 мл) і охолоджували до 0 °С. До зазначеного вище розчину додавали по краплях дийодметан (1,2 мл, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, потім додавали по краплях розчин 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-(вінілокси)етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)бензолу (370 мг, 1,0 ммоль) у етоксіетані (5 мл). Суміш потім повільно нагрівали до 25 °С і перемішували протягом ночі. Потім суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію, і органічні шари очищали за допомогою препаративної ТШХ з одержанням 0,1 г безбарвного масла (33 % вихід).

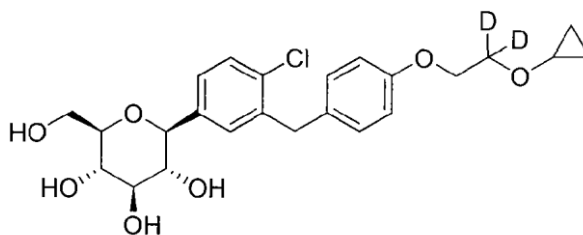
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,32 (м, 3H), 7,12-7,14 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89-6,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,30-3,50 (м, 1H), 0,63-0,65 (м, 2H), 0,51-0,52 (м, 1H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-циклопропокси(етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (94)



До охолодженого (-65 °С) розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-(2-циклопропокси(етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)бензолу (100 мг, 0,26 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (3 мл, об./об. = 2:1) додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 0,13 мл), і блідо-жовту суміш перемішували протягом 30 хвилин при -65 °С. Суміш переносили в охолоджений (-65 °С) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (158 мг, 0,34 ммоль) у толуолі (2 мл). Суміш перемішували при -65 °С протягом 2 годин. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (0,03 мл, 0,55 ммоль) у метанолі (0,5 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °С і перемішували протягом ночі. Реакцію потім знову гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 150 мг неочищеного твердого продукту.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-циклопропокси(етокси-2,2-d<sub>2</sub>))бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (95)



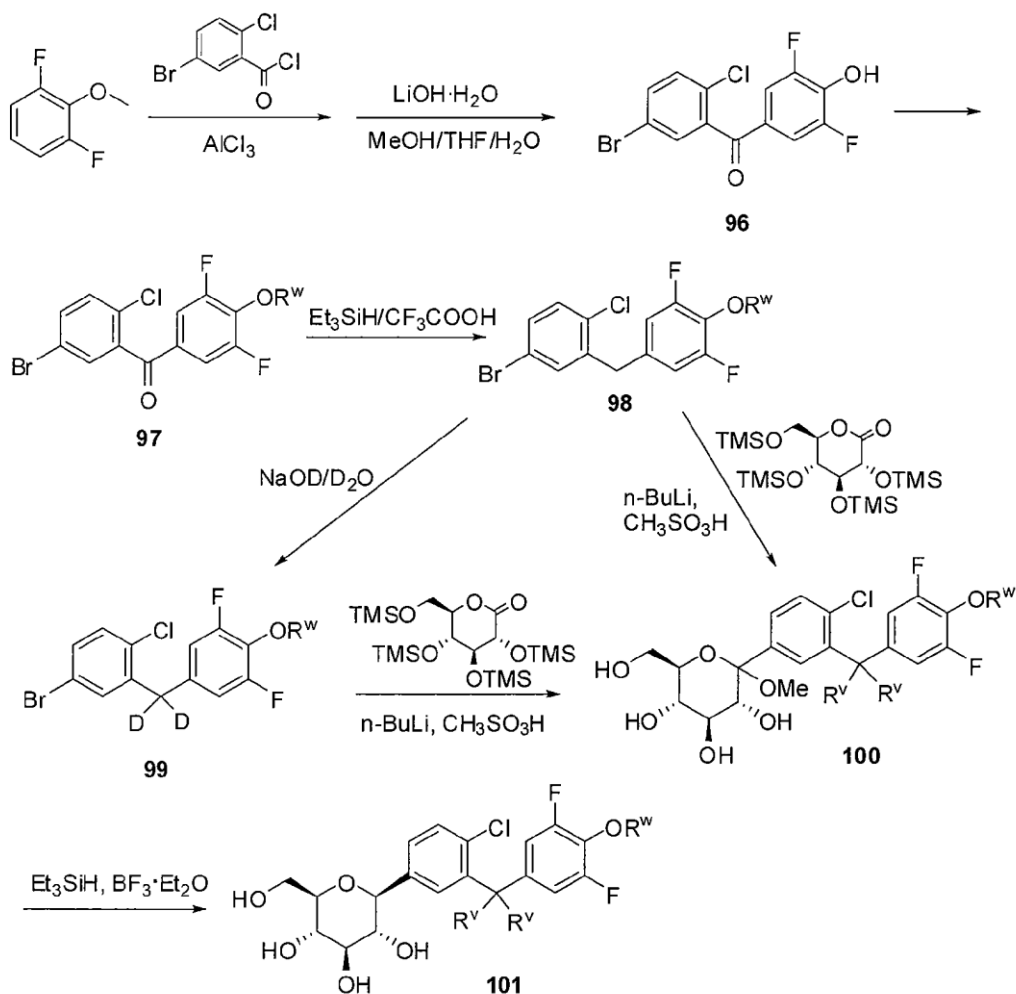
До охолодженого ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) розчину неочищеного продукту з попередньої стадії (150 мг,  $\sim 0,26$  ммоль) у 1:1 безводному ацетонітрилі/дихлорметані (2 мл) додавали триетилсилан (0,16 мл, 1,0 ммоль). Додавали по краплях діетиленфосфат трифториду бору (0,12 мл, 0,91 ммоль), і після завершення додавання суміш перемішували протягом 4 годин при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом і промивали водою і потім насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію. Продукт фільтрували, концентрували до одержання твердої речовини й очищали методом препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,0 хв.) з одержанням 20 мг чистого продукту (чистота 95 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,34 (м, 3H), 7,11-7,13 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,84-6,86 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,04-4,11 (м, 4H), 3,80-3,85 (м, 1H), 3,62-3,70 (м, 1H), 3,31-3,43 (м, 6H), 0,50-0,58 (м, 4H); MS ES $^-$  (m/z): 511 (M+45) $^-$ .

#### Приклад 37

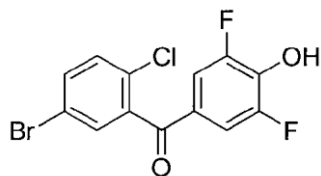
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 101a відповідно до підходу, представленого на Схемі 31. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом. У цьому прикладі,  $\text{R}^{\text{v}}$  являє собою H, і  $\text{R}^{\text{w}}$  являє собою  $\text{CD}_3$ .

Схема 31





Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-метанону (96)



5

До розчину 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (3,2 г, 13,5 ммоль) у дихлорметані (40 мл) додавали оксалілдіхлорид (1,7 мл, 27,1 ммоль). Потім додавали по краплях N, N-диметилформамід (50 мкл). Після припинення інтенсивного виділення газу суміш перемішували при 25 °С протягом ночі перед видаленням летких речовин при зниженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані (20 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали порціями трихлорид алюмінію (2,7 г, 20,4 ммоль), і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім додавали 1,3-дифтор-2-метоксибензол (2,0 г, 13,8 ммоль), і суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Потім реакційній суміші давали нагрітись до 25 °С протягом ночі. Реакцію гасили за допомогою води з льодом (30 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали гідроксидом натрію (2 М), водою, хлористоводневою кислотою (10 %) і насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію. Неочищений продукт одержували після видалення дихлорметану при зниженому тиску. Зразок розчиняли в суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (30 мл, об./об./об. = 2:3:1), і додавали моногідрат гідроксиду літію (700 мг). Суміш перемішували протягом 1 години при 25 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×30 мл), і екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням 1,46 г білої твердої речовини (30 % вихід, чистота 95 %).

10

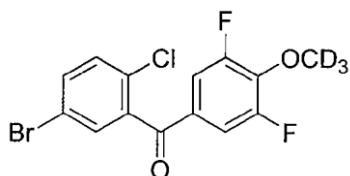
15

20

25

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,59-7,62 (м, 1H), 7,49-7,50 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 3H); метод ВЕРХ-МС: метод 2, час утримання 3,81 хв.; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 345 (M-1)<sup>+</sup>.

Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)-метанону (97a)



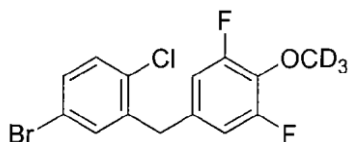
30

До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)метанону (500 мг, 1,4 ммоль) в ацетоні (5 мл), додавали метил-d<sub>3</sub>-4-метилбензолсульфонат (314 мг, 1,5 ммоль) і карбонат калію (580 мг, 4,1 ммоль), і суміш перемішували протягом ночі при 25 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (5 мл) і нагрівали до 70 °С. Через 2 години додавали воду (10 мл) і етилацетат (20 мл). Етилацетатний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням 1,3 г неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

35

Одержання 5-(5-бром-2-хлорбензил)-1,3-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (98a)

40



До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метанону (1,3 г, 3,5 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (10 мл) додавали триетилсилан (1,3 мл, 8,1 ммоль), і суміш перемішували протягом 10 хвилин при 25 °С. Додавали трифторметансульфонову кислоту (50 мкл, кат.), і реакційну суміш швидко кип'ятили. Суміш перемішували протягом ночі при 25 °С, і

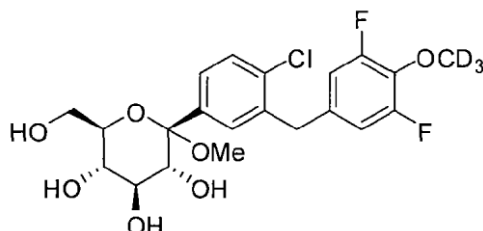
45

леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл), промивали насиченим розчином карбонату натрію, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією з одержанням 669 мг

5

продукту.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,37 (м, 3H), 6,70-6,75 (м, 2H), 3,95 (с, 2H).

Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (100a)



10

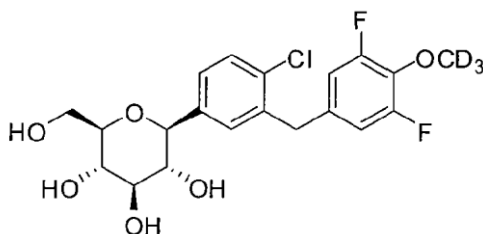
До охолодженого (-65 °C) розчину 5-(5-бром-2-хлорбензил)-1,3-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензолу (200 мг, 0,57 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (3 мл, об./об. = 1:2) додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 0,3 мл, 0,8 ммоль), і жовтогогарячий розчин перемішували протягом 30 хв. Суміш переносили в охолоджений (-65 °C) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (373 мг, 0,8 ммоль) у толуолі (3 мл). Суміш перемішували при -65 °C протягом 2 годин, і реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (80 мкл) у метанолі (1,6 мл). Суміші давали нагрітися до 20 °C і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію, органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію з одержанням неочищеної твердої речовини (200 мг) після видалення летких речовин. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,97 хв., чистота 40 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 508 (M+45)<sup>-</sup>.

15

20

25

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (101a)



30

До охолодженого (-78 °C) розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (200 мг, ~0,4 ммоль, неочищений продукт з попередньої стадії) в ацетонітрилі/дихлорметані (4 мл, об./об. = 1:1) додавали триетилсилан (0,3 мл, 1,6 ммоль), з наступним додаванням діетилефірату трифториду бору (0,2 мл, 1,2 ммоль). У процесі додавання температуру підтримували в межах від -60 °C до -40 °C. Перемішуваному розчину давали нагрітися до 25 °C повільно протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1 мл). Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом (2×20 мл), промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину потім очищали методом препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,80 хв.) з одержанням 4 мг чистого продукту (чистота 95 %).

35

40

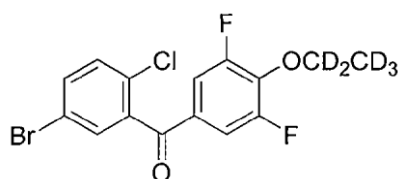
<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,33-7,41 (м, 3H), 6,78-6,84 (м, 2H), 4,03-4,16 (м, 3H), 3,88-3,91 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,42-3,51 (м, 3H), 3,29-3,33 (1H, м); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 478(M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 38

45

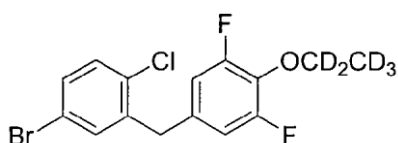
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 101b відповідно до підходу, представленого на Схемі 31. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою H, і R<sup>w</sup> являє собою CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>.

Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-(етокси-d<sub>5</sub>)-феніл)метанону (97b)



- 5 До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)метанону (300 мг, 0,9 ммоль) в ацетоні (5 мл) додавали етил-d<sub>5</sub>-4-метилбензолсульфонат (184 мг, 0,9 ммоль) і карбонат калію (348 мг, 2,5 ммоль), і суміш нагрівали до 70 °С протягом ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті (15 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням 385 мг неочищеного продукту,
- 10 який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

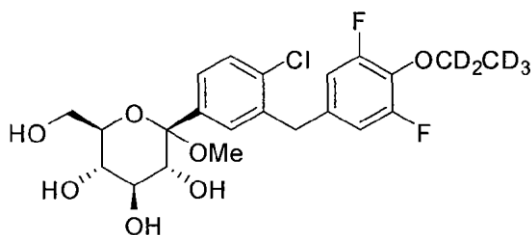
Одержання 5-(5-бром-2-хлорбензил)-2-(етокси-d<sub>5</sub>)-1,3-дифторбензолу (98b)



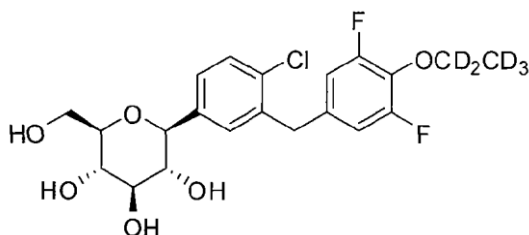
- 15 До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-(етокси-d<sub>5</sub>)феніл)метанону (385 мг, 1,0 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (3 мл) додавали триетилсилан (0,3 мл, 2,0 ммоль), і суміш перемішували протягом 10 хвилин при 25 °С. Додавали трифторметансульфонову кислоту (50 мкл, кат.), і реакційну суміш швидко кип'ятили. Суміш перемішували протягом ночі при 25 °С. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл).
- 20 Етилацетатний шар промивали насиченим розчином карбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. 235 мг чистого продукту у вигляді безбарвного масла одержували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (74 % вихід від двох стадій).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,37 (м, 3H), 6,70-6,75 (м, 2H), 3,95 (с, 2H).

- 25 Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (100b)



- 30 До охолодженого (-65 °С) розчину 5-(5-бром-2-хлорбензил)-2-(етокси-d<sub>5</sub>)-1,3-дифторбензолу (230 мг, 0,6 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (3 мл, об./об. = 1:2) додавали по краплях н-бутиллітію (2,5 М у гексані, 0,3 мл, 0,8 ммоль), і жовтогарячий розчин перемішували протягом 30 хв. Суміш переносили в охолоджений (-65 °С) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (353 мг, 0,8 ммоль) у толуолі (3 мл). Суміш перемішували при -65 °С протягом 2 годин. Реакцію гасили за допомогою метансульфонові кислоти (80 мкл) у метанолі (1,6 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °С і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічні фази об'єднували і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 393 мг неочищеного твердого продукту. Метод ВЕРХ-МС: Метод 1, час утримання 1,83 хв., чистота 60 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 524 (M+45)<sup>-</sup>.
- 40 Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(етокси-d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (101b)



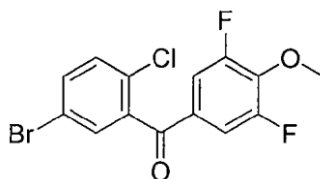
До охолодженого (-78 °C) розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(3,5-дифтор-4-(етокси-  
 5 d<sub>5</sub>)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (393 мг, ~0,8  
 ммоль, неочищений продукт з попередньої стадії) в ацетонітрилі/дихлорметані (4 мл, об./об. =  
 1:1) додавали триетилсилан (0,5 мл, 3,1 ммоль) з наступним додаванням діетиленфурату  
 трифториду бору (0,3 мл, 8,1 ммоль). У процесі додавання температуру підтримували в межах  
 10 від -60 °C до -40 °C. Перемішуваному розчину давали нагрітися до 25 °C повільно протягом 1  
 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Леткі речовини  
 видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом (2×20 мл), промивали  
 водою і потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і  
 концентрували до одержання твердої речовини. Тверду речовину очищали методом  
 15 препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,05 хв., чистота 95 %) з  
 одержанням 85 мг чистого продукту (64 % вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,33-7,41 (м, 3H), 6,78-6,84 (м, 2H), 4,03-4,16 (м, 3H), 3,88-  
 3,91 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,42-3,51 (м, 3H), 3,29-3,33 (м, 1H); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 494 (M+45)<sup>-</sup>.

#### Приклад 39

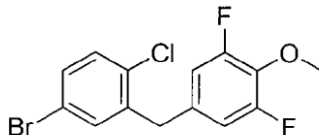
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 101с відповідно до підходу, представленого на  
 20 Схемі 31. У цьому прикладі R<sup>v</sup> являє собою D, і R<sup>w</sup> являє собою CH<sub>3</sub>.

Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-метанону (97с)



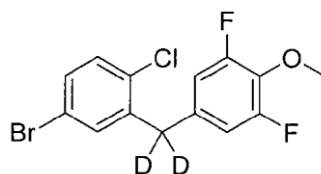
До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)метанону (600 мг, 1,7 ммоль)  
 в ацетоні (5 мл) додавали йодметан (50 мкл, 2,6 ммоль) і карбонат калію (470 мг, 3,4 ммоль), і  
 суміш перемішували протягом ночі при 25 °C. Після видалення летких речовин при зниженому  
 тиску залишок розчиняли в етилацетаті (30 мл), промивали насиченим сольовим розчином і  
 концентрували з одержанням 629 мг неочищеного продукту, який використовували на наступній  
 30 стадії без додаткового очищення.

Одержання 5-(5-бром-2-хлорбензил)-1,3-дифтор-2-метоксибензолу (98с)



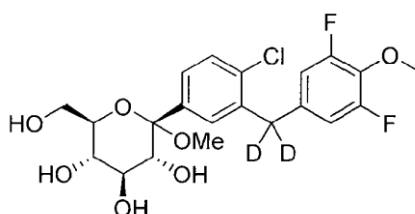
До розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)метанону (629 мг, 1,7 ммоль)  
 у трифтороцтовій кислоті (6 мл) додавали триетилсилан (1,1 мл, 6,9 ммоль), і суміш  
 перемішували протягом 10 хвилин при 25 °C. Додавали трифторметансульфонову кислоту (50  
 мкл), і реакційну суміш швидко кип'ятили. Суміш перемішували протягом ночі при 25 °C, потім  
 40 леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл) і  
 промивали насиченим розчином карбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над  
 сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. 573 мг чистого  
 продукту одержували за допомогою колонкової хроматографії (94,8 % вихід).

Одержання 5-((5-бром-2-хлорфеніл)метил-d<sub>2</sub>)-1,3-дифтор-2-метоксибензолу (99с)



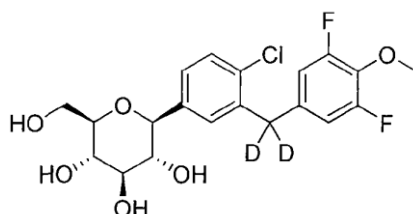
До розчину дейтероксиду натрію (123 мг, 40 % в оксиді дейтерію) і оксиду дейтерію (41 мг) додавали мінеральне масло (100 мг) з наступним додаванням гідросульфату тетрабутиламонію (20 мг). До цього розчину додавали 5-((5-бром-2-хлорбензил)-1,3-дифтор-2-метоксибензол у гексані (1 мл), і суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. За даними <sup>1</sup>H-ЯМР, відносний вміст D складав 95 %. Гексановий шар промивали хлоридом амонію (водн.) і концентрували при зниженому тиску. 71 мг чистого продукту одержували за допомогою колонкової хроматографії (70 % вихід).

Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (100с)



До охолодженого (-65 °С) розчину 5-((5-бром-2-хлорфеніл)метил-d<sub>2</sub>)-1,3-дифтор-2-метоксибензолу (71 мг, 0,2 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (1,5 мл, об./об. = 1:2) додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 0,1 мл, 0,3 ммоль), і блідо-жовтий розчин перемішували протягом 30 хвилин. Суміш переносили в охолоджений (-65 °С) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (113 мг, 0,3 ммоль) у толуолі (1,5 мл). Суміш перемішували при -65 °С протягом 2 годин. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (27 мкл) у метанолі (0,5 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °С і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію (2 мл). Органічний шар відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою і потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 70 мг неочищеного твердого продукту. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,96 хв., чистота 50 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 507 (M+45)<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (101с)



До охолодженого (-78 °С) розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-метоксифеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (70 мг, ~0,15 ммоль, неочищений продукт з попередньої стадії) в ацетонітрилі/дихлорметані (2 мл, об./об. 1:1) додавали триетилсилан (0,13 мл, 0,8 ммоль) з наступним додаванням діетиленфториду трифториду бору (70 мкл, 0,6 ммоль). У процесі додавання температуру підтримували в межах від -60 °С до -40 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (0,5 мл), і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (2(20 мл), промивали водою і потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Зразок фільтрували і концентрували з одержанням білої піни. Піну очищали методом

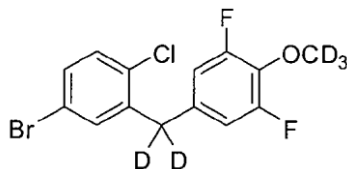
препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,81 хв., чистота 95 %) з одержанням 17 мг білої твердої речовини (26 % вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц):  $\delta$  7,33-7,41 (м, 3H), 6,78-6,84 (м, 2H), 4,14-4,16 (м, 1H), 3,81-3,91 (м, 4H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,39-3,51 (м, 3H), 3,29-3,33 (1H, м); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 477 (M+45)<sup>+</sup>.

#### 5 Приклад 40

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 101d відповідно до підходу, представленого на Схемі 31. У цьому прикладі R<sup>y</sup> являє собою D, і R<sup>w</sup> являє собою CH<sub>3</sub>.

Одержання 5-((5-бром-2-хлорфеніл)метил- $d_2$ )-1,3-дифтор-2-(метокси- $d_3$ )бензолу (99d)



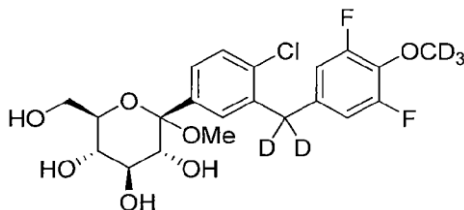
10

До розчину дейтероксиду натрію (695 мг, 40 % в оксиді дейтерію) і оксиду дейтерію (234 мг) додавали мінеральне масло (500 мг) з наступним додаванням гідросульфату тетрабутиламонію (100 мг). Додавали 5-((5-бром-2-хлорбензил)-1,3-дифтор-2-(метокси- $d_3$ )бензол у гексані (6 мл), і суміш перемішували при 25 °C протягом ночі. За даними  $^1\text{H}$ -ЯМР відносний вміст D складав 95 %. Гексановий шар промивали хлоридом амонію (водн.) і концентрували при зниженому тиску. 411 мг чистого продукту одержували за допомогою колонкової хроматографії (68 % вихід).

15

Одержання (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(метокси- $d_3$ )феніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (100d)

20



До охолодженого (-65 °C) розчину 5-((5-бром-2-хлорфеніл)метил- $d_2$ )-1,3-дифтор-2-(метокси- $d_3$ )бензолу (411 мг, 1,2 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (4,5 мл, об./об. = 1:2) додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 M у гексані, 0,6 мл, 1,5 ммоль), і жовтогогарячий розчин перемішували протягом 30 хвилин при -65 °C. Суміш переносили в охолоджений (-65 °C) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-ону (747 мг, 1,6 ммоль) у толуолі (4,5 мл). Суміш перемішували при -65 °C протягом 2 годин. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (0,2 мл) у метанолі (4 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °C і перемішували протягом ночі. Реакцію знову гасили насиченим розчином бікарбонату натрію (2 мл). Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічні фази об'єднували, промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 609 мг неочищеного твердого продукту. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,98 хв., чистота 78 %. MS ES<sup>+</sup> (m/z): 510 (M+45)<sup>+</sup>.

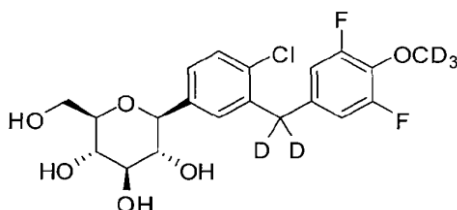
25

30

35

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(метокси- $d_3$ )феніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (101d)

40



До охолодженого (-78 °C) розчину (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(метокси- $d_3$ )феніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (609 мг, ~1,3 ммоль, неочищений продукт) в ацетонітрилі/дихлорметані (4 мл, об./об. = 1:1) додавали триетилсилан (0,8 мл, 5,2 ммоль) з наступним додаванням діетиленфосфату трифториду бору (0,5

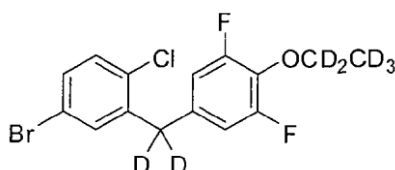
5 мл, 4,0 ммоль). У процесі додавання температуру підтримували в межах від -60 °C до -40 °C. Перемішуваному розчину давали повільно нагрітися до 25 °C протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2 мл). Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (2×20 мл), промивали водою і насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Зразок фільтрували і концентрували до білої піни. 66,91 мг чистого продукту одержували методом препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,80 хв., чистота 95 %) (12 % вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34-7,41 (м, 3H), 6,78-6,82 (м, 2H), 4,14-4,17 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,71-3,75 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 3H), 3,30-3,33 (1H, м); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 480 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 41

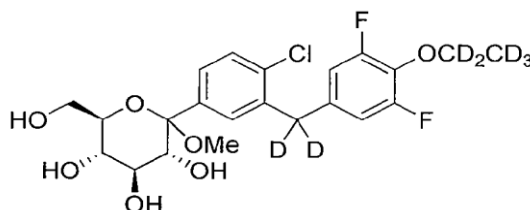
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 101e відповідно до підходу, представленого на Схемі 31. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, і R<sup>w</sup> являє собою CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>.

Одержання 5-((5-бром-2-хлорфеніл)метил- $d_2$ )-1,3-дифтор-2-(етокси- $d_5$ )бензолу (99e)



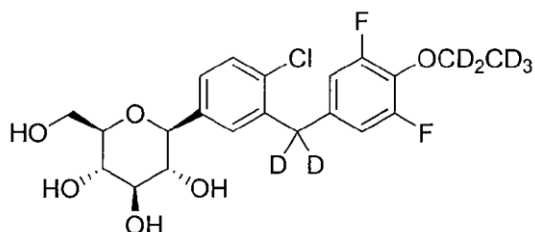
До розчину дейтероксиду натрію (383 мг, 40 % в оксиді дейтерію) і оксиду дейтерію (96 мг) додавали мінеральне масло (200 мг) і гідросульфат тетрабутиламонію (34 мг). Додавали 5-(5-бром-2-хлорбензил)-2-(етокси- $d_5$ )-1,3-дифторбензол у гексані (3 мл), і суміш перемішували при 25 °C протягом ночі. За даними  $^1\text{H}$ -ЯМР відносний вміст D складав 95 %. Гексановий шар промивали хлоридом амонію (водн.) і концентрували при зниженому тиску. 181 мг чистого продукту у вигляді безбарвного масла одержували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (74 % вихід).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(етокси- $d_5$ )феніл)-метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (100e)



До охолодженого (-65 °C) розчину 5-((5-бром-2-хлорфеніл)метил- $d_2$ )-1,3-дифтор-2-(етокси- $d_5$ )бензолу (181 мг, 0,5 ммоль) у безводному толуолі/тетрагідрофурані (3 мл, об./об. = 1:2) додавали по краплях н-бутиллітій (2,5 M у гексані, 0,2 мл, 0,6 ммоль), і жовтогарячий розчин перемішували протягом 30 хвилин при -65 °C. Суміш переносили в охолоджений (-65 °C) розчин (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (327 мг, 0,6 ммоль) у толуолі (3 мл). Суміш перемішували при -65 °C протягом 2 годин. Реакцію гасили за допомогою метансульфонової кислоти (80 мкл) у метанолі (1,6 мл), і суміші давали нагрітися до 20 °C і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічні фази об'єднували, промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення летких речовин одержували 266 мг неочищеного твердого продукту. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,19 хв., чистота 53 %. MS ES<sup>-</sup> (m/z): 526 (M+45)<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(етокси- $d_5$ )феніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (101e)



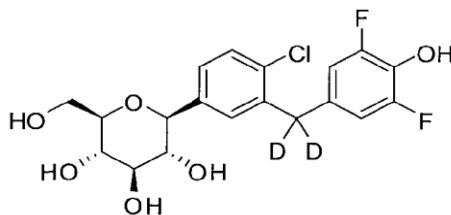
До охолодженого (-78 °C) розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(етокси-  
 5 d<sub>5</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (266 мг, ~0,6 ммоль, неочищений продукт з попередньої стадії) в ацетонітрилі/дихлорметані (3 мл, об./об. 1:1) додавали триетилсилан (0,4 мл, 2,4 ммоль) з наступним додаванням діетиленфурату трифториду бору (0,2 мл, 1,6 ммоль). У процесі додавання температуру підтримували в межах від -60 °C до -40 °C. Перемішуваному розчину давали повільно нагрітись до 25 °C протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1 мл). Леткі речовини  
 10 видаляли при зниженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Екстракти промивали водою і потім насиченим сольовим розчином, після чого сушили над сульфатом натрію. Зразок фільтрували і концентрували з одержанням білої піни, і 35,74 мг чистого продукту одержували методом препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,03 хв., чистота 95 %) (14 % вихід).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,33-7,41 (м, 3H), 6,78-6,84 (м, 2H), 4,14-4,16 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,41-3,50 (м, 3H), 3,29-3,33 (1H, м); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 496 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 42

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 102.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-  
 20 6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (102)



До розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((3,5-дифтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-  
 25 d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (84 мг, 0,19 ммоль) у дихлорметані (5 мл) при -78 °C додавали по краплях трибромід бору (0,8 мл, 2 М у дихлорметані). Суміші давали нагрітись до 0 °C протягом 2 годин. Потім додавали карбонат натрію і льодяну воду (10 мл) для гасіння реакції. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (20 мл) і промивали насиченим сольовим розчином і концентрували  
 30 при зниженому тиску з одержанням 230 мг неочищеного продукту. Зразок очищали методом препаративної ВЕРХ-МС (Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,24 хв., чистота 95 %) з одержанням 3 мг чистого продукту.

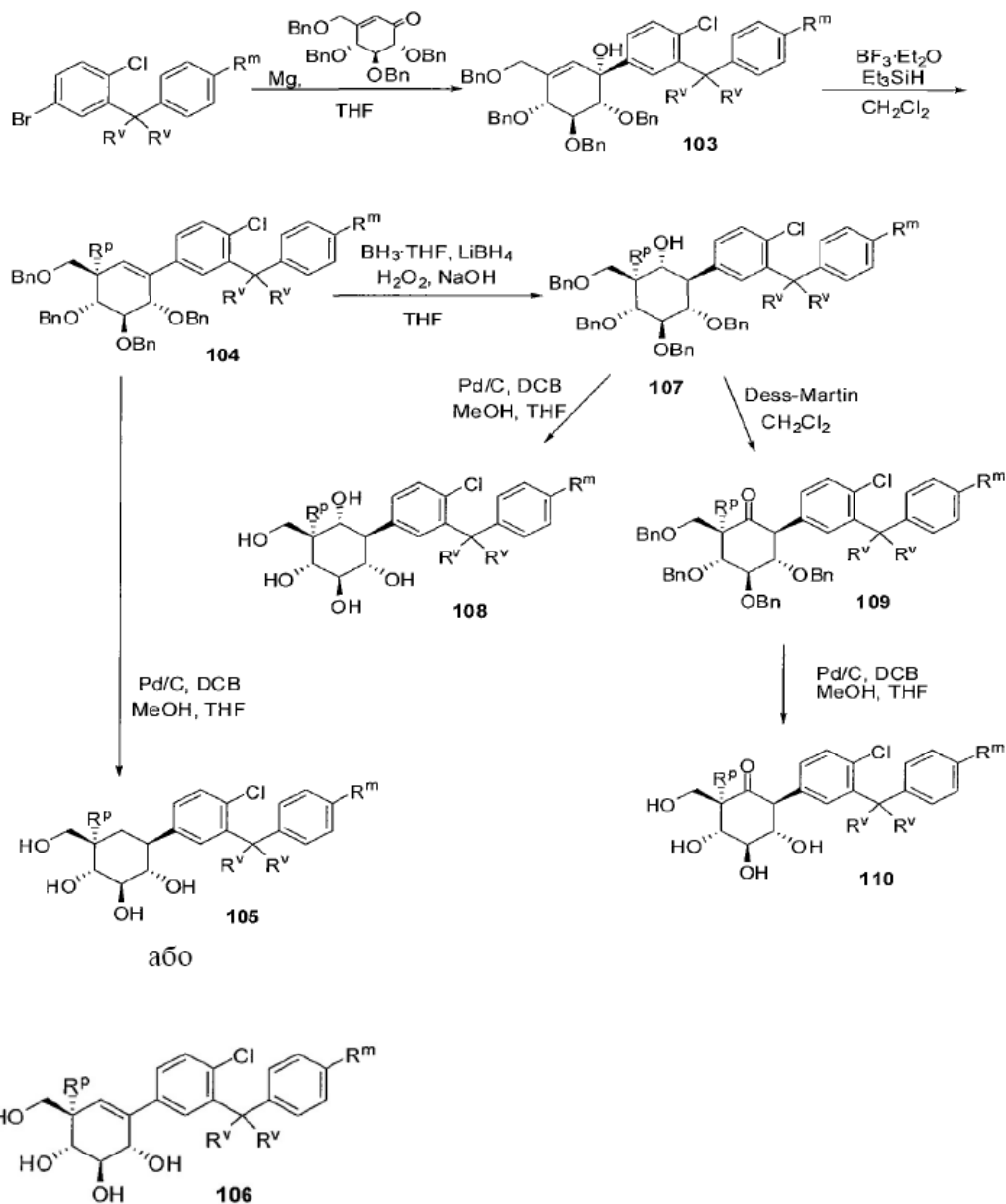
<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,32-7,40 (м, 3H), 6,73-6,75 (м, 2H), 4,12-4,15 (м, 1H), 3,88-3,91 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,41-3,50 (м, 3H), 3,29-3,33 (м, 1H); MS ES<sup>-</sup> (m/z): 417 (M-1)<sup>-</sup>.

35 Приклад 43

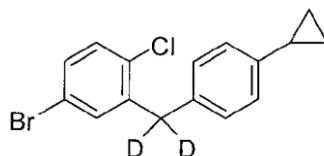
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 105a відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою циклопропіл, R<sup>p</sup> являє собою H.



Схема 32



5

Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (52)

10

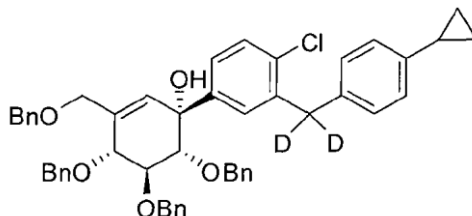
До перемішаного розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(4-циклопропілфеніл)-метанону (500 мг, 1,50 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (5 мл) послідовно додавали триетил(силан-d) (500 мг, 4,27 ммоль, Aldrich, 97 атомн. % D) і трифторметансульфову кислоту (0,01 мл, кат.) при 25 °C. Після перемішування протягом близько 2 годин, реакційну суміш виливали на воду з льодом і екстрагували метиленхлоридом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (петролейний ефір:етилацетат =

15

10:1) з одержанням 469 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (97 % вихід).

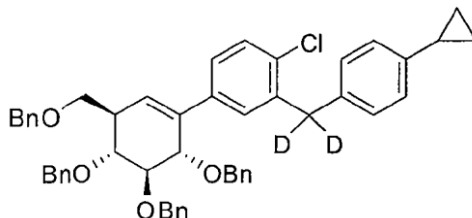
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,30 (м, 2H), 7,23-7,25 (м, 1H), 7,06 (дд, J=8 Гц, 4H), 1,86-1,92 (м, 1H), 0,93-1,00 (м, 2H), 0,67-0,71 (м, 1H).

5 Одержання (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-2-енолу (103a)



10 В атмосфері аргону, Mg порошок (89,4 мг, 3,73 ммоль) завантажували в тригорлу колбу з наступним додаванням частини розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (0,3 г, 0,90 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (3 мл) і 1,2-диброметані (0,05 мл). Суміш потім нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником. Після ініціювання реакції (спостерігали екзотерму і поглинання Mg) додавали по краплях іншу частину розчину 4-  
15 бром-1-хлор-2-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (0,7 г, 2,1 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (7 мл). Суміші потім давали прореагувати ще протягом 1 години при обережному кип'ятінні зі зворотним холодильником аж до поглинання основної кількості Mg. Зазначений вище реагент Грин'єра додавали по краплях до розчину (4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-циклогекс-2-енону (1,49 г, 2,7 ммоль) у безводному  
20 тетрагідрофурани (5 мл) в атмосфері аргону при 25 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) і потім екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням залишку у вигляді жовтого масла (3,5 г). Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 6,68 хв., чистота 73 %;  
25 MS ES<sup>+</sup> (m/z): 796 (M+18)<sup>+</sup>.

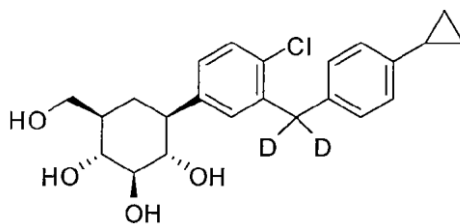
Одержання ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-триїл)трис(окси)-трис(метилен)трибензолу (104a)



30 До охолодженого розчину (-25 °C) (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-2-енолу (300 мг, неочищений, ~0,26 ммоль) у метиленхлориді (4 мл) додавали повільно по краплях триетилсилан (90,56 мг, 0,78 ммоль) з наступним додаванням комплексу трифториду бору з етиловим ефіром (73,8 мг, 0,52 ммоль). Реакційну суміш залишали для перемішування протягом 2 годин при цій температурі. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (5 мл) і екстрагували метиленхлоридом (3×20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням залишку у вигляді жовтого масла. Залишок очищали за  
40 допомогою препаративної ТШХ (петролейний ефір:етилацетат = 10:1) з одержанням білої твердої речовини (120 мг, 61 % вихід). Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 6,47 хв., чистота 89 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 763 (M+1)<sup>+</sup>, 780 (M+18)<sup>+</sup>.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріолу (105a)

45



До розчину ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензілоксиметил)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріол)трис(окси)трис-(метилен)трибензолу (20 мг, 0,026 ммоль) у тетрагідрофурані/метанолі (об./об. = 2:1, 6 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (20 мг) і перемішували протягом 1,5 години в атмосфері водню. Суміш потім фільтрували, і фільтрат концентрували до одержання залишку у вигляді жовтого масла. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням 6,5 мг у вигляді білої твердої речовини (61 % вихід).

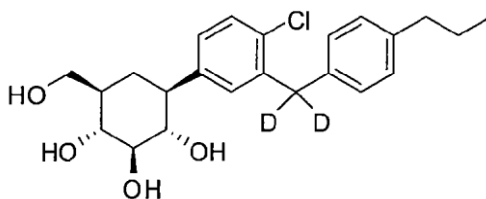
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,29-7,33 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 4H), 6,97-6,99 (м, 2H), 3,75-3,79 (м, 1H), 3,57-3,62 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 2,39 (ушир., 1H), 1,84-1,89 (м, 1H), 0,90-0,95 (м, 1H), 0,62-0,65 (м, 1H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,30 хв., чистота 96,5 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 405 (M+1)<sup>+</sup>, 422, (M+18)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> 449 (M+45)<sup>-</sup>.

#### Приклад 44

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 105b відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою n-пропіл, R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-пропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріолу (105b)



Сполуку 105b одержували з 104a з використанням способу гідрування, описаного в Прикладі 43 для одержання 105a, за винятком того, що час реакції збільшувався від 1,5 години до 5 годин.

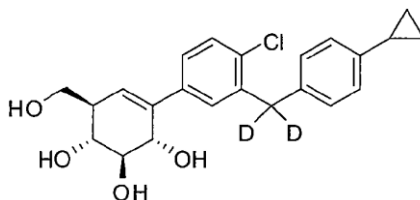
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,31-7,33 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 6H), 3,77 (дд, J=10,6, 4 Гц, 1H), 3,60-3,61 (м, 1H), 3,44-3,46 (м, 1H), 2,54-2,57 (м, 3H), 1,81-1,85 (м, 1H), 1,60-1,66 (м, 3H), 1,39-1,42 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,56 хв., чистота 91 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 407 (M+1)<sup>+</sup>; 424 (M+18)<sup>+</sup>; 429 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 451 (M+45)<sup>-</sup>.

#### Приклад 45

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 106a відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою циклопропіл, R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (1R, 2S, 3S, 6R)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріолу (106a)



Сполуку 106a одержували зі сполуки 104a з використанням способу гідрування, описаного в Прикладі 43 для одержання 105a, за винятком того, що час реакції скорочувався від 1,5 години до 0,5 години.

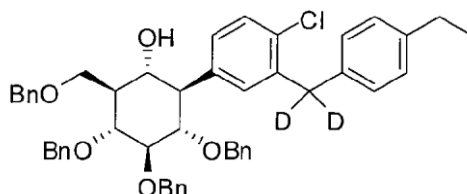
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,23-7,33 (м, 3H), 7,08 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,98 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 5,86 (с, 1H), 4,50-4,52 (м, 1H), 3,88 (дд,  $J=10,4$ , 4,0 Гц, 1H), 3,52-3,68 (м, 3H), 2,38-2,40 (м, 1H), 1,84-1,89 (м, 1H), 0,90-1,03 (м, 2H), 0,62-0,64 (м, 2H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,32 хв., чистота 98,3 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 403 (M+1)<sup>+</sup>; 420 (M+18)<sup>+</sup>; 425 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 447 (M+45)<sup>-</sup>.

#### Приклад 46

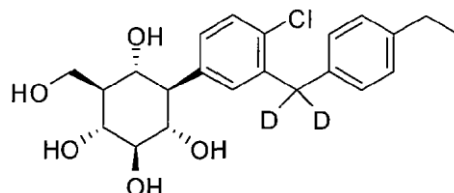
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 108с відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою етил, R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогексанолю (107с)



До охолодженого розчину (0 °C) ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-триїл)трис(окси)трис-(метилен)-трибензолу (80 мг, 0,11 ммоль; одержаний з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 43) у безводному тетрагідрофурані (2 мл) додавали по краплях комплекс боран-тетрагідрофуран (1 M у тетрагідрофурані, 0,32 мл, 0,32 ммоль) з наступним додаванням боргідриду літію (2 M у тетрагідрофурані, 0,05 мл, 0,025 ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш потім нагрівали до 70-80 °C протягом близько 40 хвилин при інтенсивному кип'ятінні зі зворотним холодильником. До суміші додавали пероксид водню (70,9 мг, 2,1 ммоль, 30 %) з наступним додаванням водного розчину гідроксиду натрію (3 M у воді, 0,14 мл, 0,41 ммоль) при 0 °C. Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували до одержання залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (петролейний ефір:етилацетат = 6:1) з одержанням 45 мг білої твердої речовини (55 % вихід). Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 4,82 хв., чистота 33 %. MS ES<sup>+</sup> (m/z): 769 (M+1)<sup>+</sup>, 786 (M+18)<sup>+</sup>.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (108с)



Сполуку 108с одержували зі сполуки 107с з використанням способу гідрування, описаного в Прикладі 43 для одержання сполуки 105а.

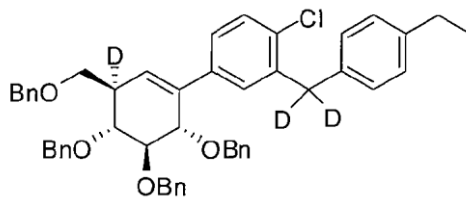
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,35 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,09-7,20 (м, 6H), 3,93 (д,  $J=3,2$  Гц, 2H), 3,668 (м, 1H), 3,35-3,49 (м, 3H), 2,56-2,63 (м, 3H), 1,5(м, 1H), 1,21 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,86 хв., чистота 91 %. MS ES<sup>+</sup> (m/z): 409 (M+1)<sup>+</sup>, 426 (M+18)<sup>+</sup>, 431 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 453 (M+45)<sup>-</sup>.

#### Приклад 47

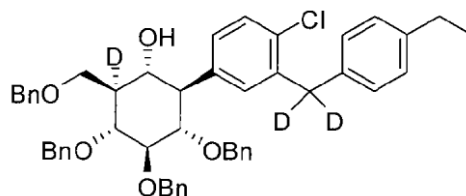
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 108d відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою етил, R<sup>p</sup> являє собою D.

Одержання ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-(бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-4-ен-6-d-1,2,3-триїл)трис(окси)трис-(метилен)трибензолу (104d)



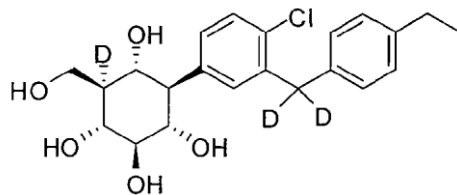
До охолодженого розчину (-25 °C) (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)циклогекс-2-енолу (100 мг, 0,13 ммоль; одержаний з використанням способів, аналогічних тим, що описані в Прикладі 43) у метиленхлориді (2 мл) послідовно додавали триетил(силан-d) (45,8 мг, 0,39 ммоль) і комплекс трифториду бору з етиловим ефіром (36,9 мг, 0,26 ммоль) при повільному додаванні по краплях. Реакційну суміш залишали для перемішування протягом 2 годин при цій же температурі. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (5 мл) і екстрагували метиленхлоридом (3×10 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням жовтого масла. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (петролейний ефір:етилацетат = 10:1) з одержанням 70 мг білої твердої речовини (71 % вихід). Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 6,45 хв., чистота 69 %. MS ES<sup>+</sup> (m/z): 752 (M+1)<sup>+</sup>, 769 (M+18)<sup>+</sup>.

Одержання (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-циклогексан-2-d-олу (107d)



Сполуку 107d одержували зі сполуки 104d з використанням способу гідроборонування, описаного в Прикладі 46 для одержання сполуки 107с. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 4,85 хв., чистота 28 %. MS ES<sup>+</sup> (m/z): 770 (M+1)<sup>+</sup>, 787 (M+18)<sup>+</sup>, 792 (M+23)<sup>+</sup>.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-етилфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-6-d-1,2,3,5-тетраолу (108d)



Сполуку 108d одержували зі сполуки 107d з використанням способу гідрування, описаного в Прикладі 43 для одержання сполуки 105a.

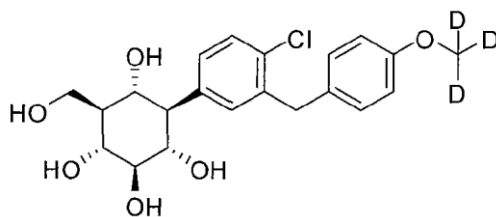
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09-7,20 (м, 6H), 3,93 (с, 2H), 3,66 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,41-3,50 (м, 3H), 2,56-2,63 (м, 3H), 1,62-1,64 (м, 1H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,90 хв., чистота 91 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 410 (M+1)<sup>+</sup>; 427 (M+18)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 454 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 48

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 108е відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою H, R<sup>m</sup> являє собою -OCD<sub>3</sub>, R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-(метокси-d<sub>3</sub>)бензил)-феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (108е)



Сполуку 108е одержували з використанням процедур, аналогічних тим, що описані в Прикладі 46 для одержання сполуки 108с.

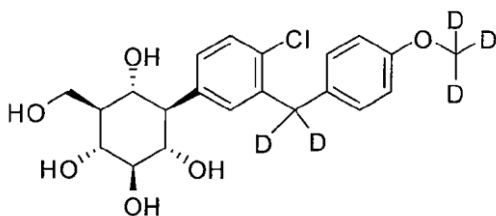
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 4H), 6,82 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,93 (д, J=3,2 Гц, 2H), 3,65 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,33-3,51 (м, 3H), 2,56 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,55 (м, 1H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,34 хв., чистота 99 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 412 (M+1)<sup>+</sup>; 429 (M+18)<sup>+</sup>; 434 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 456 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 49

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 108f відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою -OCD<sub>3</sub>, R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-(метокси-d<sub>3</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (108f)



Сполуку 108f одержували з використанням процедур, аналогічних тим, що описані в Прикладі 46 для одержання сполуки 108с. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини.

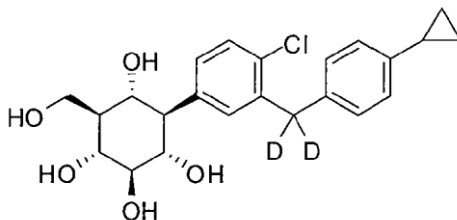
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,23-7,30 (м, 1H), 7,10-7,13 (м, 4H), 6,89-6,91 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,66 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 2,56 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,55 (м, 1H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,33 хв., чистота 96 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 414 (M+1)<sup>+</sup>, 431 (M+18)<sup>+</sup>, 436 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 458 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 50

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 108g відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою циклопропіл, R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (108g)



Сполуку 108g одержували з використанням процедур, аналогічних тим, що описані в Прикладі 46 для одержання сполуки 108с. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10-7,18 (м, 4H), 6,97 (д, J=8 Гц, 2H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,66 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 2,55 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,84-1,88 (м, 1H), 1,52-1,57 (м, 1H), 0,90-0,95 (м, 1H), 0,61-0,65 (м, 1H).

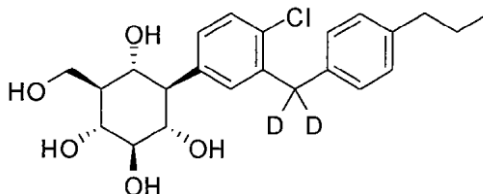
Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,88 хв., чистота 99 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 421 (M+1)<sup>+</sup>; 438 (M+18)<sup>+</sup>; 443 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 465 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 51

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 108h відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі,  $R^v$  являє собою D,  $R^m$  являє собою н-пропіл,  $R^p$  являє собою H.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-пропілфеніл)метил- $d_2$ )феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (108h)

5



Сполуку 108h одержували з використанням процедур, аналогічних тим, що описані в Прикладі 46 для одержання сполуки 108с. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини.

10

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,35 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,14-7,20 (м, 4H), 7,08 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,93 (д,  $J=3,2$  Гц, 2H), 3,67 (т,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 3H), 1,55-1,65 (м, 3H), 0,94 (т,  $J=7,2$  Гц).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,16 хв., чистота 91 %; MS  $\text{ES}^+$  ( $m/z$ ): 423 ( $M+1$ ) $^+$ , 440 ( $M+18$ ) $^+$ , 445 ( $M+23$ ) $^+$ ; MS  $\text{ES}^-$  ( $m/z$ ): 467 ( $M+45$ ) $^-$ .

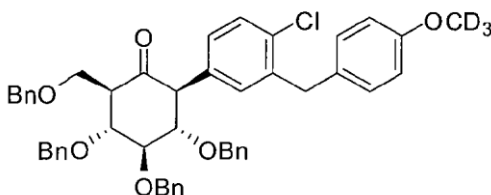
15

Приклад 52

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 110e відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі,  $R^v$  являє собою H,  $R^m$  являє собою  $-\text{OCD}_3$ , і  $R^p$  являє собою H.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)циклогексанону (109e)

20



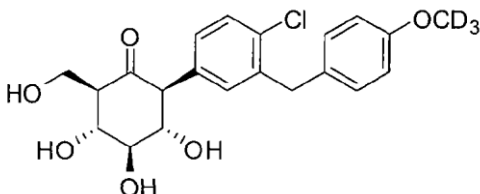
До розчину (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)циклогексанолу (45 мг, 0,06 ммоль) у дихлорметані (1 мл) повільно додавали періодинан Dess-Martin (36,8 мг, 0,09 ммоль) при 0 °C. Потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при цій же температурі. Реакційну суміш гасили за допомогою 1 М розчину гідроксиду натрію, екстрагували дихлорметаном (3×10 мл), сушили над сульфатом натрію й упарювали з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (петролейний ефір:етилацетат = 8:1) з одержанням 25 мг жовтого масла (56 % вихід). Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 6,48 хв., чистота 93 %; MS  $\text{ES}^+$  ( $m/z$ ): 770 ( $M+1$ ) $^+$ , 787 ( $M+18$ ) $^+$ .

25

30

Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)циклогексанону (110e)

35



До розчину (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-(метокси- $d_3$ )бензил)феніл)циклогексанону (25 мг, 0,032 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол (об./об. = 2:1, 6 мл) додавали паладій 10 % на вугіллі (25 мг) і перемішували протягом 1,5 години в атмосфері водню. Потім суміш фільтрували, і фільтрат концентрували досуха у вигляді жовтого масла. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням 3,4 мг білої твердої речовини (26 % вихід).

40

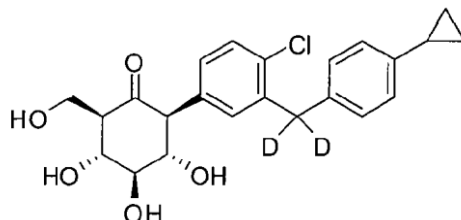
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,02 (м, 2H), 6,84 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,99 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 2,73 (м, 1H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,16 хв., чистота 93 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 410 (M+1)<sup>+</sup>; 427 (M+18)<sup>+</sup>; 432 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 454 (M+45)<sup>-</sup>.

#### 5 Приклад 53

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 110g відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою циклопропіл, і R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-циклопропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексанону (110g)



Сполуку 110g одержували з використанням процедур, аналогічних тим, що описані в Прикладі 52 для одержання сполуки 110е. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини.

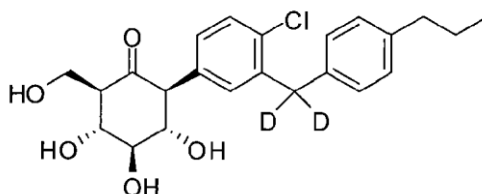
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,31 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,93-7,07 (м, 6H), 3,94-3,97 (м, 1H), 3,83-3,87 (м, 1H), 3,74-3,79 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 2H), 2,64 (с, 1H), 1,83 (с, 1H), 0,87-3,92 (м, 2H), 0,58-0,62 (м, 2H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,97 хв., чистота 96 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 419 (M+1)<sup>+</sup>, 436 (M+18)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 463 (M+45)<sup>-</sup>.

#### 20 Приклад 54

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 110h відповідно до підходу, представленого на Схемі 32. У цьому прикладі, R<sup>v</sup> являє собою D, R<sup>m</sup> являє собою n-пропіл, і R<sup>p</sup> являє собою H.

Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-пропілфеніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексанону (110h)



Сполуку 110h одержували з використанням процедур, аналогічних тим, що описані в Прикладі 52 для одержання сполуки 110е. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,33 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,99-7,11 (м, 6H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,84-3,89 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 2), 3,56-3,66 (м, 2H), 3,70-3,74 (м, 1H), 2,51-2,55 (м, 2H), 1,58-1,64 (м, 2H), 0,90-0,94 (м, 3H).

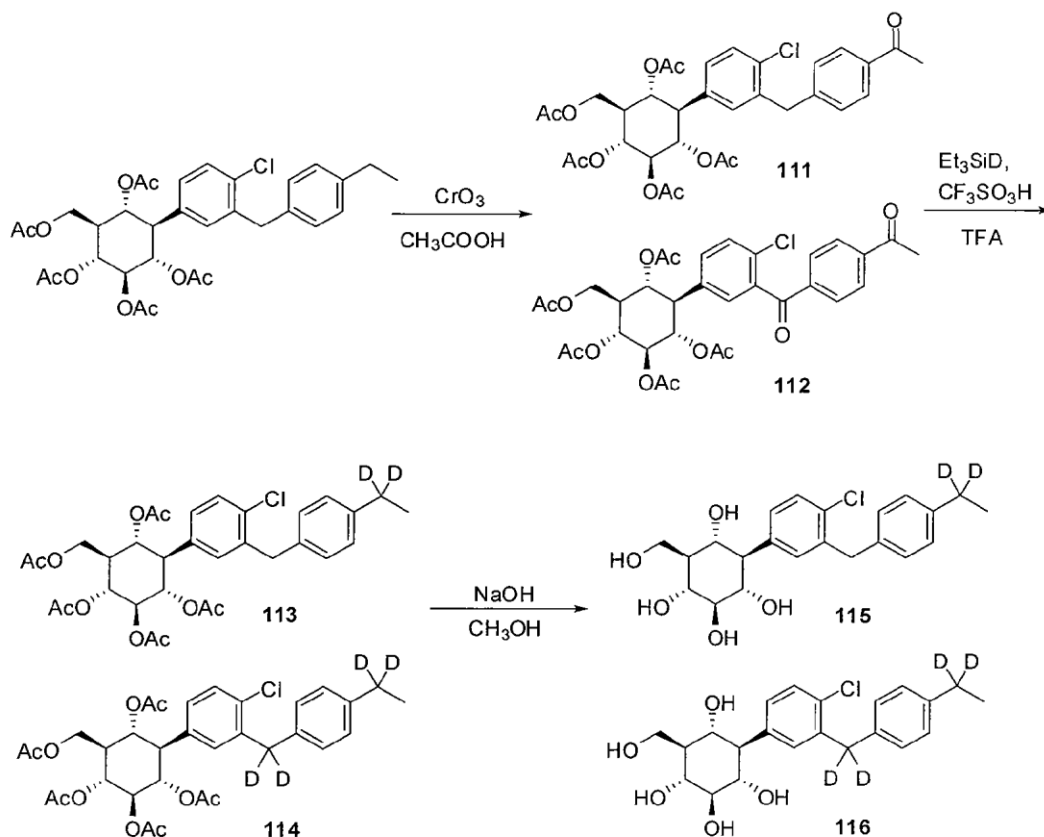
Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,21 хв., чистота 95 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 421 (M+1)<sup>+</sup>, 438 (M+18)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 465 (M+45)<sup>-</sup>.

#### 35 Приклад 55

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 115 відповідно до підходу, представленого на Схемі 33. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.



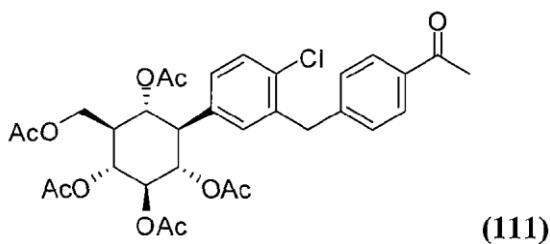
Схема 33



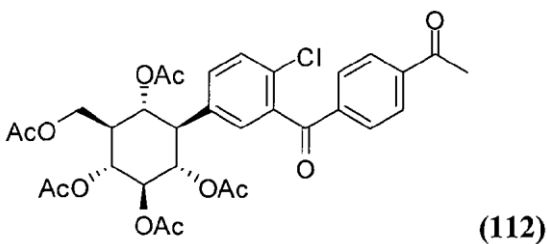
5

Одержання (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраїлтетраацетату (111) і (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензоїл)-4-хлорфеніл)-циклогексан-1,2,3,5-тетраїлтетраацетату (112)

10



I



15

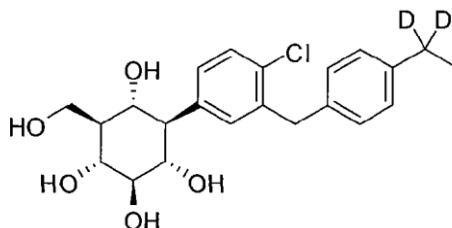
До розчину (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраїлтетраацетату (600 мг, 0,97 ммоль; одержаний, як описано в US 20090156516) в оцтовій кислоті (2 мл) додавали оксид хрому(VI) (487 мг, 4,87 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш залишали для перемішування протягом 6 годин, і реакцію

20

відслідковували за допомогою ВЕРХ-МС. Суміш виливали на воду з льодом і екстрагували метиленхлоридом (3×20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням 250 мг білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,32 (м, 3H), 7,07-7,10 (м, 2H), 5,30-5,40 (м, 3H), 5,22 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,96-4,08 (м, 2H), 3,77 (с, 1H), 3,01 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,70 (с, 3H); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 631 (M+1)<sup>+</sup>, 648 (M+18)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,81-8,04 (м, 4H), 7,24-7,40 (м, 3H), 5,20-5,41 (м, 3H), 3,96-4,05 (м, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,10 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,99-2,04 (м, 9H), 1,82 (с, 3H), 1,80 (с, 3H); MS ES<sup>+</sup> (m/z): 645 (M+1)<sup>+</sup>, 662 (M+18)<sup>+</sup>.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-(етил-1,1-d<sub>2</sub>)бензил)-феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (115)



До розчину (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраїлтетраацетату (111) (250 мг, 0,40 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (2 мл) послідовно додавали триетил(силан-d) (141 мг, 1,20 ммоль, Aldrich, 97 атомн. % D) і трифторметансульфонову кислоту (0,01 мл, кат.) при 25 °С. Суміш залишали для перемішування протягом 3 годин, і потім суміш виливали на воду з льодом і екстрагували етилацетатом (3(10 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували досуха. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл), і додавали порошок гідроксиду натрію (40 мг, 1 ммоль). Суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин і потім охолоджували до 25 °С. Суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС з одержанням 107 мг білої твердої речовини (66 % вихід).

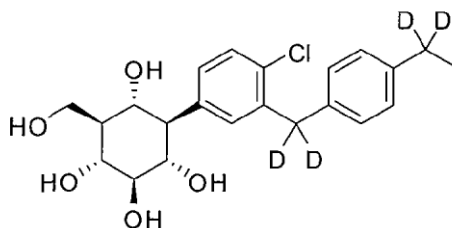
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09-7,20 (м, 6H), 4,07 (с, 2H), 3,93 (д, J=3,2 Гц, 2H), 3,67 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,41-3,49 (м, 2H), 2,56 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,20 (с, 3H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,88 хв., чистота 99 %. MS ES<sup>+</sup> (m/z): 409 (M+1)<sup>+</sup>, 426 (M+18)<sup>+</sup>, 431 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 453 (M+45)<sup>-</sup>.

Приклад 56

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 116 відповідно до підходу, представленого на Схемі 33.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-((4-(етил-1,1-d<sub>2</sub>)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (116)



Сполуку 116 одержували з (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензоїл)-4-хлорфеніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраїлтетраацетату (112) з використанням процедур, описаних у Прикладі 55 для одержання сполуки 115. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини.

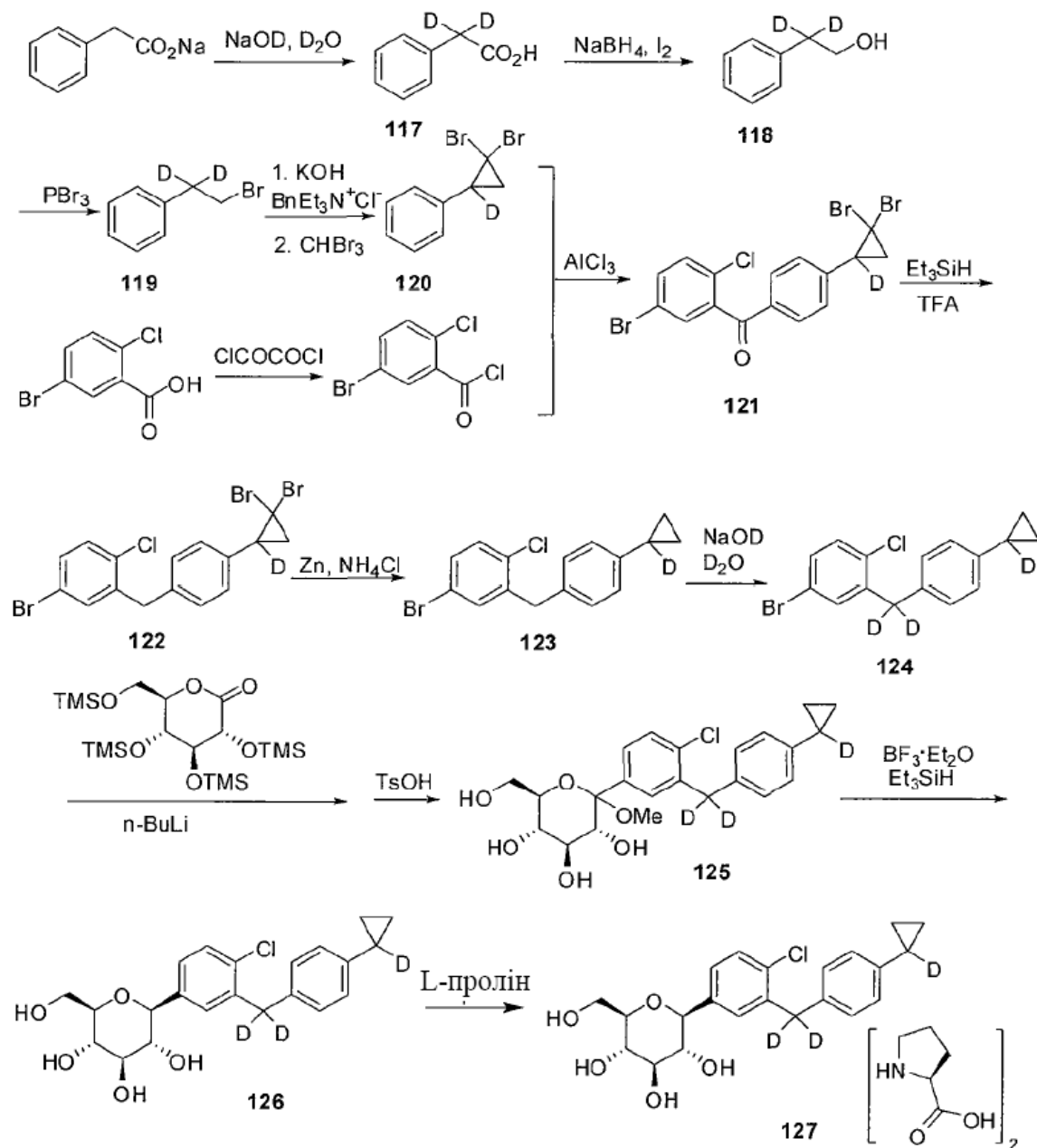
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09-7,20 (м, 6H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,67 (т, J=10,8 Гц, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 2,55 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,55-1,58 (м, 1H), 1,20 (с, 3H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 2,93 хв., чистота 98 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 411 (M+1)<sup>+</sup>, 428 (M+18)<sup>+</sup>, 433 (M+23)<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 455 (M+45)<sup>-</sup>.

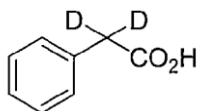
Приклад 57

Цей приклад ілюструє одержання сполук 126 і 127 відповідно до підходу, представленого на Схемі 34. Цей загальний спосіб застосовний до інших сполук за даним винаходом.

Схема 34



10 Одержання 2-фенілоцтової-2,2-d<sub>2</sub> кислоти (117)



15 У наступній процедурі використовували способи, аналогічні тим, що описані в Carbohydr. Res., 142:165, 1985. Оксид дейтерію (70 г, 3,5 моль, 99 атомн. % D) у 500-мл тригорлій колбі охолоджували до близько 0 °С на льодяній бані. Додавали по краплях гідрид натрію (17 г, 60 %

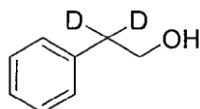
дисперсія в мінеральному маслі, 0,425 моль). Після завершення додавання суміш нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 1 години. Додавали феноацетат натрію (60 г, 0,379 моль) однією порцією. Суміш потім нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 21 години. Воду видаляли у вакуумі й одержаний залишок сушили при 80 °С у вакуумі протягом близько 4 годин.

5 Аналіз  $^1\text{H}$ -ЯМР показав, що відношення D/H складало близько 90 %. До зазначеного вище залишку додавали оксид дейтерію (42 г, 2,1 моль), і суміш перемішували при 80 °С протягом 14 годин, потім розбавляли за допомогою 100 мл води. Розчин нейтралізували до pH 3-4 за допомогою 3 М хлористоводневої кислоти, і суміш екстрагували три рази дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням 57 г неочищеного продукту у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР показав, що

ступінь включення дейтерію складав близько 97 %.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  7,34-7,23 (м, 5H), 3,59 (с, 0,06H).

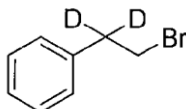
Одержання 2-фенілетан-2,2- $d_2$ -олу (118)



У наступній процедурі використовували способи, аналогічні тим, що описані в J. Org. Chem. 69:2362-6, 2004. До охолодженого (0 °С) розчину 2-фенілоцтової-2,2- $d_2$  кислоти (52,35 г, 0,379 моль) і боргїдриду натрію (34,4 г, 0,91 моль) у безводному тетрагідрофурані (1 л) додавали по краплях йод (96,2 г, 0,379 моль) у тетрагідрофурані (0,2 л) протягом 2 годин. Після завершення додавання суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 13,5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали метанол, поки розчин не ставав прозорим. Реакційний розчин перемішували протягом 30 хвилин, і розчинник видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в 900 г

20 18 % водного розчину гідроксиду натрію. Розчин перемішували протягом 2,5 годин і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 55,2 г неочищеного продукту.

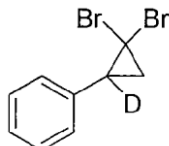
Одержання (2-брометил-1,1- $d_2$ )бензолу (119)



У наступній процедурі використовували способи, аналогічні тим, що описані в J. Am. Chem. Soc. 128: 8087-94, 2006. До охолодженої (0 °С) суміші 2-фенілетан-2,2- $d_2$ -олу (52,36 г, 0,422 моль) у толуолі (200 мл) додавали трибромід фосфору (13,6 мл, 0,143 моль). Після завершення додавання суміш залишали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин і потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Органічну фазу промивали два рази водним розчином субсульфіту натрію і бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 75 г неочищеного продукту у вигляді безбарвної рідини

35 (95 % вихід).

Одержання (2,2-дибромциклопропіл-1- $d$ )бензолу (120)



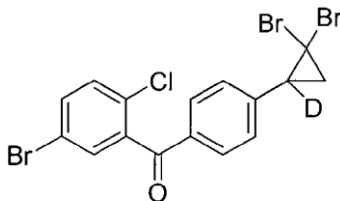
Суміш (2-брометил-1,1- $d_2$ )бензолу (70,9 г, 0,379 моль), гідроксиду калію (51,9 г, 82 %), хлориду бензилетиламонію (0,86 г) і дихлорметану (350 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 19 годин, потім додавали додаткову кількість гідроксиду калію (13 г, 82 %). Після перемішування ще протягом 5 годин додавали додаткову кількість гідроксиду калію (26 г, 82 %) з наступним додаванням броморму (43,1 мл, 0,49 моль). Після завершення додавання реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником

45 50

протягом 12 годин, потім додавали додаткову порцію гідроксиду калію (5 г, 82 %). Суміш перемішували ще протягом 12 годин. Суміш потім фільтрували через тонкий шар силікагелю. Фільтрат концентрували, і одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (100 % петролейний ефір) з одержанням 54 г (51 % вихід) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

5

Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(4-(2,2-дибромциклопропіл-1-d)феніл)-метанону (121)



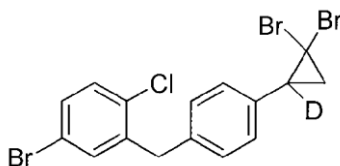
10

До перемішаного розчину 3-бром-2-хлорбензойної кислоти (50,5 г, 0,215 моль) і оксалілхлориду (23,9 мл, 0,279 моль) у 200 мл дихлорметану додавали 0,3 мл N, N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, потім видаляли леткі речовини при зниженому тиску з використанням роторного випарника. Одержаний 3-бром-2-хлорбензоїлхлорид розчиняли в дихлорметані (200 мл) і охолоджували до 0 °С. Потім додавали (2,2-дибромциклопропіл-1-d)бензол (54 г, 0,195 моль) з наступним додаванням хлориду алюмінію (36,4 г, 0,273 моль) протягом 20 хвилин. Після завершення додавання суміш нагрівали до 25 °С, перемішували протягом 1,5 години і потім виливали на льодяну воду. Суміш екстрагували три рази дихлорметаном. Об'єднані органічні частини промивали 1 н розчином хлористоводневої кислоти, водою і 1 М гідроксиду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (петролейний ефір:етилацетат = 50:1-10:1) з одержанням 75 г (77 % вихід) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

15

20

Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(2,2-дибромциклопропіл-1-d)бензил)-бензолу (122)

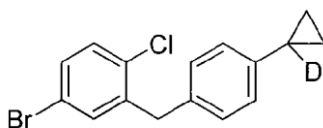


25

До перемішаного розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(4-(2,2-дибромциклопропіл-1-d)феніл)метанону (74 г, 0,15 моль) у трифтороцтовій кислоті (210 мл) додавали каталітичну кількість трифторметансульфонової кислоти (3 краплі). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 5 годин, і відбувалося утворення білої твердої речовини. Білу тверду речовину фільтрували, промивали метанолом (60 мл) і сушили у вакуумі з одержанням 64,1 г (89 % вихід) зазначеної в заголовку сполуки.

30

Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-(циклопропіл-1-d)бензил)бензолу (123)



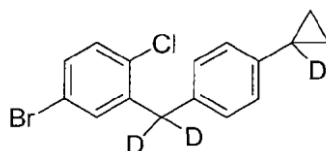
35

Суміш 4-бром-1-хлор-2-(4-(2,2-дибромциклопропіл-1-d)бензил)бензолу (63,6 г, 0,132 моль), цинкового пилу (64 г, 0,978 моль), хлориду амонію (63,6 г, 1,2 моль) і метанолу (510 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Суміш фільтрували, і тверді речовини промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі, і здійснювали поглинання одержаної білої твердої речовини етилацетатом (500 мл) і водою (250 мл). Водний шар відділяли, і органічний шар промивали водою (250 мл) і сушили над сульфатом натрію. Суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (100 % петролейний ефір) з одержанням 25 г (59 % вихід) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

40

45

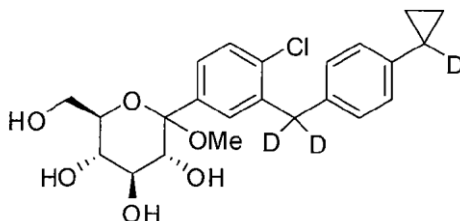
Одержання 4-бром-1-хлор-2-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (124)



До охолодженого (0 °C) оксиду дейтерію (24 г, 99 атомн. % D) додавали гідрид натрію (9 г, 60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,225 моль) порціями. Після завершення додавання суміш нагрівали до 25 °C і перемішували протягом близько 1 години. Потім додавали гідросульфат тетрабутиламонію (2,16 г, 6,12 ммоль) і гексан (5 мл) з наступним додаванням 4-бром-1-хлор-2-(4-(циклопропіл-1-d)бензил)бензолу (20 г, 62 ммоль) у гексані (30 мл). Через 16 годин суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Цей неочищений продукт пропускали через другий цикл обробки з використанням тих же умов, як для Сполуки (123). <sup>1</sup>H-ЯМР показав, що коефіцієнт дейтерування склав близько 96 %.

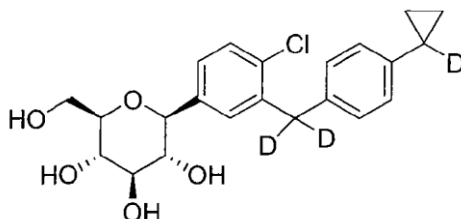
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, ): δ 7,33-7,25 (м, 3H), 7,14-7,10 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 4,04 (с, 0,08H), 1,10-0,97 (м, 2H), 0,74-0,70 (м, 2H).

Одержання (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (125)



До перемішуваного -78 °C розчину 4-бром-1-хлор-2-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)бензолу (16 г, 49,3 ммоль) у безводному тетрагідрофурані/толуолі (120 мл, 1:2) в атмосфері аргону додавали по краплях н-бутиллітій (23,7 мл, 59,3 ммоль, 2,5 М у гексані). Суміш перемішували протягом 1 години, потім додавали (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідро-2H-піран-2-он (27,6 г, 59,2 ммоль) у толуолі (120 мл) при -78 °C. Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при цій же температурі перед гасінням водою (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду амонію і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували до одержання залишку. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (470 мл) і охолоджували до 0 °C на льодяній бані. Додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (7,06 г, 37,1 ммоль) декількома порціями. Реакційний розчин потім нагрівали до 25 °C і перемішували протягом 18 годин. Потім додавали насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл). Суміш концентрували у вакуумі, і одержану суміш екстрагували три рази етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 22,6 г неочищеного продукту у вигляді масла. Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,30 хв., чистота 58 %; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 482 (M+45)<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (126)



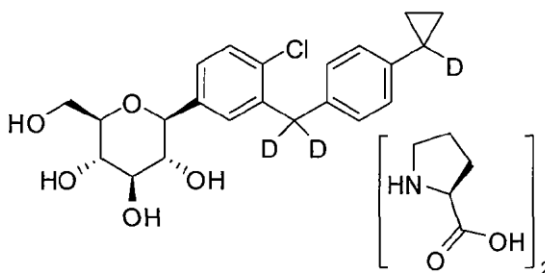
До перемішуваного -10 °C розчину (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)-2-метокситетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (14,78 г,

19,6 ммоль) у 130 мл суміші 1:1 дихлорметан/ацетонітрил додавали триетилсилан (11,8 мл, 74 ммоль) з наступним додаванням ефірату трифториду бору (6,4 мл, 50,5 ммоль). Після перемішування протягом близько 4 годин при температурі від -10 до 0 °C реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 7,4 г (53 % вихід) зазначеного в заголовку продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, ): δ 7,38-7,34 (м, 2H), 7,30 (дд, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=12,0, 5,4 Гц, 1H), 3,50-3,38 (м, 3H), 3,33 (т, J=9,0 Гц, 1H), 0,92-0,89 (м, 2H), 0,64-0,60 (м, 2H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,16 хв., чистота 67 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 408 [M+1]<sup>+</sup>, 430 [M+Na]<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 452 [M+HCO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)-метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу, комплексу з біс(L-пролін)ом (127)



До перемішуваного розчину (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-(циклопропіл-1-d)феніл)метил-d<sub>2</sub>)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (5,57 г, ВЕРХ чистота 67 %) у етанолі (38 мл) додавали L-пролін (2,76 г, 24 ммоль) з наступним додаванням води (2 мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1 години додавали н-гексан (50 мл). Потім суміші давали повільно остигати до 0-5 °C. Білі тверді частинки, що утворилися, фільтрували, промивали гексаном і сушили у вакуумі.

Перша перекристалізація: До перемішуваного 80 °C розчину одержаних неочищених співкристалів у етанолі (10 мл) і воді (0,9 мл) додавали н-гексан (10 мл). Суміш потім охолоджували до 25 °C і зберігали при 0 °C протягом 16 годин. Білі тверді частинки, що утворилися, фільтрували, промивали гексаном і сушили у вакуумі з одержанням 4,77 г зазначених у заголовку співкристалів (ВЕРХ чистота 93,1 %, 225 нм).

Друга перекристалізація: До перемішуваного 80 °C розчину одержаних співкристалів у етанолі (8 мл) і воді (0,72 мл) додавали н-гексан (8 мл). Суміш потім охолоджували до 25 °C і зберігали при 0 °C протягом близько 3 годин. Білі тверді частинки, що утворилися, фільтрували, промивали гексаном і сушили у вакуумі з одержанням 2,95 г зазначених у заголовку співкристалів (ВЕРХ чистота 95,9 %, 225 нм).

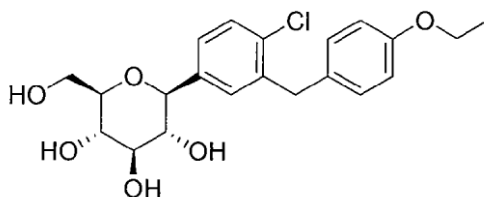
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц, ): δ 7,37-7,34 (м, 2H), 7,29 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,89 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,50-3,36 (м, 5H), 3,34-3,21 (м, 3H), 2,26-2,36 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 4H), 0,93-0,90 (м, 2H), 0,64-0,61 (м, 2H).

Метод ВЕРХ-МС: Метод 2, час утримання 3,16 хв., чистота 95 %; MS ES<sup>+</sup> (m/z): 408 [M+1]<sup>+</sup>, 430 [M+Na]<sup>+</sup>; MS ES<sup>-</sup> (m/z): 452 [M+HCO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>.

#### Приклад 58

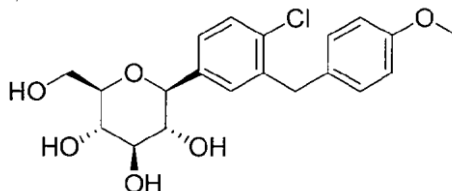
Наступні посилавні сполуки одержували для використання в оцінці біологічних властивостей сполук за даним винаходом.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука А)



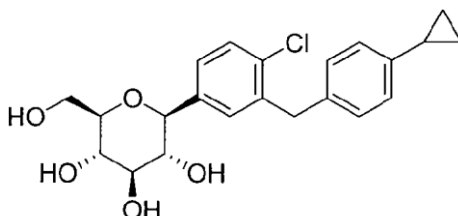
Посилальну сполуку А одержували згідно зі способами, аналогічними тим, що описані в Прикладі 1, з використанням триетилсилану замість триетилсилану-d.

5 Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-метоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука В)



10 Посилальну сполуку В одержували згідно зі способами, аналогічними тим, що описані вище для одержання Посилальної сполуки А, з використанням етилбензолу замість фенетолу як вихідної речовини.

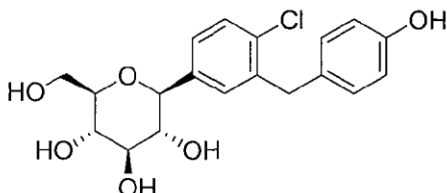
Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука С)



15

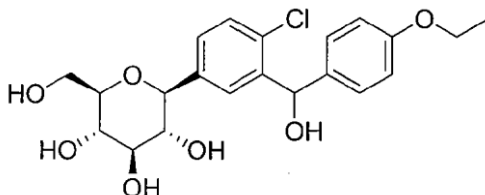
Посилальну сполуку С одержували згідно зі способами, аналогічними тим, що описані в Прикладі 21, з використанням триетилсилану замість триетилсилану-d.

20 Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука D)



25 Посилальну сполуку D одержували згідно зі способами, аналогічними тим, що описані в Прикладі 19, з використанням триетилсилану замість триетилсилану-d.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-((4-етоксифеніл)(гідрокси)-метил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука Е)



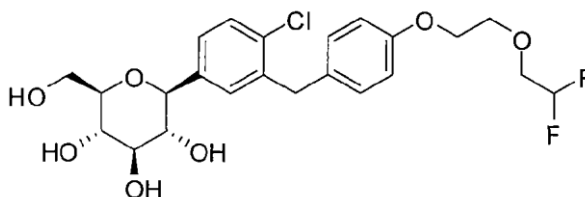
30

Посилальну сполуку Е виділяли із сечі щура за допомогою препаративної ВЕРХ після введення дози при 250 мг/кг.

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,80 (с, 0,75H), 7,77 (с, 0,25H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,06 (с, 0,25H), 6,04 (с, 0,75H), 4,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,98 (кв, J=14 і 7,2 Гц, 2H), 3,87 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 3H), 3,26 (м, 1H), 1,33 (т, J=6,8 Гц, 3H); MS ESI (m/z): 425 (M+H).



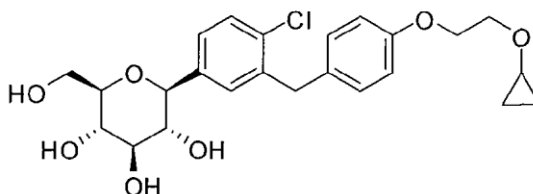
Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-(2,2-дифторетокси)етокси)-бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука F)



5

Посилальну сполуку F одержували згідно зі способом, описаним у US 2009/0118201.

Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-(2-циклопропоксиетокси)-бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,4,5-тріолу (Посилальна сполука G)



10

Посилальну сполуку G одержували згідно зі способом, описаним у US 2009/0118201.

Приклад 59

Ефекти на *in vitro* інгібування SGLT

Для випробування інгібування SGLT сполуками за даним винаходом, використовували наступні *in vitro* і *in vivo* випробування.

Одержання вектора експресії людського SGLT2

Повнорозмірний кДНК клон, експресуючий людський SGLT2 (GenScript Corporation), субклонували в Hind III і Not I сайти рEAK 15 вектора експресії. Клони, що включають кДНК вставки, визначали за допомогою аналізу рестрикції.

Одержання клітинної лінії, стабільно експресуючої людський SGLT2

Плазмиду, що містить людський SGLT2, лінеаризували за допомогою Nsi I і очищали методом електрофорезу на агарозному гелі. З використанням реагенту для трансфекції Ліпофетаміну 2000 (Invitrogen Corporation), ДНК трансфікували в HEK293.ETN клітини і культивували в модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), що містить 10 % фетальну телячу сироватку (FBS), при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> протягом 24 годин. Трансфектанти відбирали в цьому ж живильному середовищі, доповненому пуроміцином (Invitrogen Corporation), протягом двох тижнів. Пуроміцин-резистентні клітини виділяли і висівали у свіжий 96-ямковий планшет (по одній клітині на ямку) і культивували в присутності пуроміцину доти, поки клітини не ставали конфлюентними. Пуроміцин-резистентні клони оцінювали на SGLT2 активність в аналізі поглинання метил-α-D-[U-<sup>14</sup>C]глюкопіранозиду, описаному нижче. Клон, що демонстрував найвище відношення сигналу до фону, використовували для аналізу поглинання метил-α-D-[U-<sup>14</sup>C]глюкопіранозиду.

Одержання клітин, експресуючих людський SGLT1

Повнорозмірну кДНК SGLT1 людини у векторі експресії рDream2.1 одержували від компанії GenScript Corporation і розмножували в Escherichia coli штамі DH5α з використанням Luria-Bertani (1B) середовища, що містить ампіцилін. Плазмідну ДНК виділяли з використанням набору QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN Inc.). Плазмідну ДНК для експресії людського SGLT1 трансфікували в COS-7 клітини (American Type Culture Collection) з використанням реагенту для трансфекції Ліпофетаміну 2000 відповідно до протоколу, запропонованого виготовлювачем. Трансфіковані клітини зберігали в DMEM, що містить 10 % диметилсульфоксиду (DMSO) при -80 °C.

Аналіз поглинання метил-α-D-[U-<sup>14</sup>C]глюкопіранозиду

Клітини, експресуючі SGLT1 або SGLT2, висівали в 96-ямковій сцинтиляційній планшеті ScintiPlate (PerkinElmer, Inc.) у DMEM, що містить 10 % FBS (1×10<sup>5</sup> клітин на ямку в 100 мкл середовища), і інкубували при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> протягом 48 годин до початку аналізу. Клітини промивали два рази з використанням або 150 мкл натрієвого буфера (137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM трис(гідроксиметил)амінометан/N-2-гідроксietилпіперазин-N'-етансульфонової кислоти [Tris/Hepes], pH 7,2), або буфера, що не

містить натрій (137 мМ N-метилглюкаміну, 5,4 мМ KCl, 2,8 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1,2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ Tris/Нерес, рН 7,2). Випробовувану сполуку в 50 мкл кожного з натрієвого буфера або буфера, що не містить натрій, який містить 40 мкКі/мл метил- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]глюкопіранозиду (Amersham Biosciences/GE Healthcare) і 25 % людську сироватку, додавали в кожну ямку 96-ямкового планшета і інкубували при 37 °С при струшуванні протягом або 2 годин (аналіз SGLT1), або 1,5 години (аналіз SGLT2). Клітини промивали два рази з використанням 150 мкл промивального буфера (137 мМ N-метилглюкаміну, 10 мМ Tris/Нерес, рН 7,2) і визначали кількість поглиненого метил- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]глюкопіранозиду з використанням сцинтиляційного лічильника TopCount (PerkinElmer, Inc.). Натрійзалежне поглинання глюкопіранозиду визначали шляхом віднімання значення, одержаного з буфером, що не містить натрій, зі значення, одержаного з використанням натрієвого буфера (середнє від виконаних у трьох повторях визначень). Визначали ІК<sub>50</sub> для SGLT2 і SGLT1, і селективність відносно інгібування SGLT2 розраховували шляхом ділення ІК<sub>50</sub> SGLT1 на ІК<sub>50</sub> SGLT2. Як показано в Таблиці 1, сполуки за даним винаходом демонстрували підвищену селективність інгібування відносно SGLT2 у порівнянні з недейтерованими посиляльними сполуками.

Таблиця 1

Сполука	SGLT2 ІК <sub>50</sub> (мкМ)	SGLT1 ІК <sub>50</sub> (мкМ)	Селективність
Посиляльна сполука А	0,0032	3,14	981
24с	0,0025	3,17	1268
Посиляльна сполука В	0,0019	0,54	284
19	0,0008	0,82	1025

## Приклад 60

Ефекти на in vitro інгібування Цитохрому Р450 (СYP)

Набори для скринінгу Р450-Glo™ СYP для СYP1A2, СYP3A4 і СYP2C19 закуповували в компанії Promega. Вихідні розчини сполук одержували в ацетонітрилі і здійснювали серійні розведення у воді, що містить 1 % ацетонітрилу. Аналізи здійснювали відповідно до протоколів, запропонованих виготовлювачем, у 96-ямкових планшетах OptiPlates (PerkinElmer, catalog # 6005509). Кількість люмінесценції визначали з використанням спектрофотометра Victor 3 (PerkinElmer). Як показано в Таблиці 2, сполуки за даним винаходом демонстрували знижене інгібування СYP1A2, СYP3A4 і/або СYP2C19 у порівнянні з недейтерованими посиляльними сполуками.

Таблиця 2

ІК<sub>50</sub> (мкМ)

Сполука	1A2	3A4	2C19
Посиляльна сполука А	426,0	~400	61,1
5	500-1000	500-1000	104,3
9	~500	~1000	50-100
24с	500-1000	500-1000	168,2
Посиляльна сполука В	>1000	250,0	195,1
19	>1000	>1000	355
24d	>1000	~1000	119,9

## Приклад 61

Ефекти на екскрецію глюкози із сечею у щурів SD

Кожну випробовувану сполуку розчиняли в 30 % PEG400 і вводили перорально щурам SD, що голодувало протягом ночі, за допомогою шлункового зонда при дозі 1 мг/кг. Контрольним щурам давали тільки 30 % PEG400. Через одну годину після введення дози вводили розчин глюкози (2 г/кг, 10 мл/кг) перорально через зонд. Сечу збирали в клітках для дослідження метаболізму в період часу від 0 до 4 годин і від 4 до 24 годин після введення дози для визначення об'єму сечі і рівня глюкози. Їжу забирали за 16 годин до введення дози і потім давали через 4 години після введення. Воду забезпечували ad libitum. Концентрацію глюкози в

- сечі визначали через 4 години і через 24 години після введення дози з використанням біохімічного аналізатора. Результати записували для періодів часу 0-4 години, 4-24 години і 0-24 години і виражали як відсоток від екскреції глюкози із сечею (UGE), що спостерігається з використанням Посилальної сполуки А, яку використовували як позитивний контроль у всіх експериментах. Як показано в Таблиці 3, сполуки за даним винаходом демонстрували підвищене значення UGE у щурів у порівнянні з недейтерованими посилальними сполуками.

Таблиця 3

Екскреція глюкози із сечею в щурів (мг)  
((%) відносно Посилальної сполуки А)  
(середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення)

Сполука	0-4 години	4-24 години	0-24 години
Посилальна сполука А	(100 %)	(100 %)	(100 %)
5		2457 $\pm$ 369 (110 %)	2650 $\pm$ 385 (109 %)
Посилальна сполука В	233 $\pm$ 35 (122 %)	1657 $\pm$ 354 (74 %)	1889 $\pm$ 361 (78 %)
19			2096 $\pm$ 332 (83 %)
24d	251 $\pm$ 44 (131 %)	1983 $\pm$ 167 (89 %)	2234 $\pm$ 199 (92 %)
24e	236 $\pm$ 48 (162 %)	2288 $\pm$ 287 (97 %)	2525 $\pm$ 266 (101 %)

#### Приклад 62

- Ефекти на екскрецію глюкози із сечею у собак породи бігль
- Кожну випробовувану сполуку розчиняли в 10 % PEG400 і вводили перорально собакам породи бігль, що голодували протягом ночі, за допомогою шлункового зонда при дозі 0,03 мг/кг. Контрольним собакам давали тільки 10 % PEG400. Через одну годину після введення дози вводили розчин глюкози (2 г/кг, 5 мл/кг) перорально через зонд. Сечу збирали в клітках для дослідження метаболізму в період часу від 0 до 8 годин і від 8 до 24 годин після введення дози для визначення об'єму сечі і рівня глюкози. Їжу забирали за 16 годин до введення дози і потім давали через 3 години після введення. Воду забезпечували *ad libitum*. Концентрацію глюкози в сечі визначали через 8 годин і через 24 години після введення дози з використанням біохімічного аналізатора. Результати записували для періодів часу 0-8 годин, 8-24 години і 0-24 години і виражали як відсоток від екскреції глюкози із сечею (UGE), що спостерігається з використанням Посилальної сполуки А, яку використовували як позитивний контроль у всіх експериментах. Як показано в Таблиці 4, сполуки за даним винаходом демонстрували підвищене значення UGE у собак у порівнянні з недейтерованою посилальною сполукою протягом початкового періоду 0-8 годин після введення.

Таблиця 4

Екскреція глюкози із сечею у собак (мг)  
((%) відносно Посилальної сполуки А)  
(середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення)

Сполука	0-8 годин	8-24 години	0-24 години
Посилальна сполука А	(100 %)	(100 %)	(100 %)
5	3765 $\pm$ 808 (175 %)	8910 $\pm$ 1700 (94 %)	12676 $\pm$ 2150 (109 %)
9	3396 $\pm$ 442 (158 %)	6832 $\pm$ 2555 (72 %)	10228 $\pm$ 895 (88 %)
16	4362 $\pm$ 818 (114 %)	10995 $\pm$ 1987 (95 %)	15357 $\pm$ 2514 (99 %)
24c	3472 $\pm$ 622 (161 %)	8491 $\pm$ 1569 (90 %)	11964 $\pm$ 2190 (103 %)

- В окремому експерименті, показаному в Таблиці 4А, сполуки за даним винаходом продемонстрували аналогічне підвищення UGE у собак у порівнянні з недейтерованими посилальними сполуками протягом початкового 0-8-годинного періоду після введення (19) або в ході обох періодів після введення (87).

Таблиця 4А

Екскреція глюкози із сечею у собак (мг)  
(середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення)

Сполука	0-8 годин	8-24 години	0-24 години
Посилальна сполука В	3322 $\pm$ 464	13404 $\pm$ 1888	16726 $\pm$ 1507
19	3412 $\pm$ 544	12516 $\pm$ 485	15928 $\pm$ 321
Посилальна сполука F	1927 $\pm$ 307	11511 $\pm$ 5327	13438 $\pm$ 5237
87	2426 $\pm$ 493	14432 $\pm$ 1150	16858 $\pm$ 674

## Приклад 63

Ефекти на фармакокінетичні параметри у щурів SD

- 5 Фармакокінетичне дослідження кожної випробовуваної сполуки здійснювали з використанням 4 щурів Sprague-Dawley після одного перорального введення дози сполуки 3 мг/кг. Дозу одержували шляхом розчинення випробовуваної речовини в придатному об'ємі 30 % PEG400. Зразки плазми збирали з очнюмкового сплетення в моменти часу 0,083, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12 і 24 години після введення дози, і концентрації в плазмі визначали з використанням розробленого методу PX-MC/MC. Некомпартментний фармакокінетичний аналіз (WinNonlin 5.0.1, Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA) здійснювали по концентраціях у плазмі для кожного щура для визначення наступних параметрів:  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $T_{1/2}$ , MRT, CL/F і Vz/F. Як показано в Таблиці 5, при порівнянні з недейтерованими посилальними сполуками, сполуки за даним винаходом демонстрували суттєве поліпшення фармакокінетичних параметрів, включаючи більш високі значення  $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$ , AUC<sub>0-t</sub> і/або  $t_{1/2}$ , і знижене виведення з організму.

Таблиця 5

Фармакокінетичні параметри у щурів  
(середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення)

Сполука	$t_{\max}$ (год.)	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (нг·год./мл)	$t_{1/2}$ (год.)	CL/F (мл/год./кг)
Посилальна сполука А	0,88 $\pm$ 0,75	1603 $\pm$ 425	11297 $\pm$ 2598	4,52 $\pm$ 0,98	270 $\pm$ 68,1
9	1,69 $\pm$ 0,59	1830 $\pm$ 365	15324 $\pm$ 2377	5,14 $\pm$ 1,28	192 $\pm$ 36,2
16	1,00 $\pm$ 0,71	2683 $\pm$ 471	21021 $\pm$ 4372	5,70 $\pm$ 0,63	138 $\pm$ 28,5
24a	0,88 $\pm$ 0,75	2923 $\pm$ 393	20319 $\pm$ 1614	4,56 $\pm$ 0,64	144 $\pm$ 13,0
24c	1,38 $\pm$ 0,75	2285 $\pm$ 697	21177 $\pm$ 1885	6,05 $\pm$ 0,85	133 $\pm$ 10,3
Посилальна сполука В	0,56 $\pm$ 0,31	1638 $\pm$ 326	5245 $\pm$ 715	3,55 $\pm$ 1,80	568 $\pm$ 75,1
24d	1,19 $\pm$ 0,94	1494 $\pm$ 428	6680 $\pm$ 350	6,34 $\pm$ 2,79	431 $\pm$ 37,0
Посилальна сполука С	3,00 $\pm$ 1,15	1049 $\pm$ 230	9769 $\pm$ 2184	4,28 $\pm$ 0,80	312 $\pm$ 81,6
54	2,00 $\pm$ 0,00	1274 $\pm$ 138	10588 $\pm$ 1600	6,08 $\pm$ 1,92	264 $\pm$ 28,1
Посилальна сполука G	1,88 $\pm$ 1,55	594 $\pm$ 85,8	4235 $\pm$ 405	3,39 $\pm$ 0,68	705 $\pm$ 69,2
95	2,13 $\pm$ 1,44	710 $\pm$ 76,4	5242 $\pm$ 328	4,83 $\pm$ 1,42	552 $\pm$ 44,8

## Приклад 63А

- 20 Ефекти на фармакокінетичні параметри у собак породи бігль  
Фармакокінетичне дослідження кожної випробовуваної сполуки здійснювали з використанням трьох собак породи бігль після одного перорального введення дози сполуки 1 мг/кг. Дозу одержували шляхом розчинення випробовуваної речовини в придатному об'ємі 30 %

PEG400. Зразки плазми збирали з головної вени перед введенням дози й у моменти часу 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12 і 24 години після введення дози, і концентрації в плазмі визначали з використанням розробленого методу PX-MC/MC. Некомпартментний фармакокінетичний аналіз (WinNonlin 5.0.1, Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA) здійснювали по концентраціях у плазмі для кожного щура для визначення наступних параметрів:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$ , MRT, CL/F і Vz/F. Як показано в Таблиці 5А, при порівнянні з недейтерованими посиляльними сполуками, сполуки за даним винаходом демонстрували суттєве поліпшення фармакокінетичних параметрів, включаючи більш високі значення  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC<sub>0-t</sub>, і знижене виведення з організму.

Таблиця 5А

Фармакокінетичні параметри у собак  
(середнее значення ± стандартне відхилення)

Сполука	$t_{max}$ (год.)	$C_{max}$ (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (нг.год./мл)	CL/F (мл/год./кг)
Посиляльна сполука F	0,4±0,1	889±65,4	4924±484	190±17,5
87	0,6±0,4	1578±282	8875±1435	111±19,7

## Приклад 64

## Ефекти на метаболізм у щурів SD

Кожну випробовувану сполуку розчиняли в 30 % PEG400 і вводили перорально самцям щурів SD за допомогою шлункового зонда при дозі 50 мг/кг (коли використовували співкристали, масу визначали в розрахунок на вільний лікарський засіб) протягом п'яти послідовних днів. Контрольним щурам давали тільки 30 % PEG400. Усіх щурів розміщали індивідуально в клітки для дослідження метаболізму. Їжу і воду забезпечували ad libitum. Клінічні спостереження (особливу увагу звертали на симптоми діареї) здійснювали два рази на день. Споживання їжі і води визначали щодня. Сечу збирали з попередньо визначеними інтервалами: перед початком введення, 0-4 години, 4-8 годин і 8-24 години після введення. Метаболіти аналізували і визначали за допомогою PX/MC. Структури метаболітів підтверджували шляхом зворотного синтезу або виділення із сечі за допомогою аналізу препаративної ВЕРХ і ЯМР. У день 6, усіх тварин умертвляли і здійснювали аутопсію. Збирали сечу двох щурів для кожної випробовуваної сполуки і об'єднували. Зразки розбавляли (1 мл сечі в 4 мл метанолу) і аналізували методом PX-MC: Модуль для поділів Waters 2695, оснащений фотодіодним детектором Waters 2996 і детектором Waters Micromass ZQ; колонка Waters XTerra C18 3,5 мкм, 20×2,1 мм, 1,0 мл/хв., з детекцією при 190-400 нм; 1,7 хв. градієнт 10-50 % А, потім 1,8 хв. градієнт 50-95 % А, утримання 1 хв. при 95 % А; розчинник А: 100 % ацетонітрилу + 0,045 % мурашиної кислоти; розчинник В: Milli-Q води + 0,1 % мурашиної кислоти. Зразки сечі аналізували на період часу 0-4 години, 4-8 годин, 8-24 години і 0-24 години після введення. Процентний вміст метаболітів був високостійним у кожних часових межах для кожного щура. Метаболіти ідентифікували по масі, потім знову синтезували для підтвердження їх ідентичності і відносну дистрибуцію аналізували з використанням ВЕРХ. Як можна бачити з Таблиці 6, при порівнянні з недейтерованими посиляльними сполуками, сполуки за даним винаходом продемонстрували знижене перетворення вихідної сполуки в метаболіти. Див. також Фіг. 1, 2А-2С, 3А-3Д і -4А-4С.

Таблиця 6

Дистрибуція метаболітів у сечі (% від загальної кількості)

Сполука	Пік 1 (Вихідна сполука)	Пік 2 (Посиляльна сполука Е)	Пік 3 (Посиляльна сполука D)
Посиляльна сполука А	40 %	16 %	44 %
9	55 %	12 %	32 %
24з	45 %	21 %	24 %
Посиляльна сполука В	72 %	н.в.	28 %
19	87 %	н.в.	13 %

Фіг. 5 узагальнює додаткові метаболічні дослідження з використанням Сполук 16, 19, 54 і Посилальних сполук А, В і С. Ці дані були одержані відповідно до процедури, описаної нижче.

Фіг. 6 і 7 ілюструють, що мас-спектрометрія також корисна для одержання даних, що стосуються метаболічного шляху сполук за даним винаходом. Ці способи здійснювали таким чином. РХ-МС аналізи здійснювали з використанням Модуля для поділів Waters 2695, оснащеного фотодіодним детектором Waters 2996 (190-400 нм) і детектором Waters Micromass ZQ, з використанням Waters Masslynx. Зразок (1 мл) елюювали через колонку Sepax GP C18 5 мм, 250×4,6 мм в.д. колонки при 35 °С з використанням 25 хв. градієнта і 5 хв. утримання від 5 % А (0,05 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі) і 95 % В (0,1 % мурашиної кислоти у Milli-Q воді) до 85 % А і 15 % В. Мас-дані одержували в режимі іонізації електроспреем (+ і -). Піки загальної кількості іонних імпульсів (TIC) використовували для визначення відношення метаболітів до вихідної сполуки. Зразки одержували таким чином. SD щурам вводили перорально випробовувану сполуку у вигляді розчину в 30 % PEG-400 при дозі 50 мг/кг, і сечу збирали протягом 24 годин з регулярними інтервалами часу. Перед аналізом зразки, одержані в кожній визначеній точці часу для кожної тварини об'єднували з одержанням одного 0-24-години зразка сечі. Достатню кількість метанолу додавали до зразків сечі, і зразки центрифугували; супернатант безпосередньо вводили в систему РХ-МС. Дані, представлені на Фіг. 6, представляють загальну кількість іонних імпульсів, визначену методом РХ/МС. На Фіг. 7, дані представлені у вигляді відношень маса/заряд (m/z).

Інші варіанти втілення винаходу

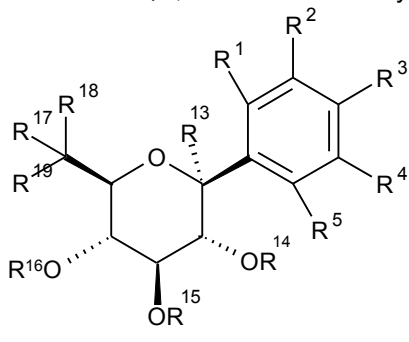
Хоча даний винахід був описаний з посиланням на те, що в даний час вважають кращими прикладами, повинно бути зрозуміло, що даний винахід не обмежується розкритими прикладами. Навпаки, даний винахід призначений для охоплення різних модифікацій і еквівалентних структур, охоплюваних сутністю й обсягом прикладеної формули винаходу.

Усі публікації, патенти і патентні заявки включені в дану заявку за допомогою посилання у всій їх повноті, у тій мірі, як якщо б кожна окрема публікація, патент і патентна заявка були спеціальним чином і індивідуально зазначені як включені за допомогою посилання у всій повноті. Якщо виявлено, що який-небудь термін, визначений у даній заявці, визначений інакше в документі, включеному в дану заявку за допомогою посилання, визначення, надане в даній заявці повинно служити визначенням для цього терміна.

Інші варіанти втілення представлені у формулі винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

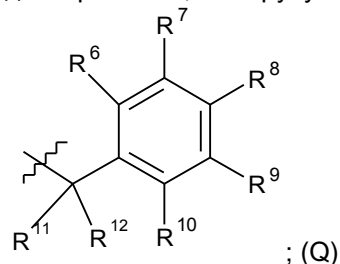
1. Композиція, яка містить сполуку, що має структуру:



, (I)

або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де

- кожен  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  незалежно являє собою -H, -D, замісник, що необов'язково є дейтерованим, або групу Q:



; (Q)

- кожен  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  і  $R^{19}$  незалежно являє собою -H, -D або замісник, що необов'язково є дейтерованим; і
- кожен  $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно являє собою -H, -D або галоген; де
- один з  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q; і

5 щонайменше один з  $R^1$ - $R^{19}$  являє собою -D або включає -D, де зазначена композиція має коефіцієнт ізотопного збагачення для дейтерію щонайменше 5.

2. Композиція за п. 1, де один з  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;

одна з груп  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі,  $(C_1$ - $C_6$ -алкоксі) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкініл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_2$ - $C_4$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_2$ - $C_4$ -алкініл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкініл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_2$ - $C_5$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси)карбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл;

дві з груп  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі; і

одна з груп  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень або дейтерій;

одна з груп  $R^6, R^7, R^8, R^9$  і  $R^{10}$  являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі,  $(C_1$ - $C_6$ -алкоксі) $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_3$ -алкоксі) $C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_2$ - $C_4$ -алкініл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_2$ - $C_4$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_2$ - $C_4$ -алкініл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкоксі) $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіламіно) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ді- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_2$ - $C_6$ -алкініл, три- $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)силіл- $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_2$ - $C_5$ -алкеніл,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкенілокси,  $(C_5$ - $C_8$ -циклоалкеніл) $C_3$ - $C_5$ -алкінілокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіліденметил,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси)карбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно, ді- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)аміно,  $(C_1$ - $C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл;

дві з груп  $R^6, R^7, R^8, R^9$  і  $R^{10}$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкоксі; і

дві з груп  $R^6, R^7, R^8, R^9$  і  $R^{10}$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень або дейтерій;

кожен  $R^{14}, R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень,  $(C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)карбоніл,  $(C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)оксикарбоніл, арилкарбоніл, арил- $(C_1$ - $C_3$ -алкіл)карбоніл,  $(C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл)карбоніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $(C_5$ - $C_7$ -циклоалкеніл) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (арил) $C_1$ - $C_3$ -алкіл, (гетероарил) $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл,  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкеніл, арил, гетероарил,  $(C_3$ - $C_7$ -

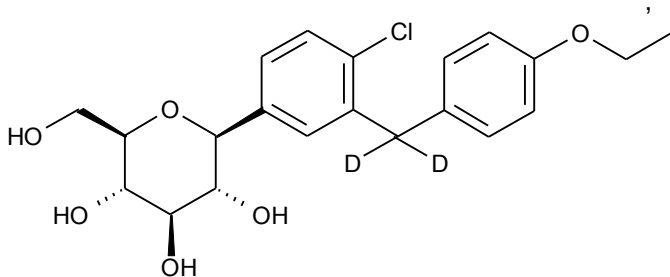
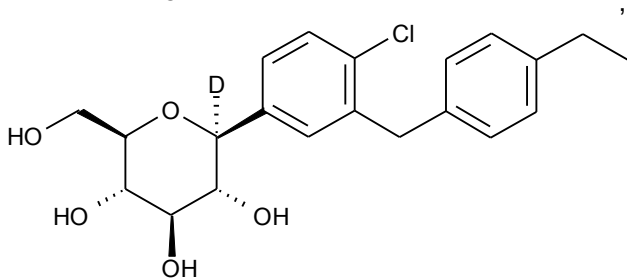
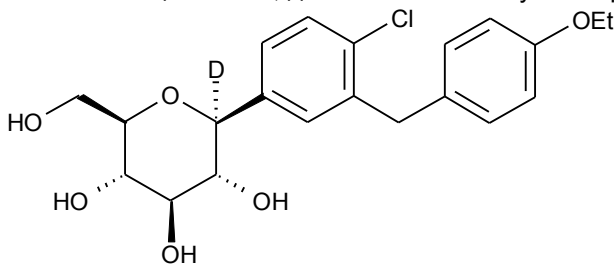
циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфоніл, триметилсиліл або трет-бутилдиметилсиліл;

- R<sup>19</sup> являє собою гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)карбонілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)оксикарбонілокси, арилкарбонілокси, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)карбонілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)карбонілокси, водень, дейтерій, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілокси, арилокси, гетероарилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл, (амінокарбоніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (гідроксикарбоніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арилокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарилокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфонілокси, триметилсилілокси, трет-бутилдиметилсилілокси або ціано, де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно одна від одної групою NR<sup>a</sup>, O, S, CO, SO або SO<sub>2</sub>; R<sup>a</sup> незалежно являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніл, де алкільні групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм.
3. Композиція за п. 1 або 2, де зазначена композиція додатково містить амінокислоту.
4. Композиція за п. 3, де зазначена амінокислота являє собою L-пролін або L-фенілаланін.
5. Композиція за п. 1, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> обидва являють собою -D.
6. Композиція за п. 1, де R<sup>13</sup> являє собою -D.
7. Композиція за п. 1, де один з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> або R<sup>5</sup> являє собою галоген.
8. Композиція за п. 7, де R<sup>3</sup> являє собою -Cl.
9. Композиція за п. 1, де R<sup>4</sup> являє собою Q.
10. Композиція за п. 1, де кожен R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно являє собою -H, -D, групу Q, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; кожен R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> і R<sup>19</sup> незалежно являє собою -H, -D, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного карбамойлу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; і кожен R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> і R<sup>16</sup> незалежно являє собою -H, -D, необов'язково заміщений алкіл, галогеналкіл, необов'язково заміщений алкоксіалкіл, необов'язково заміщений алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений алкциклоалкіл, -C(O)R<sup>A</sup>, -C(O)OR<sup>A</sup> або -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, де кожен R<sup>A</sup> і R<sup>B</sup> незалежно являє собою водень, дейтерій або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного арилу.
11. Композиція за п. 10, де R<sup>4</sup> являє собою Q, і R<sup>8</sup> являє собою -D, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу.
12. Композиція за п. 11, де R<sup>2</sup> являє собою H; R<sup>3</sup> являє собою галоген; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> являють собою H; і R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> і R<sup>16</sup> незалежно вибрані з -H, -D, -C(O)R<sup>A</sup>, -C(O)OR<sup>A</sup> або -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>.
13. Композиція за п. 12, де R<sup>3</sup> являє собою -Cl.
14. Композиція за п. 12, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> обидва являють собою -D.
15. Композиція за п. 12, де R<sup>13</sup> являє собою -D.

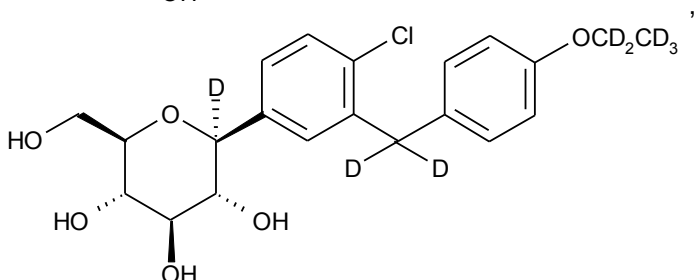
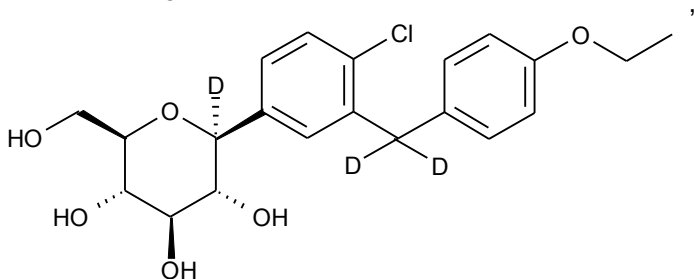


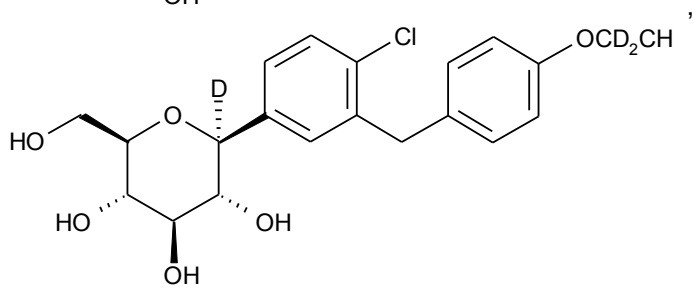
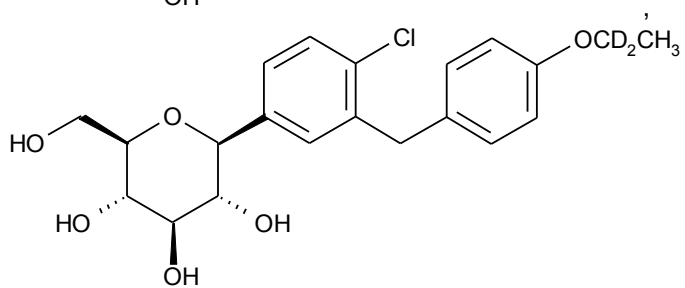
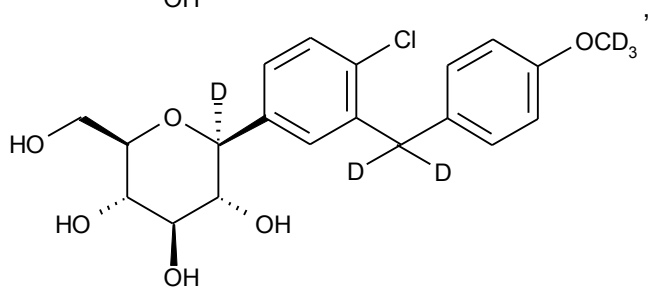
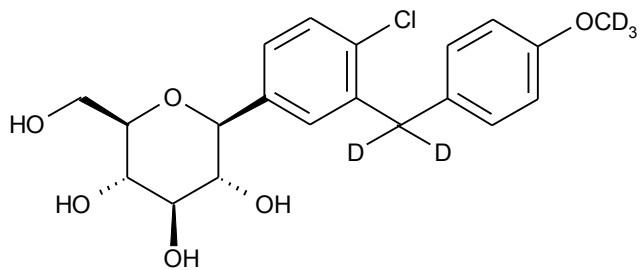
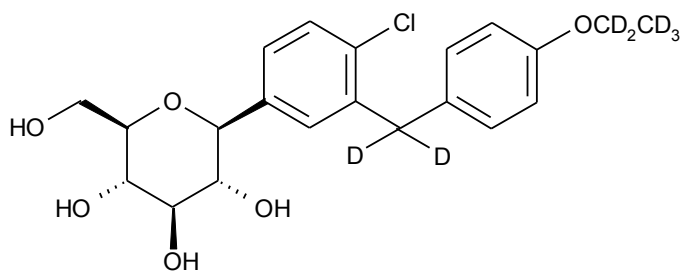
16. Композиція за п. 12, де  $R^8$  являє собою дейтерований замісник.

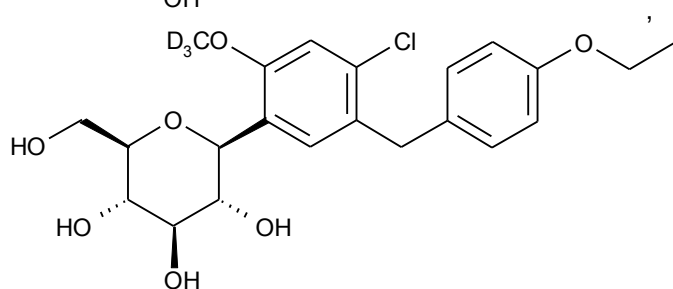
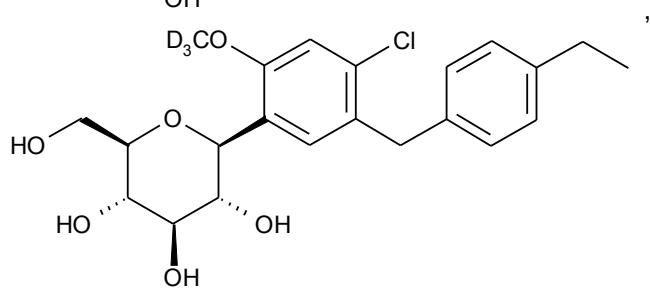
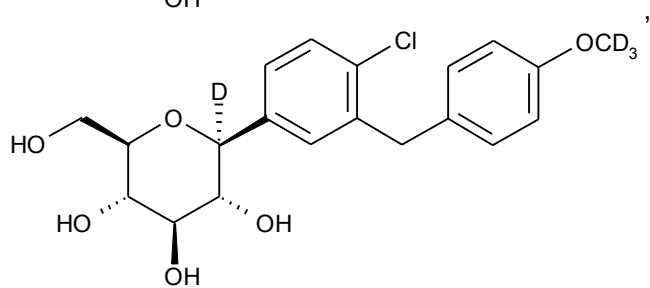
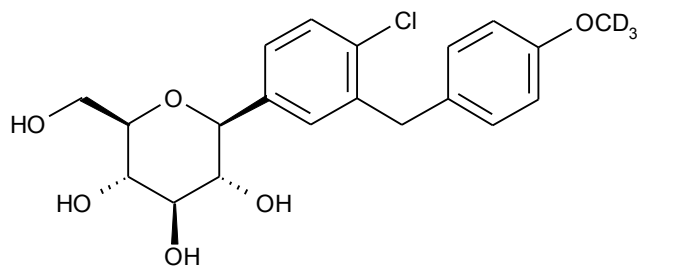
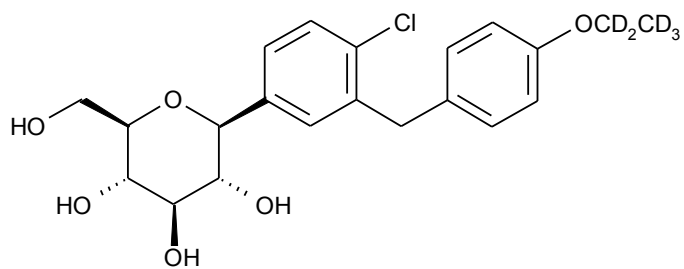
17. Композиція за п. 1, де зазначена сполука вибрана з групи, що складається з:



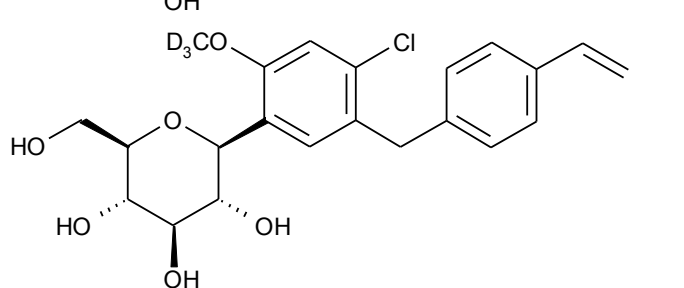
5

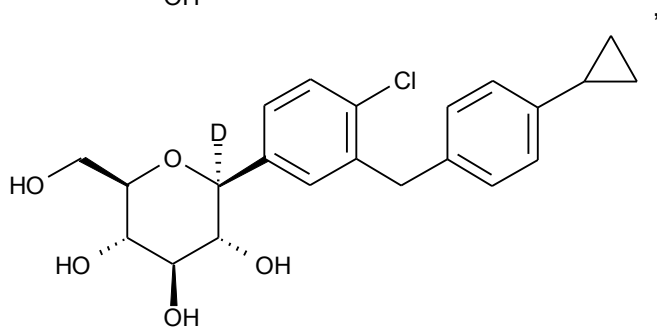
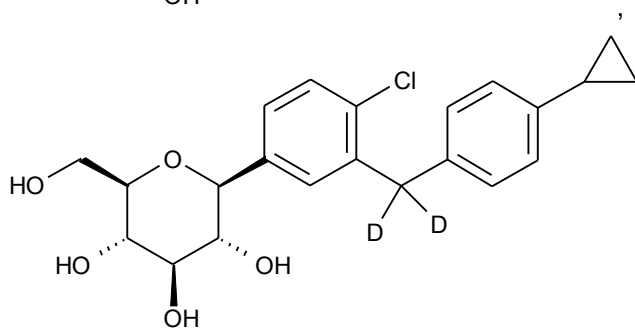
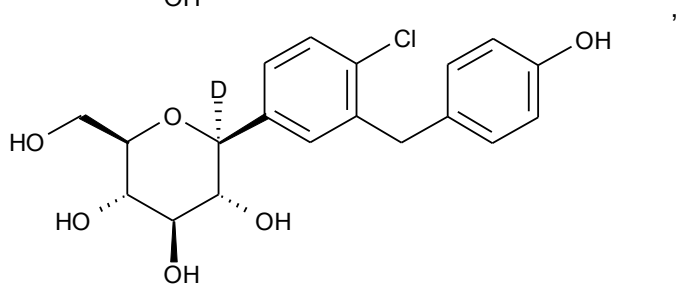
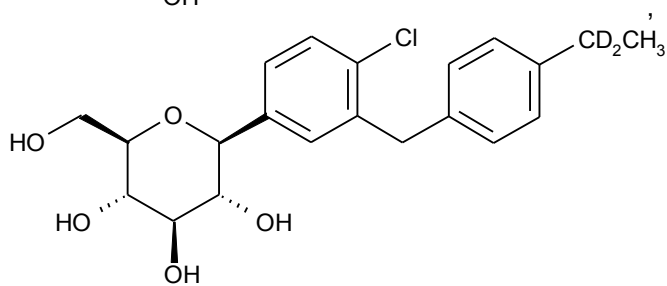
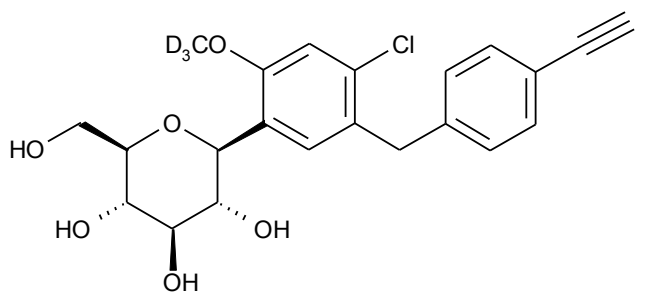




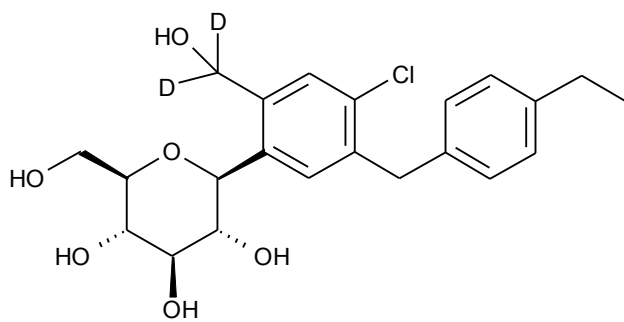


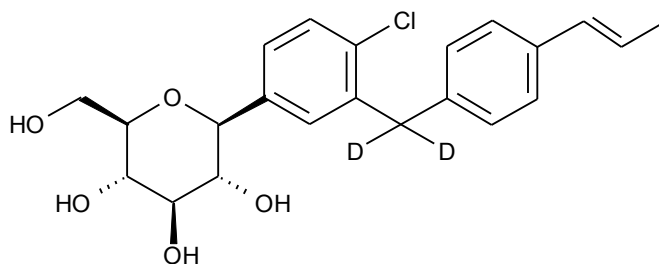
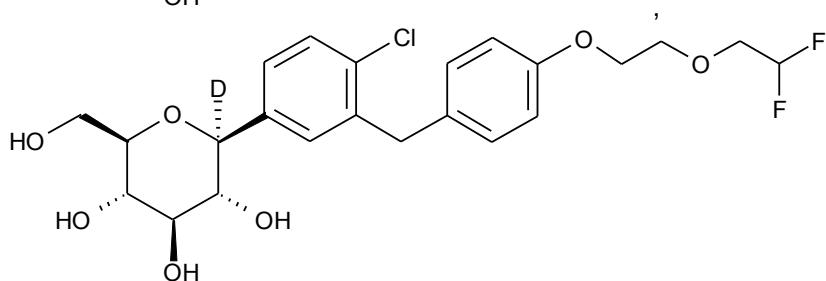
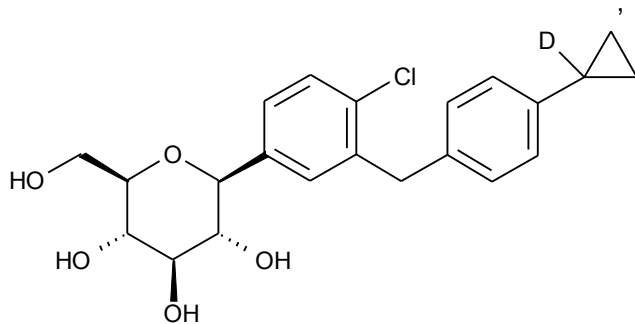
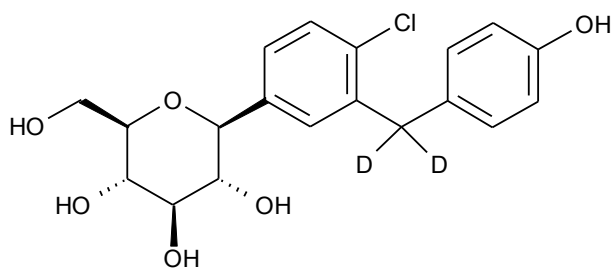
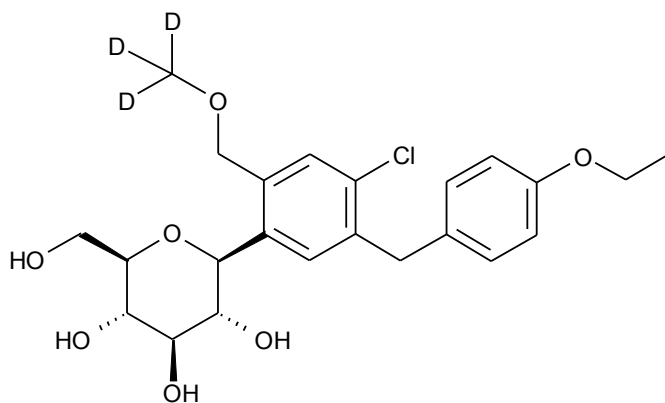
5



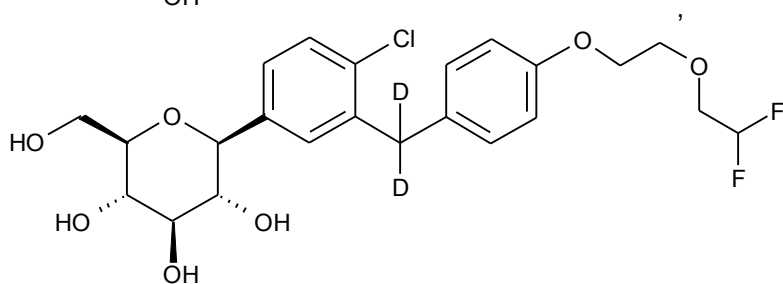


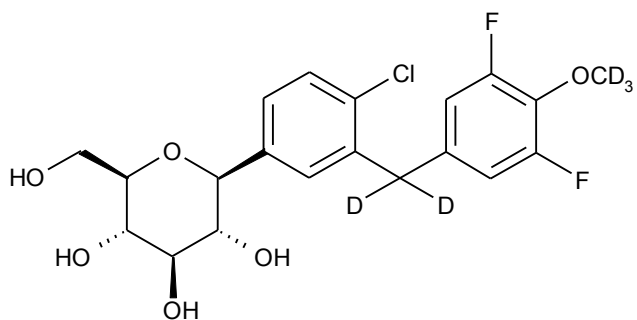
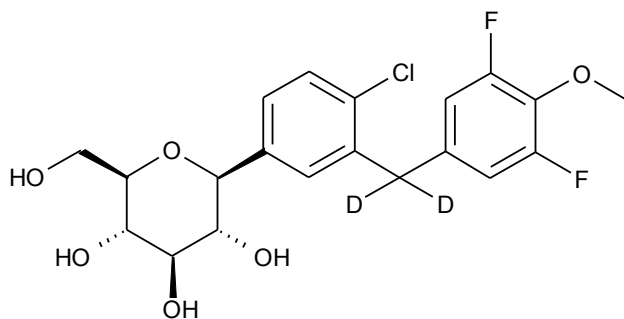
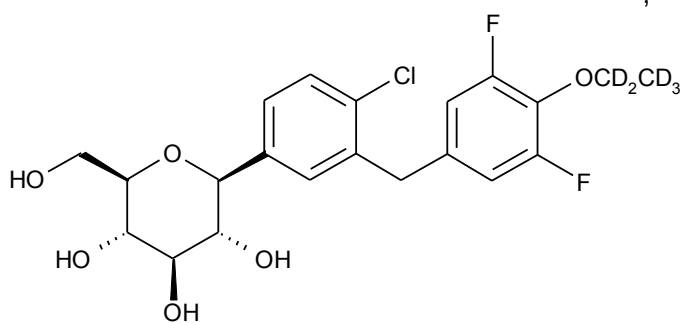
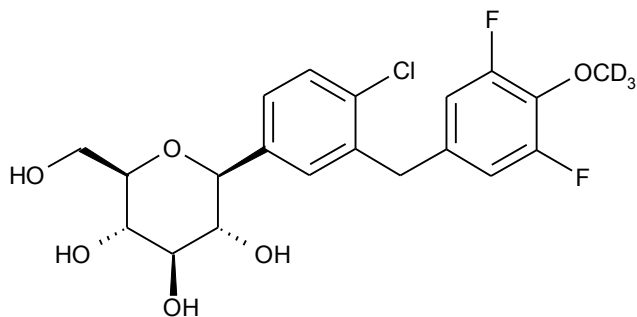
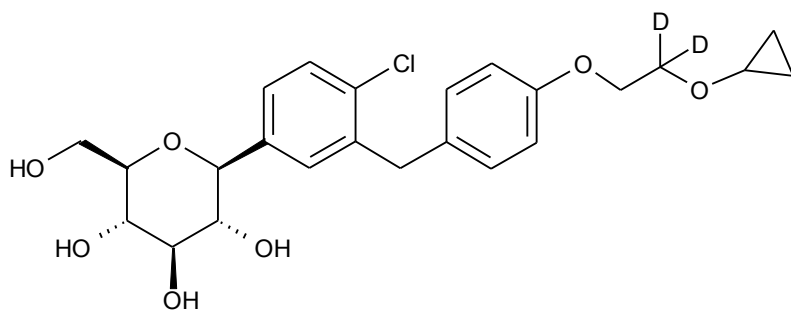
5

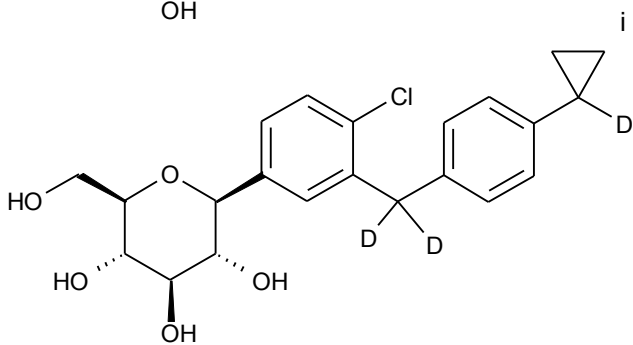
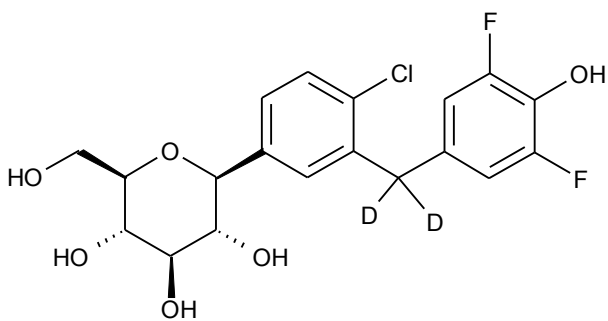
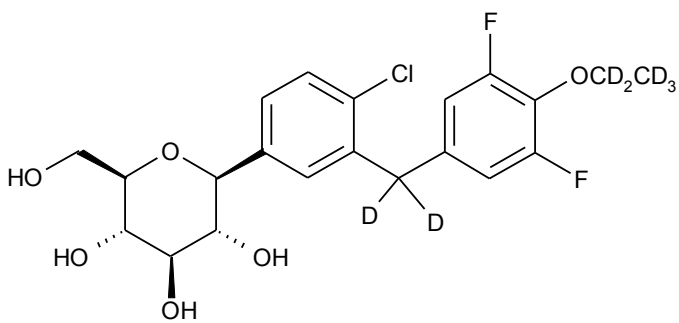




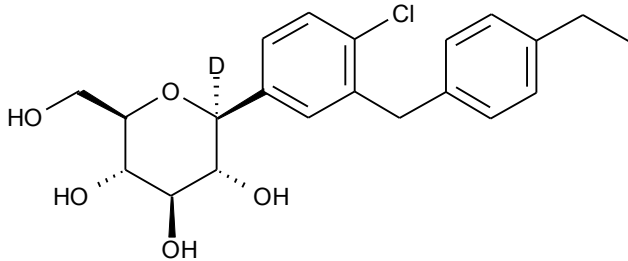
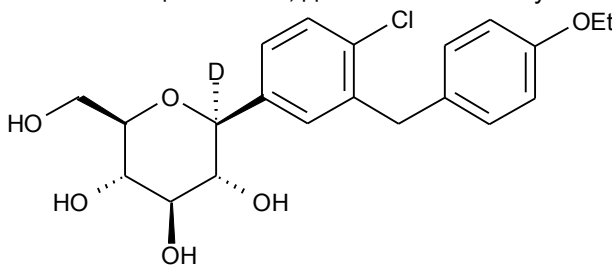
5

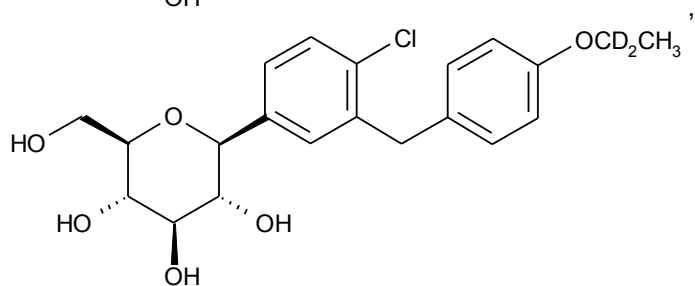
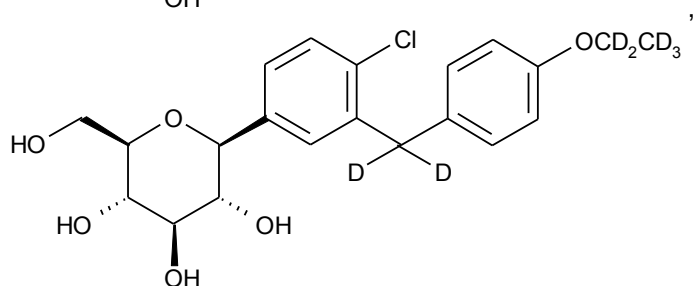
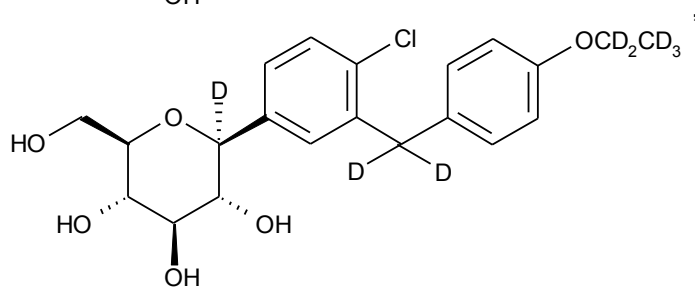
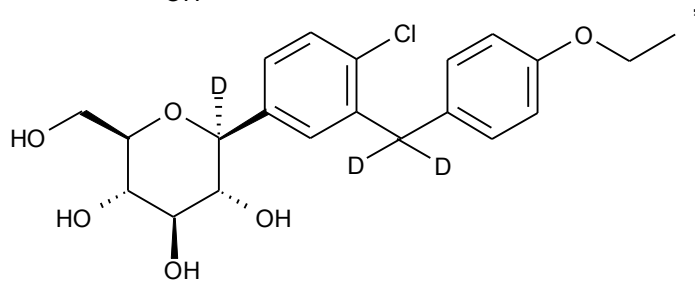
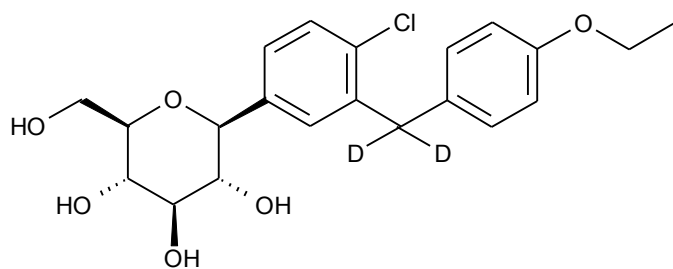




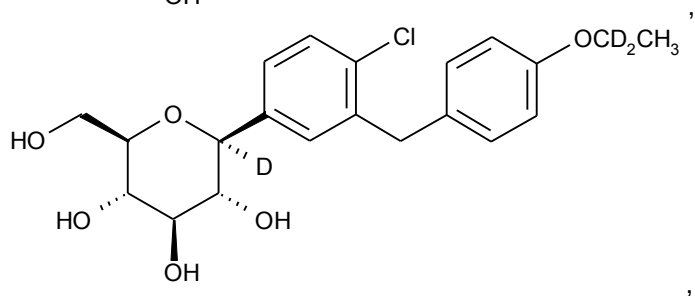


- 5 або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
18. Композиція за п. 17, де зазначена сполука вибрана з:

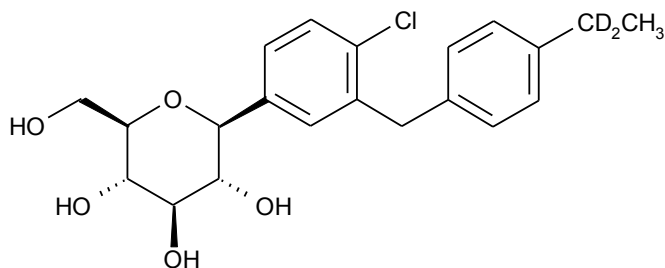
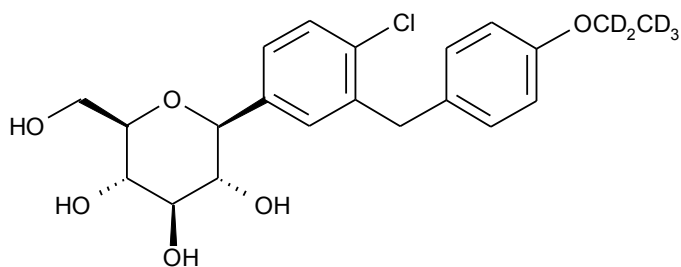




5

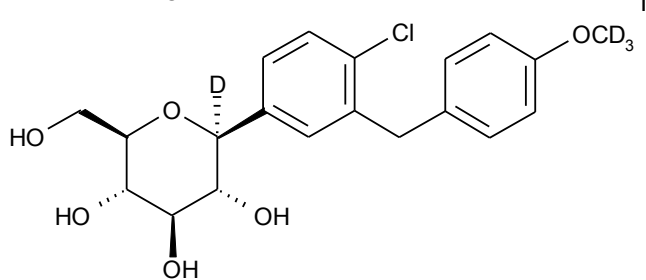
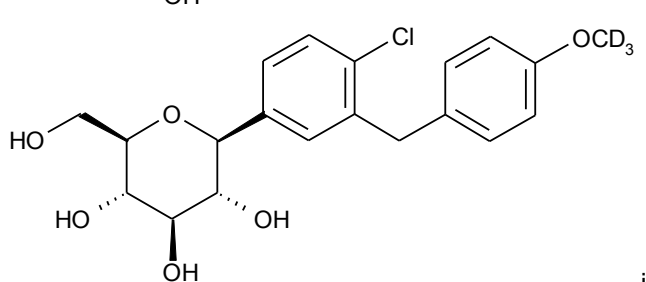
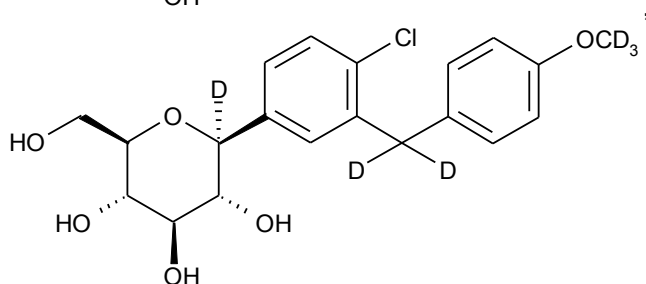
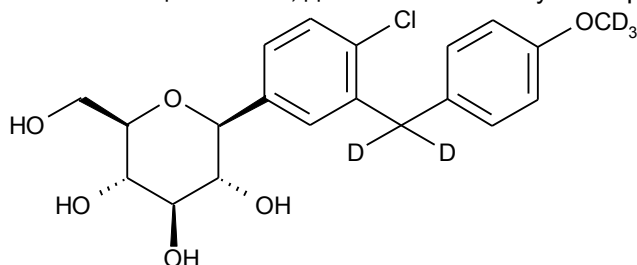






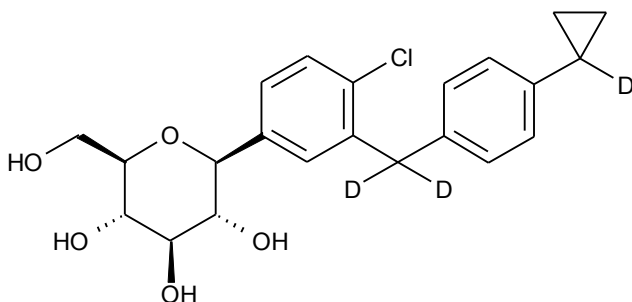
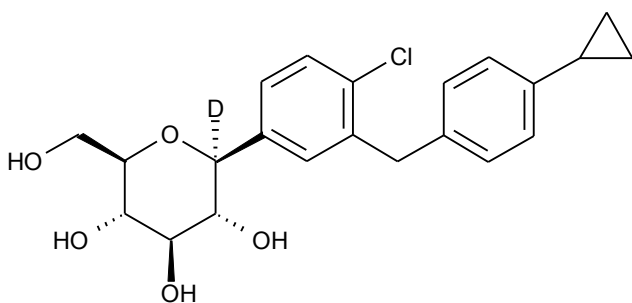
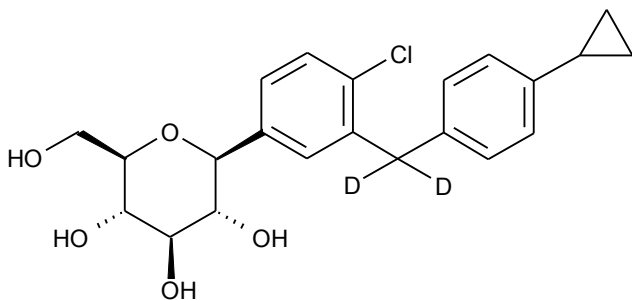
або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

5 19. Композиція за п. 17, де зазначена сполука вибрана з:



10 або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

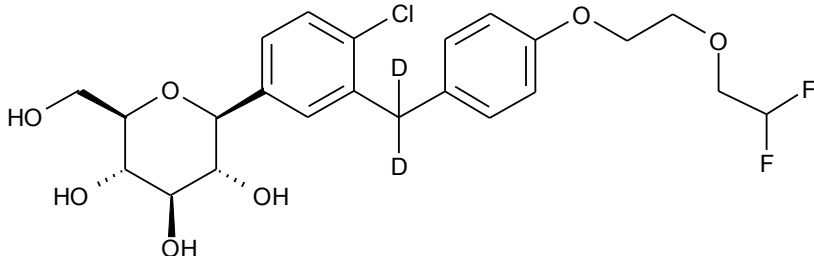
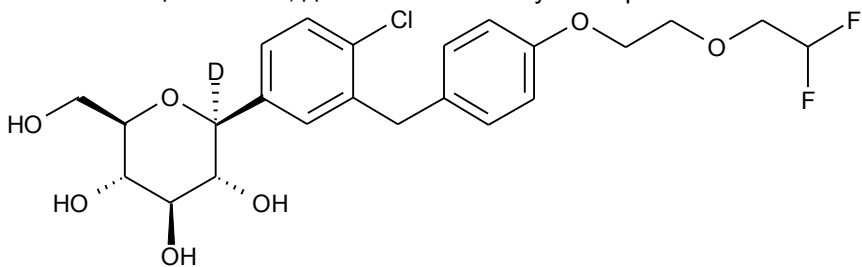
20. Композиція за п. 17, де зазначена сполука вибрана з:



5

або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

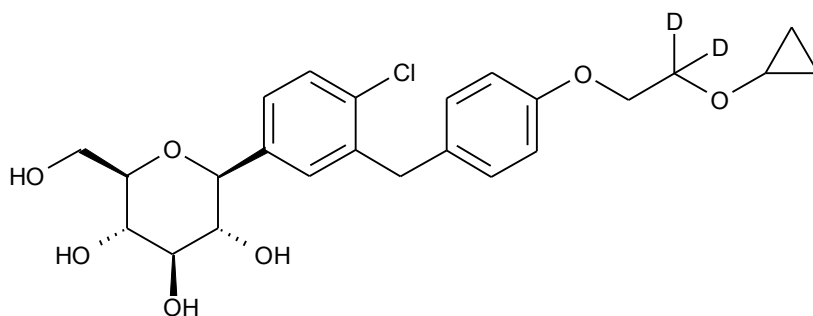
21. Композиція за п. 17, де зазначена сполука вибрана з:



10

або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

22. Композиція за п. 17, де зазначена сполука являє собою



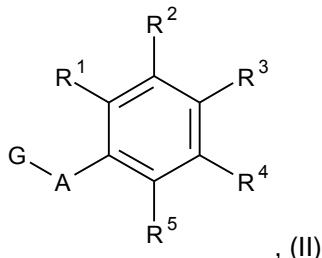
або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

23. Композиція за п. 1, де  $R^1$ - $R^{19}$  містять 1-5 атомів дейтерію.

5 24. Композиція за п. 1, де зазначений коефіцієнт ізотопного збагачення для дейтерію складає щонайменше 500, 1000 або 3000.

25. Композиція за будь-яким з пп. 1-24, де зазначена композиція додатково містить фармацевтично прийнятний носій, і де зазначена сполука формули (I) є присутньою в ефективній кількості.

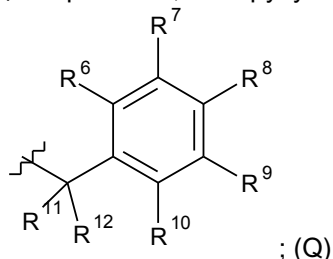
10 26. Композиція, яка містить сполуку, що має структуру:



або будь-який її діастереомер, таутомер або ізомер, або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, де

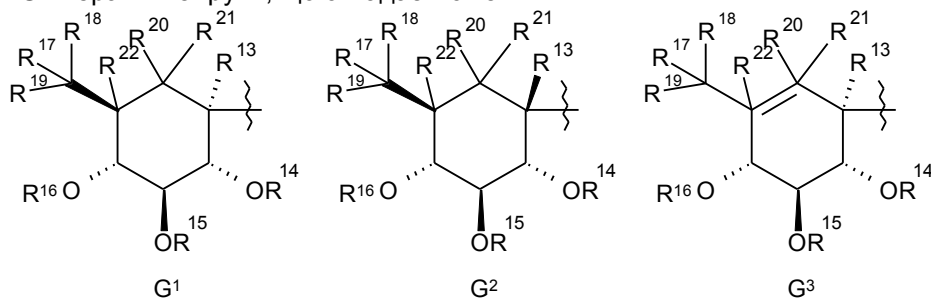
- кожен  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  незалежно являє собою -H, -D, замісник, ще необов'язково є дейтерованим, або групу Q:

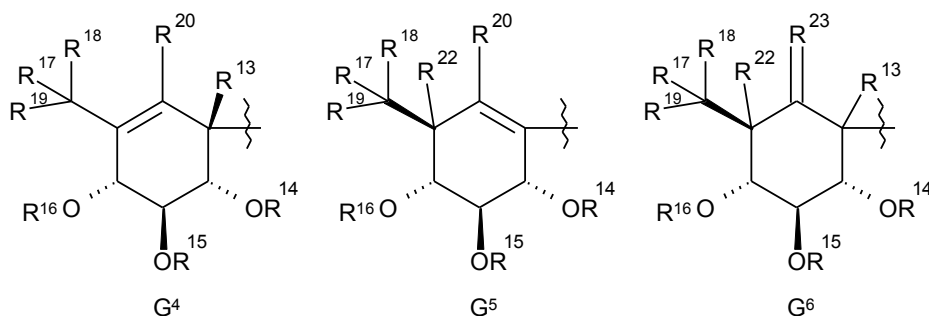
15



- A вибраний із групи, що складається з кисню і простого зв'язку;

- G вибраний із групи, що складається з:





- кожен  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{19}$  і  $R^{21}$  незалежно являє собою -H, -D або замісник, що необов'язково є дейтерованим; і

- кожен  $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{17}, R^{18}, R^{20}$  і  $R^{22}$  незалежно являє собою -H, -D або галоген;

де

- один з  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;

-  $R^{23}$  являє собою  $CH_2, NH, O$  або S; і

- щонайменше один з  $R^1-R^{23}$  являє собою -D або включає -D, де зазначена композиція має коефіцієнт ізотопного збагачення для дейтерію щонайменше 5.

27. Композиція за п. 26, де один з  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  являє собою групу Q;

одна з груп  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкініл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_1-C_6$ -алкоксі) $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_5-C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2-C_4$ -алкеніл) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_2-C_4$ -алкініл) $C_1-C_3$ -алкокси, (арил) $C_1-C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_1-C_4$ -алкоксі) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_2-C_4$ -алкеніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_2-C_4$ -алкініл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_1-C_4$ -алкіламіно) $C_1-C_3$ -алкіл, ді- $(C_1-C_3$ -алкіламіно) $C_1-C_3$ -алкіл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_1-C_6$ -алкіл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_2-C_6$ -алкеніл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_2-C_6$ -алкініл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_1-C_6$ -алкокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_2-C_5$ -алкеніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_3-C_5$ -алкенілокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_3-C_5$ -алкінілокси,  $(C_5-C_8$ -циклоалкеніл) $C_3-C_5$ -алкенілокси,  $(C_5-C_8$ -циклоалкеніл) $C_3-C_5$ -алкінілокси,  $C_3-C_6$ -циклоалкіліденметил,  $(C_1-C_4$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_1-C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл,  $(C_1-C_4$ -алкокси)карбоніл,  $C_1-C_4$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)аміно,  $(C_1-C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1-C_4$ -алкілтіо,  $C_1-C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл;

дві з груп  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкініл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1-C_3$ -алкокси або  $C_3-C_{10}$ -циклоалкокси,

одна з груп  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$ , що залишилися, являє собою водень або дейтерій;

одна з груп  $R^6, R^7, R^8, R^9$  і  $R^{10}$  являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкініл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкокси,  $(C_1-C_6$ -алкоксі) $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_5-C_7$ -циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси,  $(C_2-C_4$ -алкеніл) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_2-C_4$ -алкініл) $C_1-C_3$ -алкокси, (арил) $C_1-C_3$ -алкокси, (гетероарил) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_5-C_{10}$ -циклоалкеніл) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_1-C_4$ -алкоксі) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_1-C_3$ -алкіл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_2-C_4$ -алкеніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_2-C_4$ -алкініл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкоксі) $C_1-C_3$ -алкокси,  $(C_1-C_4$ -алкіламіно) $C_1-C_3$ -алкіл, ді- $(C_1-C_3$ -алкіламіно) $C_1-C_3$ -алкіл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_1-C_6$ -алкіл, ді- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_2-C_6$ -алкеніл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_2-C_6$ -алкініл, три- $(C_1-C_4$ -алкіл)силіл- $C_1-C_6$ -алкокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_2-C_5$ -алкеніл,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_3-C_5$ -алкенілокси,  $(C_3-C_7$ -циклоалкіл) $C_3-C_5$ -алкінілокси,  $(C_5-C_8$ -циклоалкеніл) $C_3-C_5$ -алкенілокси,  $(C_5-C_8$ -циклоалкеніл) $C_3-C_5$ -алкінілокси,  $C_3-C_6$ -циклоалкіліденметил,  $(C_1-C_4$ -алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_1-C_4$ -алкіл)амінокарбоніл, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл,  $(C_1-C_4$ -алкокси)карбоніл,  $C_1-C_4$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)аміно,  $(C_1-C_4$ -алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно,  $C_1-C_4$ -алкілтіо,  $C_1-C_4$ -алкілсульфініл,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілтіо,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілсульфініл,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкілсульфоніл,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкенілтіо,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкенілсульфініл,  $C_5-C_{10}$ -циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл;

циклоалкілтію, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілсульфініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілсульфоніл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілтію, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілсульфініл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілсульфоніл, арилтію, арилсульфініл або арилсульфоніл,

5 дві з груп R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси,

дві з груп R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, що залишилися, кожна, незалежно являють собою водень або дейтерій;

кожен R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> і R<sup>16</sup> незалежно являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)карбоніл,

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)оксикарбоніл, арилкарбоніл, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)карбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)карбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфоніл,

15 триметилсиліл або трет-бутилдиметилсиліл, R<sup>19</sup> незалежно являє собою гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)карбонілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)оксикарбонілокси, арилкарбонілокси, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)карбонілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)карбонілокси, водень,

дейтерій, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілокси, арилокси, гетероарилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл, (амінокарбоніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (гідроксикарбоніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (арилокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (гетероарилокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфонілокси, триметилсилілокси, трет-бутилдиметилсилілокси або ціано, і

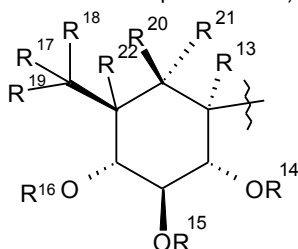
R<sup>21</sup> являє собою H, D або гідрокси,

30 де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з хлору, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, і в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи необов'язково заміщені незалежно одна від одної групою NR<sup>a</sup>, O, S, CO, SO або SO<sub>2</sub>; R<sup>a</sup> незалежно являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніл, де алкільні групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм.

28. Композиція за п. 26, де R<sup>1</sup>-R<sup>23</sup> містять 1-5 атомів дейтерію.

29. Композиція за п. 26, де G являє собою G<sup>1</sup>.

40 30. Композиція за п. 29, де G<sup>1</sup> має наступну структуру:



31. Композиція за п. 29, де R<sup>22</sup> являє собою -D.

32. Композиція за п. 29, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> обидва являють собою -D.

33. Композиція за п. 29, де

45 кожен R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно являє собою -H, -D, групу Q, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу;

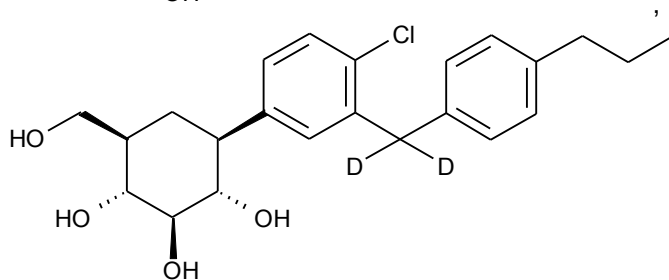
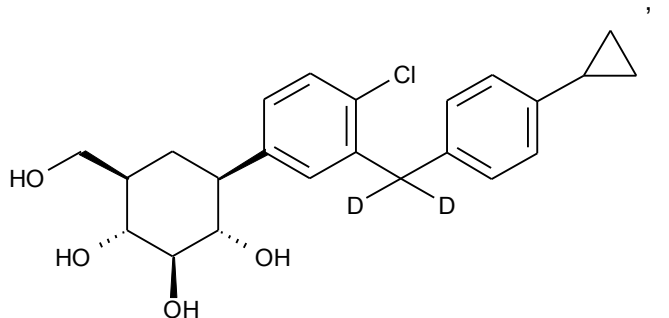
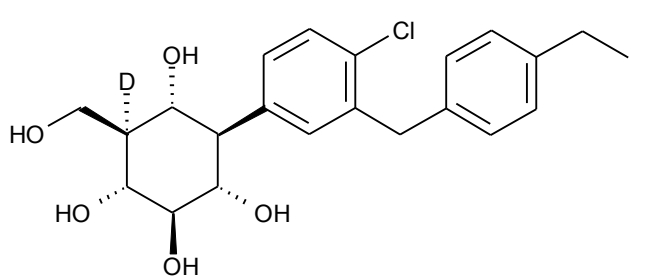
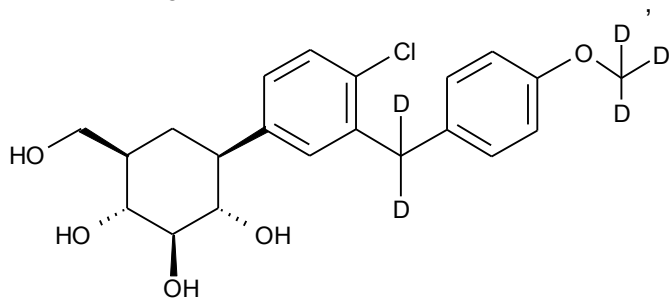
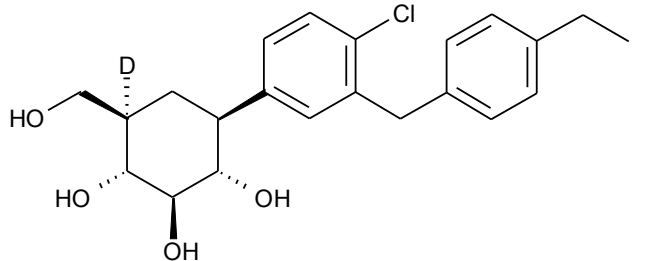
50 кожен R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> і R<sup>19</sup> незалежно являє собою -H, -D, галоген або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з гідроксилу, необов'язково заміщеного карбамоїлу, необов'язково заміщеного алкілу, галогеналкілу, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщеного алкенілу,

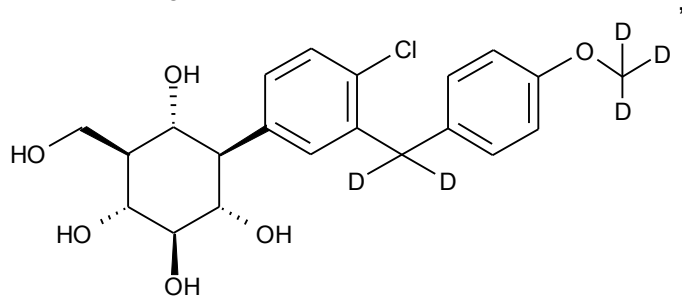
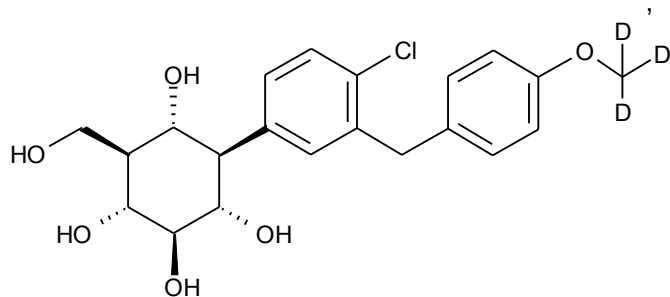
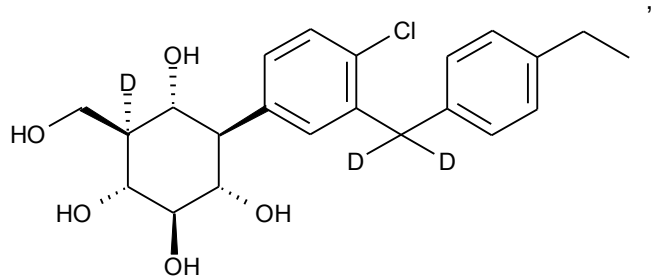
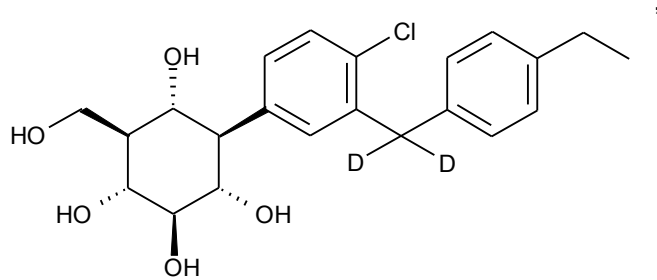
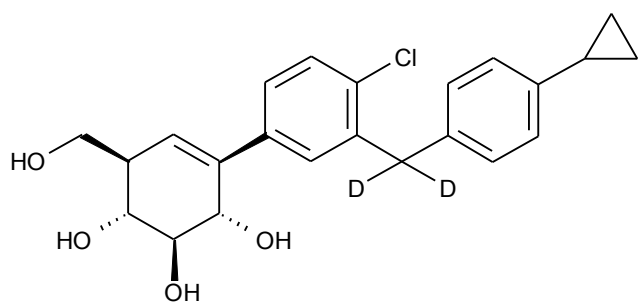
необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу або необов'язково заміщеного алкциклоалкілу; і

кожен  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно являє собою водень, дейтерій, необов'язково заміщений алкіл, галогеналкіл, необов'язково заміщений алкоксіалкіл, необов'язково заміщений алкокси, галогеналкокси, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений алкциклоалкіл,  $-C(O)R^A$ ,  $-C(O)OR^A$  або  $-C(O)NR^A R^B$ , де кожен  $R^A$  і  $R^B$  незалежно являє собою водень, дейтерій або необов'язково дейтерований замісник, вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного арилу.

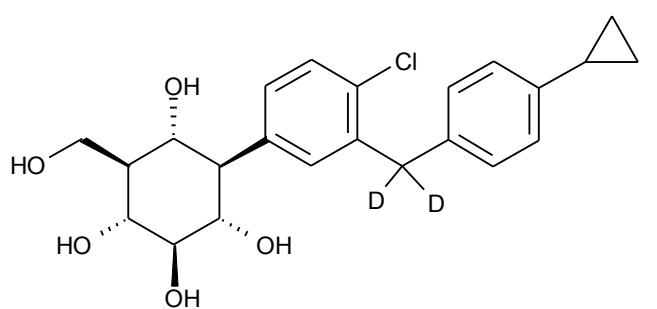
34. Композиція за п. 33, де  $R^4$  являє собою Q, і  $R^8$  являє собою необов'язково дейтерований замісник, вибраний з необов'язково заміщеного алкілу і необов'язково заміщеного алкокси.

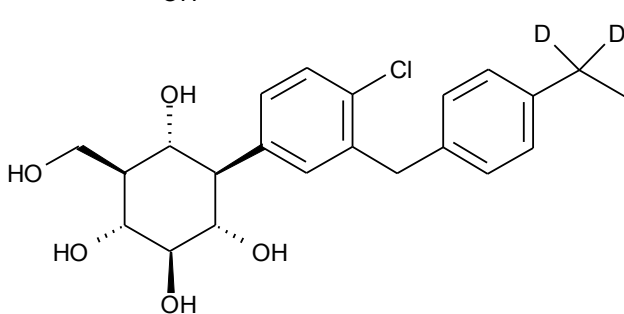
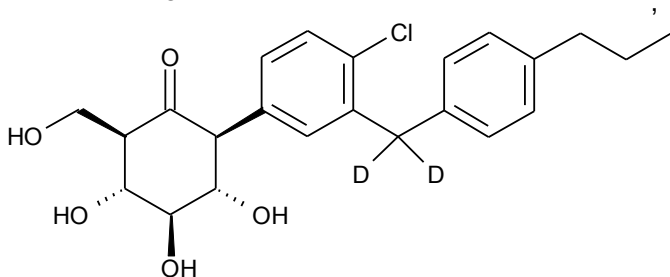
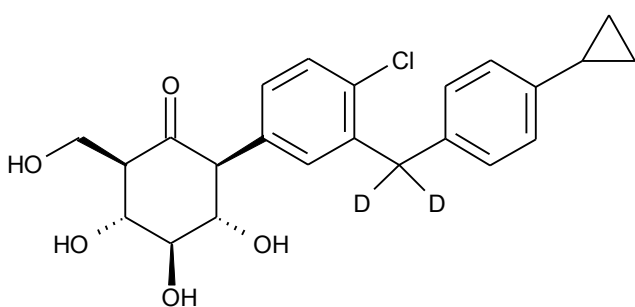
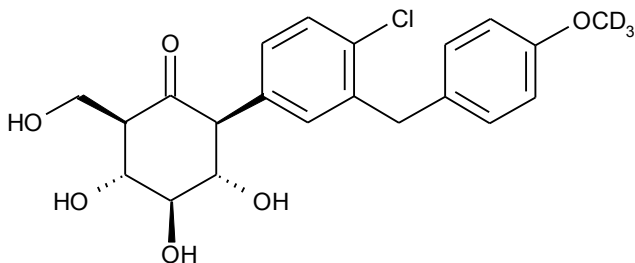
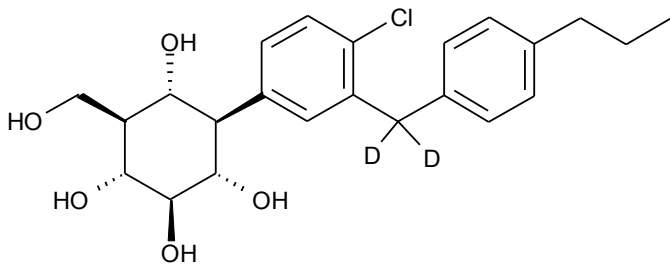
35. Композиція за п. 26, де зазначена сполука вибрана з групи, що складається з:



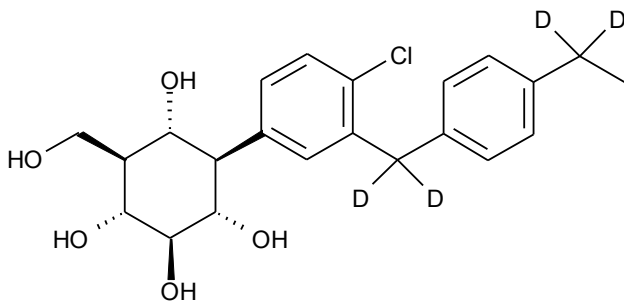


5





5



або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.



36. Композиція за п. 26, де зазначений коефіцієнт ізотопного збагачення для дейтерію складає щонайменше 500, 1000 або 3000.

37. Композиція за будь-яким з пп. 26-36, де зазначена композиція додатково містить фармацевтично прийнятний носій, і де зазначена сполука формули (II) є присутньою в ефективній кількості.

38. Композиція за п. 25 або 37, де зазначена композиція сформульована для ненейного вивільнення.

39. Композиція за п. 38, де зазначена композиція додатково сформульована для перорального, парентерального, системного або локального введення або у вигляді депо-препарату.

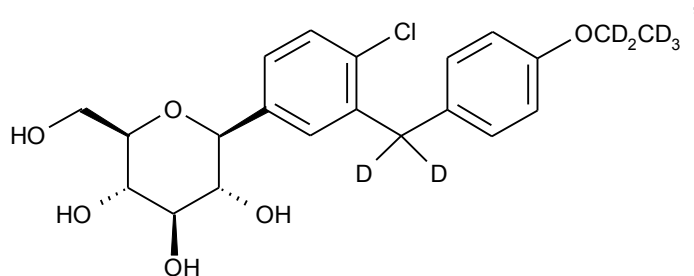
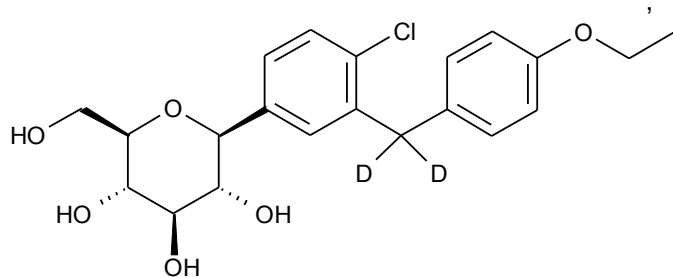
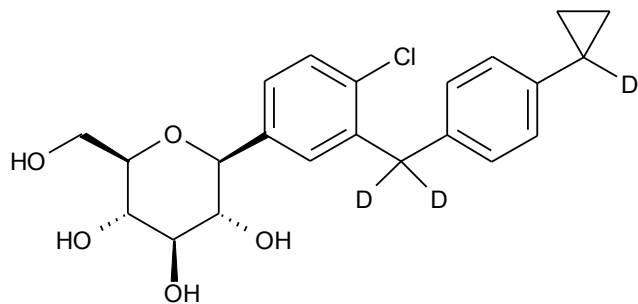
40. Спосіб лікування або профілактики захворювання, на яке впливає інгібування натрієзалежного транспортера глюкози (SGLT), який включає введення композиції за будь-яким з пп. 1-39.

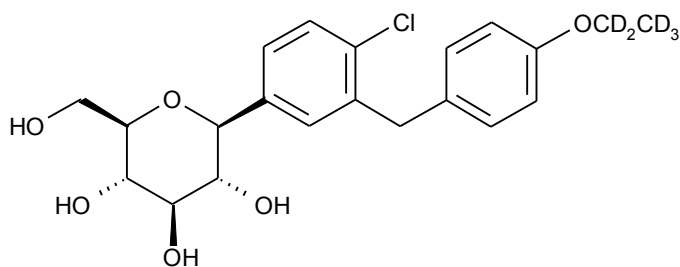
41. Спосіб за п. 40, де зазначене захворювання, на яке впливає інгібування SGLT, являє собою: цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, гіперглікемію, діабетичне ускладнення, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром (Синдром X), гіперінсулінемію, гіпертензію, гіперурикемію, ожиріння, набряк, дисліпідемію, хронічну серцеву недостатність або атеросклероз.

42. Спосіб за п. 40, де зазначений спосіб додатково включає введення другого терапевтичного засобу.

43. Спосіб за п. 42, де зазначений терапевтичний засіб являє собою: протидіабетичний засіб, знижуючий рівень ліпідів/ліпідмодуючий засіб, засіб для лікування діабетичних ускладнень, засіб проти ожиріння, антигіпертензивний засіб, антигіперурикемічний засіб, засіб для лікування хронічної серцевої недостатності або засіб для лікування атеросклерозу.

44. Спосіб за п. 40, де зазначена сполука вибрана з групи, що складається з:





або будь-який її стереоізомер або таутомер, або будь-яка її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

45. Спосіб збагачення дейтерієм діарилметиленової сполуки, який включає

5 (a) змішування:



i) діарилметиленової сполуки, що має структуру відповідно до де R' являє собою -H або -D, і кожен Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> незалежно являє собою необов'язково заміщену арильну групу; і

ii) суміші, що містить дейтероксид натрію; і

10 iii) міжфазового каталізатора;

де об'єднання реагентів (i), (ii) і (iii) приводить до включення дейтерію по метиленовому містку зазначеної діарилметиленової сполуки; і

(b) необов'язково, сполучення продукту, одержаного на стадії (a), разом з реагентами (ii) і (iii) один або декілька разів.

15 46. Спосіб за п. 45, де перемішування суміші стадії (a) здійснюють при 20-30 °C протягом щонайменше 30 хвилин.

47. Спосіб за п. 46, де перемішування суміші стадії (a) здійснюють при 20-30 °C протягом 1-24 годин.

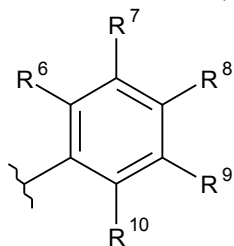
48. Спосіб за п. 45, де зазначений міжфазовий каталізатор являє собою сіль тетраалкіламонію.

20 49. Спосіб за п. 48, де зазначений міжфазовий каталізатор являє собою бісульфат тетрабутиламонію.

50. Спосіб за п. 45, де 1-20 моль % зазначеного міжфазового каталізатора відносно зазначеної діарилметиленової сполуки використовують у суміші (a).

51. Спосіб за п. 45, де кожен R' і R'' являє собою необов'язково заміщений феніл.

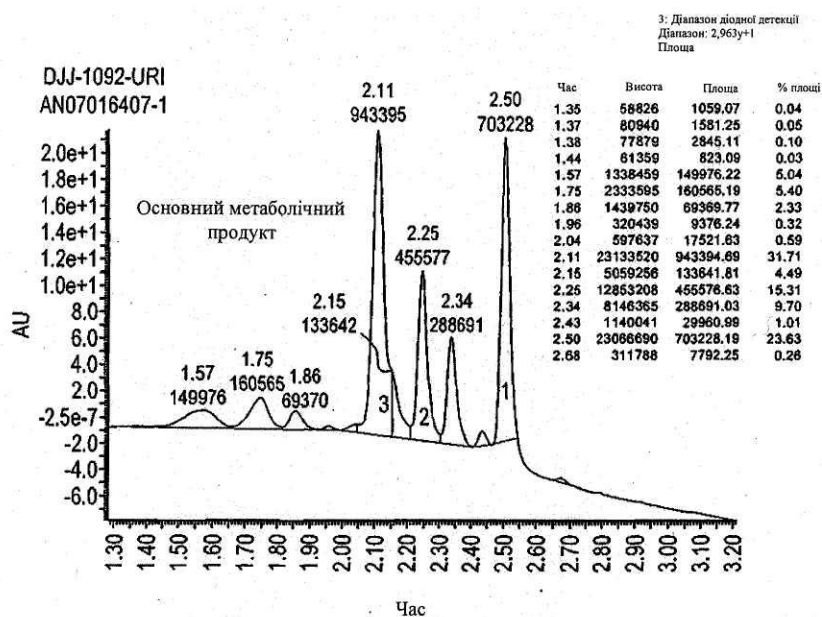
25 52. Спосіб за п. 51, де кожен R' і R'' має наступну структуру:



де кожен R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, ціано, нітро, аміно, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенілокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (арил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (гетероарил)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси)C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси)C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіно)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)силіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкеніл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкенілокси, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкеніл)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкінілокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіліденметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, амінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)амінокарбоніл, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)амінокарбоніл, гідроксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)карбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніламіно,

арилсульфоніламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілтіо, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілсульфініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілсульфоніл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілтіо, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілсульфініл, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенілсульфоніл, арилтіо, арилсульфініл або арилсульфоніл, і

- 5 де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна і циклоалкенільна групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм і можуть бути моно- або дизаміщені однаковими або відмінними один від одного замісниками, вибраними з
- 10 групою NR<sup>a</sup>, O, S, CO, SO або SO<sub>2</sub>; R<sup>a</sup> незалежно являє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)карбоніл, де алкільні групи або частини необов'язково можуть бути частково або повністю заміщені фтором або дейтерієм.



Умовні позначення:

1 = Посилальна сполука А

2 = Посилальна сполука Е

3 = Посилальна сполука D

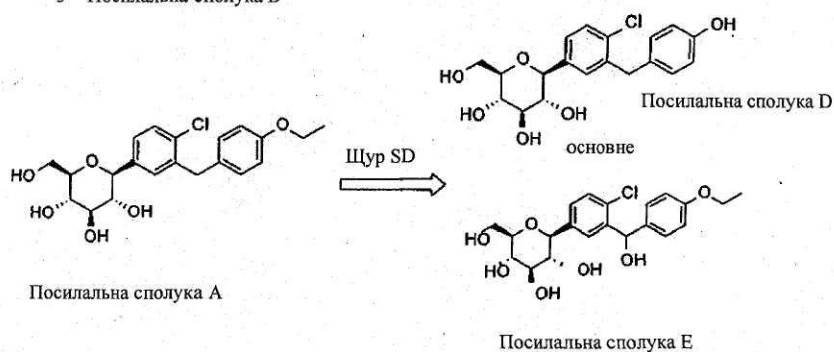
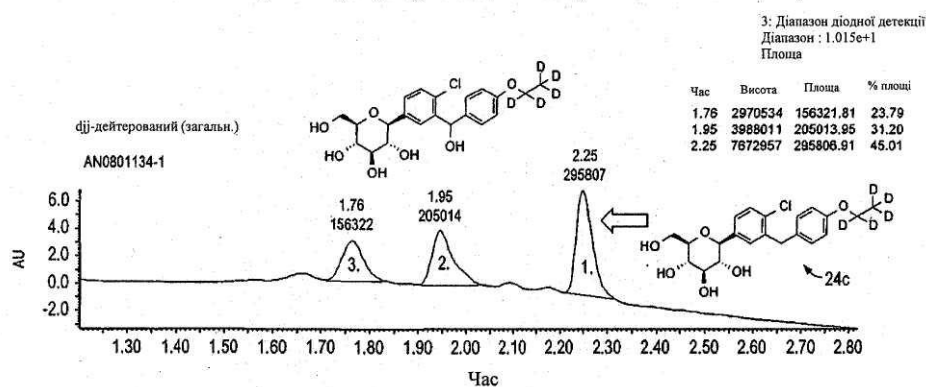


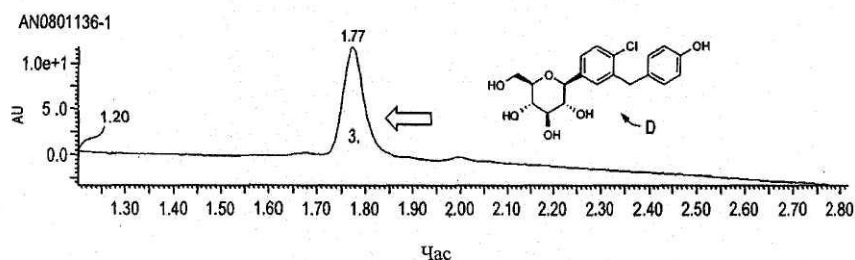
Fig. 1

Метаболічний шлях для Сполуки (24с), Посилальної сполуки А і Посилальної сполуки D



Метаболічний шлях для Сполуки (24с), Посилальної сполуки А і Посилальної сполуки D

3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 1.511e+1



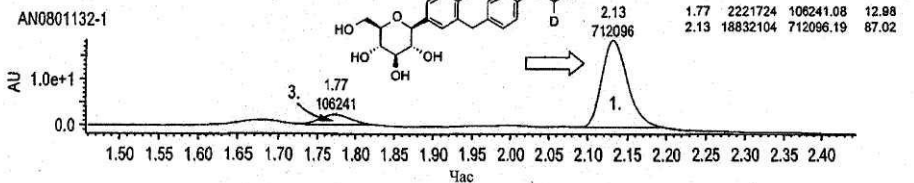
Умовні позначення: 3 = Посилальна сполука D

Фіг. 2С

Метаболічний шлях для Сполуки (24d), Посилальної сполуки В, Посилальної сполуки А і Посилальної сполуки D

3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 2.035e+1  
Площа

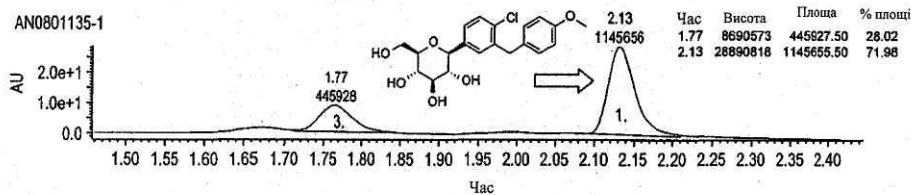
dij-дейтерований (загальн.)



Умовні позначення: 1 = Сполука (24d) 3 = Посилальна сполука D

3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 3.058e+1  
Площа

Фіг. 3А

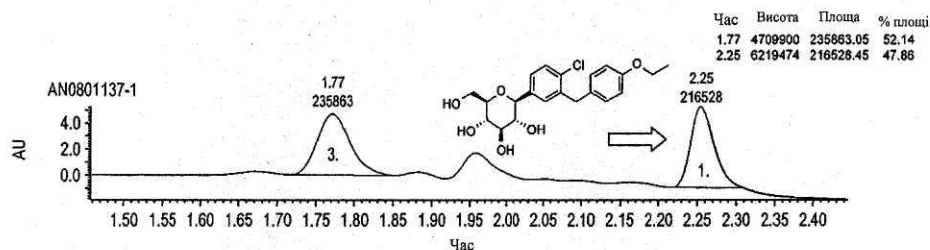


Умовні позначення: 1 = Посилальна сполука В 3 = Посилальну сполуку D

Фіг. 3В

Метаболічний шлях для Сполуки (24d), Посилальної сполуки В, Посилальної сполуки А і Посилальної сполуки D

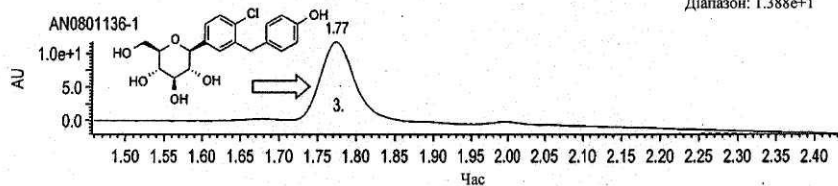
3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 7.154  
Площа



Умовні позначення: 1 = Посилальна сполука А 3 = Посилальна сполука D

Фіг. 3C

3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 1.388e+1

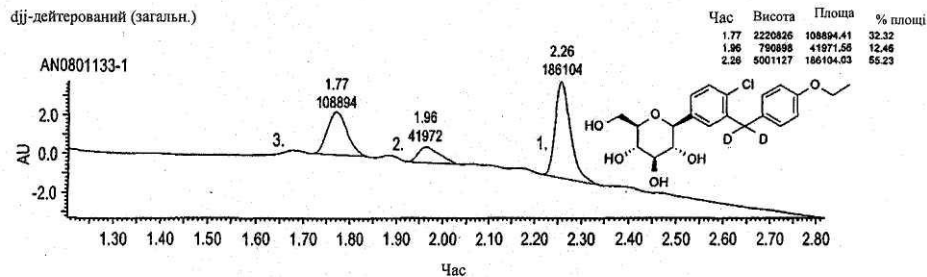


Умовні позначення: 3 = Посилальна сполука D

Фіг. 3D

Метаболічний шлях для Сполуки (9), Посилальної сполуки А і Посилальної сполуки D

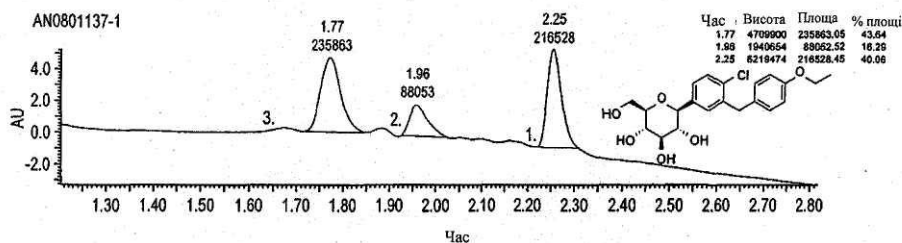
3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 7.07  
Площа



Умовні позначки: 1 = Сполука (9) 2 = Посилальна сполука Е 3 = Посилальна сполука D

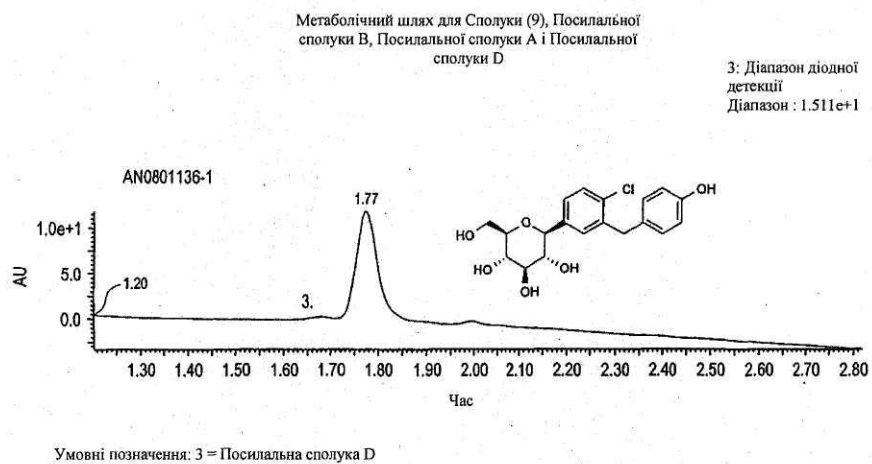
3: Діапазон діодної детекції  
Діапазон: 8.526  
Площа

Фіг. 4A

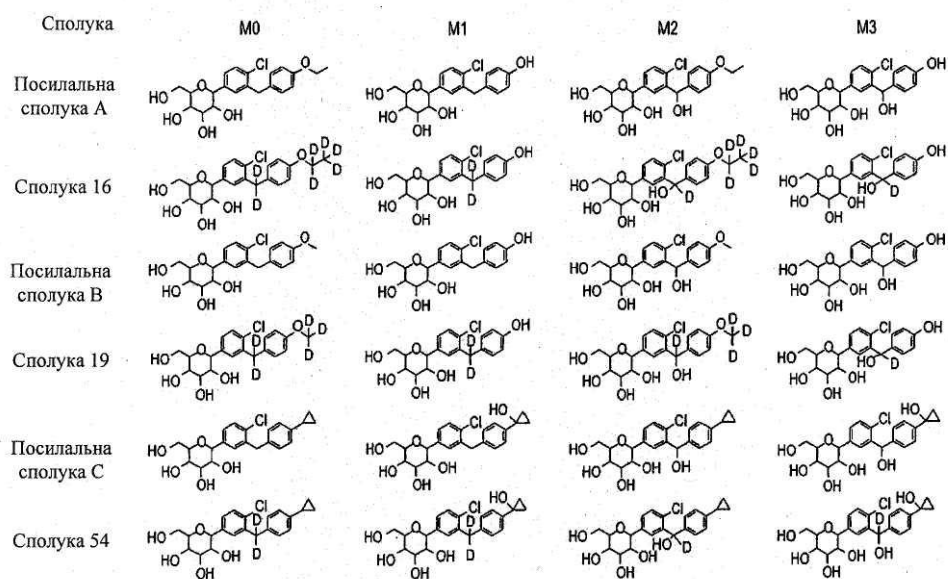


Умовні позначення: 1 = Посилальна сполука А 2 = Посилальна сполука Е 3 = Посилальна сполука D

Фіг. 4B



Фіг. 4С



Фіг. 5

На основі площі хроматографічних піків

	Посил. спол. А	Спол. 16	Відношення
M0	1.10E+06	1.30E+06	1 : 1.2
M1	4.26E+05	2.33E+05	1.8 : 1
M2	2.15E+06	3.38E+06	1 : 1.6
M3	8.68E+05	4.43E+05	2 : 1
	Посил. спол. В	Спол. 19	Відношення
M0	1.68E+06	1.67E+06	1 : 1
M1	3.09E+05	2.85E+05	1.1 : 1
M2	1.84E+06	1.06E+06	1.7 : 1
M3	3.17E+05	3.10E+05	1 : 1
	Посил. спол. С	Соед. 54	Відношення
M0	2.24E+05	2.64E+05	1 : 1.2
M1	1.00E+06	1.26E+06	1 : 1.3
M2	2.76E+06	1.18E+06	2.3 : 1
M3	9.08E+05	4.54E+05	2 : 1

На основі мас-спектральних характеристик

	Посил. спол. А	Спол. 16	Відношення
M0	5.29E+05	7.42E+05	1 : 1.4
M1	8.88E+05	3.88E+05	2.3 : 1
M2	3.30E+05	2.14E+05	1.5 : 1
M3	1.12E+05	3.81E+04	3.0 : 1
	Посил. спол. В	Спол. 19	Відношення
M0	2.07E+06	2.06E+06	1 : 1
M1	9.91E+05	3.70E+05	
M2			
M3	3.20E+04	1.94E+04	1.6 : 1
	Посил. спол. С	Спол. 54	Відношення
M0	6.96E+04	1.08E+05	1 : 1.6
M1	6.35E+05	7.13E+05	1 : 1.1
M2	1.62E+05	7.50E+04	2.1 : 1
M3	2.33E+04	1.27E+05	1 : 5.5

Фіг. 6



РХ/МС мас-спектральні дані і відповідний час утримання для шести сполук і їх метаболітів у сечі щурів

Сполука	M0 [M+Na] <sup>+</sup>	M1 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> σг [M+Na] <sup>+</sup> *	M2 [M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	M3 [M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>
Посилальна сполука А	431 (17.7 хв. )	398 (13.9 хв.)	407 (14.7 хв. )	379 (10.8 хв. )
Сполука 16	438 (17.6 хв.)	400 (13.5 хв. )	413 (14.7 хв. )	380 (10.7 хв.)
Посилальна сполука В	417 (16.3 хв. )	398 (13.5 хв. )	393 (13.4 хв.)	379 (10.7 хв. )
Сполука 19	422 (16.3 хв.)	400 (13.5 хв. )	397 (13.4 хв.)	380 (10.8 хв.)
Посилальна сполука С	427 (19.0 хв. )	443 (14.7 хв. )	403 (15.9 хв. )	419 (12.3 хв. )
Сполука 54	429 (19.0 хв. )	445 (14.6 хв. )	404 (15.9 хв.)	420 (12.1 хв. )

\* Основний пік являє собою [M+Na]<sup>+</sup> для Посилальної сполуки С і Сполуки 54

Фіг. 7

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

---

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