



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94087** (13) **C2**  
(51) **МПК**  
**C07D 309/10 (2006.01)**  
**A61K 31/351 (2011.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

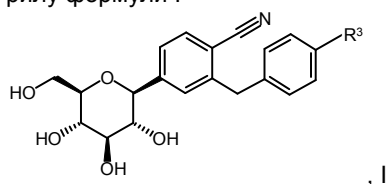
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЛЮКОПІРАНОЗИЛЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ БЕНЗОНІТРИЛУ

1

(21) а200811053  
(22) 14.02.2007  
(24) 11.04.2011  
(86) РСТ/ЕР2007/051411, 14.02.2007  
(31) 06101711.7  
(32) 15.02.2006  
(33) ЕР  
(31) 06113412.8  
(32) 03.05.2006  
(33) ЕР  
(31) 06124833.2  
(32) 27.11.2006  
(33) ЕР  
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.  
(72) ЕКХАРДТ МАТТИАС, DE, АЙКЕЛЬМАНН ПЕ-  
ТЕР, DE, ХИММЕЛЬСБАХ ФРАНК, DE, ЗАУЕР  
АХІМ, DE, ТОМАС ЛЕО, DE  
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE  
(56) WO 2005092877 (A1) 06.10.2005  
WO 2007014894 (A2) 08.02.2007  
(57) 1. Глюкопіранозилзаміщена похідна бензоніт-  
рилу формули I



у якій  
R<sup>3</sup> означає метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропок-  
сигрупу, циклобутоксигрупу, циклопентоксигрупу,  
циклогексоксигрупу, (S)-тетрагідрофуран-3-  
ілоксигрупу, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу,

2

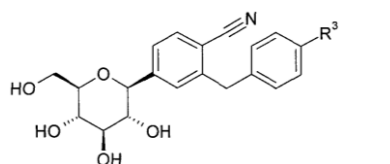
тетрагідропіран-4-ілоксигрупу або 1-  
ацетилпіперидин-4-ілоксигрупу,  
або її похідна, в якій одна або більша кількість гід-  
роксигруп β-D-глюкопіранозильної групи ацилова-  
на групами, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)-карбонілу,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкіл)-оксикарбонілу, фенілкарбонілу і фе-  
ніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-карбонілу;  
включаючи їх таутомери, стереоізомери і їх суміші;  
і їх фізіологічно прийнятні солі.

2. Глюкопіранозилзаміщена похідна бензонітрилу  
за п. 1, яка відрізняється тим, що її вибирають з  
групи, що включає:

- (1) 4-(β-D)-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((S)-  
тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензонітрил,
- (2) 4-(β-D)-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((R)-  
тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензонітрил,
- (3) 2-(4-циклопентилоксибензил)-4-(β-D-  
глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил,
- (4) 2-(4-циклобутоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-  
1-іл)-бензонітрил,
- (5) 2-(4-циклогексоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-  
1-іл)-бензонітрил,
- (6) 2-[4-(тетрагідропіран-4-ілокси)-бензил]-4-(β-D-  
глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил,
- (7) 2-[4-(1-ацетилпіперидин-4-ілокси)-бензил]-4-(β-  
D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил,
- (8) 2-(4-метоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-  
бензонітрил,
- (9) 2-(4-етоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-  
бензонітрил,
- (10) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-  
ізопропоксибензил)-бензонітрил.

3. Глюкопіранозилзаміщена похідна бензонітрилу  
за п. 1 або 2 у формі її фізіологічно прийнятних  
соль з неорганічними або органічними кислота-  
ми.

Дійсний винахід відноситься до глюкопірано-  
зилзаміщених похідних бензонітрилу загальної  
формули I



(13) **C2**

(11) **94087**

(19) **UA**

у якій група  $R^3$  визначена нижче в дійсному винаході, включаючи їх таутмери, стереоізомери, їх суміші і їх солі. Дійсний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I, пропонувану в дійсному винаході, а також до застосування сполуки, пропонуваної в дійсному винаході, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або попередження метаболічних порушень. Крім того, дійсний винахід відноситься до способів приготування фармацевтичної композиції, а також сполуки, пропонуваної в дійсному винаході.

У літературі сполуки, які надають інгібуючу дію на натрійзалежний співпереносник глюкози SGLT2, запропоновані для лікування захворювань, переважно - діабету.

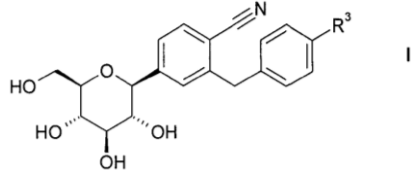
Глюкопіранозилзаміщені ароматичні групи і їх одержання і їх можлива активність як інгібіторів SGLT2 описані в заявці WO 2005/092877 і в цитованих в ній публікаціях.

Завданням дійсного винаходу є одержання нових глюкопіранозилзаміщених похідних бензонітрилу, переважно таких, які активні по відношенню до натрійзалежного співпереносника глюкози SGLT, переважно - SGLT2. Іншим завданням дійсного винаходу є одержання глюкопіранозилзаміщених похідних бензолу, які надають значнішу інгібуючу дію на натрійзалежний співпереносник глюкози SGLT2 *in vitro* і/або *in vivo*, ніж відомі структурно схожі сполуки, і/або володіють кращими фармакологічними або фармакокінетичними характеристиками.

Іншим завданням дійсного винаходу є одержання нових фармацевтичних композицій, які застосовні для попередження і/або лікування метаболічних порушень, переважно - діабету.

Інші завдання дійсного винаходу стануть зрозумілі фахівцям з приведених вище і нижче даних.

Першим об'єктом дійсного винаходу є глюкопіранозилзаміщені похідні бензонітрилу формули I



у якій

$R^3$  означає водень, фтор, хлор, бром, йод, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, 3-метилбут-1-іл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, дифторометил, трифторометил, пентафтороетил, 2-гідроксietил, гідроксиметил, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпроп-1-іл, 3-гідрокси-3-метилбут-1-іл, 1-гідрокси-1-метилетил, 2,2,2-трифторо-1-гідрокси-1-метилетил, 2,2,2-трифторо-1-гідрокси-1-трифторометилетил, 2-метоксietил, 2-етоксietил, гідроксигрупу, метилоксигрупу, етилоксигрупу, ізопропілоксигрупу, дифторометилоксигрупу, трифторометилоксигрупу, циклобутилоксигрупу, циклопентилоксигрупу, циклогексилоксигрупу, (S)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу, тетрагідропіран-4-ілоксигрупу, 1-ацетилпіперидин-4-ілоксигрупу, 2-метилоксietилоксигрупу, метилсульфаніл, метил-

сульфініл, метилсульфоніл, етилсульфініл, етилсульфоніл, триметилсиліл або ціаногрупу,

або його похідна, в якій одна або більша кількість гідроксигруп  $\beta$ -D-глюкопіранозильної групи ацилюють групами, вибраними з групи, що включає  $(C_1-C_{18}$ -алкіл)-карбоніл,  $(C_1-C_{18}$ -алкіл)-оксикарбоніл, фенілкарбоніл і феніл- $(C_1-C_3$ -алкіл)-карбоніл;

включаючи їх таутмери, стереоізомери і їх суміші; і їх фізіологічно прийнятні солі.

Сполуки, пропонувані в дійсному винаході, і їх фізіологічно прийнятні солі володіють цінними фармакологічними характеристиками, зокрема, надають інгібуючу дію на натрійзалежний співпереносник глюкози SGLT, переважно - SGLT2. Крім того, сполуки, пропонувані в дійсному винаході, можуть надавати інгібуючу дію на натрійзалежний співпереносник глюкози SGLT1. В порівнянні з можливою інгібуючою дією на SGLT1 сполуки, пропонувані в дійсному винаході, переважно селективно інгібують SGLT2.

Дійсний винахід також відноситься до фізіологічно прийнятних солей сполук, пропонуваних в дійсному винаході, з неорганічними або органічними кислотами.

Дійсний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять щонайменше одну сполуку, пропонувану в дійсному винаході, або фізіологічно прийнятну сіль, пропонувану в дійсному винаході, необов'язково спільно з одним або більшою кількістю інертних носіїв і/або розчинників.

Дійсний винахід також відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки, пропонуваної в дійсному винаході, або її фізіологічно прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, яка застосовна для лікування або попередження захворювань або патологічних станів, на які можна впливати шляхом інгібування натрійзалежного співпереносника глюкози SGLT, переважно - SGLT2.

Дійсний винахід також відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки, пропонуваної в дійсному винаході, або її фізіологічно прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, яка застосовна для лікування одного або більшої кількості метаболічних порушень.

Іншим об'єктом дійсного винаходу є застосування щонайменше однієї сполуки, пропонуваної в дійсному винаході, або однієї з її фізіологічно прийнятних солей для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для попередження дегенерації бета-клітин панкреатичних ostrivciv і/або для поліпшення і/або відновлення функціональної активності бета-клітин панкреатичних ostrivciv.

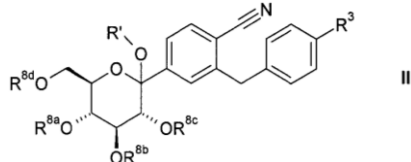
Іншим об'єктом дійсного винаходу є застосування щонайменше однієї сполуки, пропонуваної в дійсному винаході, або однієї з її фізіологічно прийнятних солей для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для попередження, уповільнення, затримання або лікування захворювань або патологічних станів, обумовлених аномальним накопиченням жиру в печінці, у пацієнта, що потребує його.

Дійсний винахід також відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки, пропонованої в дійсному винаході, або її фізіологічно прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для інгібування натрійзалежного співпереносника глюкози SGLT, переважно -SGLT2.

Дійсний винахід також відноситься до способу приготування фармацевтичної композиції, пропонованої в дійсному винаході, що характеризується тим, що сполуку, пропоновану в дійсному винаході, або одну з її фізіологічно прийнятних солей включають в один або більшу кількість інертних носіїв і/або розчинників за допомогою нехімічної методики.

Дійсний винахід також відноситься до способу одержання сполук загальної формули I, пропонованих в дійсному винаході, що характеризується тим, що

а) для одержання сполук загальної формули I, які визначені вище і нижче в дійсному винаході, сполука загальної формули II



у якій

$R'$  означає H,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, ( $C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)-карбоніл, ( $C_1$ - $C_{18}$ -алкіл)-оксикарбоніл, арилкарбоніл і арил-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-карбоніл, де алкільні або арильні групи можуть бути моно- або полізаміщені галогеном;

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  незалежно один від одного означають водень або алільну групу, бензильну групу, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)-карбоніл, ( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)-оксикарбоніл, арилкарбоніл, арил-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-карбоніл і арил-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-оксикарбоніл або групу  $R^aR^bR^cSi$ , або кетальну або ацетальну групу, переважно - алкіліденову або ариалкіліденову кетальну або ацетальну групу, де в кожному випадку дві сусідні групи  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  можуть утворити циклічну кетальну або ацетальну групу або 1,2-ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкокси)-1,2-ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-етиленовий місток, де вказаний вище етиленовий місток разом з двома атомами кисню і двома зв'язаними з ними атомами вуглецю піранозного кільця утворюють заміщене діоксанове кільце, переважно - 2,3-диметил-2,3-ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкокси)-1,4-діоксанове кільце, і де алкільні, алільні, арильні і/або бензильні групи можуть бути моно- або полізаміщені галогеном або  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупою, і де бензильні групи також можуть бути заміщені ді-( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-аміногрупою; і

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  незалежно один від одного означають  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, арил або арил-  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, де арильні або алкільні групи можуть бути моно- або полі заміщені галогеном;

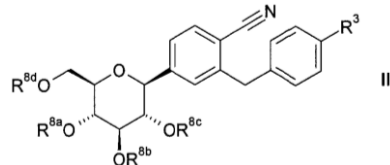
де арильні групи, вказані у визначенні відмічених вище груп, означають фенільні або нафтильні групи, переважно - фенільні групи;

і в якій група  $R^3$  визначена вище і нижче в дійсному винаході;

вводять в реакцію з відновним реагентом у присутності кислоти Льюїса або Бренстеда, і будь-

які захисні групи, що містяться, відщеплюють одночасно або послідовно; або

б) для одержання сполук загальної формули I, сполука загальної формули III



у якій  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  і  $R^3$  визначені вище і нижче в дійсному винаході, за умови, що щонайменше один замісник вибраний з групи, що включає  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  не означає водень;

захисні групи  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ , що не означають водень, відщеплюють; і при необхідності одержана таким чином сполука загальної формули I шляхом ацилювання перетворюють на відповідний ацил загальної формули I, і/або

при необхідності відщеплюють будь-яку захисну групу, що використовується в описаних вище реакціях, і/або

при необхідності одержану таким чином сполуку загальної формули I розділяють на її стереоізомери і/або

при необхідності одержану таким чином сполуку загальної формули I перетворюють на її солі, для застосування у фармацевтиці переважно - в її фізіологічно прийнятні солі.

Іншим об'єктом дійсного винаходу є нові проміжні продукти, описані на схемах реакцій і в експериментальній частині нижче в дійсному винаході.

Об'єктами дійсного винаходу, зокрема, сполуки, фармацевтичні композиції і їх застосування, є глюкопіранозилзаміщені похідні бензонітрилу загальної формули I, визначені вище і нижче в дійсному винаході, або їх похідні, включаючи їх таутомери, стереоізомери і їх суміші, і їх фізіологічно прийнятні солі.

Переважно, якщо всі гідроксигрупи  $\beta$ -D-глюкопіранозильної групи є незаміщеними або лише гідроксигрупа атома O-6  $\beta$ -D-глюкопіранозильної групи заміщена, як це визначено. Переважні замісники вибрані з групи, що включає ( $C_1$ - $C_8$ -алкіл)-карбоніл, ( $C_1$ - $C_8$ -алкіл)-оксикарбоніл і фенілкарбоніл. Ще переважніші замісники вибрані з групи, що включає ацетил, метоксикарбоніл і етоксикарбоніл, переважніше - ацетил і етоксикарбоніл.

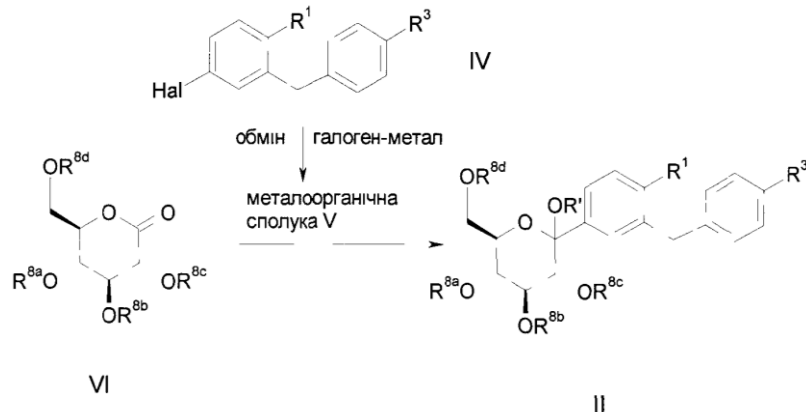
Позначення в структурних формулах, що використовуються вище і нижче в дійсному винаході, в яких зв'язок замісника циклічної групи, такий як, наприклад, фенільне кільце, направлений до центру циклічної групи, якщо не вказане інше, означає, що замісник може бути приєднаний в будь-якому вільному положенні циклічної групи, що містить атом Н.

Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, можна отримати за методиками синтезу, які в цілому відомі. Сполуки переважно отримують за приведеними нижче методиками, пропонованими в дійсному винаході, які детальніше описані нижче в дійсному винаході.

Похідні глюкози формули II, пропонувані в дійсному винаході, можна синтезувати з D-глюконолактону або його похідної шляхом приєд-

нання необхідного бензилбензолу у формі металоорганічної сполуки (схема 1).

Схема 1: Приєднання металоорганічної сполуки до глюконолактону



Реакцію, представлену на схемі 1, переважно проводять з застосуванням як вихідної речовини галогенованого бензилбензолу загальної формули IV, в якій Hal означає хлор, бром або йод. R<sup>1</sup> на схемі 1 означає ціаногрупу або групу, яку потім можна перетворити на ціаногрупу, таку як хлор, бром, карбоксигрупу, етерифіковану карбоксигрупу, карбоксамідну групу або її похідну, боронову або силільну групу, захищену або замасковану альдегідну групу, таку як, наприклад, ацетальну або тіазольну, або захищену або замасковану аміногрупу, таку як, наприклад, нітрогрупу. Реагент Грин'єра або літійвмісний реагент на основі бензилбензолу (V) можна отримати з відповідного хлорованого, бромованого або йодованого бензилбензолу IV за допомогою так званої реакції обміну галоген-метал або шляхом впровадження металу по зв'язку вуглець-галоген. Обмін галоген-метал для синтезу відповідної літієвої сполуки V можна провести, наприклад, з літійорганічною сполукою, такою як, наприклад, n-, втор- або трет-бутиллітій. Аналогічну магнієву сполуку також можна отримати за допомогою обміну галоген-метал з підходящим реагентом Грин'єра, таким як, наприклад, ізопропіл- або втор-бутилмагнійбромід або -хлорид, або діізопропіл- або ди-втор-бутилмагній без присутності або у присутності додаткової солі, такої як, наприклад, хлорид літію, який може прискорювати металювання; конкретну переметалюючу магнійорганічну сполуку також можна отримати *in situ* з підходящих попередників (див., наприклад, Angew. Chem. 2004, 116, 3396-3399 і Angew. Chem. 2006, 118, 165-169 і цитовані в них посилання). Крім того, також можна використовувати комплекси магнійорганічних сполук, одержані, наприклад, об'єднанням бутилмагнійхлориду або -броміду або ізопропілмагнійхлориду або -броміду і бутиллітію (див., наприклад, Angew. Chem. 2000, 112, 2594-2596 і Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4841-4844 і цитовані в них посилання). Реакції обміну галоген-метал переважно проводять при температурі від 40 до -100°C, особливо переважно - від 10 до -80°C, в інертному розчиннику або в їх сумішах, таких як, наприклад, діети-

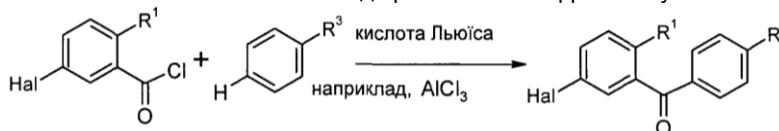
ловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, толуол, гексан, диметилсульфоксид, дихлорометан або їх суміші. Одержані таким чином магнієві або літієві похідні сполук необов'язково можна переметалювати солями металів, такими як, наприклад, трихлорид церію, хлорид або бромід цинку, хлорид або бромід індію, з утворенням альтернативних металоорганічних сполук (V), придатних для приєднання. Альтернативно, металоорганічну сполуку V також можна отримати шляхом впровадження металу по зв'язку вуглець-галоген гетероароматичної сполуки IV. Елементарними металами, підходящими для цього перетворення, є літій і магній. Впровадження можна провести в розчинниках, таких як, наприклад, діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, толуол, гексан, диметилсульфоксид і їх суміші, при температурі в діапазоні від -80 до 100°C, переважно - від -70 до 40°C. У разі, коли до активації металу самовільна реакція не протікає, може бути потрібна активація, така як, наприклад, обробка 1,2-дібромоетаном, йодом, триметилсилілхлоридом, оцтовою кислотою, хлористоводневою кислотою і/або обробка ультразвуком. Приєднання металоорганічної сполуки V до глюконолактону або його похідних (VI) переважно проводять при температурі від 40 до -100°C, особливо переважно - від 0 до -80°C, у інертному розчиннику або в їх сумішах і отримують сполуку формули II. Всі вказані вище реакції можна провести на повітрі, хоча переважне проведення в атмосфері інертного газу, такого як аргон і азот. Металювання і/або реакцію сполучення також можна провести в мікрореакторах і/або мікросмішувачах, в яких забезпечуються високі швидкості обміну; наприклад, аналогічно способом, описаним в WO 2004/076470. Розчинниками, підходящими для приєднання металюваної фенільної групи V до відповідним чином захищеного глюконолактону VI, є, наприклад, діетиловий ефір, диметоксіетан, бензол, толуол, метиленхлорид, гексан, тетрагідрофуран, діоксан, N-метилпіролідон і їх суміші. Реакції приєднання можна провести без додавання яких-небудь допоміжних речовин або в разі повільний взаємодіючих компонентів реакції спо-

лучення - у присутності промотору, такого як, наприклад  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  або  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (див. M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994). Переважними значеннями замісників  $\text{R}^8$  на схемі 1 є бензил, заміщений бензил, аліл, триалкілсиліл, особливо переважно - триметилсиліл, триізопропілсиліл, аліл, 4-метоксибензил і бензил. Якщо два сусідніх замісники  $\text{R}^8$  зв'язані один з одним, то переважно, якщо ці два замісники є частиною бензиліденацеталю, 4-метоксибензиліденацеталю, ізопропілкеталю або утворюють діоксан з 2,3-диметоксибутиленом, який по положеннях 2 і 3 бутану зв'язаний з сусідніми атомами кисню піранози. Група  $\text{R}'$  переважно означає водень,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкілкарбоніл або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкоксикарбоніл, особливо переважно - водень, метил або етил. Групу  $\text{R}'$  вводять після приєднання металоорганічної сполуки V або її похідної до глюконолактону VI. Якщо  $\text{R}'$  означає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл, то розчин реакційної суміші обробляють спиртом, таким як, наприклад, метанол або етанол, або водою у присутності кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота, метансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, сірчана кислота, трифторооцтова кислота або хлористоводнева кислота.  $\text{R}'$  також можна приєднати після одержання воденьвмісної сполуки II за реакцією аномерної гідроксигрупи з підходящим електрофільним реагентом, таким як, наприклад, метилйодид, диметилсульфат, етилийодид, діетилсульфат, ацетилхлорид або оцтовий ангідрид, у присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін, етилдіізопропіламін, карбонат натрію

або калію, або цезію, гідроксид натрію, або калію, або цезію. Гідроксигрупу також можна депротонувати до додавання електрофільного реагенту, наприклад, за допомогою гідриду натрію. Під час введення  $\text{R}'$  захисні групи  $\text{R}^8$  можуть відщепитися, якщо вони нестабільні за умов проведення реакції, що використовуються, що приводить до відповідної протонованої сполуки, тобто до сполуки II, в якій  $\text{R}^8$  означає H.

Синтез галогенароматичної сполуки формули IV можна провести за стандартними методиками перетворень в органічній хімії або щонайменше за методиками, приведеними в спеціальній літературі з органічного синтезу (див., наприклад, J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 і цитовану в ній літературу). Крім того, застосування перехідних металів і металоорганічних сполук для синтезу ароматичних сполук детально описане в різних монографіях (див., наприклад, L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997 і цитовані в них посилання). Стратегії синтезу, описані нижче, демонструють це як приклад. Крім того, за допомогою таких же синтетичних підходів агліконовий фрагмент також можна об'єднати з вже наявним піранозним фрагментом.

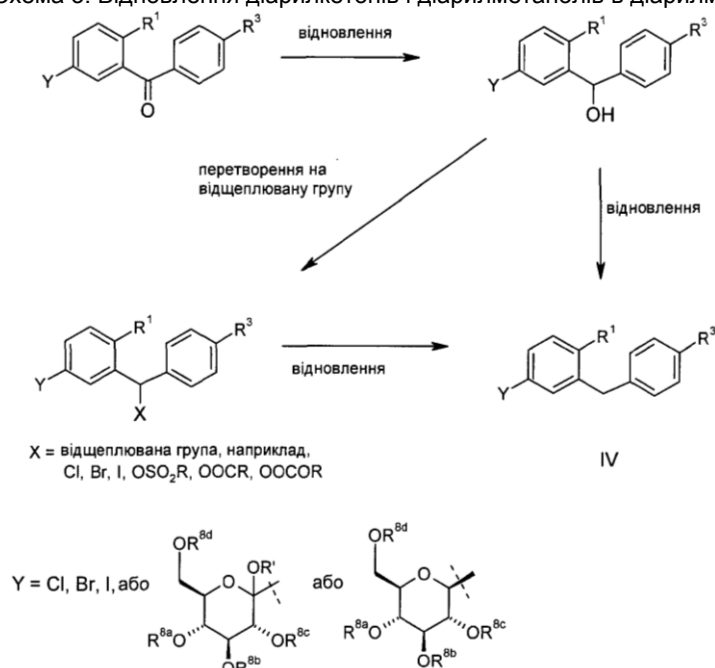
Схема 2: Синтез діарилкетонного фрагменту



На схемі 2 представлено одержання попередника, який можна використовувати для синтезу галогенароматичної сполуки формули IV з використанням як вихідної речовини бензоїлхлориду і другої ароматичної групи за допомогою ацилювання за Фріделем-Крафтсом і його варіантів.  $\text{R}^1$  на схемі 2 означає ціаногрупу або групу, яку потім можна перетворити на ціаногрупу, таку як хлор, бром, карбоксигрупу, етерифіковану карбоксигрупу, карбоксамідну групу або її похідну, захищену або замасковану альдегідну групу, таку як, наприклад, тіоацетальну або тіазольну, або захищену або замасковану аміногрупу, таку як, наприклад, нітрогрупу. Цю класичну реакцію проводять з бі-

льшою кількістю субстратів і зазвичай проводять у присутності каталізатора, який використовують в каталітичних або стехіометричних кількостях, такого як, наприклад,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ , йод, залізо,  $\text{ZnCl}_2$ , сірчана кислота або трифторометансульфонова кислота. Замість бензоїлхлориду також можна використовувати відповідну карбонову кислоту, ангідрид, складний ефір або бензонітрил. Реакції переважно проводять в хлорованих вуглеводнях, таких як, наприклад, дихлорометан і 1,2-дихлороетан, при температурі від  $-30$  до  $120^\circ\text{C}$ , переважно - від  $30$  до  $100^\circ\text{C}$ . Проте також можливі реакції у відсутності розчинника і реакції в мікрохвильовій печі.

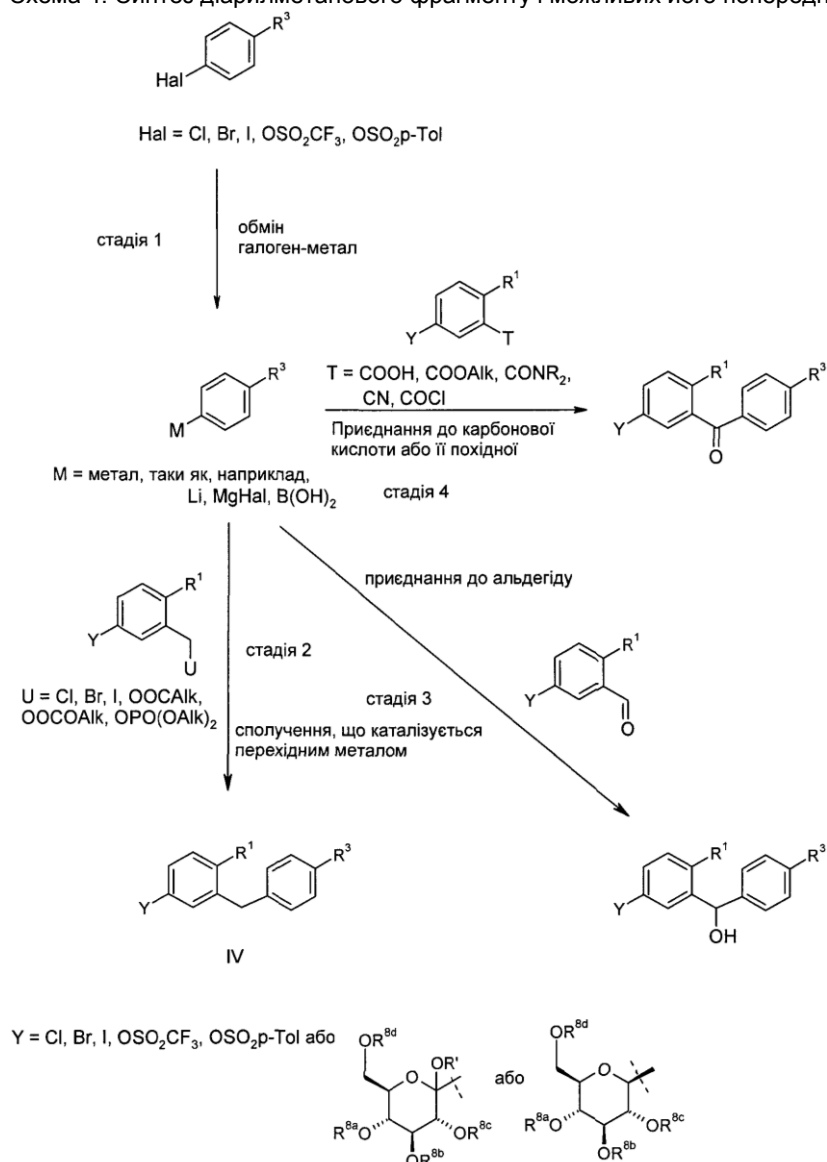
Схема 3: Відновлення діарилкетонів і діарилметанолів в діарилметани



На схемі 3 замісник R означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл або арил і R<sup>1</sup> означає ціаногрупу або групу, яку потім можна перетворити на ціаногрупу, таку як хлор, бром, карбоксигрупу, етерифіковану карбоксигрупу, карбоксамідну групу або її похідну, боронову або силільну групу, захищену або замасковану альдегідну групу, таку як, наприклад, ацетальну або тіазольну, або захищену або замасковану аміногрупу, таку як, наприклад, нітрогрупу. З використанням як вихідної речовини діарилкетону або діарилметанолу за одну або дві стадії реакції можна отримати діарилметан. Діарилкетон можна відновити в діарилметан в дві стадії через відповідний діарилметанол або в одну стадію. У двостадійному варіанті кетон відновлюють відновним реагентом, таким як, наприклад, гідрид металу, такий як, наприклад, NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub> або iBu<sub>2</sub>AlH, і отримують спирт. Одержаний спирт відновним реагентом, таким як, наприклад, Et<sub>3</sub>SiH, NaBH<sub>4</sub> або Ph<sub>2</sub>SiClH, можна перетворити на шуканий дифенілметан у присутності кислоти Льюїса, такої як, наприклад, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub> або AlCl<sub>3</sub> або кислоти Бренстеда, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, трифторооцтова кислота або оцтова кислота. Одностадійну реакцію з використанням як вихідної речовини кетону для одержання дифенілметану можна провести, наприклад, з використанням силану, такого як, наприклад, Et<sub>3</sub>SiH, борогідриду, такого як, наприклад, NaBH<sub>4</sub> або гідриду алюмінію, такого як, LiAlH<sub>4</sub>, у присутності кислоти Льюїса або Бренстеда, такої як, наприклад, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, трис(пентафторофеніл)боран, трифторооцтова кислота, хлористоводнева кислота, хлорид алюмінію або InCl<sub>3</sub>. Реакції переважно

проводять в розчинниках, таких як, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як, дихлорометан, толуол, ацетонітрил або їх суміші при температурі від -30 до 150°C, переважно - від 20 до 100°C. Відновлення воднем у присутності каталізатора на основі перехідного металу, такого як, наприклад, Pd на деревному вугіллі є іншою можливою методикою синтезу. Також можливе відновлення за Вольфом-Кішнером і його варіантах. Спочатку кетон піддають перетворенню за допомогою гідрозину або його похідної, такої як, наприклад, 1,2-біс(трет-бутилдиметилсиліл)гідрозин, в гідразон, який в сильнолужному середовищі і при нагріванні розкладається з утворенням дифенілметану і азоту. Реакцію можна провести в одну стадію або, після виділення гідразону або його похідної, в дві окремі стадії. Підходящі основи включають, наприклад, KOH, NaOH і KOtBu в розчинниках, таких як, наприклад, етиленгліколь, толуол, ДМСО (диметилсульфоксид), 2-(2-бутоксіетокси)-етанол або трет-бутанол; також можливі реакції у відсутності розчинника. Реакції можна провести при температурі від 20 до 250°C, переважно - від 80 до 200°C. Альтернативою відновленню в лужному середовищі за Вольфом-Кішнером є відновлення за Клеменсеном, яке протікає в кислому середовищі і яке також можна використовувати в дійсному винаході. Гідроксигрупу діарилметанолу також можна спочатку перетворити на групу, що легше відщеплюється, таку як, наприклад, хлорид, бромід, йодид, ацетат, карбонат, фосфат, або сульфат; подальша стадія відновлення з утворенням діарилметану детально описана в літературі органічної хімії.

Схема 4: Синтез діарилметанового фрагменту і можливих його попередників



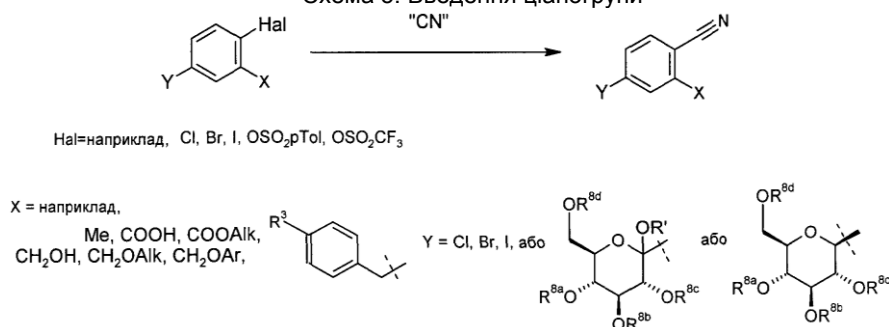
На схемі 4 R<sup>1</sup> означає ціаногрупу або групу, яку потім можна перетворити на ціаногрупу, таку як хлор, бром, карбоксигрупу, етерифіковану карбоксигрупу, карбоксамідну групу або її похідну, боронову або силільну групу, захищену або замасковану альдегідну групу, таку як, наприклад, ацетальну або тіазольну, або захищену або замасковану аміногрупу, таку як, наприклад, нітрогрупу. Термін "Alk" означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і кожен замісник R незалежно один від одного вибраний з групи, що включає H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигрупу. На схемі 4 представлений синтез діарилметанів і можливих його попередників з використанням як вихідної речовини металюваної фенільної групи. Літій- і магнійзаміщені ароматичні сполуки можна синтезувати з хлорованих, бромованих або йодованих ароматичних сполук за допомогою реакції обміну галоген-метал, наприклад, з бутиллітєм, ізопропіллітєм, діізопропіллітєм, діізопропіллітєм, або шляхом впровадження елементарного металу по зв'язку галоген-вуглець. Відповідну борозамі-

щену сполуку, таку як, наприклад, боронову кислоту, ефір боронової кислоти або діалкіларилборан можна отримати з цих металюваних фенільних груп за реакцією з електрофільним реагентом, що містить бор, таким як, наприклад, ефір боронової кислоти або його похідна. Крім того, бороновану ароматичну сполуку також можна отримати з відповідного галогенованого або псевдогалогенованого попередника і сполуки, що містить два атоми бору, або борану за реакцією, що каталізується перехідним металом, наприклад, паладієм (див., наприклад, Tetrahedron Lett. 2003, p.4895-4898 і цитовані в них посилання). Літій- і магнійзаміщені фенілі сполуки приєднують до бензальдегідів (стадія 3) і бензойних кислот або їх похідних (стадія 4), таких як ефіри бензойної кислоти, бензаміди, такі як, наприклад, типу Вайнреба, бензонітрил або бензоїлхлориди. Цю реакцію можна проводити без додаткового каталізу перехідним металом і переметалювання іншим металом, таким як, наприклад, церій, індій або цинк; інколи переважне

застосування одного з останніх варіантів. Арилборонові кислоти можна приєднати до бензальдегідів за допомогою родієвого каталізатора і отримати відповідний діарилметанол (див., наприклад, Adv. Synth. Catal. 2001, р.343-350 і цитовані в них посилання). Крім того, арилборонові кислоти, їх ефіри, діалкілборани або арилтрифтороборати можна ввести в реакцію сполучення з бензоїлхлоридами при каталізі перехідним металом, таким як, наприклад, паладій, його комплекс або сіль, і отримати діарилкетони. Метальовані фенільні групи можна ввести в реакцію з бензильними електрофільними реагентами, такими як, бензилхлориди, -броміди або -йодиди, і отримати діарилметани. Літієві або магнієві похідні фенільних сполук ефективно вступають в реакцію, але не завжди обов'язково у при-

сутності перехідного металу, такого як, наприклад, мідь, залізо або паладій (див., наприклад, Org. Lett. 2001, 3, 2871-2874 і цитовані в ній посилання). Переметалювання із заміною літію або магнію, наприклад, на бор, олово, кремній або цинк, дає, наприклад, відповідні ароматичні боронові кислоти, станани, силани або сполуки цинку відповідно, які можна ввести в реакцію з бензильними електрофільними реагентами, наприклад, бензилгалогенідами, -карбонатами, -фосфатами, -сульфонатами або ефірами карбонових кислот. Реакцію проводять у присутності перехідного металу, наприклад, паладію, нікелю, родію, міді або заліза (див., наприклад, Tetrahedron Lett. 2004, р.8225-8228 і Org. Lett. 2005, р.4875-4878 і цитовані в них посилання).

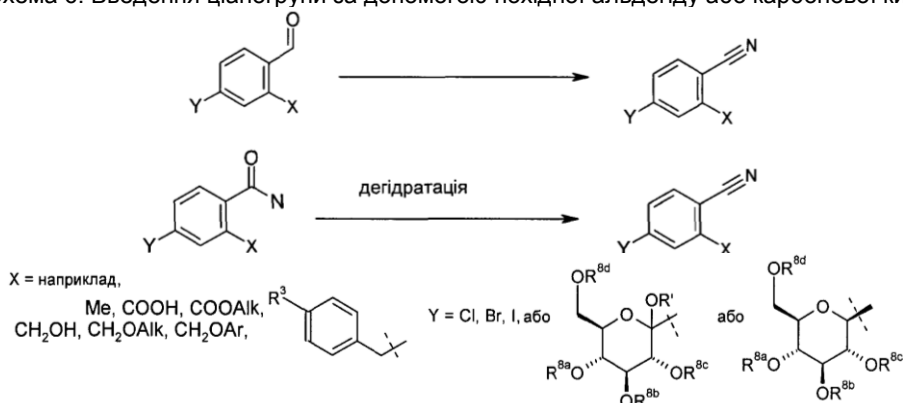
Схема 5: Введення ціаногрупи



На схемі 5 представлені можливі шляхи приєднання ціаногрупи до центральної фенільної групи на різних стадіях синтезу шуканої молекули. Ціаногрупу можна ввести за допомогою каталізованої перехідним металом реакції сполучення відповідного джерела ціаногрупи, такого як, наприклад, ціанід натрію, калію, цинку або міді, з галогенованою або псевдогалогенованою фенільною групою. Підходящий каталізатор можна приготувати з перехідних металів, таких як, наприклад, паладій, родій, нікель, залізо або мідь, які можна використовувати в елементарній формі, такій як, наприклад, паладію на вугіллі, у вигляді солей, таких як, наприклад, хлорид, бромід або ацетат паладію, або комплексів, наприклад, з фосфінами, такими як, наприклад, трифенілфосфін, три-трет-бутилфосфін або drpf, або з алкенами, такими як, наприклад, дибензиліденацетон. Активний каталі-

затор можна утворити in situ або до додавання до реакційної суміші. Може бути корисним використання добавок, таких як, наприклад, цинк в елементарному вигляді або у вигляді солі (див. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1849-1853 і Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1815-1818 і цитовані в них посилання). Реакції відповідних сполук цинку, магнію або літію, які можна отримати з хлорованих, бромованих або йодованих сполук за реакцією обміну галоген-метал або шляхом впровадження відповідного металу в зв'язок з галогеном, з електрофільним реагентом, що містить ціаногрупу, таким як, наприклад, п-толілсульфонілціанід, бромоціан або 2-піридилціанат, є іншим ефективним шляхом введення ціаногрупи (див., наприклад, Synth. Commun. 1996, 3709-3714 і цитовані в ній посилання).

Схема 6: Введення ціаногрупи за допомогою похідної альдегіду або карбонової кислоти



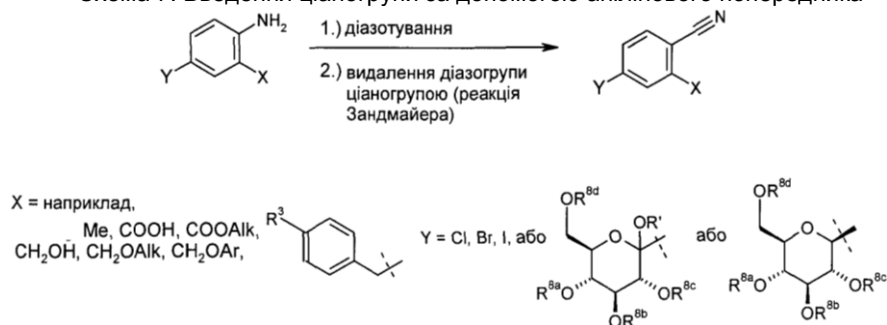


Альтернативною методикою введення ціаногрупи є синтез з використанням як вихідної речовини альдегіду або карбоксаміду (схема 6). Альдегідну групу можна ввести саму по собі, в захищеному або замаскованому вигляді. Поширеними захисними групами альдегідної групи є ацетальні, але також можна використовувати інші захисні групи (див. T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999). Підходящими засобами маскування альдегідної групи є, наприклад, олефіни і тіазоли. Альдегідну групу можна перетворити на ціаногрупу, наприклад, з використанням гідроксиламіну в комбінації, наприклад, з мурашиною кислотою, концентрованою хлористоводневою кислотою, поліфосфорною кислотою або сумішшю піридин-толуол. Проміжний оксим, що утворюється за таких умов проведення реакції, можна виділити до дегідратації з одержанням кінцевого продукту. Також можна використовувати

альтернативні гідроксиламіни, такі як, наприклад, біс-трифторацетилгідроксиламін і  $\text{NH}_2\text{OSO}_3$  і без використання додаткових реагентів отримати нітрил. Іншими реагентами, що використовуються, є, наприклад,  $\text{NH}_4\text{PO}_4\text{H}_2$  і нітропропан в оцтовій кислоті, триметилсилілазид і 8,8-диметилсіркодіїмід.

Підходящими попередниками нітрилу можуть бути і карбоксаміди. Перетворення можна провести дегідратуючими реагентами, такими як, наприклад, ангідрид трифторооцтової кислоти, пентаоксид фосфору,  $\text{POCl}_3$ , комбінація  $\text{CCl}_4$ -фосфін, комбінація  $\text{Cl}_3\text{COCl}$ -амін, реагент Бурджеса, реагент Вісмайера,  $\text{SOCl}_2$  або хлороангідрид ціанурової кислоти. З використанням як вихідної речовини відповідного моноалкілизованого карбоксаміду, карбонової кислоти, її ефіру або хлороангідриду карбонової кислоти, одержання нітрилу також можливе в одnoreакторному режимі без виділення якого-небудь проміжного продукту.

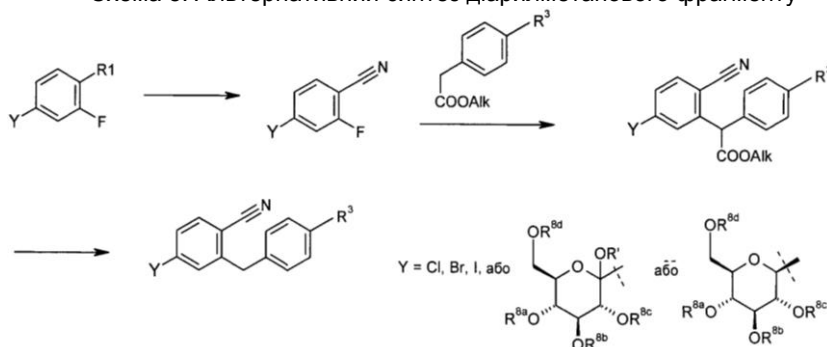
Схема 7: Введення ціаногрупи за допомогою анілінового попередника



Загальноприйнятою методикою введення ціаногрупи є так звана реакція Зандмайера з ціанідом міді і відповідною діазонієвою сполукою, яку можна отримати діазотуванням відповідної похідної

аніліну. Синтез діазонієвих сполук і подальше видалення діазогрупи детально описані в літературі з органічної хімії.

Схема 8: Альтернативний синтез діарилметанового фрагменту

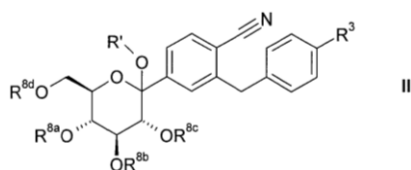


Альтернативний шлях формування діарилметанового фрагменту представлений на схемі 8.

У ньому використовується орто-фторозаміщений бензонітрил, який або є у продажу, або його можна отримати за вказаними вище методиками. Орто-фторозаміщений бензонітрил в лужному середовищі вводять в реакцію з алкілфенілацетатом, що містить замісник  $\text{R}^3$  (див., наприклад, J. Org. Chem. 55, 1990, 4817-4821; J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466), а потім

розщеплюють складний ефір і проводять декарбоксилювання (див., наприклад, J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466; Org. Prep. Proced. Int. 37, 2005, 550-555) або пряме деалкоксикарбонілювання (див., наприклад, J. Med. Chem. 46, 2003, 5249-5257; Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2004, 6493-6496).

Для одержання сполук загальної формули I в способі а), пропонуваному в дійсному винаході, сполука загальної формули II

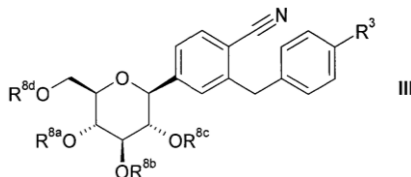


у якій  $R'$  і  $R^3$  є такими, як визначено вище в дійсному винаході, і  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  є такими, як визначено вище в дійсному винаході, і незалежно один від одного означають, наприклад, ацетил, півалоїл, бензоїл, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, аліл, триалкілсиліл, бензил або заміщений бензил, або в кожному випадку дві сусідні групи  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  утворюють бензиліденацетальну, ізопропіліденацетальну або 2,3-диметоксибутиленову групу, яка по положеннях 2 і 3 бутиленової групи зв'язана з атомами кисню піранозного кільця і утворює з ним заміщений діоксан,

яку можна отримати, як описано вище в дійсному винаході, вводять в реакцію з відновним реагентом у присутності кислоти Льюїса або Бренстеда.

Відновні реагенти, підходящі для цієї реакції, включають, наприклад, силани, такі як триетил-, трипропіл-, триізопропіл- або дифенілсилан, борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, борогідрид цинку, борани, алюмогідрид літію, діізопропілалюмінійгідрид і йодид самарію. Відновлення проводять за відсутності або у присутності підходящої кислоти Бренстеда, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота, толуолсульфонова кислота, трифторооцтова кислота або оцтова кислота, або кислоти Льюїса, такої як, наприклад, ефірат трифториду бору, триметилсилілтрифлат, тетрахлорид титану, тетрахлорид олова, трифлат скандію або йодид цинку. Залежно від відновного реагенту і кислоти реакцію можна провести в розчиннику, такому як, наприклад, метиленхлорид, хлороформ, ацетонітрил, толуол, гексан, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, етанол, вода або їх суміші при температурі від  $-60$  до  $120^\circ\text{C}$ . Особливо підходяща комбінація реагентів включає, наприклад, триетилсилан і ефірат трифториду бору, яку зазвичай використовують в ацетонітрилі або дихлорометані при температурі від  $-60$  до  $60^\circ\text{C}$ . Крім того, для описаних перетворень можна використовувати водень у присутності каталізатора на основі перехідного металу, такого як, наприклад, паладій на деревному вугіллі або нікель Ренея, в розчинниках, таких як, тетрагідрофуран, етилацетат, метанол, етанол, вода або оцтова кислота.

Альтернативно, для одержання сполук загальної формули I способом b), пропонуванім в дійсному винаході, відщеплюють захисні групи від сполуки загальної формули III



у якій  $R^3$  є таким, як визначено вище в дійсному винаході, і  $R^{8a}$ - $R^{8d}$  означають одну із захисних груп, визначених вище в дійсному винаході, таку як, наприклад, ацильна, арилметильна, алільна, ацетальна, кетальна або силільна група, і яку можна отримати наприклад, відновленням із сполуки формули II, як описано вище в дійсному винаході.

Слід розуміти, що при проведенні вказаних вище синтезів можна замінювати одну або декілька з груп  $R^{8a}$ - $R^{8d}$ .

Будь-яку ацильну, що використовується, захисну групу відщеплюють, наприклад, гідролітично у водному розчиннику, наприклад, у воді, суміші ізопропанол/вода, оцтова кислота/вода, тетрагідрофуран/вода або діоксан/вода, у присутності кислоти, такої як трифторооцтова кислота, хлористоводнева кислота або сірчана кислота, або у присутності основи лужного металу, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або калію, або апротонно, наприклад, у присутності йодотриметилсилану при температурі від  $0$  до  $120^\circ\text{C}$ , переважно - при температурі від  $10$  до  $100^\circ\text{C}$ . Трифтороацетильну групу переважно відщеплюють шляхом обробки кислотою, такою як хлористоводнева кислота, необов'язково у присутності розчинника, такого як оцтова кислота, при температурі від  $50$  до  $120^\circ\text{C}$  або шляхом обробки розчином гідроксиду натрію необов'язково у присутності розчинника, такого як тетрагідрофуран або метанол, при температурі від  $0$  до  $50^\circ\text{C}$ .

Будь-яку ацетальну, що використовується, або кетальну захисну групу відщеплюють, наприклад, гідролітично у водному розчиннику, наприклад, у воді, суміші ізопропанол/вода, оцтова кислота/вода, тетрагідрофуран/вода або діоксан/вода, у присутності кислоти, такої як трифторооцтова кислота, хлористоводнева кислота або сірчана кислота, або апротонно, наприклад, у присутності йодотриметилсилану, при температурі від  $0$  до  $120^\circ\text{C}$ , переважно - при температурі від  $10$  до  $100^\circ\text{C}$ .

Триметилсилільну групу відщеплюють, наприклад, у воді, у водній суміші розчинників або в нижчому спирті, такому як метанол або етанол, у присутності основи, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію або метоксид натрію.

У водні або спиртні розчинники корисно включати кислоти, такі як, наприклад, хлористоводнева кислота, трифторооцтова кислота або оцтова кислота. Для відщеплення в органічних розчинниках, таких як наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран або дихлорометан, також корисно використовувати фториди, такі як, наприклад, тетрабутиламонійфторид.

Бензильну, метоксибензильну і бензилоксикарбонільну групу переважно відщеплюють гідрогенолітично, наприклад, воднем у присутності каталізатора, такого як паладій/деревне вугілля, в підходящому розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або льодяна оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як хлористоводнева кислота, при температурі від  $0$  до  $100^\circ\text{C}$ , але переважно - при температурі навколишнього середовища, рівного від  $20$  до  $60^\circ\text{C}$ , і при тиску водню, рівному від  $1$  до  $7$  бар, але переважно - від  $3$  до  $5$  бар. Проте 2,4-диметоксибензильну

групу переважно відщеплюють в трифторооцтовій кислоті у присутності анізолу.

Трет-бутильну або трет-бутилоксикарбонільну групу переважно відщеплюють шляхом обробки кислотою, такою як трифторооцтова кислота або хлористоводнева кислота або шляхом обробки йодотриметилсиланом, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, діоксан, метанол або діетиловий ефір.

При проведенні реакцій, описаних вище в дійсному винаході, будь-які активні групи, що містяться, такі як етинільну групу, гідроксигрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу або іміногрупу, на час проведення реакції можна захистити звичайними захисними групами, які повторно відщеплюють після проведення реакції.

Наприклад, захисною групою етинільної групи може бути триметилсилільна або триізопропільна група. Як захисну групу також можна використовувати 2-гідроксіізопроп-2-ільну групу.

Наприклад, захисною групою гідроксигрупи може бути триметилсилільна, ацетильна, тритильна, бензильна або тетрагідроіранільна група.

Захисними групами для аміногрупи, алкіламіногрупи або іміногрупи можуть бути, наприклад, формільна, ацетильна, трифтороацетильна, етоксикарбонільна, трет-бутоксикарбонільна, бензилоксикарбонільна, бензильна, метоксибензильна або 2,4-диметоксибензильна група.

Крім того, одержані сполуки загальної формули I можна розділити на їх енантіомери і/або діастереоізомери, як зазначено вище в дійсному винаході. Так, наприклад, цис/транс-суміші можна розділити на цис- і транс-ізомери, і сполуки, що містять щонайменше один оптично активний атом вуглецю, можна розділити на їх енантіомери.

Так, наприклад, цис/транс-суміші можна розділити за допомогою хроматографії на цис- і транс-ізомери, одержані сполуки загальної формули I, які виявляються рацематами, можна розділити згідно відомих методик (див. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol.6, Wiley Interscience, 1971) на їх оптичні антиподи і сполуки загальної формули I, що містять щонайменше 2 оптично активних атома вуглецю, можна розділити на їх діастереоізомери з використанням відмінностей їх фізико-хімічних характеристик згідно відомих методик, наприклад, за допомогою хроматографії і/або фракційної кристалізації, і, якщо ці сполуки виходять в рацемічній формі, то потім їх можна розділити на енантіомери, як вказано вище.

Енантіомери переважно розділяють на колонках з хіральними фазами або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника або за реакцією з оптично активною речовиною, яка утворює солі або похідні, такі як, наприклад, складні ефіри або аміді з рацемічною сполукою, переважно - її складні ефіри і активовані похідні або спирти, і розділення одержаної таким чином суміші діастереоізомерів солей або похідних, наприклад, на підставі відмінностей їх розчинностей, хоча вільні антиподи можна виділити з чистих діастереоізомерів солей або похідних шляхом обробки підходящими реагентами. Зазвичай оптично активними кислотами, що використовуються, є, наприклад, D-

і L-форми винної кислоти або дибензоїлвинної кислоти, ді-о-толуолвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдалевої кислоти, камфорсульфонові кислоти, глютамінової кислоти, аспарагінової кислоти або хінінової кислоти. Оптично активним спиртом може бути, наприклад, (+) або (-)-ментол і оптично активною ацильною групою в аміді може бути, наприклад, (+)- або (-)-ментилоксикарбонільна група.

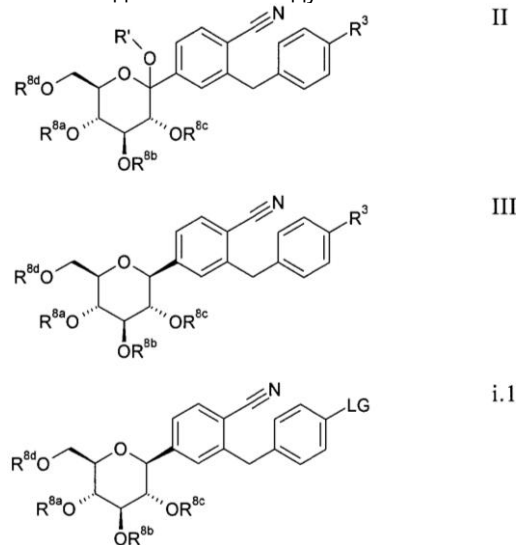
Крім того, сполуки формули I можна перетворити на їх солі, для використання у фармацевтиці, переважно - у фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами. Кислоти, які можна використовувати для цієї мети, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту, молочну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту і малеїнову кислоту.

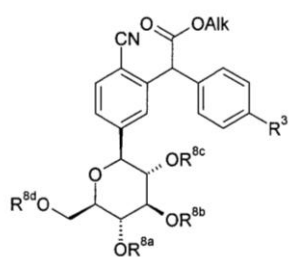
Крім того, одержані сполуки можна перетворити на суміші, наприклад, суміші складу 1:1 або 1:2 з амінокислотами, переважно - з альфа-амінокислотами, такими як пролін або фенілаланін, які можуть володіти особливо сприятливими характеристиками, такими як високий ступінь кристалічності.

Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, також переважно отримувати за методиками, описаними в наведених нижче прикладах, які для цієї мети можна комбінувати з методиками, відомими фахівцеві в даній галузі техніки з літератури, наприклад, з методиками, описаними в WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836 і WO 2004/063209.

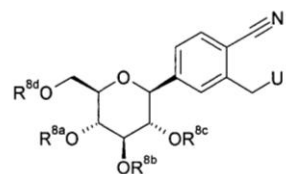
Дійсний винахід також відноситься до нових проміжних сполук, описаних на схемах реакцій вище в дійсному винаході і описаним в експериментальному розділі нижче в дійсному винаході.

Зокрема, наступні проміжні сполуки є додатковим об'єктом дійсного винаходу:

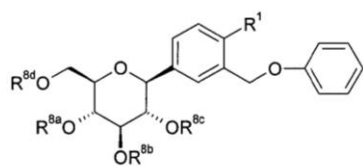




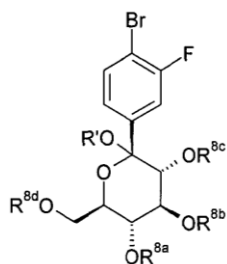
i.2



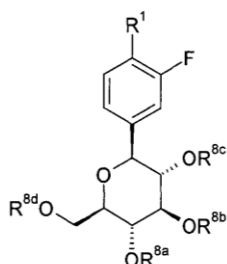
i.3



i.4



i.5



i.6

де  $R^{8a}$ - $R^{8d}$  визначені вище в дійсному винаході і переважно означають H або ацетил;

$R^1$  визначений вище в дійсному винаході і переважно означає H, метил або етил;

Alk означає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, переважно - метил або етил;

$R^1$  визначений вище в дійсному винаході і переважно означає Br або CN, найпереважніше - CN;

$R^3$  визначений вище в дійсному винаході, наприклад, циклопропіл або циклобутил, і переважно вибраний з групи, що включає хлор, бром, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, гідроксигрупу, ціаногрупу (S)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілоксигрупу,  $C_1$ - $C_3$ -алкілоксигрупу, гідроксигрупу;

LG означає групу, що відщеплюється, таку як Br, I, -O-( $SO_2$ )- $CF_3$ , переважно - -O-( $SO_2$ )- $CF_3$ ;

U означає Cl, Br, I, -O-CO- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, -O-C(=O)-O- $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -OPO(O- $C_1$ - $C_4$ -алкіл) $_2$ ; переважно - Br.

Як вже відмічено, сполуки загальної формули I, пропонувані в дійсному винаході, і їх фізіологічно прийнятні солі володіють цінними фармакологічними характеристиками, зокрема, інгібуючою дією на натрійзалежний співпереносник глюкози SGLT, переважно - SGLT2.

Біологічні характеристики цих нових сполук можна досліджувати так, як описано нижче:

Здатність пропонованих у винаході сполук інгібувати активність SGLT2 можна продемонструвати експериментально з використанням клітин лінії CHO-K1 (ATCC №CCL 61) або в іншому варіанті клітин лінії HEK293 (ATCC №CRL-1573), стабільно трансфікований експресуючим вектором pZeoSV (Invitrogen, реєстраційний номер L36849 в базі даних EMBL), який містить кДНК для кодуючої послідовності натрійзалежного співпереносника глюкози типу 2 людини (реєстраційний номер у банку генів NM\_003041) (CHO-hSGLT2 або HEK-hSGLT2). Клітини цих ліній забезпечують натрійзалежне перенесення всередину клітин міченого  $^{14}C$   $\alpha$ -метилглюкопіранозиду ( $^{14}C$ -АМГ, фірма Amersham).

Дослідження SGLT-2 проводять таким чином:

Клітини CHO-hSGLT2 культивують в середовищі Хема F12 (Bio Whittaker), доповненому 10% фетальної телячої сироватки і зеоцином в концентрації 250мкг/мл (Invitrogen), а клітини HEK293-hSGLT2 культивують в середовищі МДІ (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігли), доповненому 10% фетальної телячої сироватки і зеоцином в концентрації 250мкг/мл (Invitrogen). Клітини відділяють від колб для культивування шляхом двократного промивання забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФР) і подальшої обробки сумішшю трипсин/ЕДТК (етилендіамінотетраоцтова кислота). Після додавання культурального середовища клітини відділяють центрифугуванням, потім повторно суспендують в культуральному середовищі і підраховують в цитометрі з технологією CASY. Потім клітини висівають в білий, покритий полі-D-лізином 96-лунковий планшет по 40000 клітин на лунку і інкубують протягом ночі при 37°C і 5%  $CO_2$ . Потім клітини двічі промивають 300мкл буферу для аналізу (збалансований сольовий розчин Хенкса, 137мМ NaCl, 5,4мМ KCl, 2,8мМ  $CaCl_2$ , 1,2мМ  $MgSO_4$  і 10мМ HEPES (N-2-гідроксіетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота) (pH7,4), 50мкг/мл гентаміцину). Потім в кожен лунку додають по 250мкл буфера для аналізу і по 5мкл досліджуваної сполуки і планшети інкубують протягом подальших 15хв. в термостаті. Як негативний контроль використовують 5мкл 10% ДМСО. Реакцію ініціюють додаванням в кожен лунку по 5мкл  $^{14}C$ -АМГ (0,05мкКи). Після 2год. інкубації при 37°C і 5%  $CO_2$  клітини повторно промивають за допомогою 300мкл ЗФР (20°C), після чого ліолізують шляхом додавання 25мкл 0,1н. NaOH (протягом 5хв. при 37°C). Потім в кожен лунку додають по 200мкл сцинтилятора MicroScint20 (фірма Packard) і інкубують протягом ще 20хв. при 37°C. Після завер-

шення цієї інкубації в детекторі Topcount (Packard) за допомогою програми вимірювання сцинтиляції, обумовленою  $^{14}\text{C}$ , вимірюють радіоактивність поглиненого  $^{14}\text{C}$ -АМГ.

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

Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, можуть, наприклад, володіти значеннями  $\text{EC}_{50}$ , рівними менше 1000нМ, переважно - менше 200нМ, найпереважніше - менше 50нМ.

З врахуванням їх здатності інгібувати активність SGLT сполуки, пропоновані в дійсному винаході, і їх відповідні фармацевтично прийнятні солі придатні для лікування і/або попереджувального лікування всіх тих патологічних станів або захворювань, на які можна впливати шляхом інгібування активності SGLT, переважно - активності SGLT2. Тому сполуки, пропоновані в дійсному винаході, є особливо підходящими для попередження або лікування захворювань, переважно - метаболічних порушень, або патологічних станів, таких як цукровий діабет типу 1 і типу 2, ускладнення при діабеті (такі як, наприклад, ретинопатія, нефропатія або невропатія, діабетична стопа, виразки, макроангіопатії), метаболічний ацидоз або кетоз, реактивна гіпоглікемія, гіперінсулінемія, порушення обміну глюкози, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром, дисліпідемії різного генезу, атеросклероз і родинні захворювання, ожиріння, підвищений артеріальний тиск, хронічна серцева недостатність, набряк і гіперурикемія. Ці сполуки також придатні для попередження дегенерації бета-клітин, такої як, наприклад, апоптоз або некроз бета-клітин панкреатичних острівців. Ці сполуки також придатні для поліпшення клітин підшлункової залози, і для збільшення кількості і розміру бета-клітин панкреатичних острівців. Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, також можна використовувати як діуретики або гіпотензивні засоби і вони придатні для попередження і лікування гострої ниркової недостатності.

Шляхом введення сполуки, пропонованої в дійсному винаході, можна зменшити або подавити аномальне накопичення жиру в печінці. Тому іншим об'єктом дійсного винаходу є спосіб попередження, уповільнення, затримання або лікування захворювань або патологічних станів, обумовлених аномальним накопиченням жиру в печінці, у пацієнта, що потребує його, що характеризується тим, що вводять сполуку або фармацевтичну композицію, проповану в дійсному винаході. Захворювання або патологічні стани, обумовлені аномальним накопиченням жиру в печінці, переважно вибрані з групи, що включає загальну жирову інфільтрацію печінки, неалкогольну жирову інфільтрацію печінки (НАЖП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), викликану гіпераліmentaцією жирову інфільтрацію печінки, діабетичну жирову інфільтрацію печінки, викликану алкоголем жирову інфільтрацію печінки або токсичну жирову інфільтрацію печінки.

Зокрема, сполуки, пропоновані в дійсному винаході, включаючи їх фізіологічно прийнятні солі, застосовні для попередження або лікування діабету, переважно - цукрового діабету типу 1 і типу 2 і/або ускладнень при діабеті.

Крім того, сполуки, пропоновані в дійсному винаході, є особливо підходящими для попередження або лікування надлишкової маси, ожиріння (включаючи ожиріння класу I, класу II і/або класу III), вісцелярного ожиріння і/або абдомінального ожиріння.

Дози, необхідні для забезпечення відповідної активності з метою лікування або попередження, зазвичай залежать від сполуки, яку необхідно вводити, від пацієнта, характеру і важкості захворювання або патологічного стану і методики і частоти введення і визначаються лікарем, що лікує. Доцільна доза може складати від 1 до 100 мг, переважно - від 1 до 30мг при внутрішньовенному введенні і від 1 до 1000мг, переважно - від 1 до 100мг при пероральному введенні і в кожному випадку засіб вводять від 1 до 4 разів на добу. Для цієї сполуки, пропоновані в дійсному винаході, необхідно зв'язково можна приготувати спільно з іншими активними речовинами, спільно з одним або більшою кількістю звичайних інертних наповнювачів і/або розчинників, наприклад, з кукурудзяним крохмалем, лактозою, глюкозою, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, сумішшю вода/етанол, вода/гліцерин, вода/сорбіт, вода/поліетиленгліколь, пропіленгліколь, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиророзчинними речовинами, такими як затверджений жир, або їх прийнятними сумішами, з одержанням звичайних галенових препаратів, таких як таблетки без покриття або з покриттям, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, також можна використовувати спільно з іншими активними речовинами, переважно - для лікування і/або попередження вказаних вище захворювань і патологічних станів. Інші активні речовини, які придатні для таких комбінацій, включають, наприклад, такі, які підсилюють терапевтичну дію антагоніста SGLT, пропонованого в дійсному винаході, при його введенні в разі одного з вказаних вище показань і/або які дозволяють понизити дозування антагоніста SGLT пропонованого в дійсному винаході. Терапевтичні засоби, які придатні для таких комбінацій, включають, наприклад, антидіабетичні засоби, такі як метформін, сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, толбутамід, гліметірид), натеглілід, репаглілід, тіазолідиндіони (наприклад, росиглітазон, піоглітазон), агоністи і антагоністи рецептора PPAR-гамма (наприклад, GI 262570), модулятори рецептора PPAR-гамма/альфа (наприклад, KRP 297), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза, воглібоза), інгібітори DPP-IV (наприклад, LAF237, МК-431), альфа2-антагоністи, інсулін і аналоги інсуліну, GLP-1 і аналоги GLP-1 (наприклад, ексендин-4) або амілін. Перелік також включає інгібітори протейнтірозинфосфатази 1, речовини, що впливають на регуляцію продукту-

вання глюкози в печінці, такі як, наприклад, інгібітори глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-бісфосфатази, глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонового рецептора і інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикинази, глікогенсинтазикинази або піруватдегідрогенази, засоби, що знижують вміст ліпідів в крові, такі як, наприклад, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатин, аторвастатин), фібрати (наприклад, безафібрат, фенофібрат), нікотинову кислоту і її похідні, агоністи PPAR-альфа, агоністи PPAR-дельта, інгібітори ACAT (наприклад, авасиміб) або інгібітори всмоктування холестерину, такі як, наприклад, езетиміб, речовини, що зв'язують жовчні кислоти, такі як, наприклад, холестирамін, інгібітори клубового транспорту жовчних кислот, сполуки, що підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності в крові, такі як інгібітори CETP або регулятори ABC1, або активні речовини для лікування ожиріння, такі як сибутрамін, тетрагідроліпстатин, дексфенфлурамін, аксокін, антагоністи канабіноїдного рецептора 1, антагоністи рецептора MCH-1, агоністи рецептора MC4, антагоністи NPY5 або NPY2 або  $\beta 3$ -агоністи, такі як SB-418790 або AD-9677, а також агоністи рецептора 5HT2c.

Крім того, є підходящими комбінації з лікарськими засобами, що впливають на підвищений артеріальний тиск, хронічну серцеву недостатність або атеросклероз, такими як, наприклад, антагоністи ангіотензину II (A-II) або інгібітори ACE, інгібітори ECE, діуретики  $\beta$ -блокатори, Ca-антагоністи, гіпотензивні засоби, що володіють центральною дією, антагоністи альфа-2-адренорецептора, інгібітори нейтральної ендопептидази, інгібітори агрегації тромбоцитів та інші або їх комбінації. Прикладами антагоністів рецептора ангіотензину II є кандесартан, цилексетил, калій-лосартан, епросартанмесилат, валсартан, телмісартан, ірбесартан, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, олмесартан, медоксоміл, тазосартан, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 тощо. Антагоністи рецептора ангіотензину II переважно використовуються для лікування або попередження підвищеного артеріального тиску і ускладнень при діабеті, часто у поєднанні з діуретиком, таким як гідрохлоротіазид.

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

Для лікування або профілактики ускладнень при діабеті можна використовувати комбінації з антагоністами ГАМК-рецептора, блокаторами Na-каналів, топіраматом, інгібіторами протеїнкінази C, інгібіторами кінцевих продуктів глікозирування або інгібіторами альдозоредуктази.

Дозування компонентів комбінацій, вказаних вище, переважно складає від 1/5 від мінімальної дози, що зазвичай рекомендується, до 1/1 від дози, що зазвичай рекомендується.

Тому, іншим об'єктом дійсного винаходу є використання сполуки, пропонованої в дійсному винаході, або фізіологічно прийнятної солі такої сполуки в комбінації щонайменше з однією з активних речовин, описаних вище як компоненти комбінації,

для приготування фармацевтичної композиції, яка застосовна для лікування або попередження захворювань або патологічних станів, на які можна впливати шляхом інгібування натрієзалежного співпереносника глюкози SGLT. Ними переважно є метаболічні захворювання, переважно - одне з перерахованих вище захворювань або патологічних станів, найпереважніше - діабет або ускладнення при діабеті.

Застосування сполуки, пропонованої в дійсному винаході, або її фізіологічно прийнятної солі, в комбінації з іншою активною речовиною можна проводити одночасно або по черзі через певні проміжки часу, але переважно - через невеликі проміжки часу. Якщо їх вводять одночасно, то ці дві активні речовини вводять пацієнтові спільно; якщо їх вводять по черзі через певні проміжки часу, то ці дві активні речовини вводять пацієнтові через проміжки часу, менші або рівні 12 год., але переважно - менші або рівні 6 год.

Тому іншим об'єктом дійсного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає сполуку, проповану в дійсному винаході, або фізіологічно прийнятну сіль такої сполуки і щонайменше одну з активних речовин, описаних вище як компоненти комбінації, необов'язково спільно з одним або більшою кількістю інертних носіїв і/або розчинників.

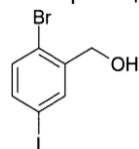
Так, наприклад, фармацевтична композиція, пропонована в дійсному винаході, включає комбінацію сполуки, пропонованої в дійсному винаході, або фізіологічно прийнятної солі такої сполуки і щонайменше одного антагоніста рецептора ангіотензину II необов'язково спільно з одним або більшою кількістю інертних носіїв і/або розчинників.

Сполука, пропонована в дійсному винаході, або її фізіологічно прийнятна сіль, і комбінована з нею додаткова активна речовина можуть обое міститися в одному препараті, наприклад, таблетці або капсулі, або окремо входять в два однакових або різних препарати, наприклад, у вигляді так званого набору компонентів.

У тексті вище і нижче атоми Н гідроксигруп вказані в структурних формулах не у всіх випадках. Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації дійсного винаходу без накладення обмежень. Терміни "кімнатна температура" і "температура навколишнього середовища" використовуються, як взаємозамінні, і означають температуру, рівну приблизно 20°C.

Одержання вихідних сполук:

Приклад I



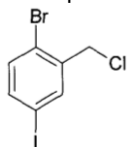
4-Бромо-3-гідроксиметил-1-йодобензол

Оксалілхлорид (13,0мл) додають до охолодженого льодом розчину 2-бромо-5-йодобензойної кислоти в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл). Додають ДМФ (диметилформамід) (0,2мл) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 6 год. Потім розчин концентрують при зниженому тиску і залишок розчиняють в ТГФ (тетрагідрофуран) (100мл). Одержаний розчин охолоджують в бані з льодом і пор-

ціями додають  $\text{LiBH}_4$  (3,4г). Баню, що охолоджує, видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш розбавляють з допомогою ТГФ і обробляють 0,1М хлористоводневою кислотою. Потім органічний шар відділяють і водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску і отримують неочищений продукт.

Вихід: 47,0г (99% від теоретичного виходу)

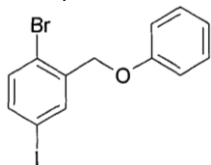
Приклад II



4-Бromo-3-хлорометил-1-йодобензол

Тіонілхлорид (13мл) додають до суспензії 4-бromo-3-гідроксиметил-1-йодобензолу (47,0г) в дихлорометані (100мл), що містить ДМФ (0,1мл). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3год. Потім розчинник і надлишок реагенту видаляють при зниженому тиску. Залишок розтирають з метанолом і сушать. Вихід: 41,0г (82% від теоретичного виходу)

Приклад III

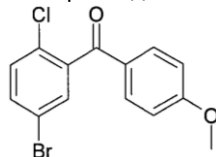


4-Бromo-1-йодо-3-феноксиметилбензол

Фенол (13г), розчинений в 4М розчині КОН (60мл), додають до 4-бromo-3-хлорометил-1-йодобензолу (41,0г), розчиненого в ацетоні (50мл). Додають  $\text{NaI}$  (0,5г) і одержану суміш перемішують при 50°C протягом ночі. Потім додають воду і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (циклогексан/етилацетат 19:1).

Вихід: 38,0г (79% від теоретичного виходу)

Приклад IV



(5-Бromo-2-хлорофенілУ(4-метоксифеніл)-метанон

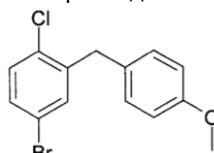
38,3мл Оксалілхлориду і 0,8мл диметилформаміду додають до суміші 100г 5-бromo-2-хлоробензойної кислоти в 500мл дихлорометану. Реакційну суміш перемішують протягом 14год., потім фільтрують і відділяють від всіх летких компонентів в роторному випаровувачі. Залишок розчиняють в 150мл дихлорометану, одержаний розчин охолоджують до -5°C, і додають 46,5г анізolu. Потім порціями додають 51,5г трихлориду алюмінію, так щоб температура не перевищувала 5°C. Розчин перемішують протягом 1год. при температурі від 1 до 5°C і потім виливають на подрібнений

лід. Органічну фазу відділяють, і водну фазу екстрагують дихлорометаном. Об'єднані органічні фази промивають 1М хлористоводневою кислотою, двічі 1М розчином гідроксиду натрію і розсолom. Потім органічну фазу сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють і залишок перекристалізують з етанолу.

Вихід: 86,3г (64% від теоретичного виходу)

Мас-спектр ( $\text{IEP}^+$  (іонізація електророзпилення)):  $m/z=325/327/329$  ( $\text{Br}+\text{Cl}$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад V



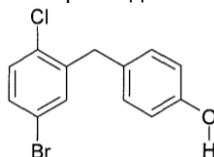
1-Бromo-4-хлоро-3-(4-метоксифеніл)-бензол

Розчин 86,2г (5-бromo-2-хлорофеніл)-(4-метоксифеніл)-метанону і 101,5мл триетилсилану в 75мл дихлорометану і 150мл ацетонітрилу охолоджують до 10°C. Потім при перемішуванні додають 50,8мл ефірату трифториду бору, так щоб температура не перевищувала 20°C. Розчин перемішують протягом 14год. при температурі навколишнього середовища, потім додають ще 9мл триетилсилану і 4,4мл ефірату трифториду бору. Розчин перемішують протягом ще 3год. при 45-50°C і потім охолоджують до температури навколишнього середовища. Додають розчин 28г гідроксиду калію в 70мл води і одержану суміш перемішують протягом 2год. Органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують ще три рази діізопропіловим ефіром. Об'єднані органічні фази двічі промивають 2М розчином гідроксиду калію і один раз розсолom і потім сушать над сульфатом натрію. Після випаровування розчинника залишок промивають етанолom і сушать при 60°C.

Вихід: 50,0г (61% від теоретичного виходу)

Мас-спектр ( $\text{IEP}^+$ ):  $m/z=310/312/314$  ( $\text{Br}+\text{Cl}$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад VI



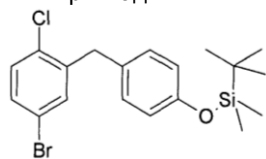
4-(5-Бromo-2-хлоробензил)-фенол

Розчин 14,8г 1-бromo-4-хлоро-3-(4-метоксифеніл)-бензолу в 150мл дихлорометану охолоджують в бані з льодом. Додають 50мл 1М розчину триброміду бору в дихлорометані і одержаний розчин перемішують протягом 2год. при температурі навколишнього середовища. Потім розчин повторно охолоджують в бані з льодом і по краплях додають насичений водний розчин карбонату калію. При температурі навколишнього середовища значення рН суміші доводять до 1 водним розчином 1М хлористоводневої кислоти, органічну фазу відділяють і водну фазу три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник повністю видаляють.

Вихід: 13,9г (98% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=295/297/299 (Br+Cl) [M-H]<sup>-</sup>

Приклад VII



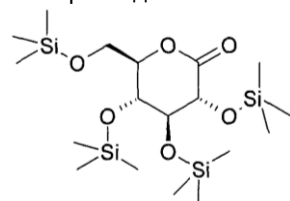
[4-(5-Бромо-2-хлоробензил)-феноксигетилтриметилсилан]

Розчин 13,9г 4-(5-бромо-2-хлоробензил)-фенолу в 140мл дихлорометану охолоджують в бані з льодом. Потім додають 7,54г трет-бутилдиметилсилілхлориду в 20мл дихлорометану, а після цього 9,8мл триетиламіну і 0,5г 4-диметиламінопіридину. Одержаний розчин перемішують протягом 16год. при температурі навколишнього середовища і потім розбавляють за допомогою 100мл дихлорометану. Органічну фазу двічі промивають 1М водним розчином хлористоводневої кислоти і один раз водним розчином гідрокарбонату натрію і потім сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок фільтрують через силікагель (циклогексан/етилацетат 100:1).

Вихід: 16,8г (87% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (IE (іонізація електронним ударом)): m/z=410/412/414 (Br+Cl) [M]<sup>+</sup>

Приклад VIII



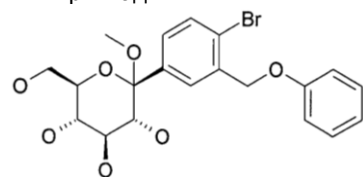
2,3,4,6-Тетракіс-о-(триметилсиліл)-D-глюкопіраноз

Розчин 20г D-глюконо-1,5-лактону і 98,5мл N-метилморфоліну в 200мл тетрагідрофурану охолоджують до -5°C. Потім по краплях додають 85мл триметилсилілхлориду, так щоб температура не перевищувала 5°C. Потім розчин перемішують протягом 1год. при температурі навколишнього середовища, 5год. при 35°C і повторно протягом 14год. при температурі навколишнього середовища. Після додавання 300мл толуолу розчин охолоджують в бані з льодом і додають 500мл води, так щоб температура не перевищувала 10°C. Органічну фазу відділяють і промивають водним розчином дигідрофосфату натрію, водою і розсолем. Розчинник видаляють і залишок піддають азеотропній сушці толуолом.

Вихід: 52,5г (чистота приблизно 90%)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=467 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад IX



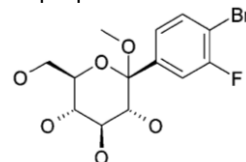
1-Бромо-4-(1-метокси-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(феноксиметил)-бензол

2М Розчин iPrMgCl в ТГФ (11мл) додають до сухого LiCl (0,47г), суспендованому в ТГФ (11мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі до повного розчинення LiCl. Цей розчин в атмосфері аргону по краплях додають до розчину 4-бромо-1-йодо-3-феноксиметилбензолу (8,0г) в тетрагідрофурані (40мл), охолоджену до -60°C. Розчин нагрівають до -40°C і потім додають 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранон (10,7г, чистота 90%) в тетрагідрофурані (5мл). Одержаний розчин нагрівають до -5°C у бані, що охолоджує, і перемішують протягом ще 30хв. при цій температурі. Додають водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (80мл) і обробляють метансульфоновою кислотою (0,6мл). Після перемішування розчину при 35-40°C протягом ночі розчин нейтралізують твердими NaHCO<sub>3</sub> і метанол видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник випаровують і отримують неочищений продукт, який вводять в реакцію відновлення без додаткового очищення.

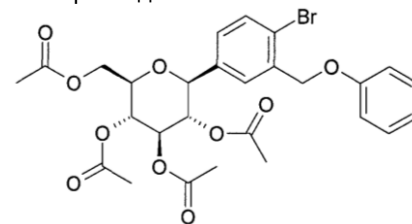
Вихід: 7,8г (93% від теоретичного виходу)

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі IX:

(1) 1-Бромо-4-(1-метокси-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-фторобензол



Приклад X



1-Бромо-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(феноксиметил)-бензол

Ефірат трифториду бору (4,9мл) додають до розчину 1-бромо-4-(1-метокси-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(феноксиметил)-бензолу (8,7г) і триетилсилану (9,1мл) в дихлорометані (35мл) і ацетонітрилі (50мл) охолоджують до -20°C з такою швидкістю, щоб температура підтримувалася нижче -10°C. Одержаний розчин нагрівають при 0°C протягом 1,5год. і потім обробляють водним розчином гідрокарбонату натрію. Одержану суміш перемішують протягом 0,5год., органічний розчинник видаляють і залишок екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок розбавляють дихлорометаном (50мл) і піридином (9,4мл), до розчину послідовно додають оцтовий ангідрид (9,3мл) і 4-диметиламінопіридин (0,5г). Розчин перемішу-



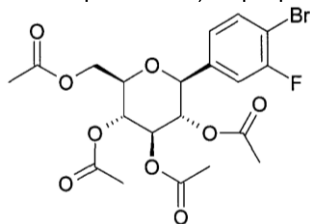
ють протягом 1,5 год. при температурі навколишнього середовища і потім розбавляють дихлорометаном. Цей розчин двічі промивають 1М хлористоводневою кислотою і сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок перекристалізують з етанолу і отримують продукт у вигляді безбарвної твердої речовини.

Вихід: 6,78г (60% від теоретичного виходу)

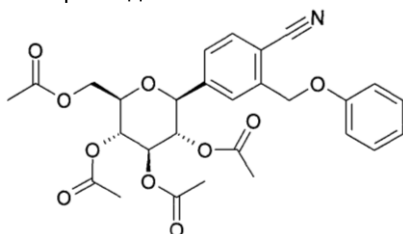
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=610/612 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі X:

(1) 1-Бromo-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-фторобензол



Приклад XI



2-(Феноксиметил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил

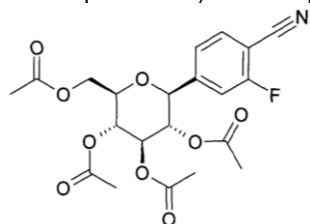
Колбу, в яку поміщені 1-бromo-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(феноксиметил)-бензол (5,4г), ціанід цинку (1,0г), цинк (30мг), Pd<sub>2</sub>(дибензиліденацетон)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (141мг) і тритет-бутилфосфонітетрафтороборат (111мг), продувають аргонном. Потім додають NMP (N-метилпіролідон) (12мл) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Після розбавлення етилацетатом суміш фільтрують і фільтрат промивають водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушать (сульфат натрію) і розчинник видаляють. Залишок перекристалізують з етанолу.

Вихід: 4,10г (84% від теоретичного виходу)

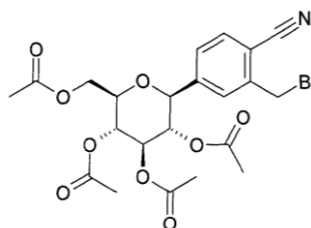
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=557 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі XI:

(1) 2-Фторо-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Приклад XII



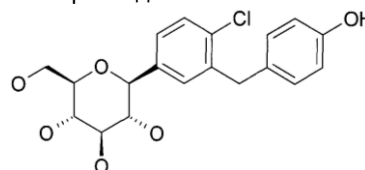
2-Бромометил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил

33% Розчин бромистоводневої кислоти в оцтовій кислоті (15мл) додають до розчину 2-феноксиметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрилу (0,71г) і оцтового ангідриду (0,12мл) в оцтовій кислоті (10мл). Одержаний розчин перемішують при 55°C протягом 6 год. і потім охолоджують в бані з льодом. Реакційну суміш нейтралізують охолодженим водним розчином карбонату калію і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють сумішшю етилацетат/циклогексан (1:5) і осад відділяють фільтруванням і сушать при 50°C і отримують чистий продукт.

Вихід: 0,52г (75% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=543/545 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад XIII



1-Хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-гідроксibenзил)-бензол

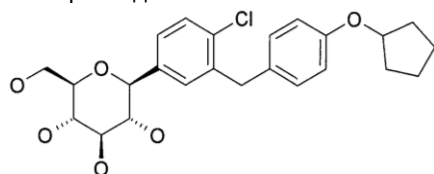
Розчин 4,0г [4-(5-бromo-2-хлоробензил)-фенокси]-трет-бутилдиметилсилану в 42мл сухого діетилового ефіру охолоджують до -80°C у атмосфері аргону. До охолодженого розчину повільно додають 11,6мл охолодженого (приблизно -50°C) 1,7М розчину трет-бутиллітію в пентані і потім розчин перемішують протягом 30хв. при -80°C. Потім цей розчин шприцом, голка якого охолоджена твердим діоксидом вуглецю, по краплях додають до розчину 4,78г 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону в 38мл діетилового ефіру, охолодженого до -80°C. Одержаний розчин перемішують протягом 3 год. при -78°C. Потім додають розчин 1,1мл метансульфонової кислоти в 35мл метанолу і одержаний розчин перемішують протягом ще 16 год. при температурі навколишнього середовища. Потім розчин нейтралізують твердим гідрокарбонатом натрію, додають етилацетат і одержаний розчин концентрують при зниженому тиску. До розчину, що залишився, додають водний розчин гідрокарбонату натрію і чотири рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник випаровують. Залишок розчиняють в 30мл ацетонітрилу і 30мл дихлорометану і одержаний розчин охолоджують до -10°C. Після додавання 4,4мл триетилсилану по краплях додають 2,6мл ефірату трифториду бору, так щоб температура не

перевищувала  $-5^{\circ}\text{C}$ . Після завершення додавання розчин перемішують протягом ще 5 год. при температурі від  $-5$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  і потім реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відділяють і водну фазу чотири рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорометан/метанол). Одержаний продукт є сумішшю  $\beta/\alpha$  складу приблизно 6:1, яку можна розділити шляхом повного ацетилювання гідроксигруп оцтовим ангідридом, піридином і 4-диметиламінопіридином в дихлорометані і перекристалізації одержаного ацетильованого продукту з етанолу. Одержаний таким чином чистий ацетильований  $\beta$ -продукт перетворюють на шукану сполуку шляхом видалення ацетильних груп в метанолі 4М розчином гідроксиду калію.

Вихід: 1,6г (46% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=398/400$  (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад XIV



1-Хлоро-2-(4-циклопентилоксибензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

0,16мл Йодоциклопентану додають до суміші 0,25г 1-хлоро-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-гідроксибензил)-бензолу і 0,4г карбонату цезію в 2,5мл диметилформаміду. Суміш перемішують протягом 4год. при  $45^{\circ}\text{C}$ , потім додають ще 0,1г карбонату цезію і 0,05мл йодоциклопентану. Після додаткових 14год. перемішування при  $45^{\circ}\text{C}$  додають водний розчин хлориду натрію і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють і залишок очищають за допомогою силікагелю (дихлорометан/метанол 1:0→5:1).

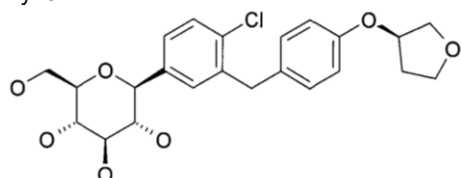
Вихід: 0,23г (78% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=466/468$  (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Наступні сполуки отримують аналогічно одержанню в прикладі XIV:

(1) 1-Хлоро-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензол

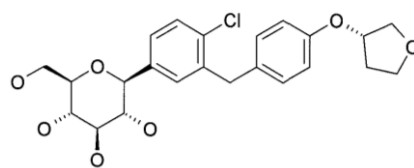
Реакцію проводять з тетрагідрофуран-3-іл-(S)-толуол-4-сульфонатом як компонент реакції сполучення.



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=451/453$  (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

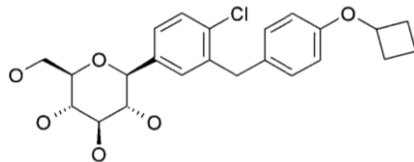
(2) 1-Хлоро-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензол

Реакцію проводять з тетрагідрофуран-3-іл-(R)-толуол-4-сульфонатом як компонент реакції сполучення.



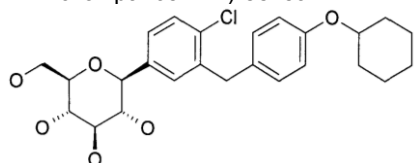
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=451/453$  (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-Хлоро-2-(4-циклобутилоксибензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



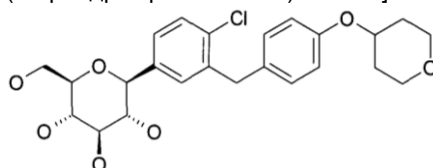
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=452/454$  (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(4) 1-Хлоро-2-(4-циклогексилоксибензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=480/482$  (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

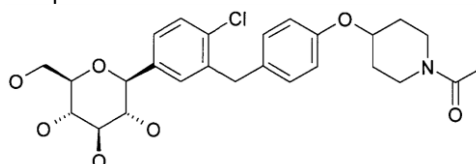
(5) 1-Хлоро-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-ілокси)-бензил]-бензол



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=487/489$  (Cl) [M+Na]<sup>+</sup>

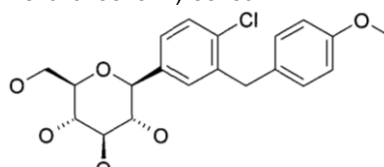
(6) 2-[4-(1-Ацетилпіперидин-4-ілокси)-бензил]-1-хлоро-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

Реакцію проводять з 1-ацетил-4-метилсульфонілоксипіперидином як електрофільний реагент.



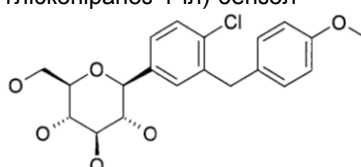
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=506/508$  (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

(7) 1-Хлоро-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метоксибензил)-бензол



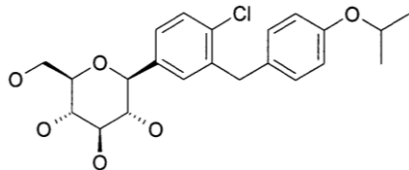
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=412/414$  (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(8) 1-Хлоро-2-(4-етоксибензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

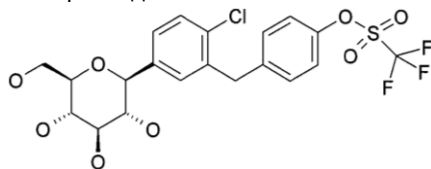


Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>):  $m/z=426/428$  (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(9) 1-Хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-ізопропоксибензил)-бензол



Приклад XV



1-Хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфоніл-окси)-бензил]-бензол

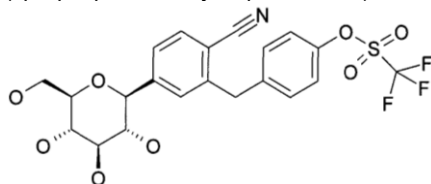
10мг 4-Диметиламінопіридину додають до розчину 0,38г 1-хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-гідроксибензил)-бензолу, 0,21мл триетиламіну і 0,39г N,N-біс-(трифторометансульфоніл)-аніліну в 10мл сухого дихлорометану. Розчин перемішують протягом 4год. при температурі навколишнього середовища і потім об'єднують з розсолем. Одержану суміш екстрагують етилацетатом, органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→4:1).

Вихід: 0,33г (64% від теоретичного значення)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=530/532 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

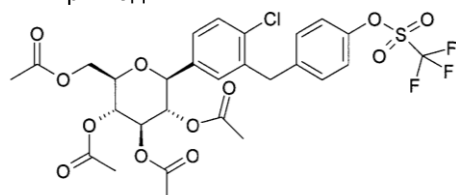
Наступні сполуки отримують аналогічно одержанню в прикладі XV:

(1) 1-Ціано-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфоніл-окси)-бензил]-бензол



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=504 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад XVI



1-Хлоро-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфонілокси)-бензил]-бензол

До розчину 5,6г 1-хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфонілокси)-бензил]-бензолу в 75мл дихлорометану послідовно додають 7мл піридину, 7,8мл оцтового ангідриду і 0,12г 4-диметиламінопіридину. Розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Після додавання 50мл води одержану суміш перемішують протягом ще 5хв. Органічну фазу відділяють і промивають 1М водним розчином хлористоводневої кислоти і водним розчином гідрокарбонату натрію. Після сушки над сульфатом

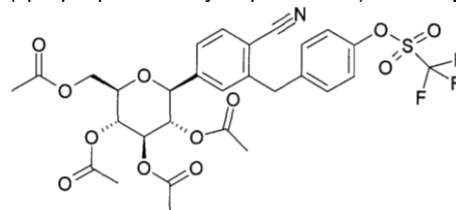
магнію і випаровування органічного розчинника отримують продукт у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 7,0г (94% від теоретичного значення)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=698/700 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

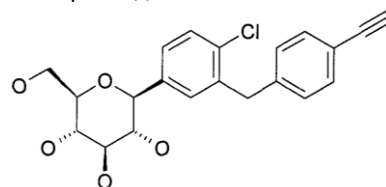
Наступні сполуки отримують аналогічно одержанню в прикладі XVI:

(1) 1-Ціано-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфонілокси)-бензил]-бензол



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=689 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад XVII



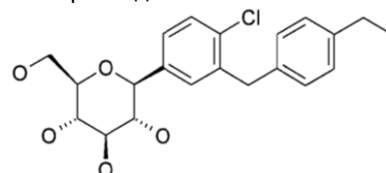
1-Хлоро-2-(4-етинілбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

25мг Йодиду міді, 44мг біс-(трифенілфосфін)-паладійдихлориду, 0,30мл триетиламіну і на закінчення 0,14мл триметилсилілацетилу в атмосфері аргону додають до розчину 0,32г 1-хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфонілокси)-бензил]-бензолу в 3мл диметилформаміду. Колбу щільно закривають і суміш перемішують протягом 8год. при 90°C. Потім додають ще 25мг біс-(трифенілфосфін)-паладійдихлориду і 0,1мл триметилсилілацетилу і розчин перемішують протягом ще 10год. при 90°C. Потім додають водний розчин гідрокарбонату натрію, одержану суміш три рази екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію. Після випаровування розчинника залишок розчиняють в 5мл метанолу і об'єднують з 0,12г карбонату калію. Суміш перемішують протягом 1год. при температурі навколишнього середовища і потім нейтралізують 1М хлористоводневою кислотою. Потім метанол випаровують, залишок об'єднують з розсолем і екстрагують етилацетатом. Зібрані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→5:1).

Вихід: 0,095г (40% від теоретичного значення)

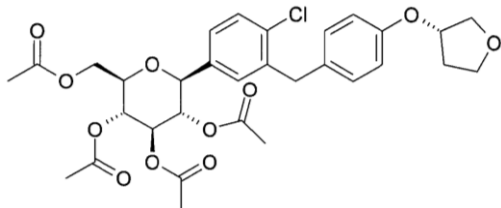
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=406/408 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад XVIII



1-Хлоро-2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол 2,87г 1-хлоро-2-(4-етинілбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензолу розчиняють в 10мл етилацетату і 5мл етанолу. Додають 0,3г 10% паладію на вугіллі і одержану суміш перемішують в атмосфері водню (1атм.) протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через целіт і фільтрат концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→5:1).

Вихід: 1,0г (34% від теоретичного виходу)  
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=410/412 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
Приклад XIX



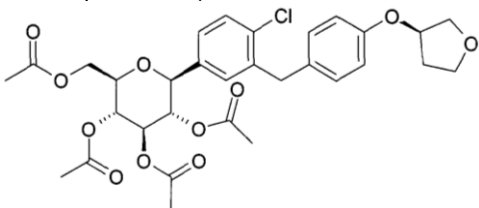
1-Хлоро-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

До розчину 2,02г 1-хлоро-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу в 20мл дихлорометану послідовно додають 2,5мл піридину, 2,8мл оцтового ангідриду і 50мг 4-диметиламінопіридину. Розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4год. Розчин розбавляють за допомогою 50мл дихлорометану, двічі промивають за допомогою 50мл 1М хлористоводневої кислоти і один раз розчином гідрокарбонату натрію. Після сушки над сульфатом натрію розчинник випаровують і отримують продукт.

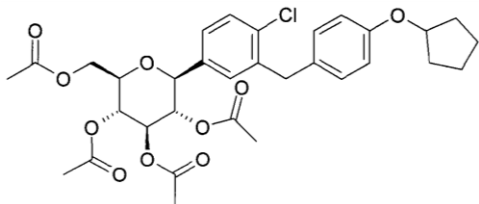
Вихід: 2,53г (91% від теоретичного виходу)  
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=642/644 (СІ) [M+Na]<sup>+</sup>

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі XIX:

(1) 1-Хлоро-2-[4-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

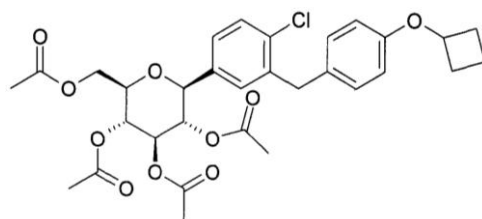


(2) 1-Хлоро-2-(4-циклопентилоксибензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

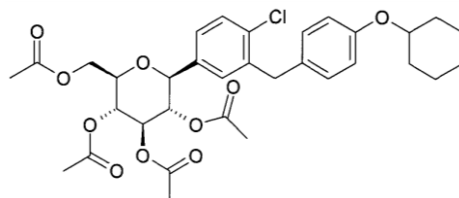


Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=634/636 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

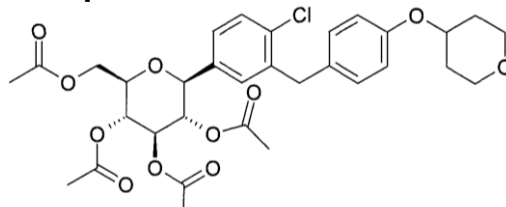
(3) 1-Хлоро-2-(4-циклобутилоксибензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



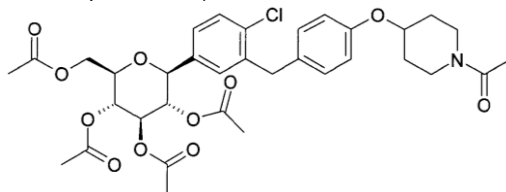
(4) 1-Хлоро-2-(4-циклогексилоксибензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



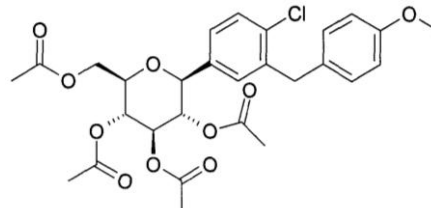
(5) 1-Хлоро-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(тетрагідропіран-4-ілокси)-бензил]-бензол



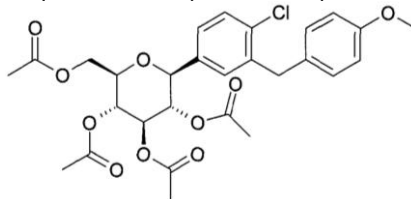
(6) 2-[4-(1-Ацетилпіперидин-4-ілокси)-бензил]-1-хлоро-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



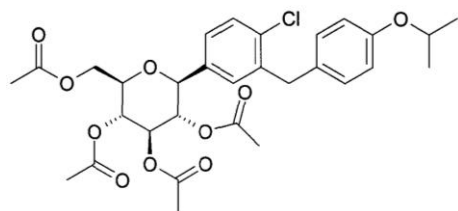
(7) 1-Хлоро-2-(4-метоксибензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



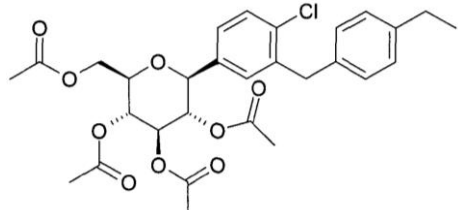
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=585/587 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
(8) 1-Хлоро-2-(4-етоксибензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



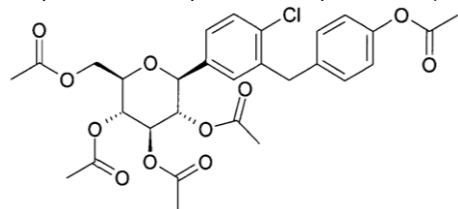
(9) 1-Хлоро-2-(4-ізопропоксибензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



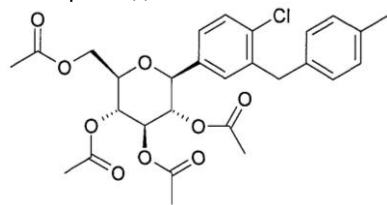
(10) 1-Хлоро-2-(4-етилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



(11) 2-(4-Ацетоксибензил)-1-хлоро-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол



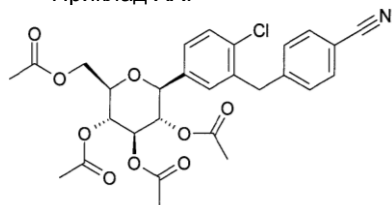
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=608/610 (СІ) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
Приклад XX



1-Хлоро-2-(4-метилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

Діїзобутиلالюмінійгидрид (54мкл, 1моль/л в толуолі) в атмосфері Аг додають до суміші 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-дихлоропаладію(II) (22мг) з ТГФ (3мл) і охолоджують в бані з льодом. Суміш перемішують в бані з льодом протягом 0,5год. і потім послідовно додають 1-хлоро-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфоніокси)-бензил]-бензол (0,60г) і Me<sub>2</sub>Zn (0,88мл, 1моль/л в толуолі). Баню з льодом видаляють і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2,5год. Після охолодження до кімнатної температури додають 1М хлористоводневу кислоту і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Зібрані екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (циклогексан/етилацетат 1:0→2:1).

Вихід: 0,25г (52% від теоретичного значення)  
Приклад XXI



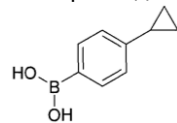
1-Хлоро-2-(4-щанобензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензол

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,13г) в атмосфері Аг додають в колбу, що містить 1-хлоро-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфоніокси)-бензил]-бензол (0,80г) і ціанід цинку (0,14г). Суміш перемішують при 100°C протягом 3год. Після охолодження до кімнатної температури додають етилацетат і одержану суміш фільтрують, промивають водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушать (сульфат натрію) і розчинник видаляють. Залишок перекристалізують з етанолу.

Вихід: 0,45г (69% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=580/582 (СІ) [M+Na]<sup>+</sup>

Приклад XXII



4-Циклопропілфенілборонова кислота

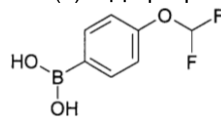
2,5М н-Бутиллітій в гексані (14,5мл) по краплях додають до 1-бромо-4-циклопропілбензолу (5,92г) в ТГФ (14мл) і толуолу (50мл), охолодженим до -70°C. Одержаний розчин перемішують при -70°C протягом 30хв. потім додають триізопропілборат (8,5мл). Розчин нагрівають до -20°C і потім обробляють 4М водним розчином хлористоводневої кислоти (15,5мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і потім органічну фазу відділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фази сушать (сульфат натрію). Розчинник випаровують і залишок промивають сумішшю ефіру з циклогексаном і отримують продукт у вигляді безбарвної твердої речовини.

Вихід: 2,92г (60% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=207 (СІ) [M+HCOO]<sup>+</sup>

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі XXII:

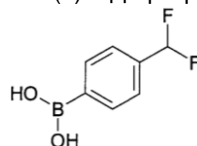
(1) 4-Дифторометоксифенілборонова кислота



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=233 (СІ) [M+HCOO]<sup>+</sup>

На відміну від описаної вище методики сполуку отримують з 4-дифторометокси-1-йodobензолу з використанням iPrMgCl для утворення арилпохідної металу і взаємодії цього проміжного продукту з триметилборатом.

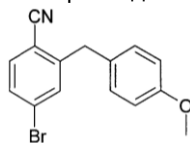
(2) 4-Дифторометилфенілборонова кислота



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=172 (СІ) [M+H]<sup>+</sup>

На відміну від описаної вище методики сполуку отримують з 4-дифторометил-1-йodobензолу (одержаного з 4-йodobензальдегиду з використанням діетиламініотрифториду сірки (ДАТС) в дихлорометані) з використанням iPrMgCl для утворення арилпохідної металу і взаємодії цього проміжного продукту з триметилборатом.

## Приклад XXIII



## 1-Бромо-4-ціано-3-(4-метоксибензил)-бензол

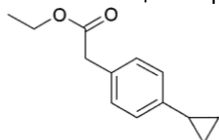
Суміш 25г етил-(4-метоксифеніл)-ацетату, 27,4г 1-бромо-4-ціано-3-фторобензолу і 20мл N-метилпіролідін-2-ону повільно додають до 31,4г трет-бутоксиду калію в 130мл N-метилпіролідін-2-ону, підтримуючи температуру нижче 10°C. Після перемішування протягом 1год. при кімнатній температурі додають 100мл метанолу і 137мл 1М водного розчину гідроксиду натрію і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Метанольну фракцію випаровують, залишок підлужнюють 1М водним розчином гідроксиду натрію і екстрагують трет-бутилметилловим ефіром. Водну фазу підкисляють 4М хлористоводневою кислотою і кілька разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти випаровують і залишок разом з 120мл N,N-диметилформаміду і 24,9г карбонату калію нагрівають при 100°C протягом 1год. Реакційну суміш розбавляють водним розчином бікарбонату натрію і кілька разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти випаровують і залишок кристалізують з метанолу.

Вихід: 13г (33% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=319/321 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## Приклад XXIV

Етил-4-циклопропілфенілацетат

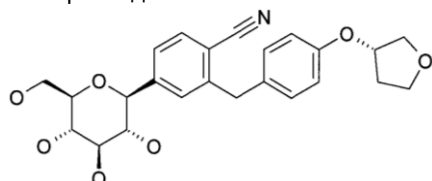


Отримують з етил-4-бромофенілацетату за допомогою каталізованої перехідним металом реакції сполучення з циклопропілбороновою кислотою з використанням трициклогексилфосфоній-тетрафтороборату, ацетату паладію, фосфату калію в толуолі і води за методикою, описану в публікації Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987-6990.

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=205 [M+H]<sup>+</sup>

Одержання кінцевих сполук:

## Приклад 1



4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((S)-тетрагідрофураніл-3-окси)-бензил]-бензонітрил

Суміш 1,00г 1-хлоро-2-[4-((S)-тетрагідрофураніл-3-окси)-бензил]-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензолу, 0,16 ціаніду натрію і 0,35г броміду нікелю з 2,5мл K-метил-2-піролідинону протягом 15хв. нагрівають в мікрохвильовій печі при 220°C. Після охолодження до кімнатної температури додають воду і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Після сушки над сульфатом натрію і випаровування роз-

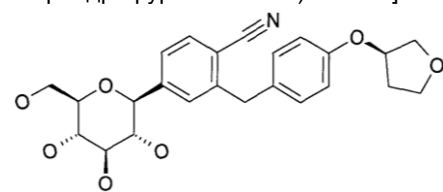
чинника залишок розчиняють в 5мл метанолу. Додають 4мл 4М водного розчину гідроксиду калію і розчин перемішують при температурі навищої середовища протягом 3год. Розчин нейтралізують 1М хлористоводневою кислотою і метанол випаровують. Залишок екстрагують етилацетатом, об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорометан/метанол 4:1).

Вихід: 0,35г (49% від теоретичного значення)

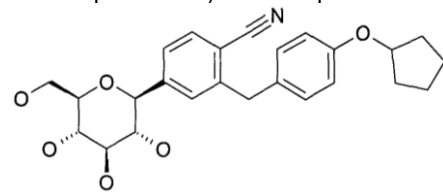
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=442 [M+H]<sup>+</sup>

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі 1:

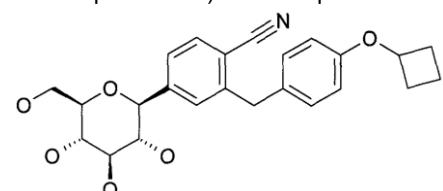
(2) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензонітрил



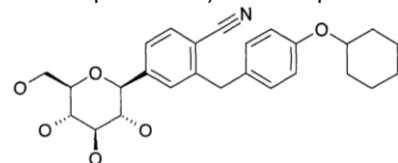
(3) 2-(4-Циклопентилоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



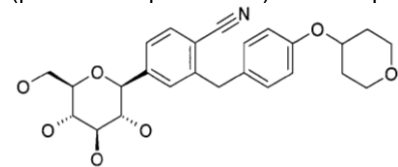
(4) 2-(4-Циклобутилоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



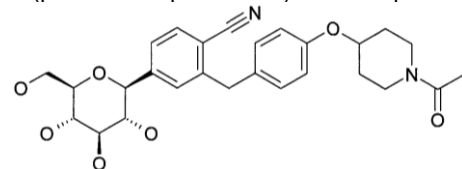
(5) 2-(4-Циклогексилоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



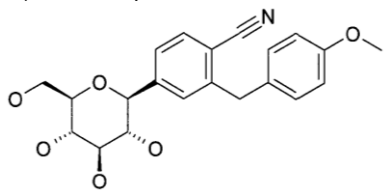
(6) 2-[4-(Тетрагідропіран-4-ілокси)-бензил]-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



(7) 2-[4-(1-Ацетилпіперидин-4-ілокси)-бензил]-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



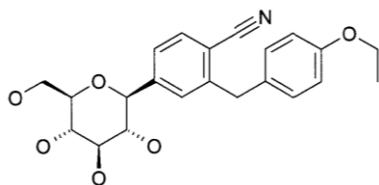
(8) 2-(4-Метоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=403 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

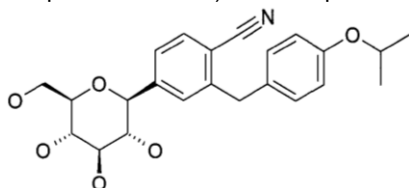
Цю сполуку також отримують з 1-бромо-4-ціано-3-(4-метоксибензил)-бензолу (приклад XXIII) і 2,3,4,6-тетракіс-О-(триметилсиліл)-D-глюкопіранону аналогічно тому, як описано в прикладі XIII, за тим виключенням, що реакцію з трет-бутиллітієм проводять в тетрагідрофурані при -87°C і що реакцію з сумішшю метанол/метансульфонова кислота проводять при 55°C.

(9) 2-(4-Етоксibenзил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



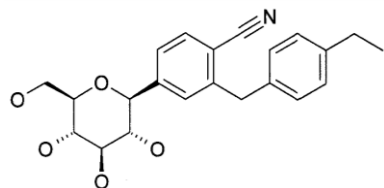
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=417 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(10) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-ізопропоксибензил)-бензонітрил



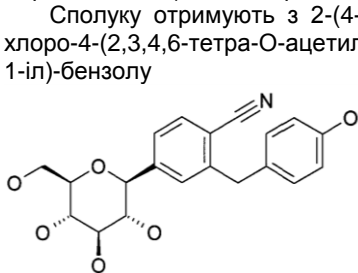
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=431 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(11) 2-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=401 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(12) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-гідроксибензил)-бензонітрил

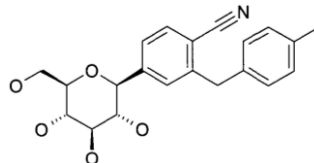


Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=389 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Сполуку також отримують перацетилюванням 2-(4-метоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрилу (сполука 1(8)) з подальшим розщеп-

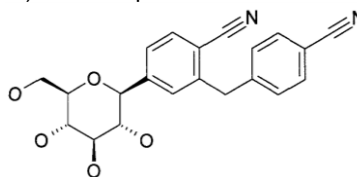
люванням простого ефіру трибромідом бору і деацетилюванням.

(13) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метилбензил)-бензонітрил



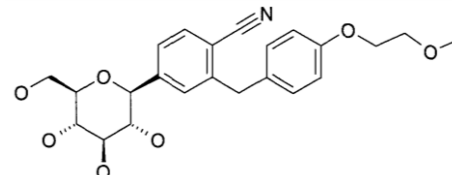
Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=387 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(14) 2-(4-Ціанобензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=398 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад 15



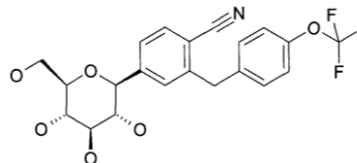
4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метоксіетоксибензил)-бензонітрил

2-Бромоетилметилловий ефір (85мкл) додають до суміші 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-гідроксибензил)-бензонітрилу (0,30г) і карбонату цезію (0,39г) в 3мл диметилформаміду. Суміш перемішують при 80°C протягом 16год., потім додають воду і розсіл. Одержану суміш екстрагують етилацетатом, об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→5:1).

Вихід: 0,19г (49% від теоретичного виходу)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=430 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 16



4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-трифторометоксибензил)-бензонітрил

У заповнену Аг колбу поміщають 2-бромометил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил (0,25г), 4-трифторометокси-фенілборонову кислоту (0,20г), карбонат калію (0,26) і суміш складу 3:1 дегазованого ацетону і води (4мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв., потім її охолоджують в бані з льодом. Потім додають паладійдихлорид (5мг) і реакційну суміш перемішують протягом 16год. при температурі навколишнього середовища. Потім суміш розбавляють розсолем і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник вида-

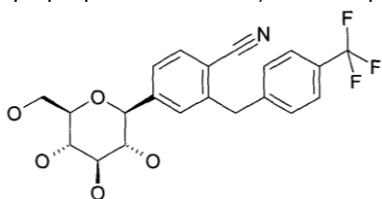
ляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (9мл) і обробляють 4М водним розчином гідроксиду калію (1мл). Одержаний розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1год. і потім нейтралізують 1М хлористоводневою кислотою. Метанол випаровують і залишок розбавляють розсолон і екстрагують етилацетатом. Зібрані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, і розчинник видаляють. Залишок хроматографують на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→8:1).

Вихід: 0,145г (69% від теоретичного значення)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=457 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

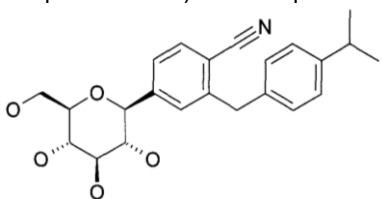
Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі 16:

(17) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-трифторометилбензил)-бензонітрил



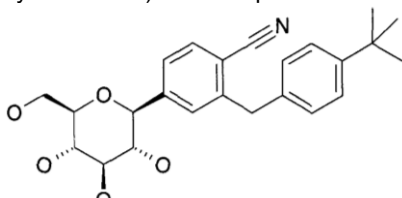
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=441 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(18) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-ізопропілбензил)-бензонітрил



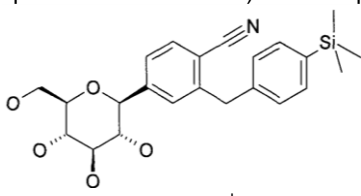
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=415 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(19) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-трет-бутилбензил)-бензонітрил



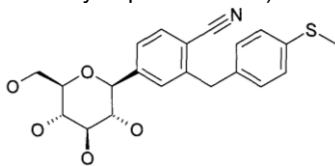
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=429 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(20) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-триметилсилілбензил)-бензонітрил



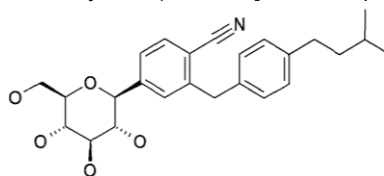
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=445 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(21) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метилсульфанілбензил)-бензонітрил



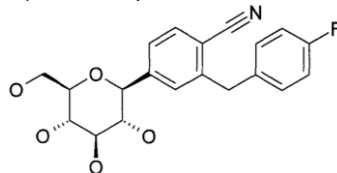
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=419 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(22) 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(3-метилбут-1-іл)-бензил]-бензонітрил



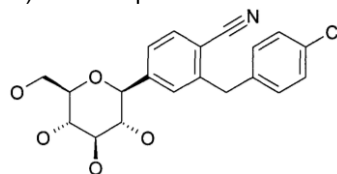
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=443 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(23) 2-(4-Фторобензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



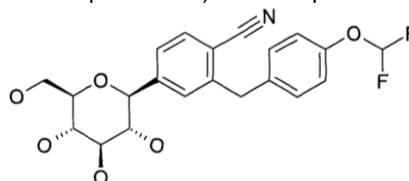
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=391 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(24) 2-(4-Хлоробензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



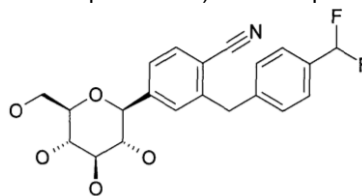
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=407/409 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(25) 2-(4-Дифторометоксибензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



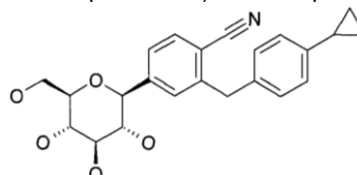
Мас-спектр (ШР<sup>+</sup>): m/z=439 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(26) 2-(4-Дифторометилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=423 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(27-1) 2-(4-Циклопропілбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=413 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Сполуку отримують відповідно до прикладу 16 і замість 4-трифторометоксифенілборонової кислоти використовують едукт (XXII) 4-циклопропілфенілборонової кислоти.

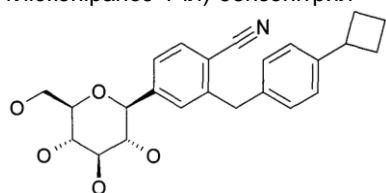
Сполуку (27) також отримують за допомогою каталізованої перехідним металом реакції сполучення 2-(4-бромобензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-



ацетил- $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрилу або 1-ціано-4-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-[4-(трифторометилсульфоніокси)-бензил]-бензолу (сполука XVI(I)) з циклопропілбороною кислотою з використанням трициклогексилфосфонітетрафтороборату, ацетату паладію, фосфату калію в толуолі і води за методикою, описаною в публікації Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987-6990, з подальшим дезацетилюванням продукту сполучення за допомогою КОН в метанолі.

Сполуку (27) також можна отримати за реакцією 2-фторо-4-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрилу (сполука XI(1)) і етил-4-циклопропілфенілацетату (сполука XXIV) в лужному середовищі з подальшим гідролізом складного ефіру і декарбоксилюванням.

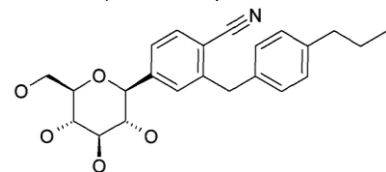
(27-2) 2-(4-Циклобутилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Сполуку отримують відповідно до прикладу (27-1), в якому, наприклад, замість 4-циклопропілборонової кислоти використовують 4-циклобутилборонову кислоту (яку можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі XXII).

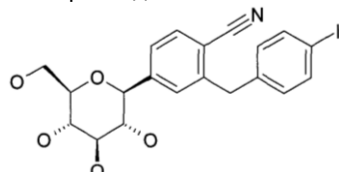
Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=427 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(28) 4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-проп-1-ілбензил)-бензонітрил



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=415 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад 29



4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-йодобензил)-бензонітрил

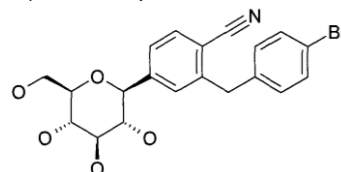
1М Розчин монохлориду йоду в дихлорометані (0,9мл) додають до 4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-триметилсилілбензил)-бензонітрилу (0,26г), розчиненого в дихлорометані (5мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. і потім реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок хроматографують на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→8:1).

Вихід: 0,15г (88% від теоретичного значення)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=499 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Вказані нижче сполуки можна отримати аналогічно тому, як описано в прикладі 29:

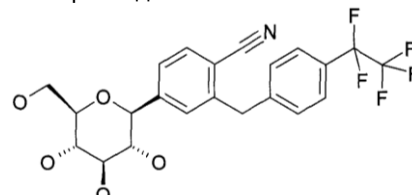
(30) 2-(4-Бромобензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-бензонітрил



Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=451/453 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Сполуку отримують за методикою, описаною в прикладі 29, з використанням бром у дихлорометані.

Приклад 31



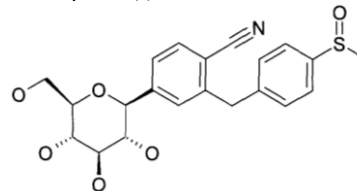
4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-пентафтороетилбензил)-бензонітрил

Колбу, в яку поміщені 4-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-йодобензил)-бензонітрил (0,16г), пентафтороетилтриметилсилан (0,14г), KF (43мг), CUI (0,16г), ДМФ (2мл), в атмосфері Ar нагрівають при 60°C протягом 24год. Потім додають водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок розчиняють в метанолі (8мл) і обробляють 4М розчином КОН (0,8мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. і потім розбавляють водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Після видалення метанолу при зниженому тиску залишок екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні екстракти сушать і розчинник видаляють. Залишок хроматографують на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→8:1).

Вихід: 0,08г (69% від теоретичного значення)

Мас-спектр (IEP<sup>+</sup>): m/z=491 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Приклад 32



4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метилсульфінілбензил)-бензонітрил

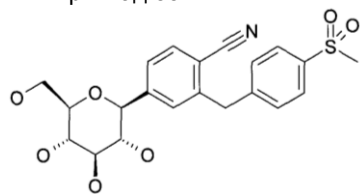
35% Водний розчин пероксиду вуглецю (48мкл) додають до 4-( $\beta$ -D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метилсульфанілбензил)-бензонітрилу (83мг) в 1,1,1,3,3,3-гексафтороізопропанолі (2мл). Одержаний розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1год. і потім реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок

хроматографують на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→5:1).

Вихід: 24мг (28% від теоретичного значення)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=418 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 33



4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метилсульфонілбензил)-бензонітрил

3-Хлоропероксибензойну кислоту (70%, 0,14г) додають до 4-(β-D-глюкопіраноз-1-іл)-2-(4-метилсульфанілбензил)-бензонітрилу (100мг) в

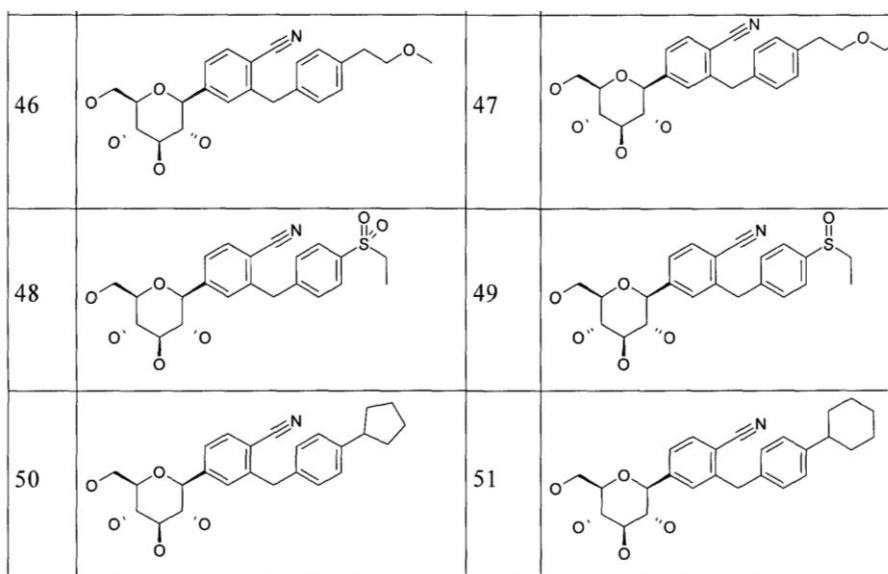
дихлорометані (2мл), охолоджену в бані з льодом. Баню, що охолоджує, видаляють і одержаний розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Після додавання водного розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і водного розчину NaHCO<sub>3</sub> органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Залишок хроматографують на силікагелі (дихлорометан/метанол 1:0→8:1).

Вихід: 68мг (63% від теоретичного значення)

Мас-спектр (ІЕР<sup>+</sup>): m/z=451 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Наступні сполуки також можна отримати аналогічно тому, як описано в наведених вище прикладах або за іншими методиками, відомими з літератури:

Приклад	Структура	Приклад	Структура
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	



Нижче описані деякі приклади препаратів, в яких термін "активна речовина" означає одну або більшу кількість сполук, пропорованих в дійсному винаході, включаючи їх проліки або солі. У випадку однієї з комбінацій з однією або більшою кількістю додаткових активних речовин, описаних вище, термін "активна речовина" також включає додаткові активні речовини.

#### Приклад А

Таблетки, що містять 100мг активної речовини

Склад:

1 таблетка містить:

активна речовина	100,0мг
лактоза	80,0мг
кукурудзяний крохмаль	34,0мг
полівінілпіролідон	4,0мг
стеарат магнію	2,0мг
	220,0мг.

Методика приготування:

Активну речовину, лактозу і крохмаль змішують і рівномірно зволожують водним розчином полівінілпіролідону. Після пропускання вологої композиції через сито (отвори розміром 2,0мм) і сушки в стеляжній сушарці при 50°C її повторно пропускають через сито (отвори розміром 1,5мм) і додають змащуючу речовину. Готову суміш пресують і отримують таблетки.

Маса таблетки: 220мг

Діаметр: 10мм, біпланарна, з фасками з обох боків і насічкою з одного боку.

#### Приклад Б

Таблетки, що містять 150мг активної речовини

Склад:

1 таблетка містить:

активна речовина	150,0мг
порошкоподібна лактоза	89,0мг
кукурудзяний крохмаль	40,0мг
колоїдний діоксид кремнію	10,0мг
полівінілпіролідон	10,0мг
стеарат магнію	1,0мг
	300,0мг.

Приготування:

Активну речовину змішують з лактозою, кукурудзяним крохмалем і діоксидом кремнію і зволожують 20% водним розчином полівінілпіролідону і пропускають через сито з отворами розміром 1,5мм. Гранули, висушені при 45°C, повторно пропускають через те ж сито і змішують вказаною кількістю стеарата магнію. Таблетки пресують з суміші.

Маса таблетки: 300мг

Пуансон: 10мм, плоский

#### Приклад В

Капсули з твердого желатину, що містять 150мг активної речовини

Склад:

1 капсула містить:	
активна речовина	150,0мг
кукурудзяний крохмаль (висушений)	приблизно 180,0мг
лактоза (порошкоподібна)	приблизно 87,0мг
стеарат магнію	3,0мг
	приблизно 420,0мг.

Приготування:

Активну речовину змішують з інертними наповнювачами, пропускають через сито з отворами розміром 0,75мм і перемішують до однорідного стану в підходящому апараті. Готову суміш розфасовують в капсули з твердого желатину розміру 1. Вміст капсули: приблизно 320мг Оболонка капсули: капсула з твердого желатину розміру 1.

#### Приклад Г

Супозиторії, що містять 150мг активної речовини

Склад:

1 Супозиторій містить:	
активна речовина	150,0мг
поліетиленгліколь 1500	550,0мг
поліетиленгліколь 6000	460,0мг
поліоксіетиленсорбітанмоностеарат	840,0мг
	2000,0мг.

Приготування:

Після плавлення маси супозиторію в ній рівномірно розподіляють активну речовину і розплав виливають в охолоджені форми.

## Приклад Г

Ампули, що містять 10мг активної речовини

Склад:

активна речовина 10,0мг

0,01н. хлористоводнева кислота скільки потрібний

бідистильована вода до 2,0мл.

Приготування:

Активну речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчин роблять ізотонічним шляхом додавання хлориду натрію, стерильно фільтрують і поміщають в ампули об'ємом 2мл

## Приклад Д

Ампули, що містять 50мг активної речовини

Склад:

активна речовина 50,0мг

0,01н. хлористоводнева кислота скільки потрібний

бідистильована вода до 10,0мл.

Приготування:

Активну речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчин роблять ізотонічним шляхом додавання хлориду натрію, стерильно фільтрують і поміщають в ампули об'ємом 10мл.