



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104302** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07H 15/24 (2006.01)

C07H 17/04 (2006.01)

C07H 17/00

C07H 7/00

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 25/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

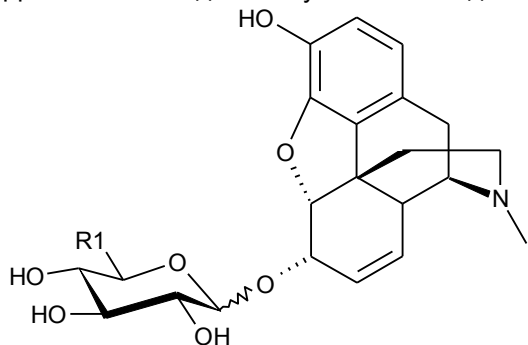
<p>(21) Номер заявки: а 2011 08592</p> <p>(22) Дата подання заявки: 08.12.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.01.2014</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0806949</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.12.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.10.2011, Бюл.№ 19</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.01.2014, Бюл.№ 2</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/FR2009/052448, 08.12.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Длюбала Ален (FR), Ріпош Ізабелль (FR), Трекан Клер (FR)</p> <p>(73) Власник(и): САНОФІ, 174 Avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 9846618 A, 22.10.1998 FR 2864082 A, 24.06.2005 CHENG GANG ET AL.: "syn additions to 4alpha-epoxy pyranosides: synthesis of L-idopyranosides.", ORGANIC LETTERS 8 NOV 2007, vol. 9, no. 23, 8 november 2007 (2007-11-08), pages 4849-4852, XP002544745, ISSN: 1523-7060 MCMILLAN K. G. ET AL.: "Synthesis, structure and reactivity of 5-pyranosyl-1,3,4-oxathiazol-2-on", CARBOHYDRATE RESEARCH, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY. AMSTERDAM, NL, vol. 341, no. 1, 16 january 2006 (2006-01-16), pages 41-48, XP025010249, ISSN: 0008-6215 [retrived on 2006-01-16] DANISHEFSKY S. J. ET AL.: "A STEREOSELECTIVE TOTALLY SYNTHETIC ROUTE TO METHYL ALPHA-PERACETYLHIKOSAMINIDE", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 111, no. 6, 1989, pages 2193-2204, XP002544746, ISSN: 0002-7863</p>
--	--

(54) ПОХІДНІ МОРФІН-6-ГЛЮКУРОНІДУ, ЇХ ОТРИМАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

UA 104302 C2

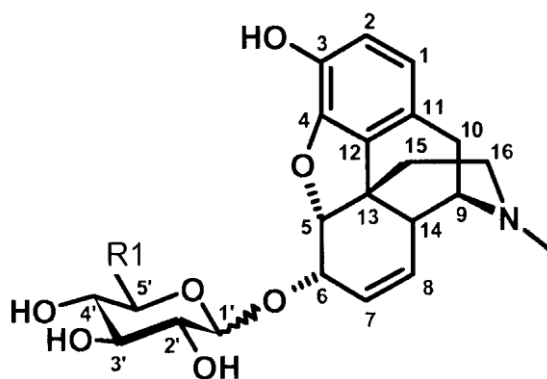
Даний винахід стосується похідних морфін-6-глюкуроніду наступної формули (I)



, (I)

в якій: R1 означає 5-членну гетероароматичну групу, можливо заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з атомів галогену і (C₁-C₄)алкілу, галогену, гідроксилу, оксо, гало(C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілокси, (C₁-C₄)алкілокси, арил(C₁-C₄)алкілу і арилу, причому вказана арильна група можливо заміщена однією або декількома групами, вибраними з груп: (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гідроксилу і (C₁-C₄)алкілокси, у вигляді основи або солі приєднання з кислотою, а також у вигляді гідрату або сольвату.

Даний винахід також стосується способу отримання вказаних сполук і їх застосування в терапії.



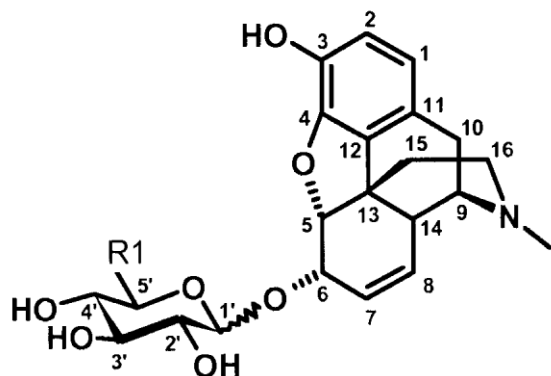
(I)

ОПИС

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується похідних морфін-6-глюкуроніду, їх отримання і їх застосування для лікування і попередження болю.

Об'єктом даного винаходу є сполуки формули (I)



(I)

в якій:

R1 означає 5-членну гетероароматичну групу, можливо заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з атомів галогену і (C₁-C₄)алкілу, галогену, гідроксилу, оксо, гало(C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілокси, (C₁-C₄)алкілокси, арил(C₁-C₄)алкілу і арилу, причому вказана арильна група можливо заміщена однією або декількома групами, вибраними з груп: (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гідроксилу і (C₁-C₄)алкілокси,

в формі основи або солі приєднання з кислотою, а також в формі гідрату або сольвату.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, вони можуть знаходитися в формі енантіомерів або діастереоізомерів. Ці енантіомери і діастереоізомери, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, належать до винаходу.

Сполуки формули (I) містять аномерний вуглець. Вони можуть існувати в формі аномерів α і β. Аномери α, β і їх суміші належать до винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді основ або солей приєднання з кислотами. Такі солі приєднання належать до винаходу.

Ці солі можна отримати з використанням фармацевтично прийнятних кислот, але солі інших кислот, придатних, наприклад, для очищення або виділення сполук формули (I) також належать до винаходу.

Сполуки формули (I) можуть також існувати в формі гідратів або сольватів, а саме в формі асоціацій або комбінацій з однією або декількома молекулами води або з розчинником. Такі гідрати і сольвати також належать до винаходу.

У рамках даного винаходу розуміють під:

- атомом галогену: атом фтору, хлору, броду або йоду;

- (C₁-C₄)алкільною групою: аліфатичну, насичену, лінійну або розгалужену, заміщену або незаміщену групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю; як приклади можна назвати метильну, етильну, пропильну, ізопропильну, бутильну, ізобутильну і трет-бутильну групи;

- гало(C₁-C₄)алкільною групою: алкільну групу, один або декілька атомів водню якої були заміщені атомом галогену, таким як визначено вище; як приклади гало(C₁-C₄)алкільних груп можна назвати, зокрема, фторметильну, дифторметильну, трифторметильну, хлорметильну, дихлорметильну, трихлорметильну, фторетильну, дифторетильну, трифторетильну, хлоретильну, дихлоретильну і трихлоретильну групи;

- гідроксильною групою: групу -OH;

- оксогрупою: групу =O

-(C₁-C₄)алкілокси групою: O-(C₁-C₄)алкільну групу, де (C₁-C₄)алкільна група така, як визначена вище; як приклади можна назвати метокси, етокси, пропокси і бутилокси групи;

- гало(C₁-C₄)алкілокси групою: (C₁-C₄)алкілокси групу, один або декілька атомів водню якої заміщені атомом галогену, таким як визначений вище; як приклади можна назвати групи -OCF₃, -OCHF₂ і -OCCl₃;

- арильною групою: ароматичну циклічну заміщену або незаміщену групу, що містить від 5 до 14 атомів вуглецю; як приклади незаміщених арильних груп можна назвати фенільну і

нафтильну групи; як приклади заміщених арильних груп можна назвати (C₁-C₄)алкоксифенільні групи, такі як метоксифенільна, етоксифенільна, пропоксифенільна і бутилоксифенільна групи;

- арил(C₁-C₄)алкільною групою: алкільну групу, один або декілька атомів водню якої заміщений арильною групою; як приклади можна назвати бензильну групу;

5 - 5-членною гетероциклічною гетероароматичною групою: циклічну ароматичну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю і містить один або декілька гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка; як приклади 5-членних гетероциклічних гетероароматичних груп можна назвати піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, тριαзоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл і тіадіазоліл.

10 Зі сполук формули (I), що є об'єктом винаходу, перша група сполук має одну або декілька наступних ознак:

- гетероциклічну гетероароматичну групу вибирають з піролу, фурану, тіофену, імідазолу, тριαзолу, тетразолу, оксазолу, ізоксазолу, оксадіазолу, тiazолу, ізотіазолу і тіадіазолу і

15 - якщо гетероциклічна гетероароматична група заміщена однією або декількома групами, вказану групу вибирають з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, хлорметилу, дихлорметилу, трихлорметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, хлоретилу, дихлоретилу, трихлоретилу, метоксифенілу, етоксифенілу, пропоксифенілу і бутилоксифенілу.

Зі вказаних вище сполук можна зокрема назвати сполуки формули (I), для яких:

20 - гетероциклічну гетероароматичну групу вибирають з тетразолу, тριαзолу, зокрема, 1,2,4-триазолу і оксадіазолу, зокрема, 1,3,4-оксадіазолу і

- якщо гетероциклічна гетероароматична група заміщена щонайменше однією групою, вказану групу вибирають з метильною, трифторетильною і п-метоксифенільною групами.

Зі сполук формули (I), об'єктів винаходу, можна зокрема назвати наступні сполуки:

25 - морфін-6-іл 5-C-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозид (1/1),

- морфін-6-іл 5-C-(тетразол-5-іл)- β -D-ксилопіранозид

- морфін-6-іл 5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозид (2/3)

- морфін-6-іл 5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- β -D-ксилопіранозид

- морфін-6-іл 5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- β -D-ксилопіранозид і

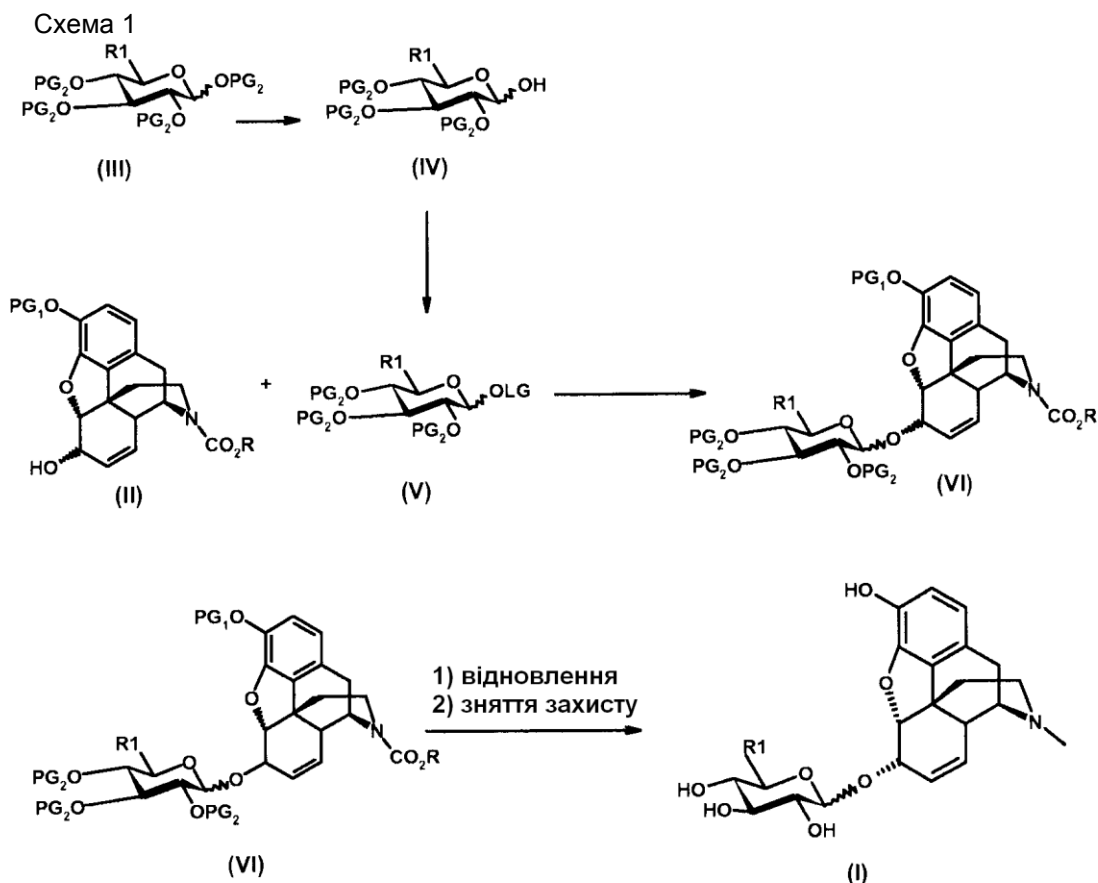
30 - морфін-6-іл 5-C-[5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4H-1,2,4- триазол-3-іл]- β -D-ксилопіранозид.

СПОСІБ ОТРИМАННЯ

Далі в тексті під захисною групою PG розуміють групу, яка дозволяє, з одного боку, захищати реакційноздатну функціональну групу, таку як гідрокси або амін, в процесі синтезу і, з 35 іншого боку, регенерувати цілу функціональну групу в кінці синтезу. Приклади захисних груп, а також способи захисту і зняття захисту приведені в "Protective Groups in Organic Syntesis", Green et al., 2 Edition (John Willey & Sons, Inc., New York).

Під групою LG, що видаляється, далі в тексті розуміють групу, яка може легко відщеплюватися від молекули шляхом розриву гетеролітичного зв'язку з видаленням 40 електронної пари. Ця група може таким чином легко замінюватися іншою групою в ході реакції заміщення, наприклад. Такі групи, що видаляються, являють собою, наприклад, галогени або гідроксигрупу, що активується, таку як метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, трифлат, ацетат і т. д. Приклади груп, що видаляються, а також дані про їх отримання приведені в "Advances in Organic Chemistry", J.March, 3 Edition, Willey Interscience, 45 стр.310-316.

Згідно з винаходом можна отримати сполуку загальної формули (I) нижченаведеним способом, який ілюструє схема 1.



На першій стадії сполука загальної формули (II), в якій PG¹ означає захисну групу, таку як півалоїл, і R означає (C₁-C₄)алкілну групу, наприклад, метил або етил, може сполучатися із сполукою загальної формули (V), в якій R1 такий, як визначено відносно загальної формули (I), PG₂ означає захисну групу, таку як бензоїл, і LG означає активуючу групу, таку як трихлорацетимідат -CNHCCl₃, для отримання сполуки загальної формули (VI).

Реакцію зв'язування можна, наприклад, провести в присутності кислоти Льюїса, такої як триметилсилантрифторметансульфоніл (TMSOTf) в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі від 0°C до 25°C.

У деяких випадках сполука загальної формули (V) може захищатися перед реакцією зв'язування. Наприклад, якщо R1 означає тетразоліл, його можна заздалегідь захистити захисною групою, такою як 4-метоксибензил. Після реакції зв'язування ця захисна група може відщеплюватися, наприклад, у випадку тетразолілу, що несе 4-метоксибензил, в присутності трифтороцтової кислоти (TFA) при температурі кипіння із зворотним холодильником.

Сполуку загальної формули (II) можна отримати, наприклад, способом, описаним в Portoghese and coll. J.Med.Chem.1972, 15, 208-210.

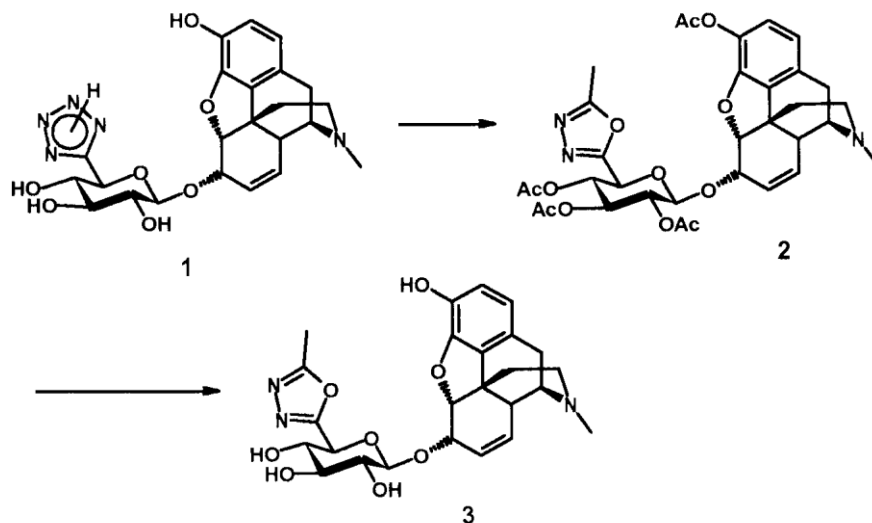
Сполуку загальної формули (V) можна отримати активацією гідроксильної функціональної групи сполуки загальної формули (VI), в якій R1 і PG₂ такі як визначені вище. У випадку, якщо група LG є групою, що видаляється, такою як трихлорацетонітрил -CNHCCl₃, реакцію можна здійснювати в присутності трихлорацетонітрилу і сильної основи, такої як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен, в розчиннику, такому як дихлорметан.

Сполуку загальної формули (IV) можна заздалегідь отримати шляхом аномерного зняття захисту із сполуки загальної формули (III), в якій R1 і PG₂ такі, як визначені вище. У випадку, якщо PG₂ означає бензоїл, зняття захисту з гідроксильної групи може здійснюватися в присутності гідразинацетату (NH₂NH₂, CN₃COOH).

На другій стадії сполуки загальної формули (VI) відновлюють і одночасно з неї знімають захист, наприклад, в присутності гідриду літію і алюмінію в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі кипіння із зворотним холодильником реакційного середовища з подальшим виділенням в присутності мінеральної кислоти, такої як соляна кислота. Таким чином, отримують сполуку загальної формули (I).

Якщо R1 означає 2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл, сполуку загальної формули (I) можна отримати з відповідної сполуки загальної формули (I), в якій R1 означає тетразоліл, причому останній отримують способом, який ілюструє схема 2.

Схема 2



5

Відповідно до схеми 2 і на першій стадії морфін-6-іл 5-С-(тетразол-5-іл)- β -D-ксилопіранозид (1) може взаємодіяти з ацилхлоридом або ангідридом кислоти, таким як оцтовий ангідрид, відповідно до теплового перегрупування Huisgen для отримання 3-О-ацетилморфін-5-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- β -D-ксилопіранозиду (2). На другій стадії з гідроксильних груп знімають захист, наприклад, в присутності метилату натрію для отримання морфін-6-іл 5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- β -D-ксилопіранозиду (3).

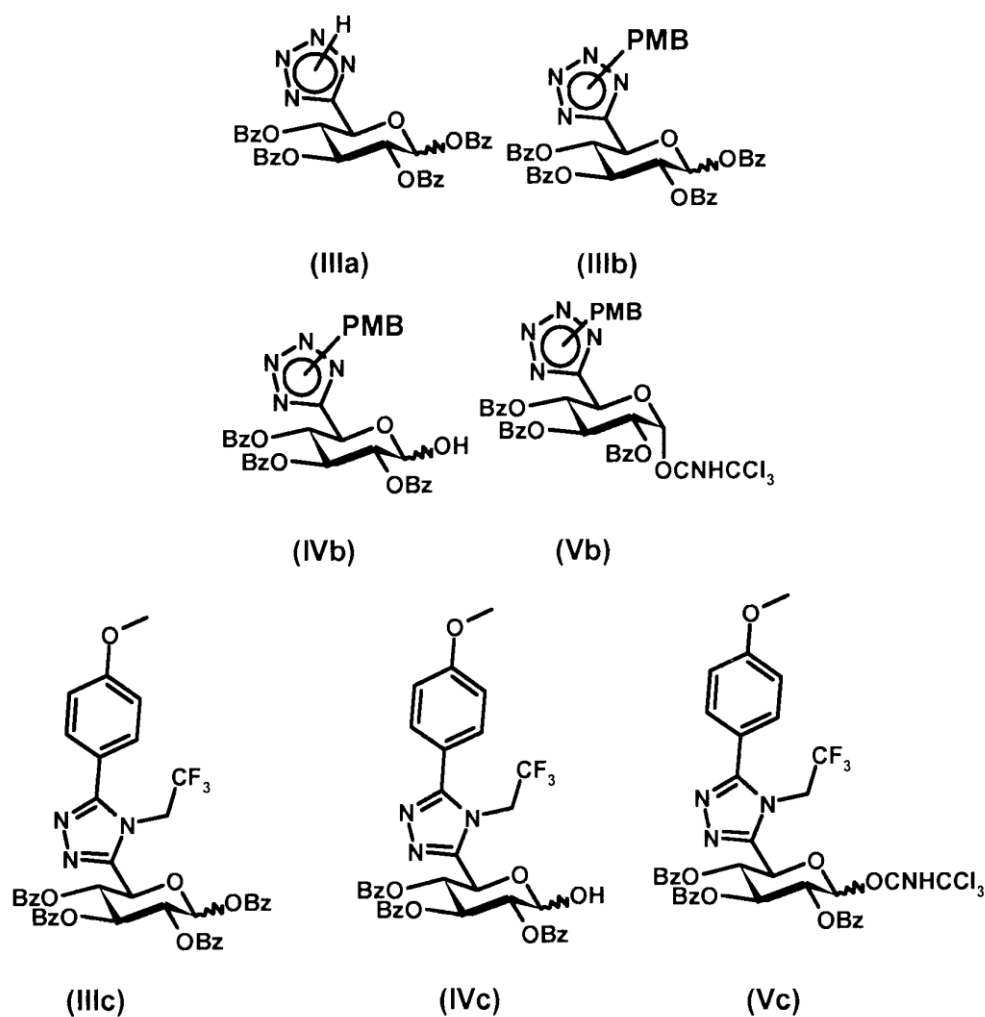
На схемах 1 і 2 вихідні сполуки і реагенти, якщо спосіб їх отримання не описаний, є комерційно доступними, або описані в літературі або можуть бути отримані описаними в літературі або відомими фахівцями способами.

Проміжні продукти синтезу

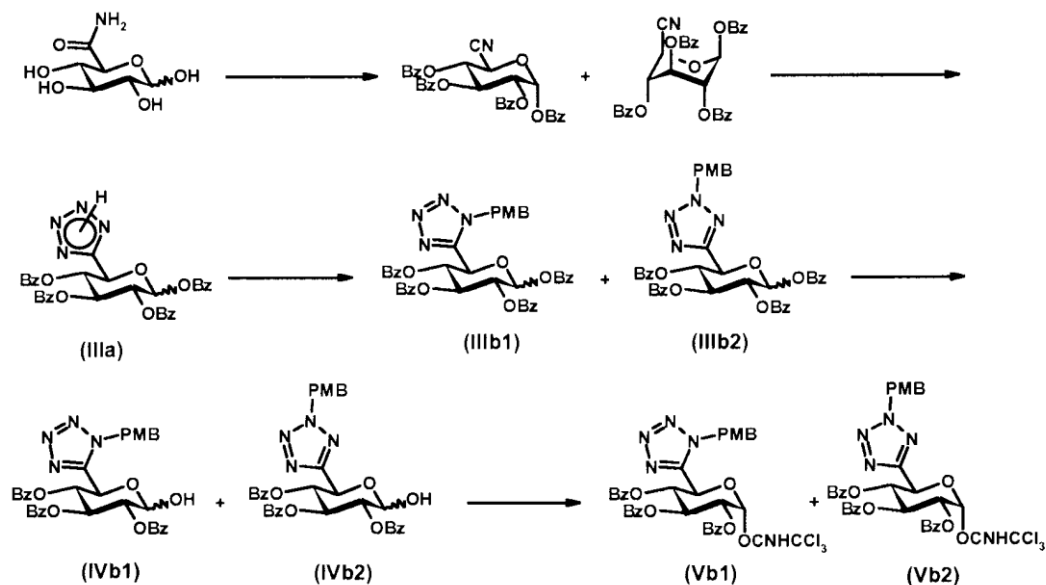
Відповідно до іншого аспекту об'єктом винаходу також є сполуки загальних формул (III), (IV) і (V). Ці сполуки придатні як проміжні продукти синтезу сполук загальної формули (I).

Більш конкретно об'єктом винаходу є сполуки формул (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVb), (IVc), (Vb) і (Vc).

Сполуки (IIIb), (IVb) і (Vb) знаходяться у вигляді суміші двох ізомерів в положенні параметоксибензильної групи (PMB).



Сполуки формул (IIIa), (IIIb), (IVb) і (Vb) можна отримати способом, описаним на схемі 3.



5

На схемі 3 сполуку формули (IIIa), захищену, наприклад, бензоатними групами, можна отримати шляхом захисту, дегідратації, потім тетразолування D-глюконаміду. Спосіб тетразолування полягає у введенні у взаємодію функціональної нітрильної групи при нагріванні із зворотним холодильником толуолу в присутності азотиду триметилсилілу (TMSN₃) і оксиду

10

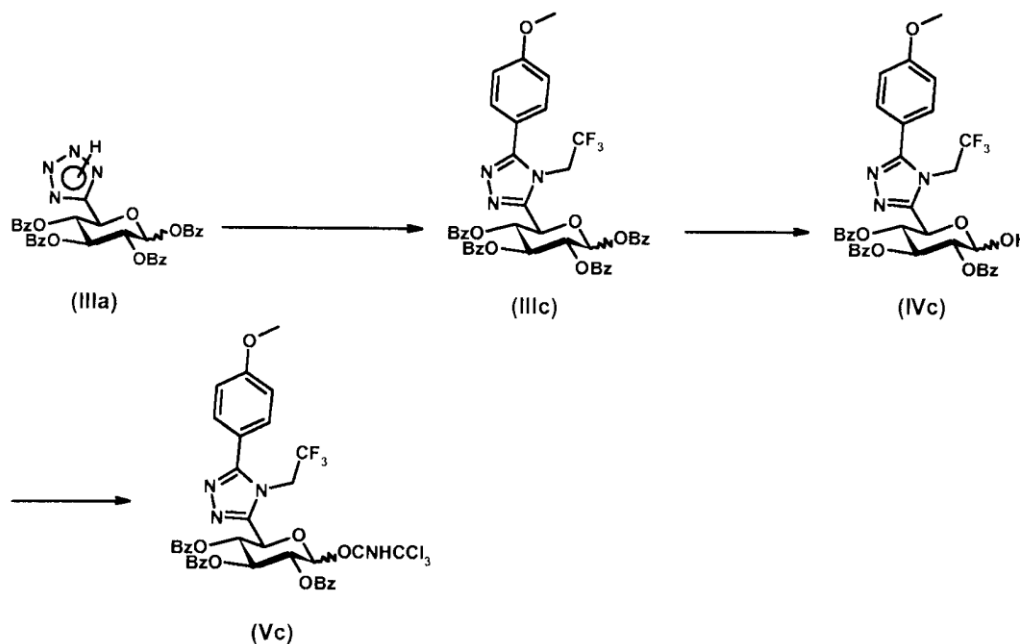
біс(трибутилолова) (Bu_3Sn)₂O. Відносно реакції захисту D-глюкуронамідів можна застосовувати адаптацію способу, описаного в Carbohydrate Research 2006, 341, 1, 41-48.

Сполуку формули (IIIb), що являє собою суміш сполук (IIIb1) і (IIIb2), можна отримати із сполуки формули (IIIa) шляхом захисту аміну, наприклад, параметоксибензилом.

Селективне зняття захисту в аномерному положенні сполуки формули (IIIb) дозволяє отримувати сполуки формули (IVb), що являє собою суміш сполук (IVb1) і (IVb2). У випадку захисної групи типу бензоату це зняття захисту можна здійснювати в присутності гідрозинацетату.

Вільну гідроксильну функціональну групу сполуки формули (IVb) можна перетворювати в імідат для отримання сполуки формули (Vb), що являє собою суміш сполук (Vb1) і (Vb2). Перетворення гідроксильної функціональної групи в імідатну функціональну групу можна, наприклад, провести в присутності трихлорацетонітрилу і DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен) відповідно до адаптації способу, описаного в Tetrahedron 2000, 56, 7591-7594.

Сполуки формул (IIIc), (IVc) і (Vc) можна отримати способом, описаним по схемі 4.



На схемі 4, сполука формули (IIIa), описана вище, може піддаватися тепловому перегрупуванню Huisgen в присутності хлориду імідоїлу, наприклад, хлориду 2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетимідоїлу для отримання сполуки формули (IIIc).

Селективне зняття захисту в аномерному положенні сполуки формули (IIIc) дозволяє отримати сполуку формули (IVc). У випадку захисної групи типу бензоату це зняття захисту може здійснюватися в присутності гідрозинацетату.

Вільну гідроксильну функціональну групу сполуки формули (IVc) можна перетворювати в імідат для отримання сполуки формули (Vc). Перетворення гідроксильної функціональної групи в імідатну функціональну групу можна, наприклад, провести в присутності трихлорацетонітрилу і DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен) відповідно до адаптації способу, описаного в Tetrahedron 2000, 56, 7591-7594.

Винахід ілюструють нижченаведені приклади, що не мають обмежувачого характеру.

У наступних прикладах описане отримання деяких сполук згідно з винаходом. Ці приклади не є обмежувальними і тільки ілюструють даний винахід. Номери сполук в прикладах співвідносяться з тими, які приведені в нижченаведеній таблиці, яка ілюструє хімічні структури і фізичні властивості декількох сполук за винаходом.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: трифторацетат морфін-6-іл 5-C-(тетразол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду (сполука 2)

1.1. 1,2,3,4- тетра-О-бензоїл-α/β-D-глюкурононітрил

У суспензію D-глюкуронамідів (25,0 г 0,129 моль) в піридині (100 мл) при кімнатній температурі вводять протягом 30 хвилин розчин бензоїлхлориду (102 мл, 0,878 моль) в дихлорметані (90 мл). Реакційне середовище перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім вводять дихлорметан (200 мл) і воду (200 мл). Органічну фазу промивають

розчином соляної кислоти 1N (200 мл), насиченим розчином гідрогенокарбонату натрію (3×200 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (200 мл). Органічну фазу сушать на сульфаті натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок (масло жовтого кольору) розтирають в етанолі (200 мл) до отримання суміші аномерів (43,4 г, 57%) в формі кристалів світло-жовтого кольору. Спектр протонного ЯМР в дейтеріохлороформі, CDCl_3 , показує $\alpha:\beta$ 2:1.

Точка плавлення: 209-212°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10-7,30 (м, 20H α +20H β , H-aro), 6,88 (д, 1H α , J 3,5 Гц, H-1 α), 6,57 (д, 1H β , J 3,0 Гц, H-1 β), 6,21 (т, 1H α , J 9,5 Гц, H-3 α), 5,93 (т, 1H α , J 9,5 Гц, H-4 α), 5,84 (т, 1H β , J 4,0 Гц, H-3 β), 5,71-5,65 (м, 1H α +1H β , H-2 α , H-4 β), 5,64 (м, 1H β , H-2 β), 5,16 (д, 1H β , J 4,0 Гц, H-5 β), 5,11 (д, 1H α , J 9,5 Гц, H-5 α).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ 165,5, 165,1, 164,8, 164,6, 164,3, 163,8 (C=O), 134,4-128,0 (C-aro), 115,3 (C-6 β), 114,1 (C-6 α), 90,9 (C-1 β), 89,4 (C-1 α), 69,3, 69,2, 69,0 (C-2 α , C-3 α , C-4 α), 67,4 (C-4 β), 66,7, 66,5 (C-2 β , C-3 β), 61,9 (C-5 α), 60,8 (C-5 β).

Розрахункова маса $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 614,1427, отримана 614,1422.

1.2. 1,2,3,4- тетра-О-бензоїл-5-С-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозу

У розчин 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл- α/β -D-глюкуронітрилу, отриманого раніше, (43,0 г, 72,8 ммоль) в толуолі (500 мл) вводять оксид біс(трибутилолова) (3,70 мл, 7,26 ммоль) і азидид триметилсилілу (28,7 мл, 216 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом однієї ночі при нагріванні зі зворотним холодильником. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат від 1:1 до 0:1) для отримання 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранози (27,0 г, 59%) у вигляді кристалів коричневого кольору. Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення $\alpha:\beta$ 2:1.

Точка плавлення: 144-147°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,19-7,28 (м, 20H α +20H β , H-aro), 7,06 (д, 1H α , J 3,5 Гц, H-1 α), 6,50-6,44 (м, 1H β +1H α , H-1 β , H-3 α), 6,21 (т, 1H β , J 9,0 Гц, H-3 β), 6,13-6,01 (м, 2H β +1H α , H-4 β , H-4 α , H-2 β), 5,90-5,85 (м, 2H α , H-2 α , H-5 α), 5,66 (д, 1H β , J 9,0 Гц, H-5 β).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ 165,79, 165,2, 164,7 (C=O, C=N), 134,4-128,1 (C-aro), 93,0 (C-1 β), 89,9 (C-1 α), 72,0, 70,5, 70,4, 70,3, 69,5 (C-2 α , C-2 β , C-3 α , C-3 β , C-4 α , C-4 β), 68,9 (C-5 β), 67,0 (C-5 α).

Розрахункова маса $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_9\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 657,1597, отримана 657,1595.

1.3. 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-іл]- α/β -D-ксилопіранозу (IIIb2) і 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-[1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразол-5-іл]- α/β -D-ксилопіранозу (IIIb1)

У розчин 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранози (21,0 г, 33,12 ммоль) в тетрагідрофурані (210 мл) вводять триетиламін (5,5 мл, 39,46 ммоль) і хлорид 4-метоксибензилу (5,0 мл, 36,71 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом однієї ночі із зворотним холодильником. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 4:1) до отримання суміші ізомерів (18,5 г, 73%) в формі кристалів світло-жовтого кольору. Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення (IIIb1):(IIIb2) 2:1, причому для (IIIb1) відношення α/β становить 2:1 і для (IIIb2) відношення α/β становить 2:1.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) для аномерів α : δ 8,21-7,29 (м, 20H α +20H β , H-aro), 7,23 (д, 2H β , J 8,5 Гц, H-aroPMBb), 7,17 (д, 2H α , J 8,5 Гц, H-aroPMBa), 6,98 (д, 1H α , J 3,5 Гц, H-1 α), 6,96 (д, 1H β , J 3,5 Гц, H-1 β), 6,86 (д, 2H β , J 8,5 Гц, H-aroPMBb), 6,75 (д, 2H α , J 8,5 Гц, H-aroPMBa), 6,42 (т, 1H α , J 10,0 Гц, H-3 α), 6,33 (т, 1H β , J 10,0 Гц, H-3 β), 6,13 (т, 1H α , J 10,0 Гц, H-4 α), 5,84 (дд, 1H α , J 3,5 Гц, J 10,0 Гц, H-2 α), 5,76-5,63 (м, 3H α +5H β , $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3\text{a}$, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3\text{b}$, H-5 α , H-2 β , H-4 β , H-5 β), 3,79 (с, 3H β , OCH_3b), 3,75 (с, 3H α , OCH_3a).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) для аномерів α : δ 165,8, 165,2, 164,5, 164,3, 164,2, 162,1 (C=O, C=N), 134,4-124,7 (C-aro), 114,5 {C-aroPMBa}, 114,3 {C-aroPMBb}, 90,0 (C-1 α), 89,7 (C-1 β), 71,1 (C-4 α), 70,4, 70,2, (C-2 α , C-3 α), 69,9, 69,6, 69,5 (C-2 β , C-3 β , C-4 β), 67,0 (C-5 α), 66,0 (C-5 β), 56,7 ($\text{CH}_2\text{PhOCH}_3\text{a}$), 55,3 (OCH_3b), 55,2 (OCH_3a), 52,1 ($\text{CH}_2\text{PhOCH}_3\text{b}$).

Розрахункова маса $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 777,2173, отримана 777,2181.

1.4. 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-іл]- α/β -D-ксилопіранозу (IVb2) і 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразол-5-іл]- α/β -D-ксилопіранозу (IVb1)

У розчин суміші, отриманої на стадії 1.3 (13,4 г, 17,77 ммоль), в N,N-диметилформаміді (100 мл) при 0°C вводять гідразинацетат (2,45 г, 26,60 ммоль) маленькими порціями протягом 15 хвилин. Реакційне середовище перемішують протягом 1 години при 0°C, потім 4 годин при

кімнатній температурі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 7:3) до отримання суміші ізомерів цільового продукту (8,0 г, 70%) в формі кристалів жовтого кольору. Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення (lvb2):(lvb1) 2:1, причому для (lvb2) відношення α/β становить 5:1 і для (lvb1) відношення α/β становить 5:1.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) для аномерів α : δ 8,14-7,15 (м, 17Ha+17Hb, H-aro), 6,96 (д, 2Ha, J 9,0 Гц, h-aroPMBa), 6,71 (д, 2Hb, J 9,0 Гц, h-aroPMBb), 6,36-6,26 (м, 1Ha+1Hb, H-3a, H-3b), 6,02 (т, 1Ha, J 10,0 Гц, H-4a), 5,88 (д, 1Ha, J 3,5 Гц, H-1a), 5,86 (д, 1Hb, J 3,5 Гц, H-1b), 5,85-5,74 (м, 1Ha+3Hb, H-5a, H-5b, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 5,63 (с, 2Ha, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 5,51-5,42 (м, 1Ha+1Hb, H-4b, H-2a), 5,31 (дд, 1Hb, J 3,5 Гц, J 10,0 Гц, H-2b), 3,82 (с, 3Hb, OCH_3), 3,75 (с, 3Ha, OCH_3).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) для аномерів α : δ 165,8, 165,5, 164,7, 162,9, 150,5 (C=O, C=N), 133,7-124,8 {C-aro}, 114,5 {C-aroPMBb}, 114,2 {C-aroPMBa}, 90,9 (C-1a), 90,8 (C-1b), 72,1 (C-2a), 71,8 (C-2b або C-3b або C-4b), 71,2 (C-4a), 70,2 (C-2b або C-3b або C-4b), 70,0 (C-3a), 69,3 (C-2b або C-3b або C-4b), 64,1 (C-5a), 63,4 (C-5b), 56,7 ($\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 55,4 (OCH_3), 55,2 (OCH_3), 52,0.

Розрахункова маса $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_9[\text{M}+\text{H}]^+$ 651,2091, отримана 651,2111.

1.5. 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-іл]- α -D-ксилопіранозилу трихлорацетимідат (Vb2) і 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразол-5-іл]- α -D-ксилопіранозилу трихлорацетимідат (Vb1)

У розчин суміші, отриманої на стадії 1.4 (6,0 г, 9,23 ммоль), в дихлорметані (170 мл), при кімнатній температурі вводять 1,8-діазобіцикло [5.4.0]ундек-7-ену (278 мкл, 1,86 ммоль), потім трихлорацетонітрил (14,6 мл, 184 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Вводять розчин оцтової кислоти (105 мкл, 1,83 ммоль) у воді (50 мл). Фази розділяють, органічну фазу промивають водою (50 мл), потім сушать на сульфаті натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на силікагелі (кремнезем попередньо нейтралізують промиванням розчином триетиламіну 5% в етилацетаті (циклогексан-етилацетат 7:3) для отримання суміші ізомерів цільового продукту (4,7 г, 65%) в формі жовтих кристалів. Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення (Vb2):(Vb1) 3:1.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (с, 1H-b, NHb), 8,69 (с, 1Ha, NHa), 8,20-7,29 (м, 15Ha+17Hb, H-aro), 7,18 (д, 2Ha, J 8,5 Гц, H-aroPMBa), 6,99 (д, 2Hb, J 8,5 Гц, H-aroPMBb), 6,94 (м, 1Ha+1Hb, H-1a, H-1b), 6,74 (д, 2Ha, J 8,5 Гц, H-aroPMBa), 6,36 (т, 1Ha, J 10,0 Гц, H-3a), 6,29 (т, 1Hb, J 10,0 Гц, H-3b), 6,10 (т, 1Ha, J 10,0 Гц, H-4a), 5,80-5,69 (м, 2Ha+3Hb, H-2a, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$, H-5a, H-5b), 5,64 (с, 2Ha, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 5,62-5,55 (м, 2Hb, H-4b, H-2b), 3,84 (с, 3Hb, OCH_3), 3,75 (с, 3Ha, OCH_3).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165,6, 165,4, 164,4, 162,0, 160,5, 159,9 (C=O, C=N), 134,0-124,8 (C-aro), 114,6 {C-aroPMBb}, 114,3 {C-aroPMBa}, 93,1 (C-1a), 92,8 (C-1b), 70,9 (C-2b або C-3b або C-4b), 70,7 (C-4a), 70,5 (C-2a), 70,0 (C-2b або C-3b або C-4b), 69,8 (C-3a), 69,3 (C-2b або C-3b або C-4b), 66,9 (C-5a), 66,0 (C-5b), 56,5 ($\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 55,3 (OCH_3), 55,1 (OCH_3), 51,8 ($\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$).

1.6. 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнорморфін-6-іл 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-іл]- β -D-ксилопіранозид

У розчин суміші, отриманої на стадії 1.5 (36 г, 4,54 ммоль), і 3-О-півалоїл N-етоксикарбонілнорморфону (1,0 г, 2,34 ммоль) в дихлорметані (50 мл) при 0°C в атмосфері аргону вводять трифторметансульфоніл триметилсилану (1,7 мл, 9,38 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 30 хвилин при 0°C, потім 30 хвилин при кімнатній температурі. Вводять N-діізопропілетиламін (1 мл), суміш струшують протягом 15 хвилин, потім концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 3:2) до отримання цільового продукту (1,7 г, 69%) у вигляді білих кристалів.

Точка плавлення 185-188°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97-7,28 (м, 15H, H-aro), 7,17 (м, 2H, H-aroPMB), 6,72 (м, 3H, H-aroPMB, H-1), 6,54 (д, 1H, J 8,5 Гц, H-2), 6,13 (т, 1H, J 10,0 Гц, H-4'), 5,90 (т, 1H, J 10,0 Гц, H-3'), 5,72 (м, 1H, H-8), 5,67 (м, 1H, H-2'), 5,61 (д, 2H, J 5,0 Гц, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 5,43 (д, 1H, J 7,0 Гц, H-1'), 5,32 (д, 1H, J 10,0 Гц, H-5'), 5,25 (м, 1H, H-7), 5,00-4,80 (м, 2H, H-9, H-5), 4,40 (м, 1H, H-6), 4,20 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4,00 (м, 1H, H-16a), 3,74 (с, 3H, OCH_3), 3,00 (м, 1H, H-16b), 2,84-2,74 (м, 2H, H-10), 2,48 (м, 1H, H-14), 1,89 (м, 2H, H-15), 1,30 (м, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, OCH_2CH_3).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 176,4, 165,7, 165,1, 164,5, 159,9 (C=O, C=N), 155,0, 150,5, 133,1, (C-aro), 130,7 (C-8), 129,8, 129,7, 129,6, 128,3, 128,2, 128,1, (C-aro), 127,4 (C-7), 122,2 (C-1), 119,3 (C-2), 114,3 (C-aroPMB), 99,4 (C-V), 89,9 (C-5), 72,9 (C-3', C-6), 72,5 (C-2'), 71,5 (C-4'), 68,7 (C-5'),

61,6 (OCH₂CH₃), 56,6 (CH₂PhOCH₃), 55,2 (OCH₃), 50,2 (C-9), 44,3 (C-13), 39,8 (C-14), 37,2 (C-16), 35,3 (C-15), 35,0 (C(CH₃)₃), 30,2 (C-10), 29,8 (C(CH₃)₃), 14,7 (OCH₂CH₃).

Розрахункова маса C₅₉H₅₇N₅O₁₄Na[M+H]⁺ 1082,3800, отримана 1082,3802.

1.7. 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнорморфін-6-іл 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-(тетразол-5-іл)-β-

5 D-ксилопіранозид

Розчин сполуки, отриманої на стадії 1.6 (1,6 г, 1,51 ммоль), в трифтороцтової кислоті (4,5 мл, 60,6 ммоль) нагрівають із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакційне середовище концентрують досуха залишок обробляють в толуолі (2×10 мл) і повторно концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 1:2)

10 до отримання цільового продукту (850 мг, 60%) у вигляді світло-жовтих кристалів.

Точка плавлення 169-171°C.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98-7,24 (м, 15H, H-аро), 6,76 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,58 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 6,01 (т, 1H, J 10,0 Гц, H-3'), 5,98-5,95 (м, 1H, H-8), 5,72 (м, 1H, H-4'), 5,62 (м, 1H, H-2'), 5,41 (д, 1H, J 10,0 Гц, H-5'), 5,34-5,26 (м, 2H, H-1' і H-7), 5,02-4,96 (м, 1H, H-9), 4,85 (м, 1H, H-5), 4,38-4,31 (м, 1H, H-6), 4,22-4,13 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4,07-3,98 (м, 1H, H-16a), 3,10-2,83 (м, 2H, H-16b, H-10a), 2,82-2,72 (м, 1H, H-10b), 2,47 (м, 1H, H-14), 1,93-1,85 (м, 2H, H-15), 1,47 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1,33-1,25 (м, 3H, OCH₂CH₃).

15 ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 165,6, 165,1, 165,0 (C=O, C=N), 133,5, 132,4, 130,0, 129,8, 128,5, 128,4, 128,3 (C-аро, C-8, C-7), 122,5 (C-1), 119,9 (C-2), 90,9 (C-1'), 77,0 (C-6), 72,0 (C-2' або C-3'), 71,9 (C-2' або C-3'), 70,7 (C-4'), 68,3 (C-5'), 61,8 (OCH₂CH₃), 49,7 (C-9), 44,5 (C-13), 40,0 (C-14), 37,1 (C-16), 35,5 (C-15), 29,7 (C-10), 27,2 (C(CH₃)₃), 14,7 (OCH₂CH₃).

Розрахункова маса C₅₁H₄₉N₅O₁₃Na[M+H]⁺ 962,3225, отримана 962,3211.

1.8. Трифторацетат морфін-6-іл 5-С-(тетразол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду (сполука 2)

У суспензію гідриду літію і алюмінію (300 мг, 7,91 ммоль) в тетрагідрофурані (12 мл) вводять розчин сполуки, отриманої на стадії 1.7 (500 мг, 0,532 ммоль), в тетрагідрофурані (12 мл). Реакційне середовище перемішують протягом 1 години із зворотним холодильником. Вводять етилацетат для усунення надлишку гідриду літію і алюмінію і середовище доводять до рН 1 шляхом додавання розчину соляної кислоти 1N. Реакційне середовище концентрують досуха. Залишок очищають перший раз на хроматографічній колонці в зворотній фазі (чиста H₂O, потім (H₂O+0,1% трифтороцтової кислоти)-ацетонітрил 80:20) для видалення солей. Друге очищення препаративною хроматографією в зворотній фазі (градієнт (H₂O+0,1% трифтороцтової кислоти)-ацетонітрил від 95:5 до 20:80) дозволяє отримати цільову сполуку в формі білих кристалів (42 мг, 16%).

Точка плавлення 204-207°C.

35 ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 6,74 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,65 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 5,73 (м, 1H, H-8), 5,30 (м, 1H, H-7), 5,23 (д, 1H, J 5,5 Гц, H-5), 4,94-4,88 (м, 2H, H-1', H-5'), 4,48 (м, 1H, H-6), 4,15 (м, 1H, H-9), 3,80 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-4'), 3,69 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-3'), 3,54 (м, 1H, H-2'), 3,37 (м, 1H, H-16a), 3,24 (м, 1H, H-10a), 3,10 (м, 1H, H-16b), 2,95 (с, 3H, NCH₃), 2,95-2,83 (м, 2H, H-10b, H-14), 2,32-2,02 (м, 2H, H-15).

40 ЯМР ¹³C (100 МГц, D₂O): δ 145,5 (C=N), 137,8, 134,0 (C-ipso), 131,1 (C-8), 129,0 (C-ipso), 126,0 (C-7), 123,3 (C-ipso), 120,4 (C-2), 117,7 (C-1), 102,3 (C-1'), 88,1 (C-5), 75,0 (C-3'), 73,3 (C-6), 73,0 (C-2'), 72,4 (C-4'), 69,3 (C-5'), 60,5 (C-9), 47,1 (C-16), 41,5 (C-13), 40,9 (NCH₃), 38,4 (C-14), 32,4 (C-15), 20,8 (C-10).

Розрахункова маса C₂₃H₂₈N₅O₇[M+H]⁺ 486,1989, отримана 486,1982.

45 Приклад 2: трифторацетат морфін-6-іл 5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду (сполука 5)

2.1. 3-О-ацетилморфін-6-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-β-D-ксилопіранозид

Розчин трифторацетату морфін-6-іл 5-С-(тетразол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду (134 мг, 0,28 ммоль), отриманий на стадії 1.8 з прикладу 1, в оцтовому ангідриді (3 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом однієї ночі. Реакційне середовище концентрують досуха, залишок обробляють толуолом (2×10 мл) і повторно концентрують. Продукт очищають хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол від 98:2 до 95:5) до отримання цільової сполуки (102 мг, 55%) у вигляді кристалів світло-жовтого кольору.

55 Точка плавлення 180-186°C.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 6,77 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,59 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 5,71 (м, 1H, H-8), 5,37 (м, 2H, H-4' і H-3'), 5,27 (м, 1H, H-7), 5,18 (м, 1H, H-2'), 4,99 (д, 1H, J 7,5 Гц, H-1'), 4,95 (д, 1H, J 5,5 Гц, H-5), 4,87 (м, 1H, H-5'), 4,31 (м, 1H, H-6), 3,71 (м, 1H, H-9), 3,07 (м, 1H, H-10a), 2,97-2,89 (м, 2H, H-16a, H-14), 2,62-2,52 (м, 8H, H-10b, CH₃оксадіазол, NCH₃, H-16b), 2,33 (с,

CH₃CO), 2,28 (м, 1H, H-15a), 2,14 (с, 3H, CH₃CO), 2,04 (с, 3H, CH₃CO), 1,98 (м, 1H, H-15b), 1,93 (с, 3H, CH₃CO).

ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 175,9, 170,0, 169,4, 169,3, 165,3, 161,2 (C=O, C=N), 150,3, 132,0 (C-іпсо), 130,9 (C-8), 130,6, 130,4 (C-іпсо), 127,5 (C-7), 122,6 (C-1), 119,5 (C-2), 100,0 (C-V), 89,1 (C-5), 73,6 (C-6), 71,8 (C-3' або C-4'), 71,0 (C-2'), 69,6 (C-3' або C-4'), 67,9 (C-5'), 58,5 (C-9), 46,0 (C-16), 42,7 (C-13), 41,7 (NCH₃), 38,9 (C-14), 33,8 (C-15), 21,5 (C-10), 20,7, 20,6, 20,4 (CH₃CO), 11,0 (CH₃оксадіазол).

Розрахункова C₃₃H₃₈N₃O₁₂[M+H]⁺ 668,2455, отримана 668,2560.

2.2. Трифторацетат морфін-6-іл 5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду (сполука 5)

У розчин 3-О-ацетилморфін-6-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду, отриманого на попередній стадії (100 мг, 0,15 ммоль), в метанолі (2 мл) при кімнатній температурі вводять метилат натрію (32 мг, 0,59 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім нейтралізують шляхом додавання смоли, що випускається під найменуванням Amberlyte H⁺@ (Rohm and Haas). Розчин фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають препаративною хроматографією в зворотній фазі (градієнт (H₂O+0,1% трифтороцтової кислоти)-ацетонітрил від 95:5 до 20:80) до отримання цільової сполуки в формі білих кристалів (34 мг, 46%).

Точка плавлення 215-218°C.

ЯМР ¹H (300 МГц, D₂O): δ 6,83 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,74 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 5,84 (м, 1H, H-8), 5,46 (м, 1H, H-7), 5,32 (д, 1H, J 6,5 Гц, H-5), 5,00 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1'), 4,90 (м, 1H, H-5'), 4,59 (м, 1H, H-6), 4,26 (м, 1H, H-9), 3,92 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-4'), 3,74 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-3'), 3,59 (м, 1H, H-2'), 3,45-3,38 (м, 1H, H-16a), 3,29 (д, 1H, H-10a), 3,17 (м, 1H, H-16b), 3,03-2,92 (м, 5H, NCH₃, H-10b, H-14), 2,63 (с, 3H, CH₃оксадіазол), 2,40-2,11 (м, 2H, H-15).

ЯМР ¹³C (75 МГц, D₂O): δ 131,2 (C-8), 126,3 (C-7), 120,6 (C-2), 118,2 (C-1), 102,5 (C-1'), 88,2 (C-5), 75,0 (C-3'), 73,5 (C-6), 73,0 (C-2' або C-4'), 71,4 (C-2' або C-4'), 69,3 (C-5'), 60,7 (C-9), 47,4 (C-6), 41,1 (NCH₃), 38,7 (C-14), 32,6 (C-15), 21,1 (C-10), 10,2 (CH₃оксадіазол).

Розрахункова C₂₅H₃₀N₃O₈[M+H]⁺ 500,2033, отримана 500,2021.

Приклад 3: Трифторацетат морфін-6-іл 5-C-[5-(4-метоксибеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-β-D-ксилопіранозиду (сполука 6)

3.1. 1,2,3,4-тетра-О-бензоіл-5-C-[5-(4-метоксибеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-α/β-D-ксилопіранозу

У розчин 1,2,3,4-тетра-О-бензоіл-5-C-(тетразол-5-іл)-α/β-D-ксилопіранози (10,0 г, 15,77 ммоль), отриманої на стадії 1.2 з прикладу 1, в толуолі (119 мл) вводять триетиламін (4,3 мл, 30,85 ммоль) і хлорид 2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетимідоїлу (7,9 г, 31,47 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом однієї ночі із зворотним холодильником. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 1:1) до отримання цільового продукту (7,3 г, 56%) у вигляді кристалів світло-жовтого кольору. Спектр протонного ЯМР в CDCl₃ показує відношення α:β 5:2.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8,28-7,29 (м, 22Hα+22Hβ, H-аро), 7,00 (д, 2Hα, J 8,5 Гц, H-ароPMPα), 6,94 (д, 2Hβ, J 8,5 Гц, H-ароPMPβ), 6,84 (д, 1Hα, J 3,5 Гц, H-1α), 6,54 (т, 1Hβ, J 8,5 Гц, H-4β), 6,45 (м, 2Hα, H-3α, H-4α), 6,38 (д, 1Hβ, J 7,0 Гц, H-1β), 6,18 (т, 1Hβ, J 8,5 Гц, H-3β), 5,94 (дд, 1Hβ, J 7,0 Гц, J 8,5 Гц, H-2β), 5,76-5,69 (м, 2Hα, H-2α, H-5α), 5,61 (д, 1Hβ, J 8,5 Гц, H-5β), 5,13 (м, 1Hβ, CH₂CF₃β), 4,99 (м, 1Hα, CH₂CF₃α), 4,65-4,51 (м, 1Hα+1Hβ, CH₂CF₃α, CH₂CF₃β), 3,84 (с, 3Hα, OCH₃α), 3,83 (с, 3Hβ, OCH₃β).

ЯМР ¹³C: (100 МГц, CDCl₃) δ 166,0, 165,4, 165,2, 164,7 (C=O), 161,5, 156,8, 149,5 (C=N, C-іпсоPMP), 134,4-128,2 (C-аро), 117,5 {C-іпсоPMP}, 114,6 (C-ароPMPα), 114,5 (C-ароPMPβ), 93,2 (C-1β), 90,1 (C-1α), 71,9 (C-2β або C-3β або C-4β), 70,3 (C-2α або C-2α або C-4α), 70,2 (C-2α або C-2α або C-4α), 70,0 (C-2β або C-3β або C-4β), 69,2 (C-2α або C-2α або C-4α), 69,1 (C-2β або C-3β або C-4β), 66,1 (C-5α, C-5β), 55,4 (OCH₃α, OCH₃β), 45,4 (CH₂CF₃β), 45,0 (CH₂CF₃α).

Розрахункова маса C₄₄H₃₅F₃N₃O₁₀ [M+H]⁺ 822,2275, отримана 822,2291.

3.2. 2,3,4-три-О-бензоіл-5-C-[5-(4-метоксибеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-α/β-D-ксилопіранозу

У розчин сполуки, отриманої на стадії 3.1 (7,2 г, 8,77 моль), в N,N-диметилформаміді (50 мл) при 0°C вводять маленькими порціями протягом 15 хвилин гідрозинацетат (1,2 г, 13,0 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 1 години при 0°C, потім протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Вводять етилацетат (100 мл) і воду (50 мл). Фази розділяють. Водну фазу повторно екстрагують етилацетатом (1×50 мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 2:3) до отримання цільового продукту

(3,1 г, 49%) у вигляді білих кристалів. Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення $\alpha:\beta$ 9:1.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) для аномеру α : δ 7,99-7,26 (м, 17H, H-aro), 6,76 (д, 2H, J 9,0 Гц, H-aroPMP), 6,24 (т, 1H, J 10,0 Гц, H-3), 6,14 (т, 1H, J 10,0 Гц, H-4), 5,80 (д, 1H, J 10,0 Гц, H-5), 5,45 (д, 1H, J 3,0 Гц, H-1), 5,31 (м, 1H, CH_2CF_3), 5,07 (дд, 1H, J 3,0 Гц, J 10,0 Гц, H-2), 4,92 (м, 1H, CH_2CF_3), 3,72 (с, 3H, OCH_3).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) для аномеру α : δ 165,8, 165,5, 165,1 (C=O) 161,3, 156,5, 151,3 (C=N, C-*ipso*PMP), 133,2-128,2 (C-aro), 122,9 (C-*ipso*) 117,6 (C-*ipso*PMP), 114,4 {C-aroPMP}, 90,2 (C-1), 72,1 (C-2), 70,8 (C-3), 69,6 (C-4), 62,1 (C-5), 55,2 (OCH_3), 45,3 (м, CH_2CF_3).

Розрахункова маса $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 718,2012, отримана 718,2034.

3.3. Трихлорацетамід 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]- α/β -D-ксилопіранозилу

У розчин продукту, отриманого на стадії 3.2 (2,8 г, 3,91 ммоль), в дихлорметані (65 мл) при кімнатній температурі вводять 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (115 мкл, 0,770 ммоль), потім трихлорацетонітрил (7,8 мл, 77,8 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Вводять розчин оцтової кислоти (45 мкл, 0,786 ммоль) у воді (25 мл). Фази розділяють, органічну фазу промивають водою (25 мл), потім сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на силікагелі (кремнезем, попередньо нейтралізований промиваннями розчином триетиламіну, 5% в етилацетаті) (циклогексан-етилацетат 7:3) до отримання цільового продукту (2,1 г, 63%) у вигляді білих кристалів. Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення $\alpha:\beta$ 5:4.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,78 (с, 1H β , NH β), 8,77 (с, 1H α , NH α), 8,00-7,31 (м, 17H α +17H β , H-aro), 7,00 (м, 2H α +2H β , H-aroPMP α , H-aroPMP β), 6,78 (д, 1H α , J 3,5 Гц, H-1 α), 6,51 (т, 1H α , J 10,0 Гц, H-4 α), 6,44-6,34 (м, 1H α +1H β , H-3 α , H-4 β), 6,21 (д, 1H β , J 8,0 Гц, H-1 β), 6,13 (т, 1H β , J 9,5 Гц, H-3 β), 5,92 (дд, 1H β , J 8,0 Гц, J 9,5 Гц, H-2 β), 5,69 (д, 1H α , J 10,0 Гц, H-5 α), 5,62 (дд, 1H α , J 3,5 Гц, J 10,0 Гц, H-2 α), 5,52 (д, 1H β , J 9,5 Гц, H-5 β), 5,27 (м, 1H β , $\text{CH}_2\text{CF}_3\beta$), 5,00 (м, 1H α , $\text{CH}_2\text{CF}_3\alpha$), 4,58 (м, 1H α +1H β , $\text{CH}_2\text{CF}_3\alpha$, $\text{CH}_2\text{CF}_3\beta$), 3,87 (с, 3H α +3H β , $\text{OCH}_3\alpha$, $\text{OCH}_3\beta$).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ 165,7, 165,4, 164,7, 164,4, (C=O) 161,4, 149,2 (C=N, C-*ipso*PMP), 133,7-128,2 (C-aro), 117,7 (C-*ipso*PMP), 114,5 (C-aroPMP), 96,6 (C-1 β), 93,5 (C-1 α), 72,5, 70,5, 70,2, 70,0, 69,3, 68,9 (C-2 α , C-3 β , C-3 α , C-3 β , C-4 α , C-4 β), 66,2 (C-5 α , C-5 β), 55,4 ($\text{OCH}_3\alpha$, $\text{OCH}_3\beta$), 45,1 (м, $\text{CH}_2\text{CF}_3\alpha$, $\text{CH}_2\text{CF}_3\beta$).

3.4. 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнорморфін-6-іл 2,3,4-три-О-бензоїл-5-С-[5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]- β -D-ксилопіранозид

У розчин продукту, отриманого на стадії 3.3 (1,20 г, 1,40 ммоль), і 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнорморфіну (410 мг, 0,96 ммоль) в дихлорметані (50 мл) при 0°C в атмосфері аргону вводять трифторметансульфоніл триметилсилану (696 мкл, 3,84 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 30 хвилин при 0°C, потім протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Вводять N-діізопропілетиламін (0,5 мл), суміш перемішують 15 хвилин, потім концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (циклогексан-етилацетат 3:7) до отримання цільового продукту (680 мг, 63%) у вигляді оранжевих кристалів.

Точка плавлення 194°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98-7,29 (м, 17H, H-aro), 7,03 (д, 2H, J 9,0 Гц, H-aroPMP), 6,71 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,54 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 6,00 (м, 2H, H-3', H-4'), 5,73 (м, 1H, H-8), 5,66 (м, 1H, H-2'), 5,41 (м, 2H, H-1', H-5'), 5,30 (м, 1H, H-7), 4,98 (м, 2H, H-9, CH_2CF_3), 4,86-4,76 (м, 2H, H-5, CH_2CF_3), 4,30 (м, 1H, H-6), 4,17 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4,01 (м, 1H, H-16a), 3,89 (с, 3H, OCH_3), 3,07-2,84 (м, 2H, H-16b, H-10a), 2,75 (м, 1H, H-10b), 2,47 (м, 1H, H-14), 1,88 (м, 2H, H-15), 1,27 (м, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, OCH_2CH_3).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ 165,6, 165,1, 165,0, (C=O) 161,4, 156,9, 149,6 (C=N, C-*ipso*PMP), 133,4 (C-aro), 130,7 (C-8), 129,9-127,8 (C-aro, C-7), 122,5 (C-1), 118,0 (C-*ipso*PMP), 119,4 (C-2), 114,6 {C-aroPMP}, 100,6 (C-1'), 90,2 (C-5), 74,0 (C-6), 72,3 (C-2' або C-3' або C-4'), 71,8 (C-2' або C-3' або C-4'), 70,3 (C-2', C-3' або C-4'), 69,9 (C-5'), 61,7 (OCH_2CH_3), 55,4 (OCH_3), 48,1 (C-9), 44,5 (CH_2CF_3 або C-13), 39,8 (C-14), 37,2 (C-16), 35,3 (C-15), 35,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30,0 (C-10), 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14,7 (OCH_2CH_3).

Розрахункова маса $\text{C}_{61}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1127,3902, отримана 1127,3889.

3.5. Трифторацетат морфін-6-іл 5-С-[5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2- трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]- β -D-ксилопіранозиду (сполука 6)

У суспензію гідриду літію і алюмінію (311 мг, 8,19 ммоль) в тетрагідрофурані (13 мл) вводять розчин сполуки, отриманої на стадії 3.4 (622 мг, 0,55 ммоль) в тетрагідрофурані (13

мл). Реакційне середовище перемішують протягом 1 години із зворотним холодильником. Для усунення надлишку LiAlH_4 вводять етилацетат і рН середовища доводять до 1 шляхом додавання розчину соляної кислоти 1N. Реакційне середовище концентрують досуха. Залишок очищають двома послідовними проходами через хроматографічну колонку в зворотній фазі (чиста H_2O , потім ($\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ трифтороцтова кислота)- CH_3CN 80:20) для видалення солей. Останнє очищення препаративною хроматографією в зворотній фазі (градієнт ($\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ трифтороцтова кислота)-ацетонітрил від 95:5 до 20:80) дозволяє отримати цільову сполуку у вигляді білих кристалів (35 мг, 10%).

Точка плавлення 274-276°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O): δ 7,51 (д, 2H, J 8,5 Гц, H-aroPMP), 7,15 (д, 2H, J 8,5 Гц, H-aroPMP), 6,72 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,64 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 5,67 (м, 1H, H-8), 5,29 (м, 1H, H-7), 5,22 (д, 1H, J 6,0 Гц, H-5), 5,09-4,90 (м, 3H, CH_2CF_3 , H-1'), 4,82 (д, 1H, J 9,5 Гц, H-5'), 4,41 (м, 1H, H-6), 4,18 (м, 1H, H-9), 4,12 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-4'), 3,88 (с, 3H, OCH_3), 3,71 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-3'), 3,57 (дд, 1H, J 8,0 Гц, J 9,5 Гц, H-2'), 3,36 (м, 1H, H-16a) 3,26 (м, 1H, H-10a), 3,12-3,03 (м, 1H, H-16b), 2,96 (с, 3H, N-CH_3), 2,93-2,84 (м, 2H, H-10b, H-14), 2,31-2,22 (м, 2H, H-15).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, D_2O): δ 130,9 (C-aroPMP), 126,0 (C-7), 120,4 (C-2), 117,7 (C-1), 116,8 (C-ipsoPMP), 114,7 (C-aroPMP), 102,6 (C-1'), 88,1 (C-5), 75,0 (C-3'), 73,6 (C-6), 72,8 (C-2'), 72,0 (C-4'), 67,9 (C-5'), 60,5 (C-9), 55,4 (OCH_3), 47,2 (C-16), 46,6 (CH_2CF_3), 40,9 (NCH_3), 38,4 (C-14), 32,4 (C-15), 20,8 (C-10).

Розрахункова $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8[\text{M}+\text{H}]^+$ 673,2485, отримана 673,2482.

Приклад 4: Трифторацетат морфін-6-іл 5-C-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду (сполука 1)

4.1. 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнормморфін-6-іл 2,3,4-три-О-бензоїл-5-C-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду

Розчин 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнормморфін-6-іл 2,3,4-три-О-бензоїл-5-C-[2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-іл]- β -D-ксилопіранозиду (1,6 г, 1,51 ммоль), отриманий на стадії 1.6 з прикладу 1, в трифтороцтовій кислоті (4,5 мл, 60,6 ммоль) нагрівають із зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Реакційне середовище концентрують досуха, залишок обробляють толуолом (2×10 мл) і знову концентрують. Фільтрування на силікагелі (етилацетат) дозволяє видалити аполярні домішки. Залишок (1,3 г) використовують на стадії відновлення без додаткового очищення.

4.2. трифторацетат морфін-6-іл 5-C-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду (сполука 1)

Трифторацетат морфін-6-іл 5-C-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду синтезують з 3-О-півалоїл-N-етоксикарбонілнормморфін-6-ілу 2,3,4-три-О-бензоїл-5-C-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду, отриманого на попередній стадії (1,30 г, 1,38 ммоль), способом, описаним на стадії 1.8 з прикладу 1.

Отримують цільову суміш аномерів у вигляді світло-жовтих кристалів (215 мг, 32%). Спектр протонного ЯМР в D_2O показує відношення $\alpha:\beta$ 1:1.

ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O): δ 6,83-6,79 (м, 1H α +1H β , H-1 α , H-1 β), 6,70 (м, 1H α +1H β , H-2 α , H-2 β), 5,91 (м, 1H α , H-8 α), 5,82 (м, 1H β , H-8 β), 5,60 (д, 1H α , J 10,0 Гц, H-5' α), 5,48 (м, 1H α , H-7 α), 5,39 (м, 1H β , H-7 β), 5,31 (д, 1H α , J 4,0 Гц, H-1' α), 5,28 (д, 1H β , J 6,0 Гц, H-5' β), 5,13 (д, 1H α , J 6,0 Гц, H-5 α), 5,01-4,96 (м, 2H β , H-5' β , H-1' β), 4,55 (м, 1H β , H-6 β), 4,43 (м, 1H α , H-6 α), 4,26-4,17 (м, 1H α +1H β , H-9 α , H-9 β), 3,99 (т, 1H α , J 9,5 Гц, H-3' α), 3,82 (дд, 1H α , J 4,0 Гц, J 9,5 Гц, H-2' α), 3,78-3,74 (м, 1H α +2H β , H-4' α , H-3' β , H-4' β), 3,59 (м, 1H β , H-2' β), 3,41-3,38 (м, 1H α +1H β , H-16a α , H-16a β), 3,33-3,27 (м, 1H α +1H β , H-10a α , H-10a β), 3,17-3,08 (м, 1H α +1H β , H-16b α , H-16b β), 3,00 (с, 3H α +3H β , $\text{NCH}_3\alpha$, $\text{NCH}_3\beta$), 3,00-2,88 (м, 2H α +2H β , H-10b α , H-10b β , H-14 α , H-14 β), 2,37-2,07 (м, 2H α +2H β , H-15 α , H-15 β).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, D_2O): δ 136,5 (C-ipso), 131,2 (C-8 α), 130,4 (C-8 β), 129,0 (C-ipso), 126,5 (C-7 α), 126,1 (C-7 β), 123,3 (C-ipso), 120,5 (C-2 α , C-2 β), 117,8 (C-1 α , C-1 β), 102,5 (C-1' β), 100,0 (C-1' α), 90,1 (C-5 α), 88,2 (C-5 β), 74,9, 74,7, 73,6, 72,9, 72,5, 72,4, 72,3, 71,1 (C-2' α , C-2' β , C-3' α , C-3' β , C-4' α , C-4' β , C-6 α , C-6 β), 68,9 (C-5' β), 65,6 (C-5' α), 60,5 (C-9 α , C-9 β), 47,2 (C-16 α , C-16 β), 41,5 (C-13 α , C-13 β), 40,9 ($\text{NCH}_3\text{O}\alpha$, $\text{NCH}_3\beta$), 38,7 (C-14 α), 38,4 (C-14 β), 32,4 (C-15 α , C-15 β), 20,9 (C-10 α , C-10 β).

Розрахункова маса $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_7[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,1989, отримана 486,1979.

Приклад 5: Трифторацетат морфін-6-іл 5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α -D-ксилопіранозиду (сполука 4)

5.1. Трифторацетат 3-О-ацетил-морфін-6-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α -D-ксилопіранозиду і трифторацетат 3-О-ацетил-морфін-6-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-C-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду

Розчин трифторацетату морфін-6-іл 5-С-(тетразол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду (300 мг, 0,62 ммоль), отриманого на стадії 4.2 з прикладу 4, в оцтовому ангідриді (7 мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційне середовище концентрують досуха, залишок обробляють толуолом (2×10 мл) і знову концентрують. Продукт очищають на колонці з кремнеземом (CHCl_3 - CH_3OH від 98:2 до 95:5) до отримання двох фракцій:

- однієї, що містить чистий аномер α (45 мг)
- іншої, що містить суміш аномерів α і β (92 мг). Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення $\alpha:\beta:2:3$, що визначається ЯМР і ВЕРХ. Загальний вихід реакції становить 33%.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) для аномерів α : δ 6,82 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,61 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 5,74 (м, 1H, H-8), 5,69 (т, 1H, J 10,0 Гц, H-3'), 5,63 (д, 1H, J 10,0 Гц, H-5'), 5,40 (д, 1H, J 4,0 Гц, H-1'), 5,37-5,30 (м, 2H, H-4', H-7), 5,01-4,96 (м, 2H, H-2', H-5), 4,14 (м, 1H, H-6), 3,60 (м, 1H, H-9), 3,10 (м, 1H, H-10a), 2,80 (м, 1H, H-16a), 2,70-2,50 (м, 9H, CH_3 оксадіазол, NCH_3 , H-10b, H-14, H-16b), 2,34 (с, 3H, CH_3CO), 2,31-2,25 (м, 1H, H-15a), 2,08 (с, 3H, CH_3CO), 2,05 (с, 3H, CH_3CO), 2,00 (м, 1H, H-15b), 1,95 (с, 3H, CH_3CO).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) для аномерів α : δ 170,2, 169,2, 168,6, 164,9, 162,2 (C=O, C=N), 122,7 (C-1), 119,4 (C-2), 97,6 (C-1'), 91,4 (C-5), 76,7 (C-6), 70,6 (C-2'), 70,0 (C-4'), 69,2 (C-3'), 64,2 (C-5'), 59,2 (C-9), 46,4 (C-16), 42,5 (NCH_3), 33,5 (C-15), 21,3 (C-10), 20,7, 20,6, 20,5 (CH_3CO), 11,0 (CH_3 -оксадіазол).

Розрахункова маса $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_{12}[\text{M}+\text{H}]^+$ 668,2455, отримана 668,2560.

5.2. Трифторацетат морфін-6-іл 5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α -D-ксилопіранозиду (сполука 4)

У розчин трифторацетату 3-О-ацетил-морфін-6-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α -D-ксилопіранозиду (45 мг, 0,07 ммоль) в метанолі (0,5 мл) при кімнатній температурі вводять метилат натрію (14 мг, 0,26 ммоль). Реакційне середовище перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім нейтралізують шляхом введення смоли Amberlyte H[®] (Rohm and Haas). Розчин фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску до отримання трифторацетату морфін-6-іл 5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α -D-ксилопіранозиду (31 мг, 92%) у вигляді світло-жовтих кристалів.

ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD) для аномеру α : δ 8,54 (с, 1H, PhOH), 6,57 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-1), 6,46 (д, 1H, J 8,0 Гц, H-2), 5,86 (м, 1H, H-8), 5,49 (д, 1H, J 10,0 Гц, H-5'), 5,39 (м, 1H, H-7), 5,13 (д, 1H, J 4,0 Гц, H-1'), 4,95 (д, 1H, J 6,0 Гц, H-5), 4,24 (м, 1H, H-6), 3,84 (т, 1H, J 9,5 Гц, H-3'), 3,75 (дд, 1H, J 9,5 Гц, J 10,0 Гц, H-4'), 3,60-3,55 (м, 2H, H-9, H-2'), 3,08 (м, 1H, H-10a), 2,76-2,70 (м, 2H, H-14, H-16a), 2,59 (с, 3H, NCH_3), 2,56 (с, 3H, CH_3 оксадіазол), 2,55-2,45 (м, 2H, H-10b, H-16b), 2,12 (м, 1H, H-15a), 1,84 (м, 1H, H-15b).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD) для аномеру α : δ 166,4, 166,3 (C=N), 147,6, 140,0 (C-ipso), 131,6 (C-8), 130,9 (C-ipso), 129,1 (C-7), 125,5 (C-ipso), 120,6 (C-2), 118,2 (C-1), 102,1 (C-1'), 92,1 (C-5), 78,0 (C-6), 74,7 (C-3'), 73,4 (C-2'), 73,3 (C-4'), 67,6 (C-5'), 60,9 (C-9), 47,7 (C-13), 44,6 (C-16), 42,5 (NCH_3), 40,7 (C-14), 35,4 (C-10), 22,3 (C-15), 10,8 (CH_3 оксадіазол).

Розрахункова маса $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_8[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2033, отримана 500,2029 (I).

Приклад 6: Трифторацетат морфін-6-іл 5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду (сполуки 3)

Той же протокол, що описаний на стадії 5.2 з прикладу 5, використовують виходячи з суміші 3-О-ацетил-морфін-6-іл 2,3,4-три-О-ацетил-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)- α/β -D-ксилопіранозиду ($\alpha:\beta$ 2:3) (92 мг, 0,14 ммоль), отриманої на стадії 5.1 з прикладу 5. Цільову суміш аномерів отримують у вигляді світло-жовтих кристалів (62 мг, 90%). Спектр протонного ЯМР в CDCl_3 показує відношення $\alpha:\beta$ 2:3, що визначається ЯМР і ВЕРХ.

Розрахункова маса $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_8[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2033, отримана 500,2585 ($\alpha:\beta$ 2:3).

Нижченаведена таблиця ілюструє хімічні структури і фізичні властивості декількох прикладів сполук за винаходом. На цій таблиці:

- в колонці «аномер» « α » і « β » означають відповідно чисті аномери α і β « α/β » означає суміш останніх, причому відношення в дужках є відношенням ($\alpha:\beta$);
- в колонці «маса» приведена кінцева маса сполуки, отриманої способом хімічної іонізації;
- в колонці «точка плавлення» вказана величина точки плавлення сполуки в градусах Цельсія;
- в колонці « α_D » вказана ротаційна здатність сполуки в градусах; в дужках вказані розчинник і виміряна концентрація і
- в колонці «сіль», « CF_3COO » вказана сполука в формі трифторацетату.

Таблиця 1

N	R1	аномер	маса	PF(°C) точка плавлення	α_D	сіль
1	тетразол	$\alpha/\beta(1/1)$	486,1979	-	-	CF ₃ COOH
2	тетразол	β	486,1982	204-207	-116 (c=0,5, CH ₃ OH)	CF ₃ COOH
3	2-метил-1,3,4-оксадіазол	$\alpha/\beta(2/3)$	500,2585	-	-	CF ₃ COOH
4	2-метил-1,3,4-оксадіазол	α	500,2029	-	-	CF ₃ COOH
5	2-метил-1,3,4-оксадіазол	β	500,2021	215-218	-	CF ₃ COOH
6	5(4-метоксибеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)1,2,4-триазол	β	673,2482	274-276	-72 (c=0,5, CH ₃ OH)	CF ₃ COOH

Біологічна активність

5 Сполуки за винаходом були піддані фармакологічним дослідним випробуванням, що дозволяють визначити їх анальгезуючу дію.

Проводилися випробування, що полягають у вимірюванні активності in vivo сполук за винаходом по захисній рефлексорній відповіді. При такому підході латентний період захисної рефлексорної відповіді тварини вимірювався як контроль болю.

Тест "Tail-Flick"

10 Проведення дослідів

Анальгетичну активність визначали в тесті "Tail-Flick", який проводився на самцях миші Swiss (Iffa Credo). Цей тест оснований на спонтанному захисному рефлексі відсмикування хвоста тварини, викликаного тепловим больовим подразненням (з інфрачервоного джерела). Тест "Tail-Flick" (тест Amour et Smith, 1941, Pharmacol Exp Ther; 72: 74-79) полягає в тому, що після введення продукту хвіст миші вміщували в сфокусовану точку інфрачервоного джерела так, щоб проводити больове теплове подразнення (температура поверхні приблизно 55-60°C). Вимірювання часу реакції (TR) миші (латентний період між моментом появи світлового променя і моментом, коли миша відсмикувала хвіст) дублювали з різними періодами від 20 хвилин до 120 хвилин після введення продукту. Теплову інтенсивність регулювали так, щоб це рефлексорне відсмикування складало від 0,5 до 3,5 секунд у контрольних тварин і було довільним критерієм для мінімальної анальгезії (0%). Два вимірювання часу реакції проводили до введення продукту кожній миші для встановлення базового часу вимірювання. Максимальний час, що дорівнює 8 секундам, був вибраний як максимальний час реакції, щоб не викликати опікового пошкодження тканин у тварин і бути довільно вибраним критерієм для максимальної анальгезії (100%). Час реакції збільшився за допомогою анальгетиків в порівнянні з контрольною твариною, що не отримувала лікування. Продукти вводили підшкірно і перорально в дозах, що складали від 1,25 до 30 мг/кг (вираженим в солі).

Результати

30 Результати, отримані відносно сполук за винаходом, представлені в Таблиці 2, в якій приведені наступні дані:

- максимальна анальгетична активність в процентах (індекс % MPE max), отримана по кожній сполуці (в тестованій дозі),

35 - DE₅₀ (виражена в мг/кг), що відповідає ефективній дозі кожної сполуки, для якої була отримана 50%-на анальгезія; останню обчислюють за часом, що пройшов після введення сполук; і

- тривалість анальгезуючої дії для даної дози.

Процент анальгетичної активності (% MPE) розраховували за наступною формулою:

% MPE = (TR після введення - TR до введення) * 100 / (TRmax - TR до введення)

Таблиця 2

№	Сполуки (R1 і тип аномеру, про який йде мова)	% MPE max (доза, мг/кг, сек.)	DE ₅₀ 60 мін після введення, мг/кг	тривалість дії, хвилини (доза, мг/кг, сек)
1	(тетразол α/β)	50(10)	10	>120(10)
2	(тетразол β)	100(1,25)	<1,25	>120(1,25)
3	(2-метил-1,3,4-оксадіазол α/β)	100(5)	3,2	>120(5)
4	(2-метил-1,3,4-оксадіазол α)	65(10)	8	90(10)
5	(2-метил-1,3,4-оксадіазол β)	100(1,25)	<1,25	>120(1,25)
6	(5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-1,2,4-триазол β)	-	-	-

Результати показують, що сполуки за винаходом мають потужну аналгетичну активність (>50%) в дозах від 1,25 мг/кг до 10 мг/кг при підшкірному введенні (вимірювання через 60 хвилин після введення) і в дозах від 2,5 до 30 мг/кг при пероральному введенні (вимірювання через 60 хвилин після введення).

Ця аналгетична активність є стійкою і тривалою, більше 120 хвилин після введення в стандартній дозі.

З найбільш активних сполук, активність яких оцінювалася при пероральному введенні, як приклад можна привести сполуку п5, що має максимальний процент аналгетичної активності (індекс % MPE max) 78 в дозі 10 мг/кг і DE₅₀ через 60 хвилин менше 2,5 мг/кг.

Таким чином, сполуки за винаходом мають аналгетичну активність.

Сполуки за винаходом можна використовувати, таким чином, для отримання лікарських засобів, зокрема, лікарських засобів, призначених для лікування або попередження болю.

Таким чином, відповідно до іншого аспекту винаходу його об'єктом є лікарські засоби, що містять сполуку формули (I), або сіль приєднання останньої з фармацевтично прийнятною кислотою, або гідрат або сольват.

Ці лікарські засоби знаходять своє застосування в терапії, зокрема, в лікуванні і попередженні гострого або хронічного болю, зокрема, периферичного або пов'язаного із запальними захворюваннями, такими як артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, спондиліт, подагра, васкуліт, хвороба Крона і синдром подразненої товстої кишки, невропатичні, м'язові, кісткові, післяопераційні болі, мігрень, ломбальгія, болі, пов'язані з раком, діабетом або СНІДом.

Сполуки за винаходом знаходять також застосування в лікуванні сексуальних дисфункцій і, зокрема, в лікуванні передчасної еякуляції у чоловіків, для яких була продемонстрована активність сполуки аналгетичного типу.

Відповідно до іншого аспекту даний винахід належить до фармацевтичних композицій, що містять як активну речовину сполуку за винаходом. Ці фармацевтичні композиції містять ефективну дозу щонайменше однієї сполуки за винаходом або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Вказані ексципієнти вибирають відповідно до лікарської форми і необхідного способу введення із звичайних ексципієнтів, відомих фахівцям.

У фармацевтичних композиціях по даному винаходу для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, топічного, місцевого, інтратрахеального, інтраназального, черезшкірного або ректального, очного введення, активну речовину вказаної вище формули (I) або її можливу сіль, сольват або гідрат можна вводити в стандартній формі в суміші з традиційними фармацевтичними ексципієнтами тваринам і людині для лікування вказаних вище порушень або захворювань.

До відповідних стандартних лікарських форм належать форми для перорального введення, такі як таблетки, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули і питні розчини або суспензії, форми для під'язикового, щічного, інтратрахеального, інтраокулярного, інтраназального введення, шляхом інгаляції, форми для топічного, черезшкірного, підшкірного,

внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення і форми для ректального введення і імплантати. Для топічного нанесення можна використати сполуки за винаходом в складі кремів, мазей або лосьйонів.

Як приклад стандартна лікарська форма сполуки за винаходом в формі таблетки може містити наступні компоненти:

Сполука за винаходом 50,0 мг

Маніт 223,75 мг

Кроскармелоза натрієва 6,0 мг

кукурудзяний крохмаль 15,0 мг

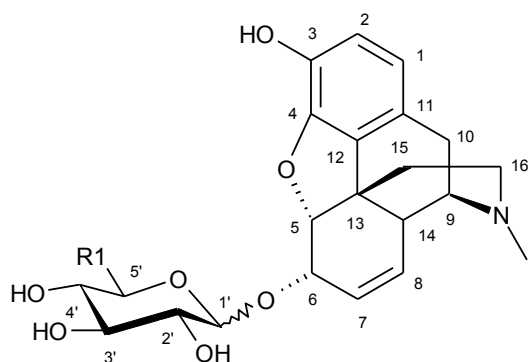
Гідроксипропілметилцелюлоза 2,25 мг

Стеарат магнію 3,0 мг

Відповідно до іншого з своїх аспектів винахід також належить до способу лікування вказаних вище патологій, який включає введення пацієнту ефективної дози сполуки за винаходом, або однієї з її фармацевтично прийнятних солей, або гідратів або сольватів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I)



, (I)

в якій:

R1 означає 5-членну гетероциклічну ароматичну групу, можливо заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з атомів галогену і (C₁-C₄)алкілу, галогену, гідроксилу, оксо, гало(C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілокси, C₁-C₄алкілокси, арил(C₁-C₄)алкілу і арилу, причому вказана арильна група можливо заміщена однією або декількома групами, вибраними з груп: (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гідроксилу і (C₁-C₄)алкілокси, у формі основи або солі приєднання з кислотою, а також у формі гідрату або сольвату.

2. Сполука загальної формули (I) за п. 1, де вказана сполука має одну або декілька наступних характеристик:

- гетероциклічну ароматичну групу вибирають з піролу, фурану, тіофену, імідазолу, триазолу, тетразолу, оксазолу, ізоксазолу, оксадіазолу, тіазолу, ізотіазолу і тіадіазолу, і

- якщо гетероциклічна ароматична група заміщена однією або декількома групами, вказану групу вибирають з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, хлорметилу, дихлорметилу, трихлорметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, хлоретилу, дихлоретилу, трихлоретилу, метоксифенілу, етоксифенілу, пропоксифенілу і бутилоксифенілу.

3. Сполука загальної формули (I) за п. 1, де:

- вказану гетероциклічну ароматичну групу вибирають з тетразолу, триазолу і оксазолу, і

- якщо вказана гетероциклічна ароматична група заміщена однією або декількома групами, вказану групу вибирають з метилу, трифторетилу і п-метоксифенілу.

4. Сполука загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з:

- морфін-6-іл-5-С-(тетразол-5-іл)-α/β-D-ксилопіранозиду (1/1),

- морфін-6-іл-5-С-(тетразол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду,

- морфін-6-іл-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-α/β-D-ксилопіранозиду (2/3),

- морфін-6-іл-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-α-D-ксилопіранозиду,

- морфін-6-іл-5-С-(2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-β-D-ксилопіранозиду і

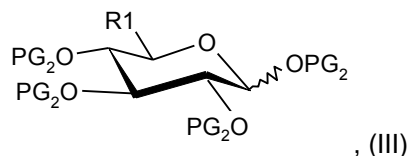
- морфін-6-іл-5-С-[5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-β-D-ксилопіранозиду.

5. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить сполуку загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або сіль приєднання цієї сполуки з фармацевтично прийнятною кислотою, або гідрат або сольват сполуки формули (I).

6. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

7. Застосування сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 для отримання лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження болю.

8. Сполука загальної формули (III)



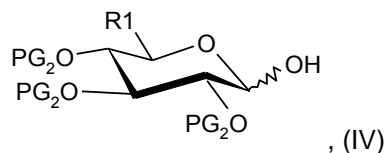
в якій:

R1 такий, як визначений в п. 1, і

PG₂ означає бензоїльну групу.

9. Сполука загальної формули (III) за п. 8, де R1 вибирають з тетразолу, 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразолу, 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразолу і 5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-1,2,4-триазолу.

10. Сполука загальної формули (IV)



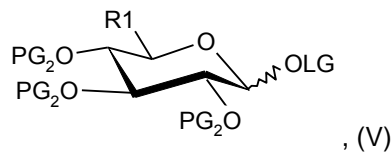
в якій:

R1 такий, як визначений в п. 1, і

PG₂ означає бензоїльну групу.

11. Сполука загальної формули (IV) за п. 10, де R1 вибирають з 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразолу, 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразолу і 5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-1,2,4-триазолу.

12. Сполука загальної формули (V)



в якій:

R1 такий, як визначений в п. 1,

PG₂ означає бензоїльну групу, і

LG означає трихлорацетамідатну групу.

13. Сполука загальної формули (V) за п. 12, де R1 вибирають з 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразолу, 1,2,3,4-тетра-О-бензоїл-5-С-1-(4-метоксибензил)-1Н-тетразолу і 5-(4-метоксифеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-1,2,4-триазолу.