



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103416** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

C07D 493/08 (2006.01)

C07H 7/00

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 06550	(72) Винахідник(и):	Маскїтті Вінсент (US)
(22) Дата подання заявки:	21.10.2010	(73) Власник(и):	ПФАЙЗЕР ІНК.,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.10.2013		235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America (US)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/257,140, 61/372,938	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.11.2009, 12.08.2010	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/140191 A2 (THERACOS INC [US]; CHEN YUANWEI [US]; FENG YAN [CN]; XU BAIHUA [CN]), 06.12.2007 TAKASHI YAMANOI ET AL: "Trifluoromethanesulfonic Acid Efficiently Catalyzed the Intramolecular Glycosidation of 1-C-Alkyl-D-hexopyranoses to Form the Anhydroketopyranoses Having 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Structures", SYNNETT, GEORG THIEME VERLAG, DE, no. 19, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 2973-2977 WO 2007/000445 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME), 04.01.2007 ISAJI MASAYUKI: "Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 8, no. 4, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 285-292 WO 2010/023594 A1 (PFIZER [US]; MASCITTI VINCENT [US]; COLLMAN BENJAMIN MICAH [US]), 04.03.2010 MASCITTI V. AND PREVILLY C.: "Stereoselective Synthesis of a Dioxabicyclo[3.2.1]octane SGLT2 Inhibitor", ORGANIC LETTERS, vol. 12, no. 13, 6 August 2010 (2010-08-06), pages 2940-2943
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2012, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.10.2013, Бюл.№ 19		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2010/054775, 21.10.2010		

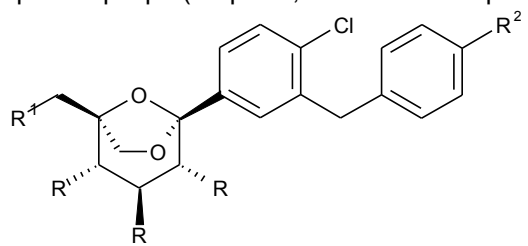
(54) ПОХІДНІ ДІОКСАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-2,3,4-ТРИОЛУ

(57) Реферат:

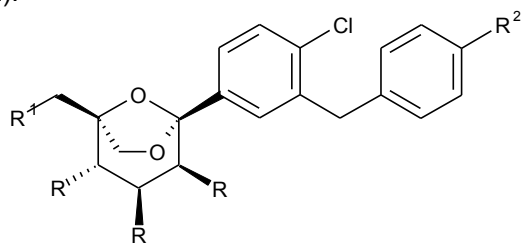
В даному документі описані сполуки формули (A) та (B) та їх застосування для лікування

UA 103416 C2

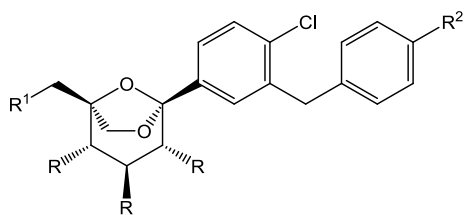
захворювань, станів та/або розладів, опосередкованих інгібіторами натрій-глюкозного транспортера (зокрема, SGLT2-інгібіторами).



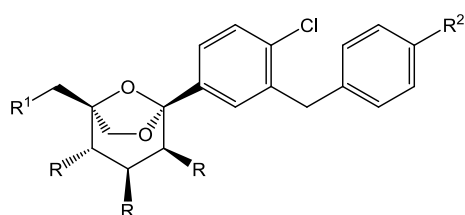
(A)



(B)



(A)



(B)

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується похідних діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу, фармацевтичних композицій та їх застосування як інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера (SGLT).

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Ожиріння є значною проблемою здоров'я завдяки серйозності медичних ускладнень, пов'язаних з ним, що включає супутні захворювання, такі як гіпертонія, резистентність до інсуліну, діабет, ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність (в сукупності відомі як метаболічний синдром). Ожиріння і пов'язані з ним супутні захворювання продовжують спричиняти зростання питань щодо здоров'я у розвиненому світі та також починають впливати на світ, що розвивається. Через негативні наслідки спричинені здоров'ю ожиріння стає другою лідируючою причиною смертності, яку можна було запобігти, в Сполучених Штатах та дає значний економічний та психосоціальний вплив на суспільство. Дивись, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993). Існує необхідність виявлення та розробки нових лікарських засобів, які лікують та/або попереджають ожиріння та пов'язані з ним супутні захворювання, а саме діабет типу II (типу 2).

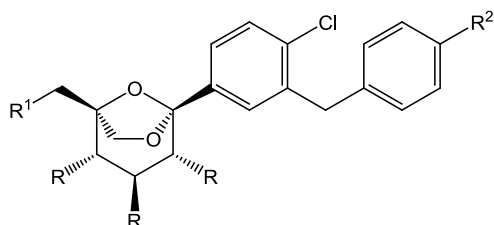
Зовсім недавно було показано, що інгібітори натрій-глюкозного котранспортера (SGLT), зокрема SGLT2 інгібітори, блокують реабсорбцію глюкози з ниркового фільтрату в клубочок, тим самим викликаючи екскрецію глюкози з сечею. Коли надлишок глюкози виводиться, то відбувається зниження рівня глюкози в крові, зниження накопичення глюкози в печінці, зниження секреції інсуліну та, згодом, зниження перетворення вуглеводів у жир, і в кінці кінців, зменшення жирових відкладень. Очікується, що селективне інгібування SGLT2 нормалізує рівень глюкози в плазмі крові шляхом підвищення екскреції глюкози. В результаті, SGLT2 інгібітори забезпечують прийнятні способи покращення діабетичних станів без збільшення маси тіла або ризику розвитку гіпоглікемії. Дивись Isaji, M., Current Opinion Investigational Drugs, 8(4), 285-292 (2007). Для загального огляду SGLT, як терапевтичних об'єктів, дивись також Asano, T., et al., Drugs of the Future, 29(5), 461-466 (2004).

Типові приклади глікозидів, що показані для застосування для лікування NIDDM та ожиріння, можуть бути знайдені в наступних повідомленнях: Патент США №№: 6,515,117; 6,414,126; 7,101,856; 7,169,761 та 7,202,350; Заявка США №№: US2002/0111315; US2002/0137903; US2004/0138439; US2005/0233988; US2006/0025349; US2006/0035841 та US2006/0632722; та РСТ Заявка №№: WO01/027128; WO02/044192; WO02/088157; WO03/099836; WO04/087727; WO05/021566; WO05/085267; WO06/008038; WO06/002912; WO06/062224; WO07/000445; WO07/093610 та WO08/002824.

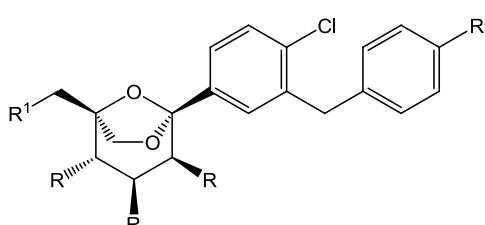
Деякі глікозиди є генотоксичними та впливають на генетичний матеріал клітини так, що вони можуть бути потенційно мутагенними або канцерогенними. Генотоксичні речовини можуть бути виявлені, використовуючи стандартні дослідження, такі як In Vitro дослідження мікроядра клітини ссавця (MNvit); Організація економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) проект з керівництва щодо випробувань (Проект KB) 487 (2007); In vitro дослідження хромосомних аберацій ссавців, ОЕСР KB 473 (1997); дослідження зворотної мутації бактерій, ОЕСР KB 471 (1997); дослідження мікроядра еритроциту ссавця, ОЕСР KB 474 (1997); тощо. Тому, до цих пір існує необхідність більш ефективного та безпечного терапевтичного лікування та/або попередження ожиріння та пов'язаних з ним супутніх захворювань, зокрема діабету типу 2 та пов'язаних з ним розладів.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Один аспект даного винаходу включає сполуки формули (A) або формули (B)



(A)



(B)

де
R є -OH або, коли R¹ є -O-C(O)-(C₁-C₄)алкілом або -O-C(O)-арилом, R є таким же як R¹ або -OH;
R¹ є -OH, F, Cl, -O-C(O)-(C₁-C₄)алкілом, -O-C(O)-арилом, -O-C(O)-O-(C₁-C₄)алкілом або -O-

C(O)-O-арилом; та

R^2 є $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкілом}$ або $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-R^{2a}$;

за умови, що коли R є $-\text{OH}$ та R^1 є $-\text{OH}$, то R^2 є $-\text{OH}$ або $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-R^{2a}$;

R^{2a} є H , $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкілом}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-арилом}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкілом}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{-O-арилом}$;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить (1) сполуку за даним винаходом та (2) фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій. Переважно, композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом. Крім того, композиція може містити щонайменше один додатковий фармацевтичний агент.

Переважні агенти включають агенти проти ожиріння та/або проти-діабетичні агенти. В ще іншому аспекті даного винаходу передбачається, що спосіб лікування захворювання, розладу або стану, що модулюється інгібуванням SGLT2 у тварин, включає стадію введення тварині (переважно, людині), що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом (або її фармацевтичної композиції). Захворювання, стани та/або розлади, модульовані інгібуванням SGLT2, включають, наприклад, діабет типу II, діабетичну нефропатію, синдром резистентності до інсуліну, гіперглікемію, гіперінсулінемію, гіперліпідемію, порушення толерантності до глюкози, ожиріння (включаючи контроль ваги або підтримання ваги), гіпертонію та зниження рівня глюкози в крові.

Сполуки за даним винаходом можуть вводити в комбінації з іншими терапевтичними агентами (зокрема, проти ожиріння та протидіабетичними агентами, описаними в даному документі нижче). Комбінована терапія може проводитись як (а) однією фармацевтичною композицією, яка містить сполуку за даним винаходом, щонайменше один додатковий фармацевтичний агент, описаний в даному документі, та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій; або (b) двома окремими фармацевтичними композиціями, що включають (i) першу композицію, що містить сполуку за даним винаходом та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій, та (ii) другу композицію, що містить щонайменше один додатковий фармацевтичний агент, описаний в даному документі, та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій. Фармацевтичні композиції можуть вводити одночасно або послідовно та в будь-якому порядку.

Слід розуміти, що як вищезазначена суть винаходу так і наступний детальний опис є тільки ілюстративними та пояснювальними та не обмежують винахід, як заявлено у формулі винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід може бути ще більш легко зрозумілим, звертаючись до наступного детального опису ілюстративних втілень винаходу та прикладів, включених в даний документ.

До того як сполуки, композиції та способи є розкритими та описаними, слід розуміти, що даний винахід не обмежується конкретними синтетичними способами виконання, які, звичайно, можуть змінюватися. Крім того, слід розуміти, що термінологія, використана в даному документі, призначена тільки для опису конкретних втілень і не має на меті обмеження винаходу. Множина та однина повинні розглядатися як взаємозамінні, крім випадків, коли зазначено кількість.

Як зазначено в даному документі, термін "алкіл" стосується вуглеводневого радикалу загальної формули $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$. Алкановий радикал може бути лінійним або розгалуженим. Наприклад, термін " $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$ " стосується моновалентної, лінійної або розгалуженої аліфатичної групи, що містить від 1 до 6 атомів карбону (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропіл, гексил, 2-метилпентил, тощо). Подібним чином, алкільна частина (тобто, алкільний залишок) алкокси групи має таке ж визначення, як зазначено вище. Коли вказано, як наприклад, будучи "необов'язково заміщений", то алкановий радикал або алкільний залишок може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше замісниками (як правило, від одного до трьох замісниками за виключенням випадку галогенових замісників, таких як перхлор- або перфлуоралкілі) незалежно вибраними з групи переліку замісників.

"Арил" стосується ароматичного кільця, такого як бензол, феніл або нафталін.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за даним винаходом, що (i) лікує конкретне захворювання, стан або розлад, (ii) послаблює, покращує або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, або (iii) попереджає або затримує появу одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаного в даному документі.

Термін "тварина" стосується людей (чоловічої або жіночої статі), домашніх тварин (наприклад, собак, котів та коней), тварин, що є джерелом харчування, тварин зоопарку, морських тварин, птахів та інших подібних видів тварин. "Істинні тварини" стосується тварин, що є джерелом харчування, таких як корови, свині, вівці та свійські птиця.

Вираз “фармацевтично прийнятний” означає, що речовина або композиція повинна бути хімічно та/або токсикологічно сумісною з іншими інгредієнтами, що містить композиція, та/або до ссавців, яких ними будуть лікувати.

Терміни “лікуючий”, “лікувати” або “лікування” означає як попереджувальне, тобто профілактичне, так і паліативне лікування.

Терміни “модульований”, або “модуючий”, або “модулювати”, як зазначено в даному документі, якщо не вказано інше, стосується інгібування натрій-глюкозного транспортера (зокрема, SGLT2) сполуками за даним винаходом тим самим частково або повністю запобігаючи перенесенню глюкози через транспортер.

Термін “сполуки за даним винаходом” (якщо конкретно не вказано інше) стосується сполук формули (A), формули (B) та всіх чистих та змішаних стереоізомерів (включаючи діастереоізомери та енантіомери), таутомерів та ізотопно мічених сполук. Гідрати та сольвати сполук за даним винаходом вважають композиціями за даним винаходом, де сполука є асоційованою з водою або розчинником, відповідно. Крім того, сполуки можуть існувати в одному або більше кристалічних станах, тобто як співкристали, поліморфи, або вони можуть існувати як аморфні тверді речовини. Винахід та формула винаходу охоплює всі такі форми.

В одному втіленні, сполука є сполукою формули (A).

В іншому втіленні R^1 є $-OH$.

В наступному втіленні R^2 є $-OH$.

В ще іншому втіленні R^2 є $-O-CH_2CH_2OH$.

Сполуки за даним винаходом містять асиметричні або хоральні центри, та, тому, існують в різних стереоізомерних формах. Якщо не вказано інше, мається на увазі, що стереоізомерні форми сполук за даним винаходом, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, складають частину даного винаходу. До того ж, даний винахід охоплює всі геометричні та позиційні ізомери. Наприклад, сполука за даного винаходу, що містить подвійний зв'язок або анельоване кільце, як цис- так і транс-форм, а також суміші, знаходяться в межах винаходу.

Діастереомерні суміші можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереоізомери, ґрунтуючись на їх фізико-хімічних відмінностях способами добре відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, такими як хроматографія та/або фракційна кристалізація, перегонка, сублімація. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші в діастереомерну суміш реакцією з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, з хіральним додатком, такі як хіральний спирт або хлорид кислоти Мошера), розділенням діастереомерів та перетворенням (наприклад, гідролізацією) індивідуальних діастереомерів до відповідних чистих енантіомерів. Крім того, деякі зі сполук за даним винаходом можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщені біарили) та розглядаються як частина даного винаходу. Енантіомери також можуть бути розділені, застосовуючи ВЕРХ (високо ефективна рідинна хроматографія) з хіральною колонкою.

Крім того, можливо, що проміжні сполуки та сполуки за даним винаходом можуть існувати в різних таутомерних формах, та всі такі форми включені в межі винаходу. Термін “таутомер” або “таутомерна форма” стосується структурних ізомерів з різними енергіями, які є взаємноперетворюваними через низький енергетичний бар'єр. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають проміжні перетворення через міграцію протону, така як кето-енольна та імін-енамінна ізомеризації. Конкретним прикладом протонного таутомера є імідазольний залишок, в якому протон може мігрувати між двома нітрогенами кільця. Валентні таутомери включають проміжні перетворення шляхом реорганізації деяких зв'язуючих електронів. Рівновага між закритою та відкритою формою деяких проміжних сполук (та/або сумішей проміжних сполук) нагадує процес мутаротації за участю альдоз, відомий кваліфікованому фахівцю з рівня техніки.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які є ідентичними до тих, що описані в даному документі, але в них один або більше атомів замінені атомами, що мають атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізоотопів, що можуть бути включені в сполуки за винаходом, включають ізоотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, сульфору, фтору, йоду та хлору, такі як 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{125}I , ^{125}I та ^{36}Cl , відповідно.

Конкретні ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом (наприклад ті, що мічені 3H і ^{14}C) застосовують в лікарських засобах та/або аналізах розподілу субстрату в тканинах. Ізотопи тритію (тобто, 3H) і карбону-14 (тобто, ^{14}C) є особливо переважними завдяки їх легкості одержання та здатності до виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, 2H), можуть давати певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої

метаболічної стабільності (наприклад збільшення *in vivo* періоду напіввиведення або зниження необхідної дози) та, тому, можуть бути переважним за деяких обставин. Досліджено, що позитронно-активні ізотопи, такі як ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C та ^{18}F є придатними для позитрон-емісійної томографії (ПЕТ) для вивчення розміщення субстату. Ізотопно мічені сполуки за даним винаходом, як правило, можуть одержувати наступними способами по суті аналогічними до тих, що розкриті на схемах та/або в прикладах в даному документі нижче, заміною неізотопно мічених реагентів на ізотопно мічені реагенти.

Деякі зі сполук за даним винаходом можуть утворювати солі з фармацевтично прийнятними катіонами або аніонами. Всі такі солі знаходяться в межах даного винаходу та їх можуть одержувати традиційними способами, такими як сполучення кислотних та основних сполук, зазвичай в стехіометричному співвідношенні або у водному, неводному або частково водному середовищі, як відповідному. Солі виділяють фільтрацією, осадженням за допомогою осаджувача з наступною фільтрацією, випарюванням розчинника, або, у випадку водних розчинів ліофілізацією, як відповідними. Сполуки одержують в кристалічній формі відповідно до процедур, відомих з рівня техніки, таких як розчинення у відповідному(их) розчиннику(ах), такому як етанол, гексан або суміші вода/етанол.

Мається на увазі, що "фармацевтично прийняті солі" стосуються або "фармацевтично прийнятних кислотних адитивних солей" або "фармацевтично прийнятних основних адитивних солей" в залежності від фактичної структури сполуки. Мається на увазі, що "фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі" стосуються будь-яких нетоксичних органічних або неорганічних кислотних адитивних солей сполук за даним винаходом або будь-яких її проміжних форм. Ілюстративні неорганічні кислоти, які утворюють прийнятні солі, включають гідрогенхлоридну, гідрогенбромідну, сульфатну та фосфорну кислоту та кислі солі металів, такі як натрію моногідрогенортофосфат та калію гідрогенсульфат. Ілюстративні органічні кислоти, які утворюють прийнятні солі, включають моно-, ди- та три карбонові кислоти. Прикладами таких кислот є, наприклад, ацетатна, гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, бурштинова, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, бензойна, гідроксibenзойна, фенолоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, п-толуїлсульфонова кислота та сильфонові кислоти, такі як метансульфонова кислота та 2-гідроксietансульфонова кислота. Такі солі можуть існувати або в гідратованій або в значній мірі безводній формі. Загалом, кислотні адитивні солі цих сполук є розчинними у воді та різних гідрофільних органічних розчинниках.

Мається на увазі, що "фармацевтично прийнятні основні адитивні солі" стосуються будь-яких нетоксичних органічних або неорганічних основних адитивних солей сполук за даним винаходом або будь-яких її проміжних форм. Ілюстративні основи, які утворюють прийнятні солі, включають гідроксиди лужних металів або лужно-земельних металів, такі як гідроксиди натрію, калію, кальцію, магнію або барію; амонія, та аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, такі як метиламін, диметиламін, триметиламін та піколін.

Сполуки за представленим винаходом можуть бути синтезовані синтетичними шляхами, що включають процеси аналогічні до тих, що добре відомі з рівня техніки в хімічній галузі, зокрема в світлі опису, що входить в даний документ. Вихідні речовини, як правило, є доступними з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) або їх легко одержати, використовуючи способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (наприклад, одержані за способами в цілому описаними в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), або Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включаючи додатки (також доступні з онлайн бази даних Beilstein)).

Для ілюстрації результатів, зображені нижче схеми реакцій передбачають потенційні шляхи синтезу сполук за представленим винаходом, а також ключові проміжні сполуки. Для більш детального опису окремих стадій реакцій, дивись розділ Приклади нижче. Такі кваліфіковані фахівці в даній галузі розумітимуть, що інші синтетичні шляхи можуть використовувати для синтезу сполук за винаходом. Хоча конкретні вихідні речовини та реагенти зображені на схемах та обговорюються нижче, інші вихідні речовини та реагенти можуть легко замінити зазначені для забезпечення різноманітності похідних та/або умов реакції. До того ж, багато сполук, одержаних способами, що описані нижче, далі можуть бути модифікованими в світлі цього розкриття, використовуючи традиційну хімію, добре відому кваліфікованому фахівцю з рівня техніки.

При одержанні сполук за представленим винаходом може бути необхідний захист віддаленої функціональності проміжних сполук. Необхідність такого захисту буде варіювати в залежності від природи віддаленої функціональності та умов способів одержання. Термін "гідрокси-захисна група" стосується заміни гідроксигрупа, що блокують або захищають, гідрокси-

функціональністю. Прийнятні гідроксил-захисні групи (O-Pg) включають, наприклад, аліл, ацетил (Ac), силіл (подібна триметилсилілу (TMS) або трет-бутилдиметилсилілу (TBS)), бензил (Bn), пара-метоксибензил (PMB), тритил (Tr), п-бромбензоїл, п-нітробензоїл, бензоїл (Bz), триетилсиліл (TES), триізопропілсиліл (TIPS), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), [(3,4-диметоксибензил)окси]метил (DMBM), метоксиметил (MOM), 2-метоксіетоксиметил (MEM), метилтіометил (MTM), 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM), тощо (бензиліден для захисту 1,3-діолів). Необхідність такого захисту легко визначається кваліфікованим фахівцем з рівня техніки. Для загального опису захисних груп та їх застосування, дивись Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Схема 1 зображує загальні способи, які могли б застосовуватися для одержання сполук за представленим винаходом.

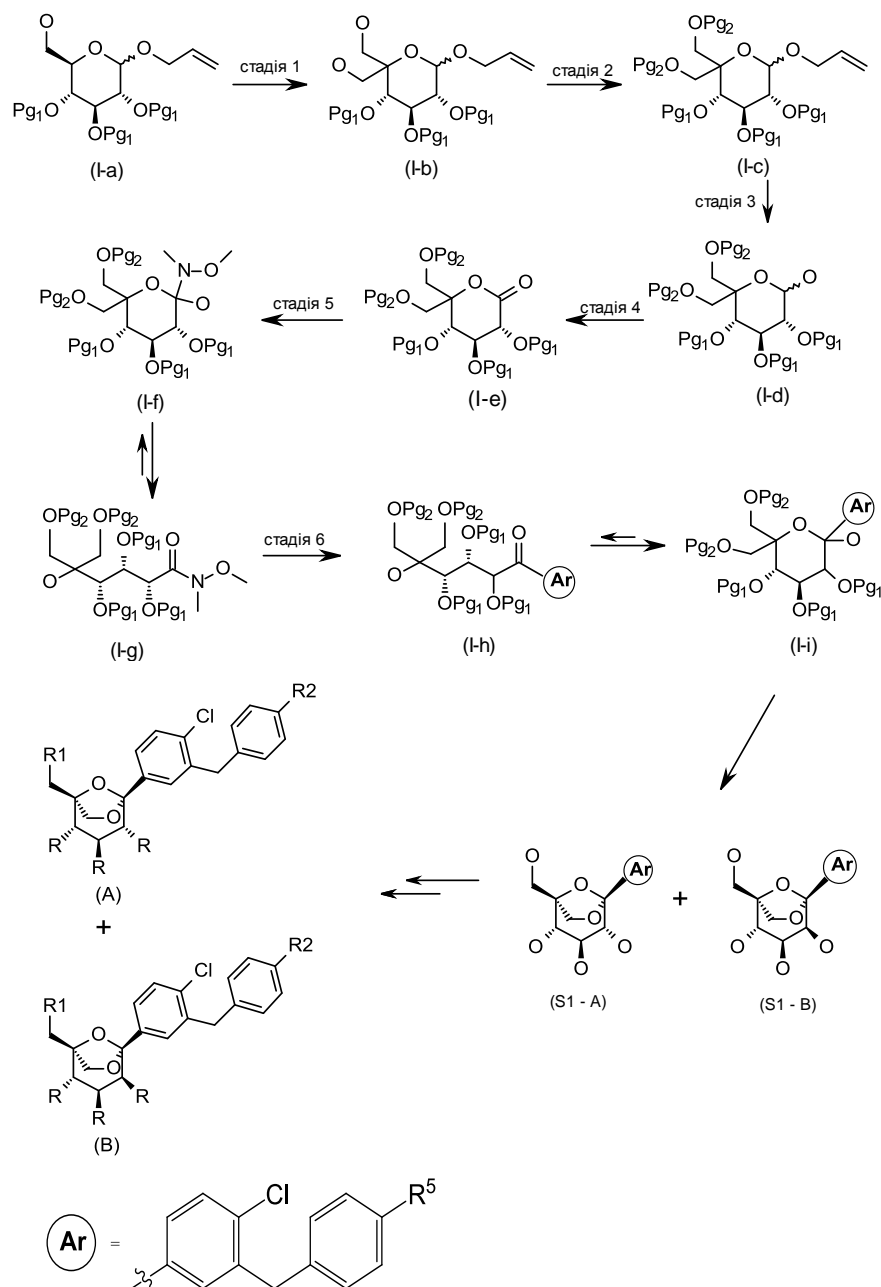


Схема 1

Аліл-2,3,4-три-О-бензил-D-глюкопіранозид (I-a, де Pg¹ є бензильною групою) можуть одержувати за методиками, описаними Shinya Hanashima, et al., в *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 367 (2001); Patricia A. Gent et al. в *Journal of the Chemical Society, Perkin 1*, 1835

(1974); Hans Peter Wessel в *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 7, 263, (1988); або Yoko Yuasa, et al., в *Organic Process Research & Development*, 8, 405-407 (2004). На стадії 1 схеми 1, гідроксиметиленову групу можуть вводити в глікозид за способом окиснення Сверна, з наступною обробкою формальдегідом в присутності гідроксиду лужного металу (наприклад, натрію гідроксиду). Це називається як альдольна реакція Канніццаро (Cannizzaro). Окиснення Сверна описано Kanji Omura та Daniel Swern в *Tetrahedron*, 34, 1651 (1978). Крім того, можуть застосовувати модифікації даного процесу, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Наприклад, інші окисники, аналогічні стабілізованій 2-йодоксибензойній кислоті, описаній Ozanne, A. et al. в *Organic Letters*, 5, 2903 (2003), а також, крім того, можуть застосовувати інші окисники, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Альдольна послідовність Канніццаро описана Robert Schaffer в *Journal of The American Chemical Society*, 81, 5452 (1959) та Amigues, E.J., et al., в *Tetrahedron*, 63, 10042 (2007).

На стадії 2 схеми 1, захисні групи (Pg^2) можуть вводити обробкою проміжної сполуки (I-b) відповідними реагентами та за методами для конкретного захисту бажаної групи. Наприклад, п-метоксибензильні (PMB) групи можуть вводити обробкою проміжної сполуки (I-b) п-метоксибензилбромідом або п-метоксибензилхлоридом в присутності гідриду натрію, гідриду калію, трет-бутоксиду калію в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан або N,N-диметилформамід (ДМФ). Також можуть використовувати умови, що включають п-метоксибензилтрихлорацетат в присутності каталітичної кількості кислоти (наприклад, трифлуорметансульфонової кислоти, метансульфонової кислоти або камфорсульфонової кислоти) в розчиннику, такому як дихлорметан, гептан або гексани. Бензильні (Bn) групи можуть вводити обробкою проміжної сполуки (I-b) бензилбромідом або бензилхлоридом в присутності гідриду натрію, гідриду калію, трет-бутоксиду калію в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан або N,N-диметилформамід. Крім того, можуть використовувати умови, що включають бензилтрихлорацетат в присутності каталітичної кількості кислоти (наприклад, трифлуорметансульфонової кислоти, метансульфонової кислоти або камфорсульфонової кислоти) в розчиннику, такому як дихлорметан, гептан або гексани.

На стадії 3 схеми 1, аліл-захисну групу видаляють (наприклад, обробкою хлоридом паладію в метанолі; також можуть використовувати співрозчинник, такий як дихлорметан; також можуть застосовувати інші умови, що відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, дивись T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991), щоб одержати лактол (I-d).

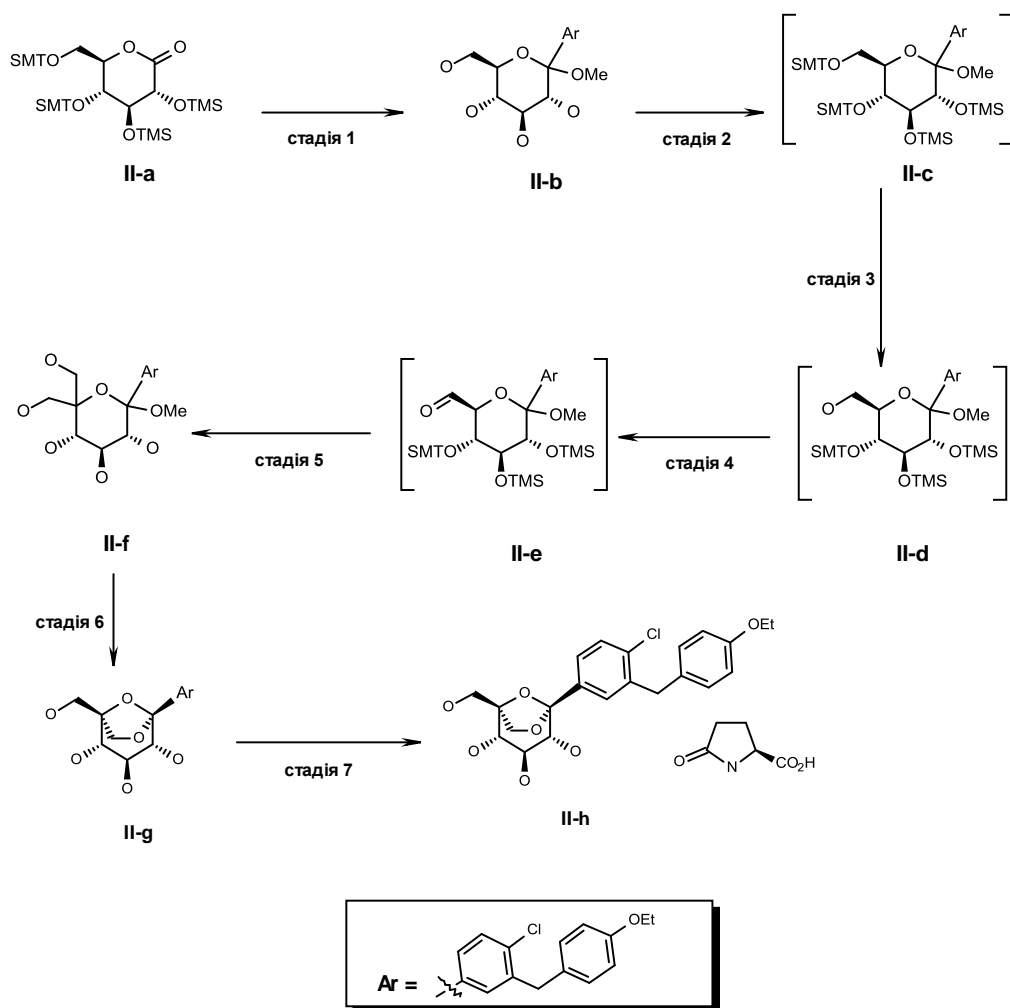
На стадії 4 схеми 1 далі одержують лактон (I-e) окисненням незахищеної гідроксильної групи до оксо група (наприклад, окиснення Сверна).

На стадії 5 схеми 1 лактон (I-e) піддають реакції з N,O-диметилгідроксиамін гідроген хлоридом, одержуючи відповідний амід Вінреба (Weinreb), який може існувати в рівновазі в закритій/відкритій формі. (I-f/I-g). "Амід Вінреба" (I-g) можуть одержувати, використовуючи методи, добре відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись, Nahm, S., and S.M. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, 22 (39), 3815-1818 (1981). Наприклад, проміжну сполуку (I-f/I-g) можуть одержувати з комерційно доступного N,O-диметилгідроксиаміну гідрогенхлориду та активуючого агенту (наприклад, триметилалюмінію).

На стадії 6 схеми 1, арилбензильну групу (Ar, де R^5 є OEt, OTBS або будь-який придатний захищений прекурсор за заявленим R^2) вводять, використовуючи цільовий металоорганічний реагент (наприклад, літійорганічну сполуку ($ArLi$) або магнійорганічну сполуку ($ArMgX$)) в тетрагідрофурані (ТГФ) в температурному діапазоні від близько $-78^\circ C$ до близько $20^\circ C$ з наступним гідролізом (за постійних протонних умов) до відповідного лактолу (I-i), який може знаходитись в рівновазі з відповідним кетоном (I-h). Містковий кетальний фрагмент, виявлений в (A) та (B) можуть одержувати видаленням захисних груп (Pg^2), використовуючи відповідні реагенти для застосування захисних груп. Наприклад, PMB захисні групи можуть видаляти обробкою трифлуороцтовою кислотою в присутності анізолу та дихлорметану (ДХМ) при температурі від близько $0^\circ C$ до близько $23^\circ C$ (кімнатна температура). Захисні групи (Pg^1), що залишилися, далі можуть видаляти, використовуючи відповідну хімію конкретних захисних груп. Наприклад, бензильні захисні групи можуть видаляти обробкою мурашиною кислотою в присутності паладію (Pd чорний) в протонному розчиннику (наприклад, етанол/ТГФ) при температурі близько кімнатній, одержуючи сполуки (S1-A) та (S1-B). В залежності від R^5 , сполуки одержані таким чином далі легко можуть бути функціоналізовані до інших сполук структур (A) і (B) за представленим винаходом, використовуючи добре відомі захисні та функціональні групи, послідовністю дій, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись розділ приклади для подальшого детального розгляду.

Сполуки або проміжні сполуки за представленим винаходом можуть одержувати у вигляді

співкристалів, використовуючи прийнятний спосіб. Представлена схема одержання таких співкристалів описана на схемі 2.



5 Схema 2

На схемі 2, де Me є метилом та Et є етилом, на стадії 1, 1-(5-бром-2-хлорбензил)-4-етоксibenзол розчиняють в суміші 3:1 толуол:тетрагідрофуран з наступним охолодженням одержаного в результаті розчину до -70°C . До даного розчину додають гексилітій при цьому утримуючи реакцію при $\leq -65^{\circ}\text{C}$ з наступним струшуванням протягом 1 години. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)тетрагідропіран-2-он (II-a) розчиняють в толуолі та одержаний в результаті розчин охолоджують до -15°C . Далі цей розчин додають до охолодженого до -70°C розчину ариллітію, з наступним струшуванням протягом 1 години. Потім додають розчин метансульфонової кислоти в метанолі з наступним нагріванням до кімнатної температури та струшуванням протягом 16 - 24 годин. Вважається, що реакція завершилася, коли рівень α -аномеру становить $\leq 3\%$. Далі реакційну суміш підлягають додаванням 5 М водного розчину натрію гідроксиду. Одержані в результаті солі відфільтровують з наступним концентруванням розчину сирого продукту. 2-Метилтетрагідрофуран додають як співрозчинник та органічну фазу екстрагують двічі водою. Далі органічну фазу концентрували до 4 об'ємів в толуолі. Потім цей концентрат додавали до розчину 5:1 гептан:толуол, викликаючи утворення осаду. Тверду речовину збирали та сушили в вакуумі, одержуючи твердий продукт.

На стадії 2 схеми 2, до (II-b) в метиленхлориді додають імідазол з наступним охолодженням до 0°C та далі додають триметилсилілхлорид, одержуючи персилілований продукт. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та гасять реакцію додаванням води, органічну фазу промивають водою. Цей сирий метиленхлоридний розчин (II-c) сушать над сульфатом натрію та далі беруть його на наступну стадію.

На стадії 3 схеми 2, сирий розчин (II-c) в метиленхлориді концентрують до невеликого

об'єму та далі розчинник замінюють на метанол. Метанольний розчин (II-c) охолоджують до 0°C, потім додають 1 мол.% розчин карбонату калію в метанолі з наступним струшуванням протягом 5 годин. Потім реакцію гасять додаванням 1 мол.% оцтової кислота в метанолі, з наступним нагріванням до кімнатної температури, розчинник замінюють на етилацетат, та потім відфільтровують незначну кількість неорганічної твердої речовини. Сирий етилацетатний розчин (II-d) напряду беруть на наступну стадію.

На стадії 4 схеми 2, сирий розчин (II-d) концентрують до невеликого об'єму, далі розбавляють метиленхлоридом та диметилсульфоксидом. Додають триетиламін з наступним охолодженням до 10°C, та далі додають 3 порціями в твердому стані сульфуртриоксидпіридиновий комплекс з інтервалами в 10 хвилин. Реакційну суміш струшують ще додаткових 3 години при 10°C, після чого гасять водою та нагрівають до кімнатної температури. Фази розділяють, далі метиленхлоридний шар промивають водним розчином хлориду амонію. Сирий метиленхлоридний розчин (II-e) напряду беруть на наступну стадію.

На стадії 5 схеми 2, сирий розчин (II-e) концентрують до невеликого об'єму та далі розчинник замінюють на етанол. Додають тридцять еквівалентів водного формальдегіду з наступним нагріванням до 55°C. Додають водний розчин 2 еквівалентів триосновного калію фосфату, з наступним струшуванням протягом 24 години при 55°C. Потім температуру реакційної суміші підвищують до 70°C протягом додаткових 12 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють трет-бутилметиловим етером та сольовим розчином. Фази розділяють, з наступною заміною розчинника органічної фази на етилацетат. Етилацетатну фазу і промивають сольовим розчином та концентрують до невеликого об'єму. Сирий концентрат далі очищують силікагелевою флеш хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанолу і 95% толуолу. Фракції, що містять продукт об'єднують концентрують до невеликого об'єму. Додають метанол з наступним струшуванням до тих пір, доки з'явиться осад. Суспензію охолоджують та тверду речовину збирають та промивають гептаном, після чого висушують. Продукт (II-f) виділяють у вигляді твердої речовини.

На стадії 6 схеми 2, сполуку (II-f) розчиняють в 5 об'ємах метиленхлориду, з наступним додаванням 1 мол.% SiliaBond® п-толуїлсульфонової кислоти та струшуванням протягом 18 години при кімнатній температурі. Кислотний каталізатор відфільтровують та метиленхлоридний розчин (II-g) напряду беруть на наступну стадію за методикою співкристалізації.

На стадії 7 схеми 2, метиленхлоридний розчин (II-g) концентрують та далі розчинник замінюють на 2-пропанол. Додають воду з наступним нагріванням до 55°C. Додають водний розчин L-піроглутамінової кислоти з наступним охолодженням одержаного в результаті розчину до кімнатної температури. Потім до розчину додають затравку та залишають для грануляції на 18 годин. Після охолодження, тверду речовину збирають та промивають гептанол, потім сушать. Продукт (II-h) виділяють у вигляді твердої речовини.

Альтернативний синтетичний шлях для сполук (S1-A) зображено на схемі 3 та описано нижче.

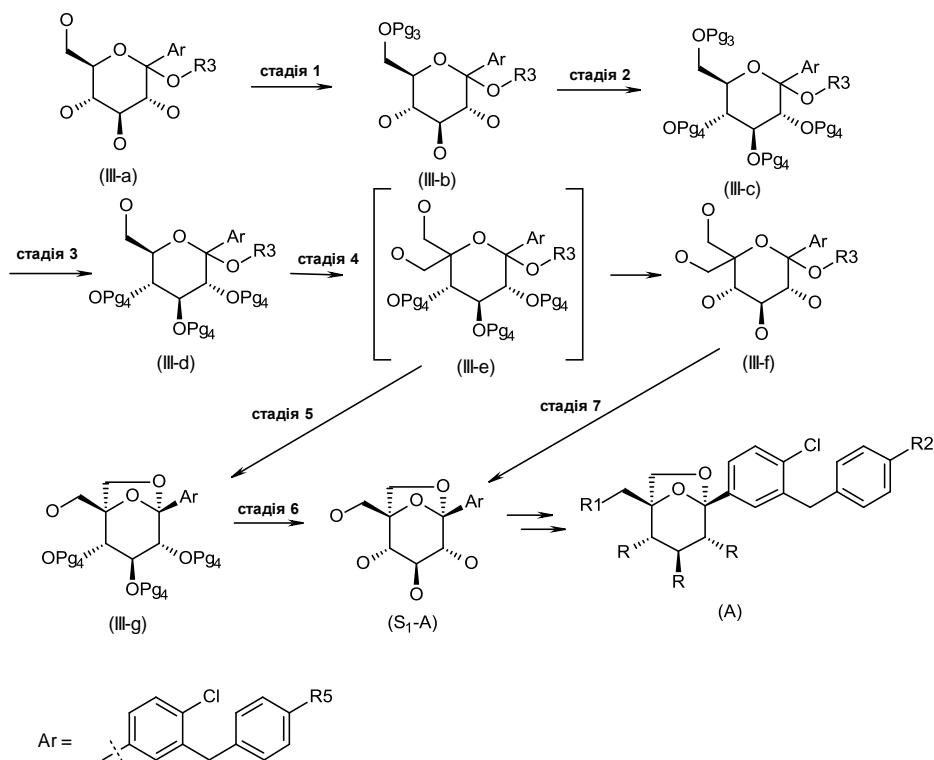


Схема 3

Синтез (III-a), де R_3 є алкілом або флуор заміщеним алкілом (за винятком карбону прилеглого до атому оксигену), можуть проводити подібним шляхом як описано на стадії 1 схеми 2. На стадії 1 схеми 3, первинна гідроксильна група є селективно заміщеною відповідною захисною групою. Наприклад, тритильну групу ($PG_3 = Tr$) можуть вводити обробкою проміжної сполуки (III-a) хлортрифенілметаном в присутності основи, такої як піридин в розчиннику, такому як толуол, тетрагідрофуран або дихлорметан при температурі в діапазоні від близько 0 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури. Додаткові приклади таких захисних груп та умови експерименту є відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки та можуть бути знайдені в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

На стадії 2 схеми 3, вторинні гідроксильні групи можуть бути захищеними відповідними захисними групами. Наприклад, бензильні групи ($PG_4 = Bn$) можуть вводити обробкою проміжної сполуки (III-b) бензилбромідом або бензилхлоридом в присутності гідриду натрію, гідриду калію, трет-бутоксиду калію в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан або N,N-диметилформамід при температурі в діапазоні від близько 0 градусів за Цельсієм до близько 80 градусів за Цельсієм. Ацетильні або бензоїльні групи ($PG_4 = Ac$ or Bz) можуть вводити обробкою проміжної сполуки (III-b) ацетилхлоридом, ацетилбромідом або оцтовим ангідридом, або бензоїлхлоридом, або бензойним ангідридом в присутності основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або 4-(диметиламіно)піридин, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан або дихлорметан при температурі в діапазоні від близько 0 градусів за Цельсієм до близько 80 градусів за Цельсієм.

На стадії 3 схеми 3, знімають захист з первинної гідроксильної групи, що призводить до одержання проміжної сполуки (III-d). Коли PG_3 є Tr , проміжну сполуку (III-c) обробляють в присутності кислоти, такої як п-толуолсульфонова кислота, в спиртовому розчиннику, такому як метанол, при температурі в діапазоні від близько -20 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури, одержуючи проміжну сполуку (III-d). Можуть застосовувати співрозчинники, такі як хлороформ.

На стадії 4 схеми 3, гідроксиметиленову групу вводять за допомогою процесу подібному до того, що вже описано на схемі 1 (стадія 1) та схема 2 (стадії 4 і 5). Інші джерела формальдегіду, такі як параформальдегід, в розчиннику, такому як етанол, при температурі в діапазоні від близько кімнатної температури до близько 70 градусів за Цельсієм в присутності алкоксиду лужного металу також можуть використовувати на цій стадії. Коли PG_4 є Bn , то на цій стадії одержують проміжну сполуку (III-e), та коли PG_4 є Ac або Bz , то на цій стадії одержують

проміжну сполуку (III-f).

На стадії 5 схеми 3, проміжну сполуку (III-e) обробляють кислотою, такою як трифлуороцтова кислота, або кислотною смолою в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі в діапазоні від близько -10 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури, одержуючи проміжну сполуку (III-g).

На стадії 6 схеми 3, можуть видаляти залишкові захисні групи (Pg_4), використовуючи відповідну хімію для конкретних захисних груп. Наприклад, бензильні захисні групи можуть видаляти обробкою мурашиною кислотою в присутності паладію (Pd чорний) в протонному розчиннику (наприклад, етанол/ТГФ) при близько кімнатній температурі, одержуючи сполуку (S1-A).

На стадії 7 схеми 3, проміжну сполуку (III-f) обробляють кислотою, такою як трифлуороцтова кислота, або кислотною смолою в розчиннику, такому як дихлорметан при температурі в діапазоні від близько -10 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури, одержуючи продукт (S1-A).

В залежності від R^5 , сполуки одержані таким чином далі можуть бути легко функціоналізованими до інших сполук за представленим винаходом структури (A), використовуючи добре відомі захисні та функціональні групи, послідовністю дій, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись розділ приклади для подальшого детального розгляду.

Інша альтернативна схема синтезу продукту (A) зображена на схемі 4 та описана нижче.

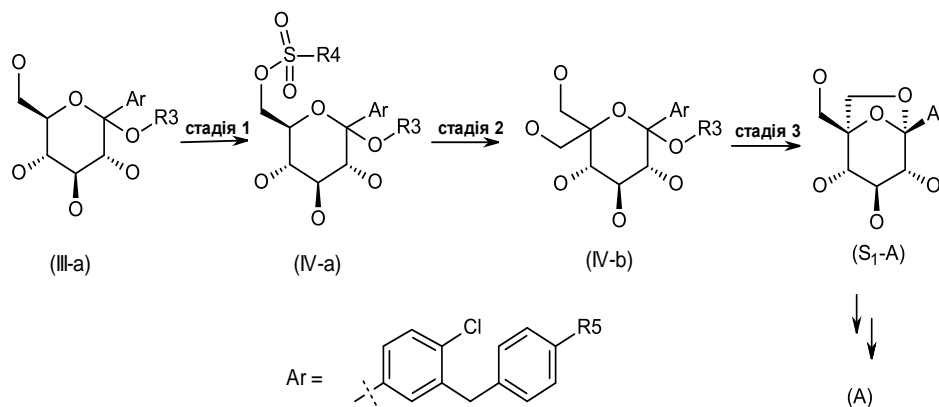


Схема 4

На стадії 1 схеми 4, проміжну сполуку (III-a) обробляють відповідним арилсульфонілхлоридом R_4SO_2Cl або ангідридом арилсульфонової кислоти $R_4S(O)_2OS(O)_2R_4$ (де R_4 є необов'язково заміщеною арильною групою, такою як та, що входить до складу арилсульфонілхлоридів: 4-метилбензолсульфонілхлорид, 4-нітробензолсульфонілхлорид, 4-флуорбензолсульфонілхлорид, 2,6-дихлорбензолсульфонілхлорид, 4-флуор-2-метилбензолсульфонілхлорид та 2,4,6-трихлорбензолсульфонілхлорид, та ангідридів арилсульфонових кислот: ангідриду п-толуолсульфонової кислоти) в присутності основи, такої як піридин, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, при температурі в діапазоні від близько -20 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури. Деякі кислоти Льюїса, такі як бромід цинку (II), можуть застосовувати як додаткові компоненти.

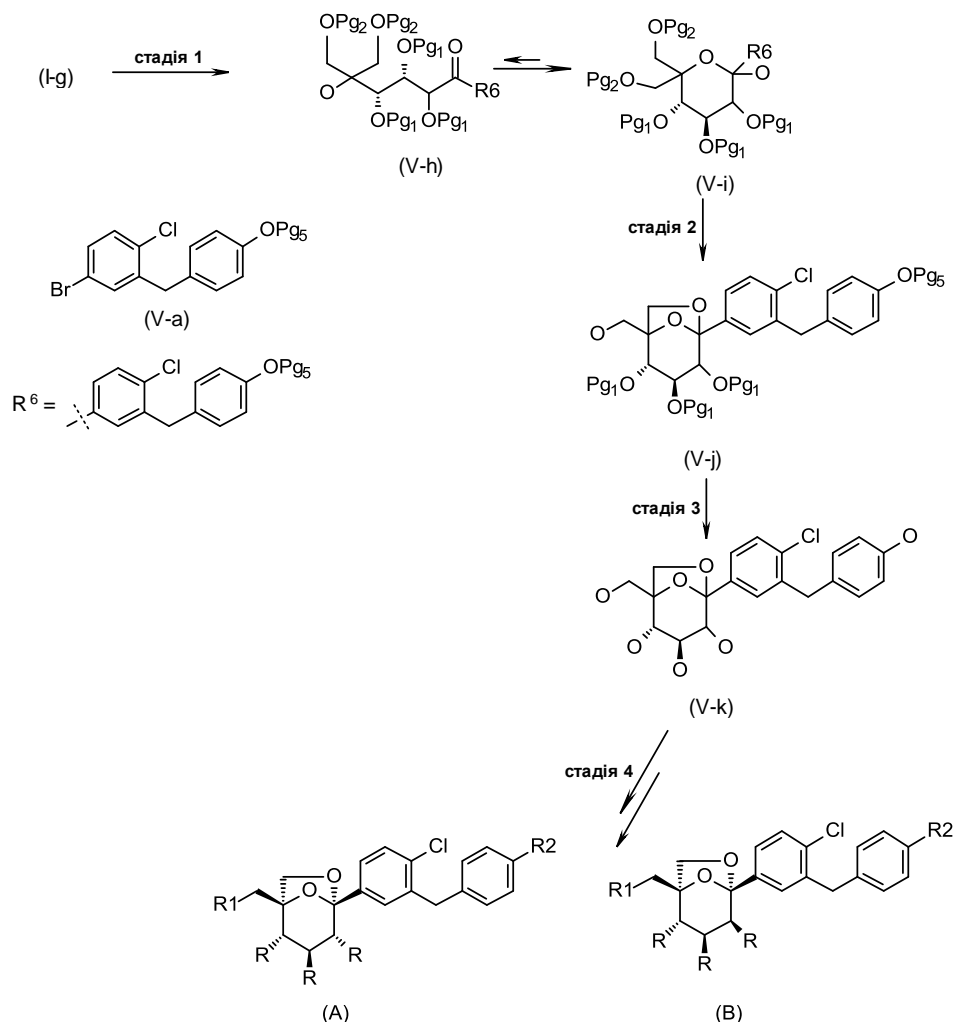
На стадії 2 схеми 4, проміжну сполуку (IV-a) піддають окисненню по типу Корнблума (дивись, Kornblum, N., et al., Journal of The American Chemical Society, 81, 4113 (1959)), щоб одержати відповідний альдегід, який може існувати в рівновазі з відповідною гідратною та/або напівацетальною формою. Наприклад, проміжну сполуку (IV-a) обробляють в присутності основи, такої як піридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-колідин, N,N-діізопропілетиламін, 4-(диметиламіно)піридин, в розчиннику, такому як диметилсульфоксид при температурі в діапазоні від близько кімнатної температури до близько 150 градусів за Цельсієм. Одержану альдегідну проміжну сполуку потім піддають умовам альдольної конденсації Канніццаро, що описана для стадії 1 (схема 1) та стадії 5 (схема 2), одержуючи проміжну сполуку (IV-b).

На стадії 3 схеми 4, проміжну сполуку (IV-b) обробляють кислотою, такою як трифлуороцтова кислота, або кислотною смолою в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі в діапазоні від близько -10 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури,

одержуючи (S1-A). В залежності від R^5 , сполуки, одержані таким чином, далі можуть бути легко функціоналізовані до інших заявлених сполук структури (A) за представленим винаходом, використовуючи добре відомі захисні та функціональні групи, послідовністю дій, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись розділ приклади для подальшого детального розгляду.

5

Сполуки (A) і (B) за представленим винаходом також можуть бути доступні, застосовуючи процеси, описані на схемі 5.



10

Схема 5

На стадії 1 схеми 5 одержують проміжну сполуку (V-i) додаванням металорганічної сполуки, стадію проводять аналогічним шляхом до того, що описаний на схемі 1, стадії 6, використовуючи металорганічний реагент, отриманий з (V-a), де Pg_5 є прийнятною захисною групою для гідроксильної групи. Наприклад, Pg_5 може бути трет-бутилдиметилсилільною групою (TBS) (дивись US2007/0054867 для одержання, наприклад, {4-[(5-бром-2-хлорфеніл)метил]фенокси}-трет-бутилддиметилсилану).

15

На стадії 2 схеми 5, коли $Pg^2 = PMB$, проміжну сполуку (V-i) обробляють кислотою, такою як трифлуороцтова кислота, метансульфонова кислота, або кислотною смолою в присутності анізолу в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі в діапазоні від близько -10 градусів за Цельсієм до близько кімнатної температури, одержуючи проміжну сполуку (V-j).

20

На стадії 3 схеми 5, захисні групи (Pg_5) і (Pg^1) можуть видаляти, щоб одержати (V-k). Як правило, (Pg_5) є TBS та Pg^1 є Bn. За цих умов, захисні групи видаляють послідовною обробкою (V-j) 1) тетрабутиламоній флуоридом в розчиннику такому як тетрагідрофуран або 2-метилтетрагідрофуран, при температурі в діапазоні від 0 градусів за Цельсієм до близько 40 градусів за Цельсієм та 2) обробкою мурашиною кислотою в присутності паладію (Pd чорний) в протонному розчиннику (наприклад, етанол/ТГФ) при близько кімнатній температурі. В цій

25

послідовності порядок 2-х реакцій є взаємозамінним.

На стадії 4 схеми 5, проміжну сполуку (V-k), наприклад, можуть обробляти алкілюючим агентом за вибором за класичних умов, щоб селективно алкілювати фенольну групу. Більш того, сполуки, одержані таким чином, далі можуть бути легко функціоналізованими до інших заявлених сполук структури (A) та (B) за представленим винаходом, використовуючи добре відомі захисні та функціональні групи, послідовністю дій, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись розділ приклади для подальшого детального розгляду.

Кваліфікованому фахівцю з рівня техніки слід також розуміти, що хімія описана вище на схемах 1 - 5 представляє різні шляхи досягнення проміжної сполуки (V-k).

Сполуки даного винаходу є придатними для лікування захворювань, станів та/або розладів, модульованих інгібуванням натрій-глюкозних транспортерів (зокрема SGLT2); тому, іншим втіленням даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій. Сполуки даного винаходу (включаючи композиції та процеси, в яких їх застосовують) також можуть використовувати у виробництві лікарських засобів для терапевтичних застосувань, описаних в даному документі.

Типові композиції одержують змішуванням сполуки за даним винаходом та носія, розріджувача або наповнювача. Прийнятні носії, розріджувачі та наповнювачі є добре відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки та включають речовини, такі як вуглеводи, воски, розчинні та/або набухаючі у воді полімери, гідрофільні або гідрофобні речовини, желатин, олії, розчинники, вода, тощо. Конкретний носій, розріджувач або наповнювач, що використовують, залежатиме від способів та призначення, за яким сполуку даного винаходу застосовують. Розчинники, як правило, вибирають, ґрунтуючись на розчинниках, визнаних кваліфікованим фахівцем з рівня техніки як безпечними (GRAS) для введення ссавцю. Як правило, безпечні розчинники є нетоксичними водними розчинниками, такими як вода та інші нетоксичні розчинники, що є розчинними у воді або здатними до змішування з водою. Прийнятні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколі (наприклад, ПЕГ 400, ПЕГ 300), тощо або їх суміші. Крім того, композиції можуть включати один або більше буферів, стабілізуючих агентів, сурфактантів, зволожуючих агентів, ковзких агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, світлонепроникних агентів, глідантів, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, ароматизуючих агентів, віддушок та інших відомих добавок, щоб забезпечити відмінну форму лікарського засобу (тобто, сполуку за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або допоміжної речовини у виробництві фармацевтичного продукту (тобто, лікарського засобу).

Композиції можуть одержувати, використовуючи традиційні методики розчинення та змішування. Наприклад, об'ємну субстанцію лікарського засобу (тобто, сполука даного винаходу або стабілізована форма сполуки (наприклад, комплекс з похідною циклодекстрину або іншим відомим комплексоутворюючим агентом)) розчиняють в прийнятному розчиннику в присутності одного або більше наповнювачів, описаних вище. Сполуку даного винаходу, як правило, формулюють у фармацевтичні дозовані форми для забезпечення одержання легко контрольованого дозування лікарського засобу та, щоб надати пацієнту відмінний продукт та такий, що його дозу легко регулюють.

Фармацевтичні композиції, крім того, включають сольвати та гідрати сполук за даним винаходом. Термін "сольват" стосується молекулярного комплексу за даним винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) з однією або більше молекул розчинника. Такі молекули розчинника є такими, що загально застосовуються в фармацевтичній галузі, та відомо, що вони є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол, етиленгліколь, тощо; термін "гідрат" стосується комплексу, в якому молекулою розчинника є вода. Сольвати та/або гідрати переважно існують в кристалічній формі. Інші розчинники можуть використовувати як сольвати проміжної сполуки в одержанні більш бажаних сольватів, такі як метанол, метил-трет-бутиловий етер, етилацетат, метилацетат, (S)-пропіленгліколь, (R)-пропіленгліколь, 1,4-бутиндіол, тощо. Кристалічні форми, крім того, можуть існувати як комплекси з іншими нешкідливими малими молекулами, такими як L-фенілаланін, L-пролін, L-піроглутамінова кислота, тощо, у вигляді співкристалів або сольватів, або гідратів співкристалічної речовини. Сольвати, гідрати та співкристалічні сполуки можуть одержувати, використовуючи методики, описані в заявці РСТ № WO 08/002824, включену в даний документ як посилання, або інші методики, добре відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки.

Фармацевтичну композицію (або склад) за заявкою можуть запаковувати різними шляхами, в залежності від способу, що застосовують для введення лікарського засобу. Як правило, виріб для розповсюдження включає контейнер, в якому зберігається фармацевтичний препарат у

відповідній формі. Прийнятні контейнери є добре відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки та включають матеріали, такі як пляшки (пластикові та скляні), саше, ампули, пластикові мішки, металеві циліндри, тощо. Контейнер, крім того, може включати комплект з індикацією відкриття, щоб запобігти необережному доступу до вмісту упаковки. До того ж, на контейнері розміщена етикетка, на якій описано вміст контейнера. На етикетці, крім того можуть вказувати відповідні застереження.

Даний винахід, крім того, передбачає спосіб лікування захворювань, станів та/або розладів, модульованих інгібуванням натрій-глюкозних транспортерів у тварин, що включає введення тварині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки за даним винаходом та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій. Спосіб є особливо корисним для лікування захворювань, станів та/або розладів, для яких надає сприятливу дію інгібування SGLT2.

Одним з аспектів даного винаходу є лікування ожиріння та залежних від ожиріння розладів (наприклад, надлишкова вага, збільшення ваги або підтримка ваги).

Ожиріння та надлишкову вагу, як правило, визначають за індексом маси тіла (IMT), який корелює із загальним жиром тіла та оцінює відносний ризик захворювання. IMT розраховують шляхом ділення ваги в кілограмах на висоту в метрах в квадраті ($\text{кг}/\text{м}^2$). Надлишкову вагу, як правило, визначають, коли IMT становить $25\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, та ожиріння як правило, визначають, коли IMT становить понад $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Дивись, наприклад, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Іншим аспектом даного винаходу є лікування або уповільнення прогресування або початку діабету або пов'язаних з діабетом розладів, включаючи діабет типу 1 (інсулін залежний цукровий діабет, також згаданий як "ІЗЦД") та типу 2 (неінсулін залежний цукровий діабет, також згаданий як "НІЗЦД"), порушення толерантності до глюкози, уповільнене загоєння ран, гіперінсулінемія, підвищення рівнів жирних кислот в крові, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, синдром X, підвищення рівнів ліпопротеїнів високої щільності, резистентність до інсуліну, гіперглікемія та ускладнення при діабеті (такі як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, напад, захворювання периферійних судин, нефропатія, гіпертонія, нейропатія та ретинопатія).

Ще іншим аспектом даного винаходу є лікування супутніх захворювань ожиріння, таких як метаболічний синдром. Метаболічний синдром включає захворювання, стани або розлади, такі як дисліпідемія, гіпертонія, резистентність до інсуліну, діабет (наприклад, діабет типу 2), захворювання коронарних артерій та серцева недостатність. Для більш детальної інформації про метаболічний синдром, дивись, наприклад, Zimmet, P.Z., et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetic Federation Stand?," Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005); та Alberti, K.G., et al., "The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition," Lancet, 366, 1059-62 (2005).

Переважно, введення сполук за даним винаходом забезпечує статистично значне ($p < 0.05$) зниження щонайменш одного фактора ризику серцево-судинних захворювань, таких як зниження лептину в плазмі, С-реактивного протеїну (CRP) та/або холестерину, в порівнянні з контрольним наповнювачем, що не містить лікарський засіб. Введення сполук за даним винаходом також може забезпечувати статистично значне ($p < 0.05$) зниження рівня глюкози в сироватці крові.

Для нормальної дорослої людини, що має масу тіла близько 100 кг, як правило, достатнім є доза в діапазоні від близько 0,001 мг до близько 10 мг на кілограм маси тіла, переважно від близько 0,01 мг/кг до близько 5,0 мг/кг, більш переважно від близько 0,01 мг/кг до близько 1 мг/кг. Однак, може бути необхідна деяка варіативність в загальному діапазоні дози в залежності від віку та ваги суб'єкта, що лікують, передбаченого шляху введення, конкретної сполуки, що вводять, тощо. Визначення діапазону дозування та оптимальних доз для конкретного пацієнта є повністю в здатності звичайного кваліфікованого спеціаліста з даній галузі, що має право прийняття миттєвого вирішення. Крім того, зазначається, що сполуки даного винаходу можуть застосовувати для композицій з подовженим вивільненням, контрольованим вивільненням та уповільненим вивільненням, форми яких, до того ж, добре відомі кваліфікованому спеціалісту з рівня техніки.

Сполуки даного винаходу, крім того, можуть застосовувати в поєднанні з іншими фармацевтичними агентами для лікування захворювань, станів та/або розладів, описаних в даному документі. Тому, крім того, передбачаються способи лікування, що включають введення сполук за даним винаходом в поєднанні з іншими фармацевтичними агентами. Прийнятні

фармацевтичні агенти, що можуть використовувати в поєднанні зі сполуками за даним винаходом включають агенти проти ожиріння (включаючи агенти для пригнічення апетиту), протидіабетичні агенти, протигіперглікемічні агенти, гіполіпідемічні агенти, протизапальні агенти та протигіпертензивні агенти.

5 Прийнятні агенти проти ожиріння включають антагоністи канабіноїду-1 (CB-1) (такий як римонабант), інгібітори 11β -гидроксистероїддегідрогенази-1 (11β -HSD типу 1), інгібітор стеароїл-CoA десатурази-1 (SCD-1), MCR-4 агоністи, агоністи холецистокініну-A (CCK-A), інгібітори зворотного захоплення моноаміну (такі як сібутрамін), симпатоміметичні агенти, β_3 адренергетичні агоністи, агоністи допаміну (такі як бромкриптин), аналоги меланоцит стимулюючого гормону, агоністи 5HT_{2c}, антагоністи меланін концентруючого гормону, лептин (ОВ протеїн), аналоги лептину, агоністи лептину, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (такі як тетрагідроліпстатин, тобто орлістат), анорексичні агенти (такі як агоніст бомбезину), антагоністи нейропептиду-Y (наприклад, антагоністи NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (включаючи їх аналоги), тироміметичні агенти, дегідроепіандростерон або його аналоги, глюкокортикоїдні агоністи або антагоністи, антагоністи орексину, агоністи глюкагон-подібного пептиду-1, циліарні нейротрофічні фактори (такі як Ахокіне™ доступний від Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), інгібітори агуті-зв'язаного пептиду людини (AGRP), антагоністи греліну, антагоністи гістаміну 3 або зворотні агоністи, агоністи нейромедину U, інгібітори MTP/АроВ (наприклад, кишково-селективні MTP інгібітори, такі як дірлотапід), опіоїдний антагоніст, антагоніст орексину, тощо.

Переважними агентами проти ожиріння для застосування в поєднанні за аспектами даного винаходу включають CB-1 антагоністи (наприклад, римонабант, таранабант, сурінабант, отенабант, SLV319 (CAS № 464213-10-3) та AVE1625 (CAS No. 358970-97-5)), кишково-селективні MTP інгібітори (наприклад, дірлотапід, мітратапід та імплітапід, R56918 (CAS № 403987) та CAS № 913541-47-6), CCKa агоністи (наприклад, N-бензил-2-[4-(1H-індол-3-ілметил)-5-оксо-1-феніл-4,5-дигідро-2,3,6,10b-тетраазабензо[e]азулен-6-іл]-N-ізопропілацетамід, описаний в заявці РСТ № WO 2005/116034 або заявці США № 2005-0267100 A1), 5HT_{2c} агоністи (наприклад, лорказерин), MCR4 агоніст (наприклад, сполуки, описані в патенті США 6,818,658), інгібітор ліпази (наприклад, цетилистат), PYY₃₋₃₆ (як зазначено в даному документі "PYY₃₋₃₆" включає аналоги, такі як пегільований PYY₃₋₃₆, наприклад, такі як описано в заявці США 2006/0178501), опіоїдні антагоністи (наприклад, налтрексон), олеоїл-естрон (CAS № 180003-17-2), обінепітид (TM30338), прамлінтид (Symlin®), тезофезин (NS2330), лептин, ліраглутид, бромкриптин, орлістат, ексенатид (Byetta®), AOD-9604 (CAS № 221231-10-3) та субутрамін. Переважно, вводять сполуки за даним винаходом, і проводять комбіновану терапію в поєднанні з фізичними вправами та оптимальною дієтою.

Прийнятні протидіабетичні агенти включають інгібітор ацетил-CoA карбоксилази-2 (ACC-2), інгібітор фосфодіестерази (PDE)-10, інгібітор діацилгліцерол ацилтрансферази (DGAT) 1 або 2, сульфонілсечовину (наприклад, ацетогексамід, хлорпропамід, діабінез, глібенкламід, гліпізид, глібурид, глімепірид, гліклазид, гліпентид, гліквідон, глізоламід, толазамід та толбутамід), меглітинід, інгібітор α -амілази (наприклад, тендамістат, трестатин та AL-3688), інгібітор α -глюкозида гідролази (наприклад, акарбоза), інгібітор α -глюкозидази (наприклад, адипозин, каміглібоз, еміглітат, міглітол, воглібоз, прадиміцин-Q та сальбостатин), PPAR α агоніст (наприклад, балаглітазон, циглітазон, дарглітазон, енглітазон, ізаглітазон, піоглітазон, розіглітазон та троглітазон), PPAR α/β агоніст (наприклад, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 та SB-219994), бігуанід (наприклад, метформін), агоніст глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP-1) (наприклад, ексендин-3, ексендин-4 та ліраглутид), інгібітор протеїн тирозин фосфатази-1B (PTP-1B) (наприклад, тродусквемін, екстракт гіртіозалу (морської губки) та сполуки, розкриті Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), SIRT-1 інгібітор (наприклад, резерватрол), інгібітор дипептидил пептидази IV (DPP-IV) (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин та саксагліптин), інгібітор посилюючий секрецію інсуліну, окиснення жирної кислоти, A2 антагоніст, інгібітор с-цзюнь аміно-термінальної кінази (JNK), інсулін, міметик інсуліну, інгібітор глікоген фосфорилази, агоніст VPAC2 рецептору й активатор глюккінази. Переважними протидіабетичними агентами є метформін та DPP-IV інгібітори (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин та саксагліптин).

55 Прийнятні протизапальні агенти включають засоби для попередження та лікування інфекції статевих шляхів/сечовивідних шляхів. Ілюстративні агенти включають клюкву (тобто Vaccinium macrocarpon) та похідні клюкви, такі як сок клюкви, екстракти клюкви або флавоноли клюкви. Екстракти клюкви можуть включати один або більше флавонолів (тобто антоціаніни та проантоціанідини) або очищена сполука флавонолу клюкви, включаючи миріцетин-3- β -кислопіранозид, кверцетин-3- β -глюкозид, кверцетин-3- α -арабінопіранозид, 3'-метоксикверцетин-

3- α -ксилопіранозид, кверцетин-3-О-(6"-п-кумароїл)- β -галактозид, кверцетин-3-О-(6"-бензоїл)- β -галактозид та/або кверцетин-3- α -арабінофуранозид.

Втілення даного винаходу проілюстровані далі наступними прикладами. Слід розуміти, однак, що втілення винаходу не обмежуються конкретними деталями цих прикладів, як і інші їх різновиди будуть відомі або очевидні в світлі представленого розкриття звичайному кваліфікованому фахівцю з рівня техніки.

ПРИКЛАДИ

Якщо не вказано інше, вихідні речовини, як правило, є доступними з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England) та Accela ChemBio (San Diego, CA).

Загальні Експериментальні Методики

ЯМР спектри реєстрували на приладі Varian Unity™ 400 (доступний від Varian Inc., Palo Alto, CA) при кімнатній температурі на частоті 400 МГц для протонів. Хімічні зсуви наводять в мільйонних частках (дельта) по відношенню до залишку розчинника як внутрішній стандарт. Форми сигналів зазначають як наступні: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублету; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; шс або ш.с., широкий синглет; 2с, два синглет; ш.д., широкий дублет. Електроспрей іонізаційні мас-спектри (ЕС) одержували на приладі Waters™ ZMD (газ носій: азот; розчинник А: вода/0,01% мурашина кислота, розчинник В: ацетонітрил/0,005% мурашина кислота; доступні від Waters Corp., Milford, MA). Мас-спектри високої роздільної здатності (BPMC) одержували на Agilent™ Model 6210 або 6220А часу прольота. В тих випадках, коли описують інтенсивність іонів, що містять одиничний хлор або одиничний бром, спостерігали очікуване співвідношення інтенсивності (близько 3:1 для іонів, що містять ³⁵Cl/³⁷Cl та 1:1 для іонів, що містять ⁷⁹Br/⁸¹Br) та дають інтенсивність тільки нижчий за масою іон. В деяких випадках надають тільки характерні ¹H ЯМР сигнали.

Колоночну хроматографію виконують за допомогою або Baker™ силікагелю (40 мкм; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) або силікагелю 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) в скляних колонках або в Flash 40 Biotage™ колонках (ISC, Inc., Shelton, CT). СТПХ (середнього тиску рідинна хроматографія) виконували, використовуючи Biotage™ SP систему очистки або Combiflash® Companion® від Teledyne™ Isco™; використовували Biotage™ SNAP картридж KPsil або Redisep Rf діоксид силіцію (від Teledyne™ Isco™) під низьким тиском азоту. ВЕРХ (високо ефективна рідинна хроматографія) виконували, використовуючи Shimadzu™ 10A LC-UV або Agilent™ 1100 препаративну ВЕРХ. Винятками є випадки, коли зазначено інше, всі реакції проходили в інертній атмосфері газу азоту, використовуючи безводні розчинники. Крім того, винятком є випадки, коли зазначено інше, всі реакції проходили при кімнатній температурі (~23°C). При виконанні ТШХ (тонко шарова хроматографія), R_f визначають як співвідношення відстані, пройденої сполукою, діленої на відстань, пройдену елюентом. R_t (час утримки).

Вихідні речовини

Загалом, будь-яку з наступних вихідних речовин можуть одержувати, використовуючи методики, описані на схемах 7 або 8 заявки США № 2008/0132563, або альтернативно на схемах 2, 3 або 8 заявки США № 2007/0259821. Більш конкретно, наступні вихідні речовини, використані в наступних прикладах, можуть одержувати, використовуючи методики, описані у відповідних посиланнях або придбані у відповідних постачальників.

4-(5-бром-2-хлорбензил)фенол можуть одержувати за методиками, описаними в прикладі III EP 1828216 B1.

4-Бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензол та (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанон можуть бути придбані у Shanghai Naoyuan Chemexpress Co., Ltd., Shanghai, People's Republic of China.

Наступні вихідні речовини одержували як описано нижче.

4-(5-бром-2-хлорбензил)фенол.

До розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензолу (5,0 г, 15,35 ммоль) в дихлорметані (20,0 мл), охолодженого до 0 градусів за Цельсієм, в атмосфері азоту додавали по краплям понад 30 хвилин 1М розчин триброміду бору в дихлорметані (17,0 мл, 17,0 ммоль). Після закінчення додавання, реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури протягом ночі (~16 годин). Реакційну суміш охолоджували до 0 градусів за Цельсієм та гасили 1N водним розчином гідрогенхлоридної кислоти. Одержану в результаті суміш струшували протягом 30 хвилин та екстрагували, використовуючи дихлорметан. Органічний шар відокремлювали, а водний шар двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш

очищували флеш хроматографією над силікагелем, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 120 г силікагелю) та елюючи градієнтом 0 до 100% етилацетату в гептані. Одержали 3,53 г бажаного продукту (вихід 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.ч. 3,94 (с, 2 Н), 6,70 (д, $J=8.6$ Гц, 2 Н), 6,98 (д, $J=8.4$ Гц, 2 Н), 7,23 – 7,34 (м, 3 Н).

Альтернативна методика:

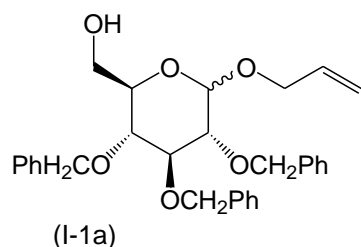
До розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензолу (10,0 г, 30,71 ммоль) в дихлорметані (40,0 мл), охолодженого до 0 градусів за Цельсієм, в атмосфері азоту додавали по краплям понад 30 хвилин 1М розчин трихлориду бору в дихлорметані (34 мл, 34,0 ммоль). Після завершення додавання реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі (~16 годин). Реакційну суміш охолоджували до 0 градусів за Цельсієм та додавали 1N водний розчин гідрогенхлоридної кислоти. Одержану в результаті суміш струшували протягом 30 хвилин та далі екстрагували, використовуючи дихлорметан. Органічний шар відокремлювали та водний шар двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. ТШХ показала тільки 50% перетворення. Сирий продукт знову розчиняли в дихлорметані (40 мл), охолоджували до 0 градусів за Цельсієм, та по краплям додавали 1М розчин трибромиду бору в дихлорметані (31 мл, 31 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури понад вихідних (~55 годин). Реакційну суміш охолоджували до 0 градусів за Цельсієм, та додавали по краплям 1N водний розчин гідрогенхлоридної кислоти. Одержану в результаті суміш струшували протягом 30 хвилин та далі екстрагували, використовуючи дихлорметан. Органічний шар відокремлювали та водний шар двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищували флеш хроматографією над силікагелем, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 120 г силікагелю), та елюючи градієнтом 0 до 100% етилацетату в гептані. Одержували 9 г (вихід 98%) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини.

[4-(5-Бром-2-хлорбензил)фенокси]-трет-бутилдиметилсилан.

До розчину 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенолу (9,01 г, 30,28 ммоль), розчиненого в N,N-диметилформаміді (100 мл) та охолодженого до 0 градусів за Цельсієм (крижана баня), додавали імідазол (4,53 г, 66,6 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (370 мг, 3,03 ммоль). Трет-бутилхлордиметилсилан (6,85 г, 45,4 ммоль) додавали та видаляли крижану баню. Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі (~16 годин), додавали воду (400 мл) та одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (200 мл). Водний шар додатково двічі екстрагували етилацетатом (200 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (200 мл), соляним розчином (200 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією над силікагелем, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 120 г силікагелю), та елюючи градієнтом 0 до 50% етилацетату в гептані. Одержали 12,4 г (вихід 99%) продукту у вигляді прозорої олії. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.ч. 0,18 (с, 6 Н), 0,97 (с, 9 Н), 3,96 (с, 2 Н), 6,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,01 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,17 – 7,30 (м, 3 Н).

Одержання проміжних сполук

Одержання проміжної сполуки ((2R,3R,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трибензилокситетрагідропіран-2-іл)метанолу (I-1a):



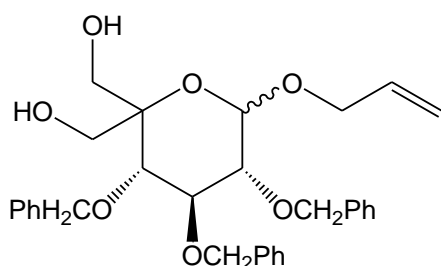
Суспензію D-глюкози (1,2 кг, 6,6 моль), трифлуорметансульфонової кислоти (12 мл) та алілового спирту (5 л) нагрівали при 80°C протягом 3 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, летючі компоненти видаляли в вакуумі та залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (8 л). Одержаний розчин розділяли на чотири рівних частини для реакцій та до кожної додавали тритил хлорид (463 г, 1,67 моль) та триетиламін (231 мл, 1,67 моль). Під час додавання триетиламіну спостерігалась слабка екзотерма. Реакційну суміш струшували

протягом 2 днів при 30°C та потім кожну частину реакції даліли навпіл, одержуючи вісім однакових реакційних сумішей. До кожної з цих реакційних сумішей додавали бензилхлорид (300 мл, 2,60 моль), після чого порціями додавали натрію гідрид (102,5 г, 2,60 моль) утримуючи реакційну суміш при температурі від 40 до 50°C. Після закінчення додавання, реакційні суміші

5 струшували при кімнатній температурі протягом 20 години. Кожну реакційну суміш виливали у кригу/воду (2 л) та екстрагували етилацетатом (2,5 л). Кожну з органічних фаз промивали насиченим сольовим розчином/водою (1:1, 2 x 2 л), об'єднували та сушили над сульфатом магнію (продукт R_f 0,85 в 3:1 гексан/етилацетат). Після фільтрації та випаровування залишок розчиняли в суміші дихлорметану (16 л) та метанолу (4 л). Суміш розділили на 5 рівних частин

10 та до кожної додавали сульфатну кислоту (32 мл). Реакційні суміші струшували протягом 3 годин, промивали сольовим розчином/2М водним розчином натрію гідроксиду (1:1, 2 x 2 л), об'єднували та сушили над сульфатом магнію. Після фільтрації та концентрування в вакуумі залишок потім очищували на силікагелі, елюючи 30% етилацетатом в толуол, одержуючи проміжну сполуку (I-1a) як суміш аномерів (1,77 кг, 54 % вихід від D-глюкози). R_f 0,15 в 3:1 гексан/етилацетат.

Одержання проміжної сполуки ((3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трибензилокси-2-гідроксиметилтетрагідропіран-2-іл)метанолу (I-1b):



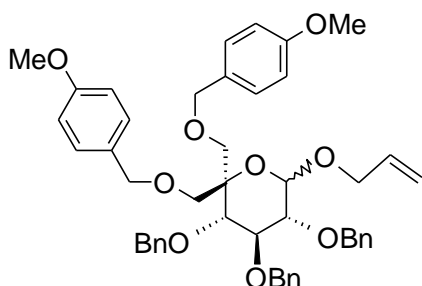
(I-1b)

Розчин диметилсульфоксиду (87 мл, 1,22 моль) в дихлорметані (160 мл) додавали по краплям до розчину оксалілхлориду (64,7 мл, 0,76 моль) в дихлорметані (2,5 л) при -78°C. Після завершення додавання розчин проміжної сполуки (I-1a) (287 г, 0,59 моль) в дихлорметані (500

25 мл) додавали по краплям при -78°C. Після завершення додавання реакційну суміш струшували протягом 30 хвилин та додавали по краплям триетиламін (417 мл, 2,9 моль). Після завершення додавання реакційній суміші давали самостійно нагрітися до кімнатної температури. Далі реакційну суміш промивали 1М водним розчином гідрогенхлоридної кислоти (2 л) та води (2 л), та потім сушили над сульфатом магнію. Дану реакційну процедуру повторювали в шести еквівалентних реакціях та після висушування їх об'єднували та випаровували, одержуючи альдегід у вигляді жовтої олії (1,71 кг). Дану олію розчиняли в ізопропанолі (2,57 л) та реакційну суміш розділили на сім рівних частин. До кожної з них додавали 37% водний розчин формальдегіду (0,79 л, 10 моль), далі по краплям додавали розчин натрію гідроксиду (32 г, 0,8

30 моль) у воді (130 мл). Після завершення додавання реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли сольовим розчином (2 л) та екстрагували етилацетатом (2 л). Далі органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2 л), сольовим розчином (2 л) та потім сушили над сульфатом магнію. Органічні фази з семи реакцій об'єднували, випаровували та залишок очищували на силікагелі (елюючи від 4:1 до 1:1 гексану в етилацетаті), одержуючи проміжну сполуку (I-1b) як суміш аномерів (980 г, 53% вихід з двох стадій). R_f 0,57 та 0,60 в суміші 1:1 гексан/етилацетат.

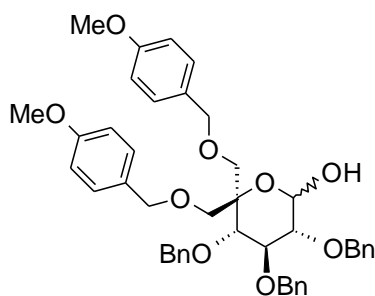
(3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трибензилокси-2,2-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран (I-1c):



(I-1c)

Вихідний діол [((3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трибензилокси-2-гідроксиметил-тетрагідропіран-2-іл)метанол (I-1b: 10 г, 19,208 ммоль) розчиняли в N,N'-диметилформаміді (70 мл) та охолоджували до 0°C. Додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 1,69 г, 42,3 ммоль) та реакційну суміш струшували при 0°C протягом 1 години, після чого додавали 1-бромметил-4-метоксибензол (5,96 мл, 40,3 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури та реакцію гасили водою, та екстрагували етилацетатом (двічі). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Далі реакційну суміш хроматографували на силікагелі (елюючи градієнтом 0 до 80% етилацетату в гептані) вихід 7,55 г (вихід 52%) продукту (I-1c). МС 778,8 (M + NH₄⁺; позитивна форма).

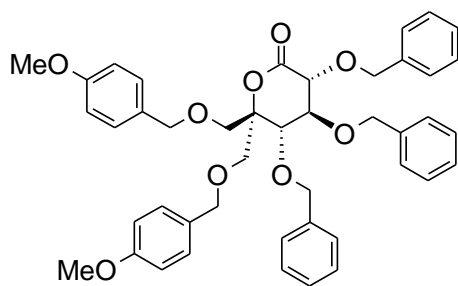
(3R,4S,5S)-3,4,5-трибензилокси-6,6-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран-2-ол (I-1d):



(I-1d)

До розчину вихідної речовини ((3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трибензилокси-2,2-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран, (I-1c: 7,55 г, 9,92 ммоль) в метанолі (60 мл) та дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі додавали паладію (II) хлорид (528 мг, 2,98 ммоль) та одержану в результаті суміш струшували при цій температурі протягом 4 годин. ТШХ показало утворення чистого більш полярного продукту. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи градієнтом 0 до 80% етилацетату в гептані, одержуючи 5,6 г (вихід 78%) продукту (I-1d). МС 738,8 (M + NH₄⁺; позитивна форма).

(3R,4S,5S)-3,4,5-трибензилокси-6,6-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран-2-он (I-1e):



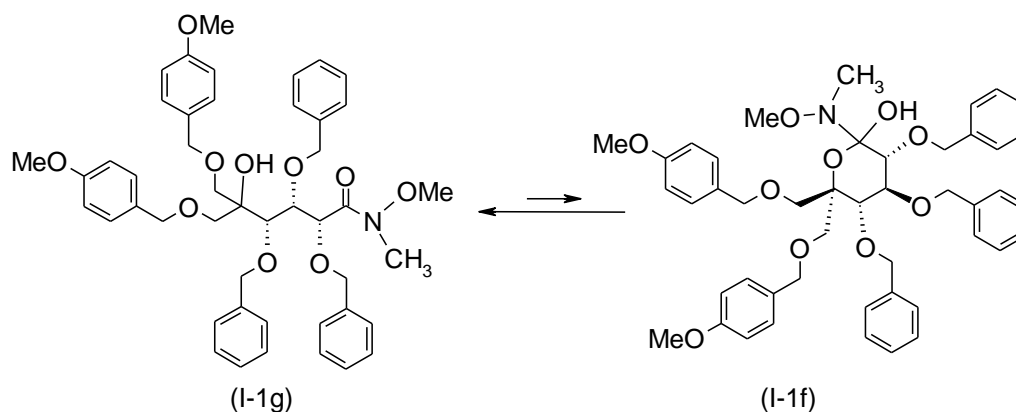
(I-1e)

До розчину оксалілдіхлориду (1,9 мл, 23 ммоль) в дихлорметані (65 мл) при -78°C додавали розчин диметилсульфоксиду (3,3 мл, 47 ммоль) в дихлорметані (5 мл) та одержаний в результаті розчин струшували при даній температурі протягом 30 хвилин. Далі по краплям додавали розчин вихідної речовини ((3R,4S,5S)-3,4,5-трибензилокси-6,6-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран-2-олу, (I-1d, 5,6 г, 7,7 ммоль) в дихлорметані (15,0 mL) та одержану в результаті суміш струшували протягом 30 хвилин, даючи температурі піднятися до -60°C. Триетиламін (9,7 мл, 69,5 ммоль) додавали по краплям та суміші давали нагрітися до 0°C протягом понад 1 години. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію, та органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією на

силікагелі, елюючи градієнтом 0 до 60% етилацетату в гептані, одержуючи продукт (I-1e) (4 г, вихід 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,24 (д, $J=10$ Гц, 1 H), 3,40 – 3,47 (м, 2 H), 3,74 (с, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,86 (д, $J=10$ Гц, 1 H), 4,07 (д, $J=8,6$ Гц, 1 H), 4,15 (д, $J=9,6$ Гц, 1 H), 4,35 – 4,55 (м, 6 H), 4,65 – 4,72 (м, 2 H), 4,82 (д, $J=11$ Гц, 1 H), 4,87 (д, $J=11,2$ Гц, 1 H), 5,10 (д, $J=11,1$ Гц, 1 H), 6,74 – 6,79 (м, 2 H), 6,81 – 6,85 (м, 2 H), 7,11 (дд, $J=7,0, 2,5$ Гц, 2 H), 7,17 – 7,41 (м, 17 H).

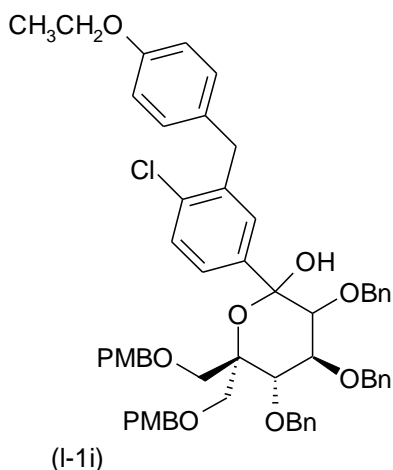
(2R,3S,4S)-2,3,4-трибензилокси-5-гідрокси-6-(4-метоксибензилокси)-5-(4-метоксибензилоксиметил)гексанової кислоти метоксиметиламід (I-1g) та/або (3R,4S,5S)-3,4,5-трибензилокси-6,6-біс(4-метоксибензилоксиметил)-2-(метоксиметиламіно)тетрагідропіран-2-ол (I-1f):



До розчину лактона ((3R,4S,5S)-3,4,5-трибензилокси-6,6-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран-2-ону (I-1e: 10,4 г, 14,5 ммоль) та N,O-диметилгідроксиламіну гідрогенхлориду (1,77 г, 29,0 ммоль) в дихлорметані (100 мл) при 0°C додавали по краплям 2,0 М розчин триметилалюмінію в гексані (14,5 мл, 29,0 ммоль) та одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили повільним додаванням 1N водного розчину гідрогенхлоридної кислоти. Одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Органічну фазу відокремлювали та промивали 1N водним розчином гідрогенхлоридної кислоти, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сиру продукт очищували хроматографією при середньому тиску (градієнт від 5 до 40% етилацетату в гептані), одержуючи 6,5 г (58%) продукту.

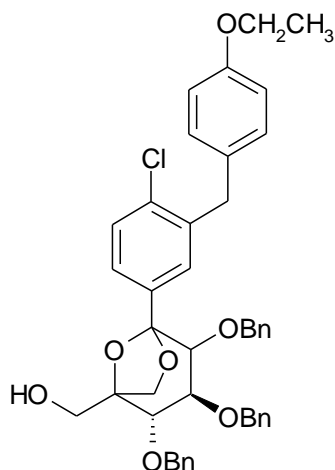
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,62 (ш с, 1 H), 2,94 (ш с, 3 H), 3,23 (ш с, 3 H), 3,42 (д, $J=9,4$ Гц, 1 H), 3,50 – 3,60 (м, 3 H), 3,75 (с, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 4,03 (д, $J=6,9$ Гц, 1 H), 4,20 (дд, $J=6,9, 3,3$ Гц, 1 H), 4,31 – 4,44 (м, 5 H), 4,46 – 4,51 (м, 2 H), 4,53 (д, $J=12$ Гц, 1 H), 4,66 (д, $J=12$ Гц, 1 H), 4,80 (ш д, $J=11,5$ Гц, 1 H), 4,87 (д, $J=11,4$ Гц, 1 H), 6,77 – 6,83 (м, 4 H), 7,15 – 7,35 (м, 19 H). $[\text{M}+\text{H}^+]$ 780,8, позитивна форма; $[\text{M}+\text{HCO}_2^-]$ 824,7, негативна форма. ВРМС розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{NO}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 780,3742, знайдено 780,3708.

(4S,5S)-3,4,5-трибензилокси-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,6-біс(4-метоксибензилоксиметил)тетрагідропіран-2-ол (I-1i):



н-Бутиллітій (1,0 мл, 2,5 М/гексан, 3,25 еквіваленти) додавали по краплям (1 крапля кожні 5 секунд) до дегазованого від кисню розчину (розташований в попередньо висушеній Biotage™ мікрохвильовій віалі 10-20 мл закритій своєю кришкою та розташовано в примусовому тоці газу азоту) 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксибензил)бензолу (815 мг, 3,25 еквівалентів) в безводному тетрагідрофурані (2,9 мл) при -78°C та одержаний в результаті розчин струшували при цій температурі протягом додаткової години. Розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трибензилокси-5-гідрокси-6-(4-метоксибензилокси)-5-(4-метоксибензилоксиметил)гексанової кислоти метоксиметиламід (I-1g) (600 мг) в безводному тетрагідрофурані (1,45 мл) далі додавали по краплям понад 1,3 години, використовуючи поршневий насос та одержану в результаті суміш струшували при -78°C протягом 1 години після чого давали нагрітися до -25°C протягом понад 14 годин (помістити в глибоку посудину Дьюара, покриту алюміневою фольгою, щоб утримувати низьку температуру; розмір Дьюара: зовнішній діаметр 10 см, внутрішній діаметр 8 см, висота 9 см). Додавали діетиловий етер та реакцію гасили додаванням по краплям 1М водного розчину гідрогенхлоридної кислоти. Одержану в результаті двофазну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Хроматографія на силікагелі, використовуючи градієнт від 10 до 40% етилацетату в гептані, одержуючи продукт як суміш ізомерів (280 мг, вихід 38%).

ВРМС розраховано для $C_{59}H_{61}O_{10}ClNa$ ($M+Na^+$) 987,3845, знайдено 987,3840.
 {(2S,3S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-іл}-метанол (I-1k):

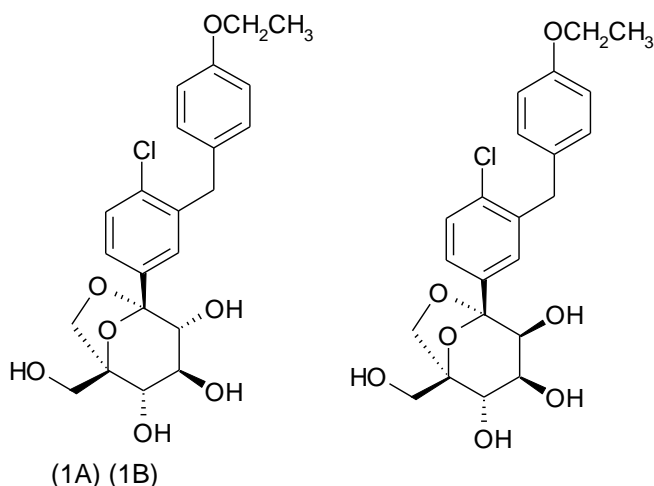


(I-1k)

До розчину проміжної сполуки I-1i (1,46 г) в дихлорметані (31 мл) додавали анізол (900 мкл, ~5 еквівалентів), після чого 31 мл розчину 20% трифлуороцтової кислоти в дихлорметані, та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували та сирий продукт хроматографували на силікагелі, використовуючи градієнт від 10 до 30% етилацетату в гептані, одержуючи продукт як суміш ізомерів (670 мг, вихід 63%).

ВРМС розраховано для $C_{43}H_{44}O_7Cl$ ($M+H^+$) 707,2770, знайдено 707,2765.

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол (1A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол (1B):



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-іл}метанолу (I-1k: 335 мг) в етанолі/тетрагідрофурані (10 мл, 4/1 об'єму) послідовно додавали мурашину кислоту (420 мкл, 22 еквіваленти) та паладій чорний (208 мг, 4 еквівалентів) та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі. Через 1 годину додавали додаткову кількість мурашиної кислоти (420 мкл, 22 еквівалентів) та паладій чорного (208 мг, 4 еквівалентів) та суміш струшували протягом додаткової години при кімнатній температурі. Паладій відфільтровували та одержану сиру суміш після випаровування розчиннику очищували препаративною ВЕРХ.

Препаративна ВЕРХ: обернена фаза C18 Gemini колонка 5 мкм 30 x 100 мм, 40 мл/хвилина, градієнт аценітрил/0,1% мурашина кислота : вода/0,1% мурашина кислота; 25 до 50% ацетонітрил/0,1% мурашина кислота понад 18 хвилин; УФ детектування: 220 нм. ВЕРХ показала співвідношення діастереомерів 1.1:1 (1A:1B).

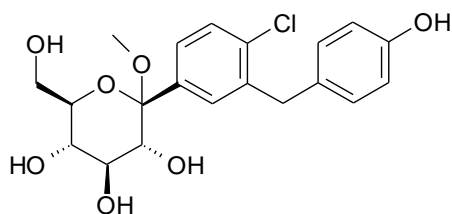
(1A): (60 мг, вихід 29%); R_t = 12,4 хвилин; фракції, що містили продукт концентрували при зниженому тиску. Сиру продукт осаджували з етилацетату та гептану. Одержану в результаті білу тверду речовину двічі промивали гептаном та сушили при зниженому тиску.

МС (РХМС) 437,3 ($M+H^+$; позитивна форма); 481,3 ($M+HCO_2^-$; негативна форма). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,43 (д, 1H, J = 1,9 Гц), 7,36 (дд, 1H, J = 8,3 та 2 Гц), 7,32 (д, 1H, J = 8,3 Гц), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,79-6,75 (м, 2H), 4,12 (д, 1H, J = 7,5 Гц), 4,00 (с, 2H), 3,96 (кв, 2H, J = 7,0 Гц), 3,81 (д, 1H, J = 12,5 Гц), 3,75 (дд, 1H, J = 8,3 анд 1,3 Гц), 3,65 (д, 1H, J = 12,5 Гц), 3,63 (т, 1H, J = 8,2 Гц), 3,57 (дд, 1H, J = 7,5 та 1,3 Гц), 3,52 (д, 1H, J = 8,0 Гц), 1,33 (т, 3H, J = 6,9 Гц). ВРМС розраховано для $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, знайдено 437,1360.

(1B): (30 мг, вихід 15%); R_t = 13,2 хвилин; фракції, що містили продукт концентрували при зниженому тиску. Сиру продукт осаджували з етилацетату та гептану. Одержану в результаті білу тверду речовину двічі промивали гептаном та сушили при зниженому тиску.

МС (РХМС) 437,3 ($M+H^+$; позитивна форма); 481,3 ($M+HCO_2^-$; негативна форма). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,48 (д, 1H, J = 1,9 Гц), 7,40 (дд, 1H, J = 8,1 та 1,9 Гц), 7,32 (д, 1H, J = 8,3 Гц), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,80-6,74 (м, 2H), 4,04-3,99 (м, 3H), 3,95 (кв, 2H, J = 7 Гц), 3,89-3,81 (м, 4H), 3,73 (д, 1H, J = 12,5 Гц), 3,49 (д, 1H, J = 7,3 Гц), 1,32 (т, 3H, J = 7 Гц). ВРМС розраховано для $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, знайдено 437,1358.

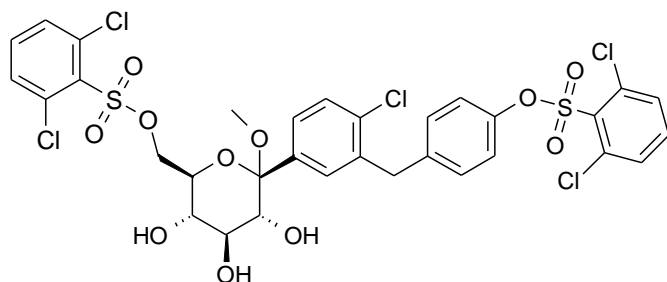
(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол.



2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (15 мл, 37,5 ммоль) повільно додавали до розчину [4-(5-бром-2-хлорбензил) фенокси]-трет-бутилдиметилсилану (12,6 г, 30,6 ммоль) в 75 мл сухого ТГФ (25 мл) та толуолу (50 мл), що струшували, розчин охолоджували при -78 градусів за Цельсієм в атмосфері азоту. Після струшування протягом 30 хвилин, подальшого додавання, розчин

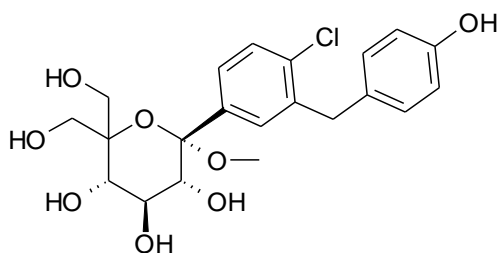
переносили катетором до розчину (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-три(триметилсиланілокси)-6-триметилсиланілоксиметилтетрагідропіран-2-ону (18,6 г, 40 ммоль) в 50 мл толуолу, щос тушували при -78 градусах за Цельсієм. Через 1,5 години після додавання реакцію гасили при -78 градусах за Цельсієм додаванням по краплям 5 мл метанолу, що містить метансульфонову кислоту (0,5 мл) та одержаній в результаті суміші давали нагрітисся до кімнатної температури протягом ночі (~16 годин). Додаткові 4,5 мл метилсульфоновної кислоти в 50 мл метанолу додавали по краплям при кімнатній температурі та реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом додаткових 24 години. Додавали насичений водний розчин натрію бікарбонату (300 мл) та етилацетат (100 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Шари розділяли та водний шар двічі додатково екстрагували етилацетатом (100 mLмл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (дві колонки з 120 г силікагелю), та елюючи градієнтом від 0 до 30% метанолу в дихлорметані. Одержували 4,2 г (вихід 33%) продукту у вигляді майже білої твердої речовини. PXMC 433 (M+Na⁺, позитивна форма). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 3,08 (с, 3 H), 3,10 (д, J=9,5 Гц, 1 H), 3,43 (т, J=9,3 Гц, 1 H), 3,60 (ддд, J=9,9, 5,7, 2,0 Гц, 1 H), 3,76 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 3,82 (дд, J=12,0, 5,6 Гц, 1 H), 3,94 (дд, J=12,1, 1,8 Гц, 1 H), 3,96 - 4,10 (м, 2 H), 6,69 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,37 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,46 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1 H).

Метил 1-C-[4-хлор-3-(4-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]окси)бензил)феніл]-6-O-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]-альфа-D-глюкопіранозид



До розчину [(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (4,2 г, 10,22 ммоль) розчиненого в 2-метилтетрагідрофурані (40 мл) та охолодженого до 0 градусів за Цельсієм додавали триетиламін (4,27 мл, 30,7 ммоль), цинку бромід (6,53 г, 26,6 ммоль), після чого порціями додавали 2,6-дихлорбензолсульфонілхлорид (0,610 г, 2,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та струшували протягом ночі (~16 годин). Реакцію гасили додаванням 1N водного розчину гідрогенхлоридної кислоти (100 мл) та води (100 мл). Реакційну суміш екстрагували, використовуючи етилацетат (100 мл) та водний шар додатково екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Одержували 5,6 г (вихід 66%) бажаного продукту у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 3,00 (с, 3 H), 3,03 (д, J=9,4 Гц, 1 H), 3,38 (т, J=9,5 Гц, 1 H), 3,71 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 3,79 (ддд, J=10,1, 5,9, 1,5 Гц, 1 H), 4,00 - 4,14 (м, 2 H), 4,43 (дд, J=10,7, 5,9 Гц, 1 H), 4,55 (дд, J=10,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,24 - 7,30 (м, 1 H), 7,31 - 7,36 (м, 1 H), 7,44 - 7,61 (м, 7 H).

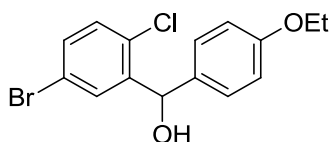
(2S,3R,4S,5S)-2-[4-Хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-6,6-бісгідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триол



Розчин метил 1-C-[4-хлор-3-(4-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]окси)бензил)феніл]-6-O-[(2,6-

дихлорфеніл)сульфоніл]-альфа-D-глюкопіранозиду (7 г, 8,44 ммоль), розчинений в диметилсульфоксиді (35,3 мл) поміщали в попередньо висушену 250 мл трьохгорлу круглодонну колбу, оснащену термометром для контролю температури в середині. До цього розчину додавали 2,4,6-колідин (5,6 мл, 42,2 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 127 градусах за Цельсієм. Внутрішня температура досягала 123 градусів за Цельсієм через 20 хвилин, при якій температуру нагрівання блоку виключали та після додаткових 20 хвилин колбу видаляли з нагрівача та реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та використовували на наступній стадії без подальшої виділення або очистки.

До зазначеного вище сирого розчину додавали етанол (70 мл) та одержану в результаті суміш нагрівали при 55 градусах за Цельсієм. Додавали параформальдегід (5090 мг, 169 ммоль) з наступним додаванням 21% розчину натрію етоксиду в денатурованому етанолі (15,8 мл, 42,4 ммоль) та одержану в результаті суміш струшували при 55 градусах за Цельсієм протягом 16 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням води (125 мл), що містила 18 еквівалентів NaHSO_3 та одержану в результаті суміш струшували протягом 90 хвилин. Летючі компоненти видаляли при зниженому тиску. Додавали воду (625 мл) та одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом (250 мл). Водний шар екстрагували 4 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (дві колонки з 120 г силікагелю) та елюючи градієнтом від 5 до 25% метанолу в дихлорметані. Сиру речовину очищували препаративною ВЕРХ на Phenomenex HILIC(Diol) 250 x 21,2 мм 5 мкм □ колонка, елюючи зі швидкістю потоку 28 мл/хвилина; рухомі фази А: гептан та В: етанол. Продукт елювали, використовуючи градієнт від 5% етанолу протягом 1,5 хвилин та підвищували лінійний градієнт до 100% етанолу протягом 8,5 хвилин, одержуючи продукт (586 мг, вихід 16%, час утримання = 9,8 хвилин). УФ детекція: 220 нм. РХМС 439 (M-H⁺; негативна форма) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 3,03 (д, J=9,6 Гц, 1 H), 3,09 (с, 3 H), 3,74 (д, J=10,0 Гц, 1 H), 3,80 (д, J=11,9 Гц, 1 H), 3,87 - 3,97 (м, 4 H), 4,00 - 4,07 (м, 1 H), 4,14 (д, J=11,5 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,45 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1 H).

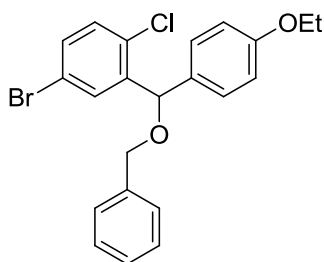


В прийнятну реакційну колбу загрузали (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанон (103,06 ммоль, 35,00 г) та ацетонітрил (6,68 моль, 350,00 мл, 274,15 г), одержуючи прозорий розчин. Розчин охолоджували до 0 градусів за Цельсієм та порціями додавали натрію боргідрид (128,82 ммоль, 4,87 г). Реакційну суміш струшували протягом близько 30 хвилин при 0 градусів за Цельсієм, та потім при кімнатній температурі до завершення реакції (яке визначали за допомогою ВЕРХ аналізу).

Далі до реакційної суміші додавали воду (40 мл), після чого сольовий розчин (50 мл). Шари струшували разом, давали відстоятися та потім розділяли. Органічну фазу концентрували до олії. Додавали метил-трет-бутиловий етер (200 мл), після чого повільно додавали 1N гідрогенхлоридну кислоту. Спостерігалось бурхливе виділення газу. Шари струшували разом, давали відстоятися та потім розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи сирий продукт у вигляді світло жовтої твердої речовини (35,38 г, вихід 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,84 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,47 (дд, 1H, J = 8,5, 2,5 Гц), 7,33 (д, 1H, 8,5 Гц), 7,21 (д, 2H, 8,5 Гц), 6,85 (д, 2H, 8,5 Гц), 5,88 (с, 1H), 3,97 (кв, 2H, 7 Гц), 1,29 (т, 3H, 7 Гц).

2-(бензилокси(4-етоксифеніл)метил)-4-бром-1-хлорбензол.



В прийнятну реакційну колбу загрузали (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанол (5,85 ммоль; 2,00 г) та тетрагідрофуран (245,77 ммоль; 20,00 мл; 17,72 г), одержуючи прозорий розчин. Потім маленькими порціями додавали натрію гідрид (8,78 ммоль; 351,22 мг), щоб мінімізувати швидкість виділення газоподібного водню. Реакційну суміш струшували протягом близько 30 хвилин при кімнатній температурі, та потім повільно додавали бензилбромід (8,78 ммоль; 1,05 мл; 1,50 г). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі до завершення реакції (яке визначали за допомогою ВЕРХ аналізу).

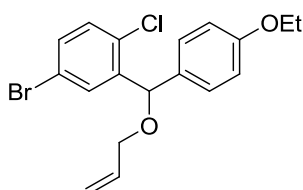
Далі до реакційної суміші додавали 1N гідрогенхлоридну кислоту (10 мл) та етилацетат (30 мл). Шари струшували разом, давали відстоятися та потім розділяли. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (10 мл) та потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи сирий продукт (3,12 г).

Сиру олію очищували флеш хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 0 до 5% етилацетату в гексані, одержуючи 1,98 г продукту у вигляді прозорої олії (вихід 78%).

¹H-ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,78 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,53 (дд, 1H, J = 8,5, 2,5 Гц), 7,39 (д, 1H, 8,5 Гц), 7,36 – 7,25 (м, 7H), 6,90 (м, 2H), 5,72 (с, 1H), 4,48 (м, 2H), 3,99 (кв, 2H, 7 Гц), 1,30 (т, 3H, 7 Гц).

¹³C-ЯМР (100 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 158,2, 142,0, 137,8, 131,8, 131,5, 131,2, 131,0, 130,2, 128,7, 128,3, 127,6, 127,6, 120,5, 114,3, 77,8, 70,1, 63,0, 14,6.

2-(алілокси(4-етоксифеніл)метил)-4-бром-1-хлорбензол.



В прийнятну реакційну колбу загрузали (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанол (2,93 ммоль; 1,00 г) та тетрагідрофуран (122,89 ммоль; 10,00 мл; 8,86 г), одержуючи прозорий розчин. Потім маленькими порціями додавали натрію гідрид (8,14 ммоль; 325,61 мг), щоб мінімізувати швидкість виділення газоподібного водню. Реакційну суміш струшували протягом близько 30 хвилин при кімнатній температурі, та потім повільно додавали алілбромід (8,55 ммоль; 0,740 мл; 1,03 г). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі до завершення реакції (яке визначали за допомогою ГХМС аналізу).

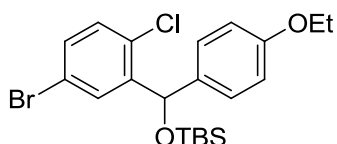
Далі до реакційної суміші додавали 1N гідрогенхлоридну кислоту (10 мл) та етилацетат (20 mL). Шари струшували разом, давали відстоятися та потім розділяли. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (10 мл) та потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи сирий продукт (1,07 г).

Сиру олію очищували флеш хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 0 до 5% етилацетату в гексані, одержуючи 858 мг продукту у вигляді прозорої олії (вихід 77%).

¹H-ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,75 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,51 (дд, 1H, J = 8,5, 2,5 Гц), 7,38 (д, 1H, 8,5 Гц), 7,23 (м, 2H), 6,88 (м, 2H), 5,92 (м, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,26 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 4,01 – 3,93 (м, 4H), 1,30 (т, 3H, 7 Гц),

¹³C-ЯМР (100 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 158,6, 142,5, 135,1, 132,2, 131,9, 131,6, 131,3, 130,4, 129,1, 120,8, 117,3, 114,7, 77,9, 69,4, 63,4, 15,0.

((5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метокси)(трет-бутил)диметилсилан.



В прийнятну реакційну колбу загрузжали (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанол (2,93 ммоль; 1,00 г) та тетрагідрофуран (122,89 ммоль; 10,00 мл; 8,86 г), одержуючи прозорий розчин. Далі шприцем додавали триетиламін (3,81 ммоль; 0,530 мл; 385,06 мг), після чого трет-бутилдиметилсиліл трифлуорметансульфонат (3,81 ммоль; 0,875 мл; 1,01 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі до завершення реакції (яке визначали за допомогою ГХМС аналізу).

Далі до реакційної суміші додавали деіонізовану воду (10 мл) та етилацетат (20 мл). Шари струшували разом, давали відстоятися та потім розділяли. Органічну фазу промивали насиченим водний розчином натрію хлориду (10 mL) та потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи сирий продукт (1,45 г).

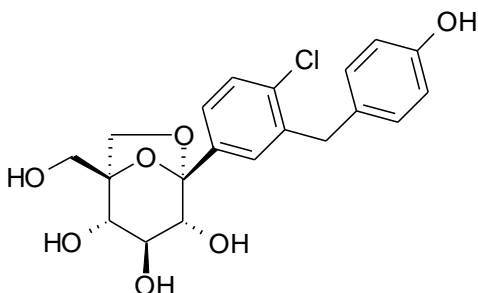
Сиру олію очищували флеш хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 0 до 5% етилацетату в гексані, одержуючи 1,00 г продукту у вигляді прозорої олії (вихід 75%).

¹H-ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,81 (д, 1H, J = 2,5 Гц), 7,46 (дд, 1H, J = 8,5, 2,5 Гц), 7,34 (д, 1H, 8,3 Гц), 7,24 (м, 2H), 6,85 (м, 2H), 6,00 (с, 1H), 3,95 (кв, 2H, 7 Гц), 1,28 (т, 3H, 7 Гц), 0,85 (с, 9H), -0,02 (с, 3H), -0,06 (с, 3H),

¹³C-ЯМР (100 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 157,8, 144,5, 134,0, 131,5, 131,2, 130,3, 129,7, 127,6, 120,3, 114,1, 71,7, 62,9, 25,5, 17,8, 14,6, -5,0, -5,2.

Приклад 1

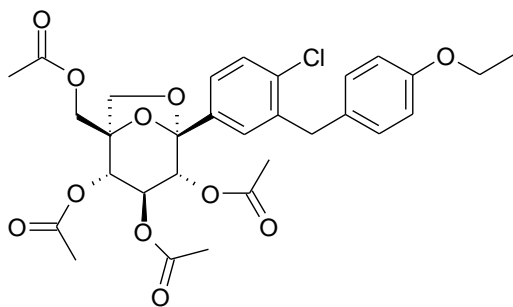
(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол



До розчину (2S,3R,4S,5S)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-6,6-бісгідроксиметил-2-метокситетрагідропіран-3,4,5-триолу (580 мг, 1,32 ммоль) в суміші дихлорметану (5 мл) та 2-метилтетрагідрофурану (5 мл) додавали Silicycle® Si-п-толуїлсульфоноу кислоту привиту на силікагелі (40-63 мкм, 0,68 ммоль/г) □□. Зв'язану з силікагелем толуїлсульфонову кислоту (1 г) та реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі (~16 годин). Суміш фільтрували через вставку Celite® та вставку промивали сумішшю дихлорметан:2-метилтетрагідрофуран (40 мл; 1:1 за об'ємом). Сиру речовину очищували препаративною ВЕРХ на Phenomenex Gemini NX 150 x 21,2 5 мм колонка, елюючи зі швидкістю потоку 28 мл/хвилина; рухомі фази А: вода з 1% модифікатору гідроксиду амонію та В: метанол з 1% модифікатору гідроксиду амонію. Продукт елюювали градієнтом від 5% метанолу з 1% модифікатору гідроксиду амонію протягом 1,5 хвилин та підвищували лінійний градієнт до 100% метанолу з 1% модифікатору гідроксиду амонію понад 8,5 хвилин, одержуючи продукт (375 мг; вихід 69,7%, час утримання = 9,8 хвилин). РХМС 407 (M-H⁺, негативна форма). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 3,56 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 3,61 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 3,66 (т, J=8,2 Гц, 1 H), 3,69 (д, J=12,4 Гц, 1 H), 3,79 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 3,85 (д, J=12,4 Гц, 1 H), 4,01 (с, 2 H), 4,16 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 6,69 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,34 - 7,37 (м, 1 H), 7,37 - 7,41 (м, 1 H), 7,45 (д, J=1,5 Гц, 1 H).

Приклад 2

Оцтової кислоти (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-іловий естер



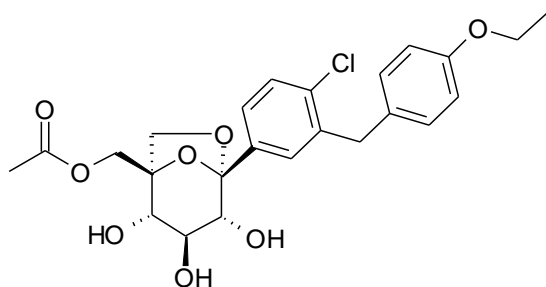
До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (1A, 1,22 г, 2,792 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл), охолодженого до 0 градусів за Цельсієм, додавали N,N-діізопропілетиламін (3,5 мл, 20 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (0,25 г, 2,0 ммоль). Оцтовий ангідрид (1,58 мл, 16,8 ммоль) повільно додавали, так, щоб температура не перевищувала 10 градусів за Цельсієм та одержаний в результаті розчин нагрівали до кімнатної температури та струшували протягом ночі (~16 годин). Додавали етилацетат та 1N водний розчин гідрогенхлоридної кислоти, органічну фазу відокремлювали та водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи Biotage автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 50 г силікагелю), та, елюючи 0 до 100% етилацетату в гептані. Продукт перекристалізовували, використовуючи гарячий метанол (30 мл) та даючи речовині охолонути, утворюючи маленькі білі скалки. Білу тверду речовину фільтрували та промивали 50 мл холодного метанолу, одержуючи 590 мг (вихід 35%) кристалічної білої твердої речовини ($t_{пл}$ 134,3 градусів за Цельсієм).

(РХМС) 622,4 ($M+NH_4^+$; позитивна форма). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,39 (т, $J=7,03$ Гц, 3 H), 1,69 (с, 3 H), 1,98 (с, 3 H), 2,04 (с, 3 H), 2,09 (с, 3 H), 3,70 (дд, $J=8,10$, 1,46 Гц, 1 H), 3,93 - 4,02 (м, 2 H), 3,99 (д, $J=7,03$ Гц, 2 H), 4,08 (д, $J=15,20$ Гц, 1 H), 4,42 (д, $J=8,20$ Гц, 1 H), 4,53 (д, $J=12,50$ Гц, 1 H), 5,28 (д, $J=8,01$ Гц, 1 H), 5,39 (т, $J=8,30$ Гц, 1 H), 5,48 (дд, $J=8,6$, 1 Гц, 1 H), 6,80 (д, $J=8,79$ Гц, 2 H), 7,06 (д, $J=8,79$ Гц, 2 H), 7,30 - 7,37 (м, 3 H).

Фільтрат концентрували при зниженому тиску. До твердої речовини додавали метанол (~15 мл) та суміш нагрівали доки тверда речовина повністю розчинилась. Розчину давали охолонути та до даного розчину додавали зерна кристалів. Одержані в результаті білі кристалічні скалки фільтрували та збирали, одержуючи додаткові 577 мг (вихід 34%) кристалічної білої твердої речовини.

Приклад 3

Оцтової кислоти (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2,3,4-тригідрокси-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-ілметиловий естер



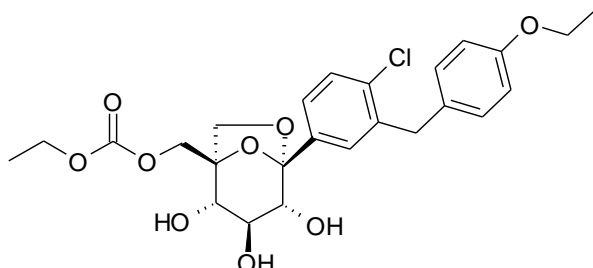
До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (1A, 0,481 г, 1,1 ммоль) в колідині (2,5 мл) охолодженого до -35 градусів за Цельсієм, що енергійно струшували, додавали по краплям понад 10 хвилин ацетилхлорид (0,149 мл, 2,1 ммоль). Через 1 годину, додавали метанол (0,5 мл) та реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури. Сиру суміш концентрували при зниженому тиску та тричі співвипаровували з толуолом. Сиру речовину очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи Biotage автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 50 г силікагелю), та, елюючи градієнтом від 0 до 15% метанолу в дихлорметані. Одержували 456 мг (вихід 87%) продукту у вигляді білої твердої речовини.

(РХМС) 523,3 ($M+HCOO^-$; негативна форма), 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,35 (т,

$J=6,93$ Гц, 3 Н), 2,05 (с, 3 Н), 3,52 (д, $J=7,81$ Гц, 1 Н), 3,59 (дд, $J=7,71$, 1,46 Гц, 1 Н), 3,63 (т, $J=8,10$ Гц, 1 Н), 3,76 (дд, $J=8,30$, 1,27 Гц, 1 Н), 3,98 (кв, $J=6,96$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 2 Н), 4,17 (д, $J=12,7$ Гц, 1Н), 4,19 (д, $J=8$ Гц, 1Н), 4,41 (д, $J=12,30$ Гц, 1 Н), 6,80 (д, $J=8,79$ Гц, 2 Н), 7,08 (д, $J=8,79$ Гц, 2 Н), 7,34 - 7,36 (м, 2 Н), 7,40 (с, 1 Н).

5 Приклад 4

Карбонової кислоти (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2,3,4-тригідрокси-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-ілметиловий естер етилового естера



10

До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (1А, 288 мг, 0,659 ммоль) в колідині (6,6 мл) охолодженого до -35 градусів за Цельсієм, що енергійно струшували, додавали по краплям понад 10 хвилин етилхлороформіат (0,112 мл, 1,19 ммоль). Реакційну суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію гасили насиченим водним розчином лимонної кислоти та екстрагували етилацетатом (двічі). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи Biotage автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 50 г силікагелю), та елюючи градієнтом від 0 до 20% метанолу в дихлорметані. Одержали 134 мг (вихід 40%) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини.

15

20

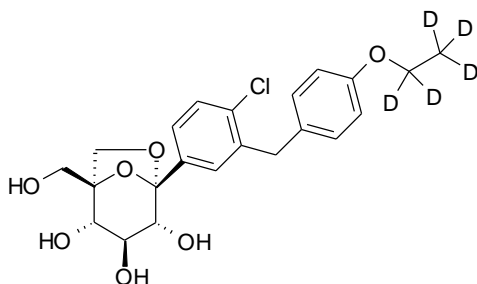
(РХМС) 526 ($M+NH_4^+$: позитивна форма). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3 Н), 1,35 (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н), 3,52 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 3,59 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 3,61 - 3,66 (м, 1 Н), 3,76 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 3,98 (кв, $J=7,0$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 2 Н), 4,15 (кв, 2 Н), 4,19 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 4,23 (д, $J=11,9$ Гц, 1 Н), 4,46 (д, $J=12,1$ Гц, 1 Н), 6,79 (д, $J=8,6$ Гц, 2 Н), 7,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,35 (с, 2 Н), 7,42 (с, 1 Н).

25

Приклад 5

[D₅]- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол

30



35

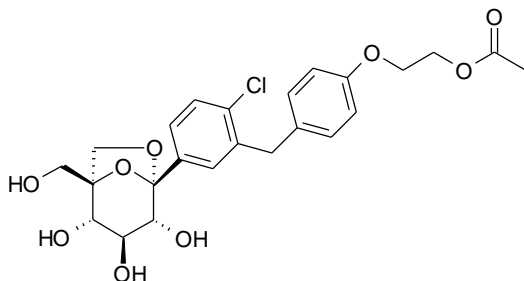
До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (54 мг, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали карбонат калію (55 мг, 0,40 ммоль) з наступним додаванням йодетану- d_5 (0,016 мл, 0,198 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 4 години та далі нагрівали до 50 градусів за Цельсієм протягом 16 годин. Реакцію гасили водою (20 мл) та одержану в результаті суміш тричі екстрагували етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 4 г силікагелю), елюючи градієнтом від 0 до 23% метанолу в дихлорметані. Одержували 28,3 мг (вихід 48%) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. РХМС 486 ($M+HCO_2^-$, негативна форма). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 3,52 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 3,57 (дд, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1 Н), 3,62 (т, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 3,66 (д, $J=12,3$

40

Гц, 1 Н), 3,75 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 3,81 (д, J=12,5 Гц, 1 Н), 4,01 (с, 2 Н), 4,12 (д, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,77 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,06 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,31 - 7,34 (м, 1 Н), 7,34 - 7,39 (м, 1 Н), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1Н).

Приклад 6

- 5 Оцтової кислоти 2-{4-[2-хлор-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-5-іл)бензил]фенокси}етиловий естер



- 10 До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (38 мг, 0,093 ммоль) в ацетонітрилі (0,9 мл) додавали карбонат калію (40 мг, 0,28 ммоль), після чого додавали 2-брометилловий естер оцтової кислоти (0,012 мл, 0,112 ммоль) та одержану в результаті суміш нагрівали до 50 градусів за Цельсієм протягом 72 годин. Реакція показала утворення деякої кількості продукту, але основна кількість вихідної речовини залишилась. Додавали додаткових 2 еквіваленти 2-брометилового естеру оцтової кислоти та суміш нагрівали до 50 градусів за Цельсієм протягом додаткових 24 години. Додавали воду (20 мл) та етилацетат, розділялось дві фази та водну фазу тричі екстрагували етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 4 г силікагелю), та елюючи градієнтом від 0 до 30% метанолу в дихлорметані. Одержували 10 мг (вихід 22 %) ~2:1 суміші бажаного продукту забрудненого деякою невизначеною сполукою. РХМС 539 М+HCOO⁻, негативна форма).

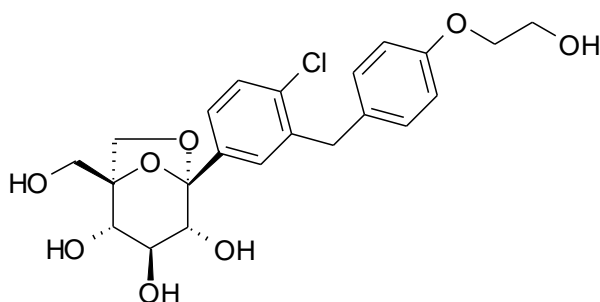
- 15 Сполуку очищували за допомогою ВЕРХ на Phenomenex Lux Cellulose-2 5μ колонці, елюючи зі швидкістю потоку 28 мл/хв. Та рухомі фази А: гептан та В: етанол. Продукт елюювали, використовуючи градієнт від 5% етанолу протягом 2 хвилин та підвищували до 100% етанолу за час 10,0 хвилин, одержуючи 1,1 мг бажаного продукту.

(РХМС позитивна форма М+Na⁺ = 517)

- 30 ¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 2,07 (с, 3 Н), 3,56 (д, J=7,8 Гц, 1 Н), 3,58 - 3,63 (м, 1 Н), 3,64 - 3,72 (м, 2 Н), 3,79 (д, 1 Н), 3,85 (д, J=12,4 Гц, 1 Н), 4,06 (с, 2 Н), 4,13 - 4,19 (м, 3 Н), 4,36 - 4,41 (м, 2 Н), 6,82 - 6,88 (м, 2 Н), 7,09 - 7,15 (м, 2 Н), 7,35 - 7,43 (м, 2 Н), 7,47 (д, J=2,2 Гц, 1 Н). РХМС (ES⁺): 495,4 (M+H⁺).

Приклад 7

- 35 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-[4-(2-гідроксіетокси)бензил]феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол



- 40 До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (14 мг, 0,034 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали карбонат калію (14 мг, 0,1 ммоль), після чого додавали (2-брометоксиметил)бензол (0,010 мл, 0,063 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 50 градусів за Цельсієм протягом 24 годин. Реакція показала утворення деякої кількості продукту, але основна кількість вихідної речовини

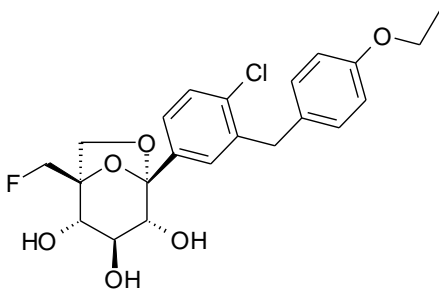
залишилась. Додавали додаткові 3 еквіваленти карбонату калію, температуру підвищували до 83 градусів за Цельсієм, та реакційну суміш струшували протягом додаткових 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (20 мл) та етилацетат, органічну фазу відокремлювали та водну фазу тричі екстрагували етилацетатом (20 мл).

Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи ISCO автоматизовану хроматографічну одиницю (колонка з 4 г силікагелю), та елюючи градієнтом від 0 до 23% метанолу в дихлорметані. Одержували 4 мг бажаної сполуки (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(бензилоксі)етокси)бензил)-4-хлорфеніл)-1-(гідроксиметил)-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу. РХМС 587 ($M+HCO_2^-$, негативна форма). 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 3,56 (д, $J=8,1$ Гц, 1 H), 3,60 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 3,63 - 3,67 (м, 1 H), 3,69 (д, $J=12,7$ Гц, 2 H), 3,79 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 3,82 (д, $J=4,6$ Гц, 1 H), 3,83 - 3,87 (м, 1 H), 4,05 (с, 2 H), 4,11 - 4,14 (м, 2 H), 4,16 (д, $J=7,3$ Гц, 1 H), 4,62 (с, 2 H), 6,86 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,12 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,29 (д, $J=7,1$ Гц, 1 H), 7,31 - 7,43 (м, 6 H), 7,47 (с, 1 H).

До розчину проміжної сполуки (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(бензилоксі)етокси)бензил)-4-хлорфеніл)-1-(гідроксиметил)-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триолу (4 мг, 0,007 ммоль) в суміші етанолу та тетрагідрофурану (1 мл, 4 до 1 за об'ємом) послідовно додавали мурашину кислоту (12 мкл, 0,30 ммоль) та паладій чорний (7,5 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, паладій відфільтровували через пластину Celite[®], фільтрат випаровували та залишок сушили під високим вакуумом, одержуючи 2,6 мг (вихід 80%) бажаного продукту. РХМС 453,5 ($M+H^+$; позитивна форма). 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 3,56 (д, $J=7,8$ Гц, 1 H), 3,58 - 3,72 (м, 4 H), 3,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1 H), 3,82 - 3,88 (м, 2 H), 4,02 (т, $J=4,9$ Гц, 2 H), 4,05 (с, 2 H), 4,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 6,84 - 6,89 (м, 2 H), 7,11 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,35 - 7,42 (м, 2 H), 7,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1 H).

Приклад 8

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-флуорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол



30

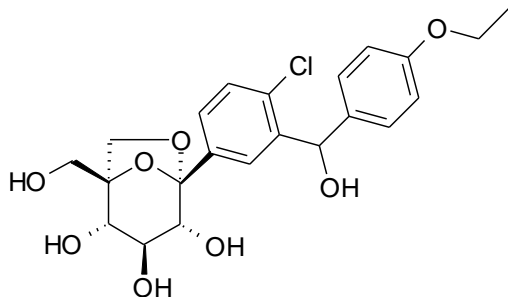
До розчину {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-іл}метанолу (616 мг, 0,871 ммоль) в дихлорметані (3 мл) при 0 градусів за Цельсієм додавали діетиламіносурфуртрифлуорид (170 мкл, 1,3 ммоль) та одержану в результаті суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та струшували при цій температурі протягом 16 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи RediSep кардрид з 40 г діоксиду силіцію (елюючи градієнтом від 0 до 20% етилацетату в гептані), одержуючи (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-флуорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан у вигляді безбарвної олії (40 мг, вихід 7%). (РХМС) 753,4 ($M+HCOO^-$; негативна форма).

До суспензії (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-флуорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октану (40 мг, 0,06 ммоль) та паладію чорного (40 мг, 0,38 ммоль, Aldrich[®] висока питома поверхня) в етанолі (0,5 мл) та тетрагідрофурані (0,1 мл) додавали мурашину кислоту (0,085 мл, 2,24 ммоль), та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Додавали етилацетат та суміш фільтрували через коротку пластину Celite[®] та концентрували в вакуумі. Сирий продукт очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи RediSep кардрид з 4 г діоксиду силіцію (елюючи градієнтом від 50 до 100% етилацетату в гептані), одержуючи названу сполуку у вигляді твердої речовини (15,6 мг, вихід 63%). (РХМС) 483,0 ($M+HCOO^-$; негативна форма). 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 7,44 (с, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,09 - 7,12 (м, 2 H), 6,80 - 6,83 (м, 2 H), 4,71 (дд, $J=46,59, 10,49$ Гц, 1 H), 4,50 (дд, $J=48,30, 10,73$

Гц, 1 Н), 4,19 (дд, J=7,56, 0,98 Гц, 1 Н), 4,04 (д, J=0,98 Гц, 2 Н), 4,00 (кв, J=6,99 Гц, 2 Н), 3,80 (дд, J=8,29, 0,98 Гц, 1 Н), 3,67 (т, J=8,17 Гц, 1 Н), 3,54 - 3,57 (м, 2 Н), 1,37 (т, 3 Н).

Приклад 9

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол



До розчину (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензоїл)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти (дивись приклад 11 одержання; 85 мг, 0,14 ммоль) в метанолі (3 мл) додавали натрію боргідрид (25 мг, 0,66 ммоль) при кімнатній температурі. Через одну годину, реакцію гасили додаванням води (20 мл) та одержану в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний в результаті водний шар тричі екстрагували етилацетатом (15 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. До розчину цієї сирової речовини в метанолі (5 мл) додавали метоксид натрію в метанолі (25 мас.%) до одержання pH 12 та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі. Через 16 годин реакційну суміш нейтралізували додаванням Dowex Monosphere 650C (H) катіон обмінної смоли (смола промивали тричі метанолом до застосування) до pH розчин <7. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Одержану в результаті речовину осаджували з етилацетату та гептану. Одержану в результаті тверду речовину промивали двічі гептаном та сушили при зниженому тиску, одержуючи бажаний продукт (58,9 мг, вихід 93%) у вигляді білої твердої сполуки. МС (РХМС) 497,3 (M+HCOO⁻, негативна форма) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,33 (т, J=6,9 Гц, 6 Н), 3,56 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 3,59 - 3,64 (м, 3 Н), 3,64 - 3,69 (м, 2 Н), 3,68 (д, J=12,5 Гц, 2 Н), 3,78 (д, J=8,2 Гц, 2 Н), 3,84 (д, J=12,5 Гц, 2 Н), 3,98 (кв, J=7,0 Гц, 4 Н), 4,15 (д, J=7,4 Гц, 1 Н), 4,16 (д, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,04 (с, 1 Н), 6,05 (с, 1 Н), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 4 Н), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 2 Н), 7,40-7,42 (м, 2 Н), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1 Н).

Аналітичний спосіб: Колонка: Chiralpak AD-H (4,6 мм x 25 см), швидкість потоку: 2,5 мл/хвилину, рухома фаза: 65/35 CO₂/пропанол; УФ детекція: 210 нм. Пік 1 (R_t = 2,80 хвилин, 45,5% площі), Пік 2 (R_t = 5,51 хвилин, 54,5% площі).

Як зображено на схемі 6, прикладу 9 також могли бути одержані відповідно до методик, описаних на стадіях 1-6 схеми 2, використовуючи відповідний металоорганічний реагент (IX-1), де М є Li або Mg, X' є Cl, Br або I та р є 0-2 (R⁷ є OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAlіл, OVOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OM(X')_p або будь-який прийнятний захисний прекурсор для заявленої сполуки прикладу 9).

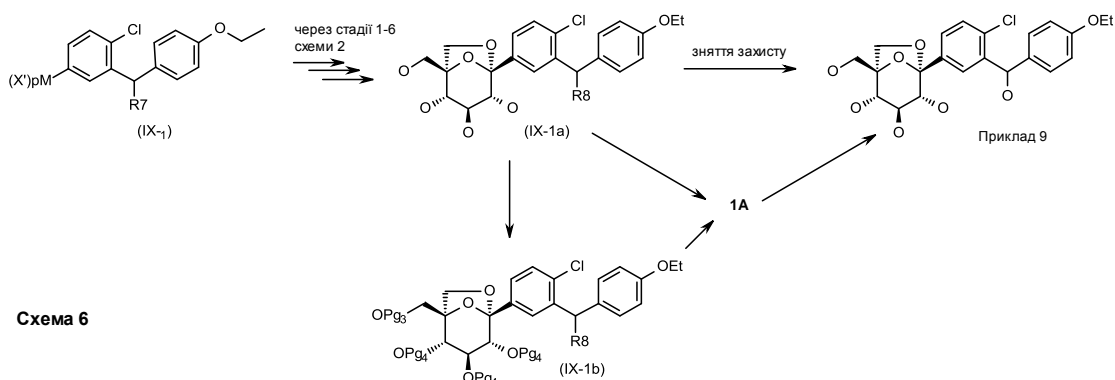


Схема 6

В залежності від R^8 (R^8 є OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAlіл, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OH або будь-який прийнятний захисний прекурсор для заявленої сполуки прикладу 9), сполуки загальної структури (IX-1a), одержані шляхом синтезу, проілюстрованим на схемі 2 (стадії 1-6) могли б легко бути перетвореними в прикладі 9 з представленого винаходу, використовуючи добре відомі послідовності дій із захисною групою, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Для загального опису захисних груп та їх застосування, дивись Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991. У випадку, якщо сполуку (IX-1a) піддають умовам гідрогенолізу (такі умови могли бути, але не обмежуються ними: Pd чорний в присутності мурашиної кислоти в спиртовому розчиннику, такому як етанол з оптимальною присутністю співрозчинника, такого як тетрагідрофуран при температурі в діапазоні від близько 0 до близько 50 градусів за Цельсієм; альтернативні умови могли включати застосування Pd-C або $Pd(OH)_2$ як каталізаторів в атмосфері газоподібного водню в спиртовому розчиннику, такому як етанол з оптимальною присутністю співрозчинника, такого як тетрагідрофуран при температурі в діапазоні від близько 0 до близько 50 градусів за Цельсієм та з оптимальною присутністю кислоти, такої як оцтова кислота, трифлуороцтова кислота, гідрогенхлоридна кислота або мурашина кислота), потім сполуку 1A могли одержувати замість прикладу 9. Альтернативно, сполуку 1A могли одержувати обробкою розчину (IX-1a) в розчиннику, такому як дихлорметан, похідними гідриду силіцію, такими як триетилсилан, в присутності кислоти, такої як трифлуороцтова кислота, мурашина кислота або бору трифлуориду діетилетерату при температурі в діапазоні від близько -30 градусів до близько 23 градусів за Цельсієм (згідно загальному протоколу, дивись методіку, описану в прикладі VII заявки PCT № WO 06/089872). Сполуку 1A, одержану таким чином, могли перетворити до прикладу 9 через приклад 2 наступними методиками, описаними в експериментальному розділі.

Крім того, переважним може бути захист гідроксильних груп на діоксабіцикло[3.2.1]октановому фрагменті. Кваліфікованому фахівцю з рівня техніки буде зрозуміло, що сполука (IX-1b) могла бути одержана з (IX-1a) шляхом селективного захисту первинної гідроксильної групи прийнятною захисною групою (Pg_3) з наступним захистом вторинних гідроксильних груп, що залишилися, прийнятними захисними групами (Pg_4) наступними подібними методиками, для вибору конкретних захисних груп, як описано на стадіях 1 і 2 схеми 3. Для загального опису захисних груп гідроксилу та їх застосуванню в хімічному синтезі, дивись Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991. У випадку, коли $Pg_3 = Pg_4$ захист могли проводити в одну стадію. Обробку захисною групою як описано для (IX-1a) застосованого до (IX-1b) з наступним видалення залишків захисних груп (Pg_3) і (Pg_4), використовуючи відповідну хімію для конкретних захисних груп, могло призводити до 1A.

Металорганічний реагент (IX-1) могли синтезувати з відповідного арилгалогеніду (IX-2) або (IX-3), використовуючи протоколи обміну галоген-метал, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (дивись експериментальний розділ; для прикладу обміну галоген-метал з наступним нуклеофільним приєднанням до бензальдегідної похідної, дивись приклад VI заявки PCT № WO 06/089872). Вихідний арилгалогенід може бути синтезований як показано далі (дивись схему 7): нуклеофільне приєднання (для прикладу нуклеофільного приєднання металорганічного реагенту до бензальдегідної похідної дивись: приклад VI заявки PCT № WO 06/089872) 4-етоксифенілмагнійброміду (Rieke Metals, Inc) або 4-етоксифеніллітію (легко доступний шляхом обміну літій-галоген, виходячи з 1-етокси-4-йодбензолу (TCI America) або 1-бром-4-етоксибензолу (TCI America)) до 5-бром-2-хлорбензальдегіду (Apollo Scientific Ltd.) могло призвести до (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етоксифеніл)метанолу, який наступним захистом одержаної в результаті гідроксильної групи (наступні протоколи відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки; дивись розділ приклади для подальшого детального розгляду, а також Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991) дав би арилгалогенід (IX-2). Подібним способом арилгалогенід (IX-3) може бути одержаний з (2-хлор-5-йодфеніл)(4-етоксифеніл)метанолу, виходячи з 2-хлор-5-йодбензальдегіду (Aldlab Chemicals, LLC) та 4-етоксифенілмагнійброміду або 4-етоксифеніллітію.

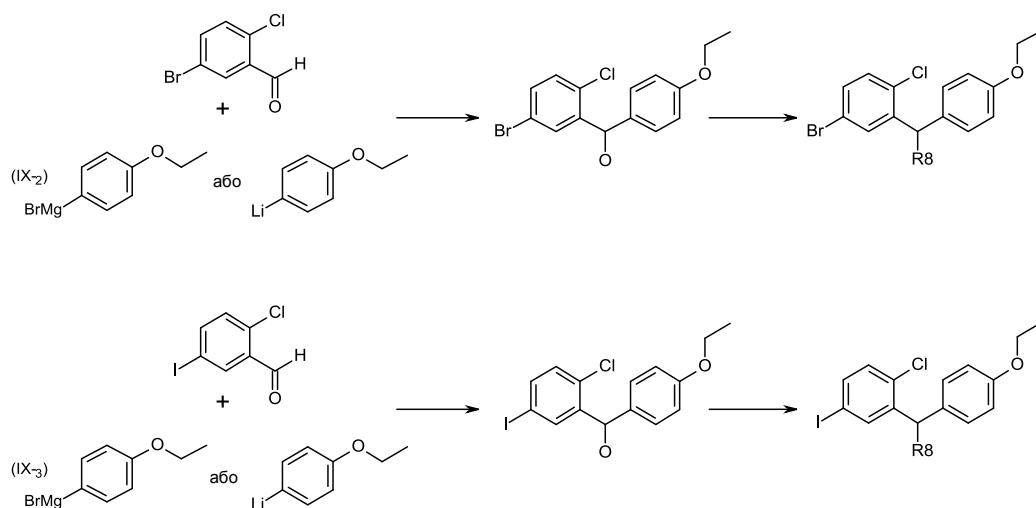
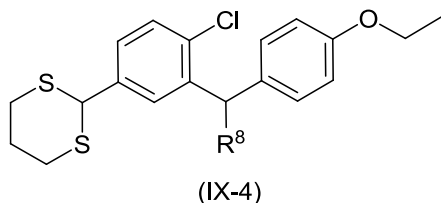


Схема 7

Альтернативно, приклад 9 може бути синтезований через (IX-1a), використовуючи методику, описану Mascitti, V. et al., Organic Letters 12, 2940, (2010), використовуючи відповідний 1,3-дитіанову проміжну сполуку (IX-4) (де R⁸ є OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, ОАліл, OVOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OH або або будь-який прийнятний захисний прекурсор для заявленої сполуки прикладу 9):



Як зображено на схемі 8, проміжну сполуку (IX-4) могли одержувати зі сполук (IX-2) або (IX-3) шляхом обміну галоген-метал з наступним захватом N,N-диметилформамідом або N-формілморфоліном за класичних умов (дивись, наприклад, методику синтезу 3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-4-хлорбензальдегіду в заявці РСТ № WO 06/129237), щоб одержати відповідний альдегід (IX-5). Далі альдегід (IX-5) могли перетворювати до відповідної 1,3-дитіанової похідної (IX-4) за умов, відомих кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (дивись, наприклад, утворення сполуки 1 в Samas, B. et al. Acta Crystallographica E66, o1386, (2010) та загальну методику в Ouyang, Y. et al. Synthesis, 3801 (2006)).

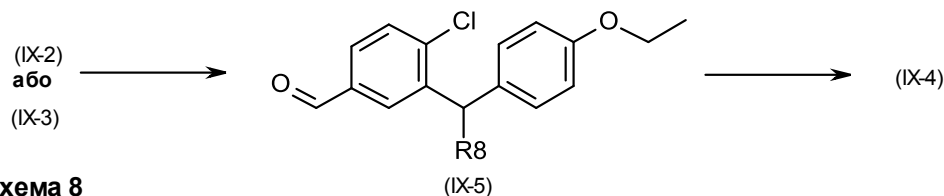


Схема 8

Сполуки загальної структури (S1-A) на схемі 1, крім того, могли одержувати, використовуючи методику, описані Mascitti, V. et al., Organic Letters 12, 2940, (2010). Бажану вихідну речовину 1,3-дитіану можуть бути одержані способом подібним до (IX-4), виходячи з відповідного арилгалогеніду (якщо R⁵ є OTBS, дивись US2007/0054867 для одержання {4-[(5-бром-2-хлорфеніл)метил]фенокси}-трет-бутилдиметилсилану). В залежності від R⁵, сполуки, одержані таким чином, далі могли легко функціоналізувати до інших сполук структури (A) за представленим винаходом, використовуючи добре відомі послідовності дій із захисними та функціональними групами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись розділ приклади для подальшого детального розгляду.

Коли використовують відповідний металорганічний реагент (X-1), де M є Li або Mg, X' є Cl, Br або I та p є 0-2 (R⁹ є H, OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAlіл, OPh, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM), то методики, описані в стадіях 1-6 схеми 2, дозволяють одержати проміжні сполуки загальної структури (X-2) (Схема 9).

5

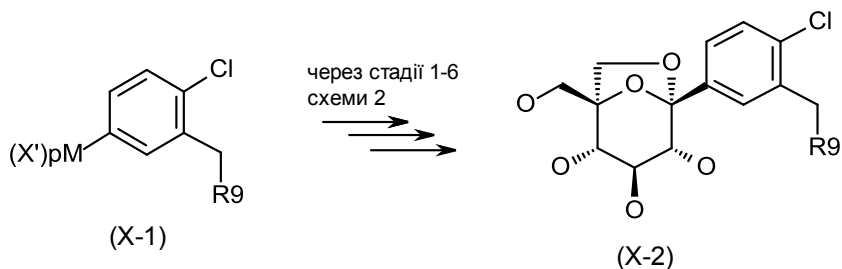
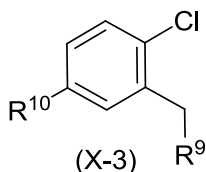


Схема 9

Металорганічні реагенти (X-1) є доступними з відповідних арилгалогенідів (X-3), де R¹⁰ є Cl, Br або I, використовуючи загальні протоколи обміну галоген-метал, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (дивись, наприклад, приклад XII в заявці РСТ № WO 07/031548).

10



Загалом, арилгалогеніди (X-3), де R¹⁰ є Br або I, є або комерційно доступними (4-бром-1-хлор-2-метилбензол є доступним від TCI America та 1-хлор-4-йод-2-метилбензол є доступним від Best Pharma Tech Inc.) або можуть бути одержані з легко доступних вихідних речовин (таких як (5-бром-2-хлорфеніл)метанол, доступний від Sigma-Aldrich, або (2-хлор-5-йодфеніл)метанол, який можуть одержати відповідно до прикладу 27 заявки РСТ № WO 08/077009) шляхом відповідного захисту гідроксильної групи за наступними експериментальними протоколами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Для загального опису захисних груп та їх застосування, дивись T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Більш конкретно, наступні вихідні речовини можуть одержувати, використовуючи методики, описані у відповідних посиланнях:

15

20

25

4-бром-1-хлор-2-((метоксиметокси)метил)бензол можуть одержувати за методикою, описаною в заявці РСТ № WO 04/093544.

4-бром-1-хлор-2-(((2-метоксіетокси)метокси)метил)бензол можуть одержувати за методикою, описаною в прикладі 12 патенту США US5043142.

(5-бром-2-хлорбензилокси)(трет-бутил)диметилсилан можуть одержувати за методикою, описаною в прикладі 14 заявки РСТ № WO 06/005914.

30

(5-бром-2-хлорбензилокси)триізопропілсилан можуть одержувати за методикою, описаною для одержання сполуки 17 наступного посилання: Lee, J et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry 18, 2178 (2010).

4-бром-1-хлор-2-(феноксиметил)бензол можуть одержувати за методикою, описаною в прикладі VII заявки РСТ № WO 07/031548.

35

Слідуючи синтетичним шляхам на схемі 10, сполуки загальної структури (X-2) можуть бути перетворені в проміжні сполуки, що дозволяє одержати сполуки заявлені в представленому винаході.

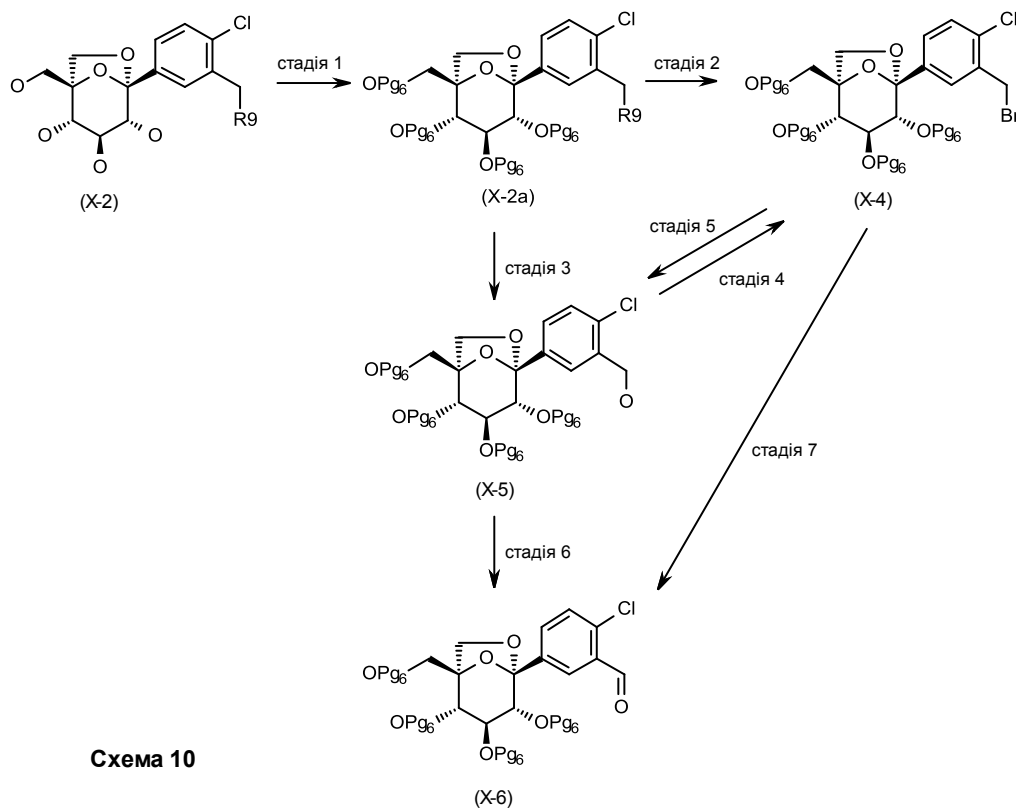


Схема 10

На стадії 1 схеми 10, гідроксильні групи (X-2) могли захищати відповідними захисними групами (Pg₆). Наприклад, бензильні групи (Pg₆ є Bn) могли вводити обробкою проміжних сполук (X-2) бензилбромідом або бензилхлоридом в присутності натрію гідриду, калію гідриду, калію трет-бутоксиду в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан або N,N-диметилформамід при температурі в діапазоні від близько 0 градусів за Цельсієм до близько 80 градусів за Цельсієм. Крім того, могли застосовувати умови, що включають бензилтрихлорацетимідування в присутності каталітичної кількості кислоти (наприклад, трифлуорметансульфонової кислоти, метансульфонової кислоти або камфорсульфонової кислоти) в розчиннику, такому як дихлорметан, гептан або гексан. Ацетильні або бензоїльні групи (Pg₆ = Ac або Bz) можуть вводити обробкою проміжної сполуки (X-2) ацетилхлоридом, ацетилбромідом або оцтовим ангідридом, або бензоїлхлоридом, або бензойним ангідродом в присутності основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або 4-(диметиламіно)піридин в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан або дихлорметан при температурі в діапазоні від близько 0 градусів за Цельсієм до близько 80 градусів за Цельсієм.

На стадії 2 схеми 10, коли R⁹ є H, бромовання сполуки (X-2a) N-бромсукцинімідом та дибензоїлпероксидом в CCl₄ при кип'ятінні зі зворотним холодильником (дивись приклад 2 патенту EP 0151529 для зразка експериментальної методики) можуть застосовувати для одержання (X-4). Якщо R⁹ є OPh, обробка розчину (X-2a) в оцтовій кислоті в присутності HBr при температурі в діапазоні від близько 0 градусів до близько 80 градусів за Цельсієм (переважно близько кімнатної температури) могла призвести до (X-4) (для зразка експериментальної методики дивись приклад XIV заявки PCT № WO 07/031548).

На стадії 3 схеми 10, коли R⁹ є OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAlіл, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM або OSEM, захисна група, що маскує бензилспиртову функціональність в сполуці (X-2a), може бути видалена, використовуючи відповідну хімію для конкретної захисної групи, за наступними методиками, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, одержують проміжну сполуку (X-5). Для загального опису захисних груп та їх застосування, дивись T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

На стадії 4 схеми 10, проміжну сполуку (X-4) могли одержувати обробкою розчину проміжної сполуки (X-5) в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або 2-метилтетрагідрофуран в присутності трифенілфосфіну та N-бромсукциніміду (або карбонтетраброміду) при температурі в діапазоні від близько 0 градусів за Цельсієм до близько 40 градусів за Цельсієм (для зразка експериментальної методики дивись приклад II заявки PCT № WO 07/031548).

Коли Pg_6 не є Ac або Bz, на стадії 5 схеми 10, проміжну сполуку (X-4) могли перетворювати в проміжну сполуку (X-5) шляхом (1) перетворення (X-4) у відповідний бензилацетат за умов, відомих кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, з наступним (2) гідролізом ацетатної захисної групи за умов, відомих кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Для зразка методики дивись протокол утворення сполуки 5 з 4 в Samas, B. et al. *Acta Crystallographica* E66, o1386, (2010).

На стадії 6 схеми 10, проміжну сполуку (X-6) могли одержувати шляхом бензильного окиснення проміжної сполуки (X-5). Окиснення Сверна, описане Kanji Omura and Daniel Swern in *Tetrahedron*, 34, 1651 (1978) або окиснення Паріха-Доерінга (Parikh-Doering), описане в Parikh, J. et al. *Journal of the American Chemical Society* 89, 5505 (1967), могли застосовувати. Модифікації цього процесу, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, також можуть застосовувати. Наприклад, інші окисники, такі як стабілізована 2-йодоксибензойна кислота описана Ozanne, A. et al. in *Organic Letters*, 5, 2903 (2003) або подібне, також можуть застосовувати. Проміжну сполуку (X-6) також могли одержувати через окиснення Корнблума (Kornblum) (стадія 7 схеми 10) проміжної сполуки (X-4) (Kornblum, N., et al., *Journal of The American Chemical Society*, 81, 4113 (1959); для зразка методики дивись також утворення сполуки 6 в Samas, B. et al. *Acta Crystallographica* E66, o1386, (2010); для методики, що використовує N-метилморфолін-N-оксид як реагент, дивись приклад VII заявки РСТ № WO 08/034859). Сполуку (X-6) могли одержувати з (X-5) за наступними методиками подібними до тих, які раніше описані для стадій 1 та 2 схеми 4.

На стадії 1 схеми 11, активація або функціоналізація бромбензилових похідних загальної структури (X-4) могла призвести до проміжної сполуки (X-7).

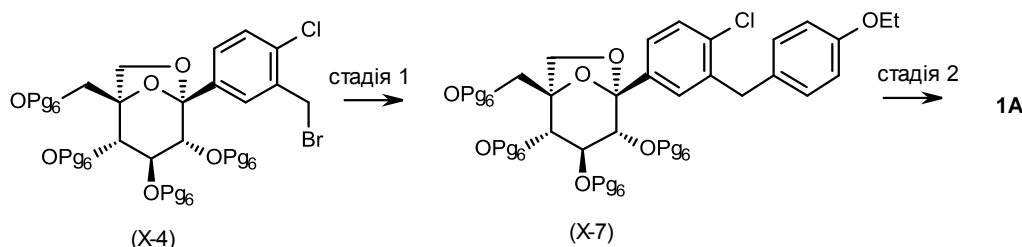


Схема 11

Різні способи, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, утворення діарилметанових фрагментів, виходячи з бромбензилових похідних, могли застосовувати (дивись, Liégault, B. et al. *Chemical Society Reviews* 37, 290, (2008)).

На стадії 1 схеми 11, за сполученням типу Сузукі (Suzuki) між сполукою (X-4) та 4-етоксифенілбороновою кислотою (доступною від Matrix Scientific або Frontier Scientific Inc.) за умовами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (наприклад, класичні протоколи Сузукі сполучень дивись в прикладі XV заявки РСТ № WO 07/031548; Nobre, S. M. et al. *Tetrahedron Letters* 45, 8225 (2004); Bandgar, B. P. et al. *Tetrahedron Letters* 45, 6959 (2004); та в Таблиці 1 та цитованих посиланнях в Liégault, B. et al. *Chemical Society Reviews* 37, 290, (2008)), могли одержувати сполуку (X-7). Калію (4-етоксифеніл)трифлуорборат (доступний від Combi-Blocks) також могли застосовувати в сполученні типу Сузукі з (X-4); загальну методику для крос-сполучення Сузукі-Міяура (Suzuki-Miyaura), що використовує калій арилтрифлуорборати, дивись Molander, G. A. et al. в *Journal of Organic Chemistry* 71, 9198 (2006) та цитованих посиланнях в даному документі. Крім того, могли застосовувати додаткові протоколи сполучень Сузукі (наприклад, дивись Srimani, D. et al. *Tetrahedron Letters* 49, 6304, (2008); Fairlamb, I. J. S. et al. *Synthesis* 508 (2009); таблиця 1 стаття 7 в Singh, R. et al. *Organic Letters* 7, 1829, (2005). Крім того, як реагент згаданого вище сполучення Сузукі можуть застосовувати похідну 4-етоксифенілборонового естеру, таку як 2-(4-етоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (дивись заявку РСТ № WO 06/108695).

На стадії 1 схеми 11, сполучення типу Стілла (Stille) між (X-4) та трибутил(4-етоксифеніл)стананом (синтез та характеристику цього реагенту дивись Wardell, J. L. et al. *Journal of Organometallic Chemistry* 78, 395 (1974)) за наступними протоколами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, могли застосовувати для одержання (X-7). Як зразки прикладів протоколів сполучення Стілла дивись таблицю 2 статті 6 в Crawforth C. M. et al. в *Tetrahedron* 61, 9736 (2005), та Kuribayashi, T. et al. в *Synlett* 737 (1999).

Альтернативно, коли Pg_6 не є Ac або Bz, на стадії 1 схеми 11, сполучення типу Кумада (Kumada) між (X-4) та 4-етоксифенілмагнійбромідом (Rieke Metals, Inc) можуть використовувати для одержання (X-7) за наступними методиками сполучень типу Кумада, відомими

кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (дивись, наприклад, посилання 14 в Lopez-Perez, A. et al. *Organic Letters* 11, 5514 (2009)).

Альтернативно, коли Pg_6 не є Ac або Bz, на стадії 1 схеми 11, 1-етоксі-4-йодбензол (TCI America) можуть обробляти при низькій температурі (між близько -78 та близько 0 градусами за Цельсієм) розчином ізопропілмагніюхлориду в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або подібному, з наступним додаванням $CuCN \cdot 2LiCl$ в тетрагідрофурані або подібному при такій же температурі. Реакційноздатні радикали, утворені таким чином, далі можуть реагувати з тетрагідрофурановим розчином (X-4) при температурі в діапазоні від близько -20 до близько 23 градусів за Цельсієм, щоб одержати після виділення продукту сполуку (X-7) (дивись методику, описану в прикладі X заявки РСТ № WO 06/089872).

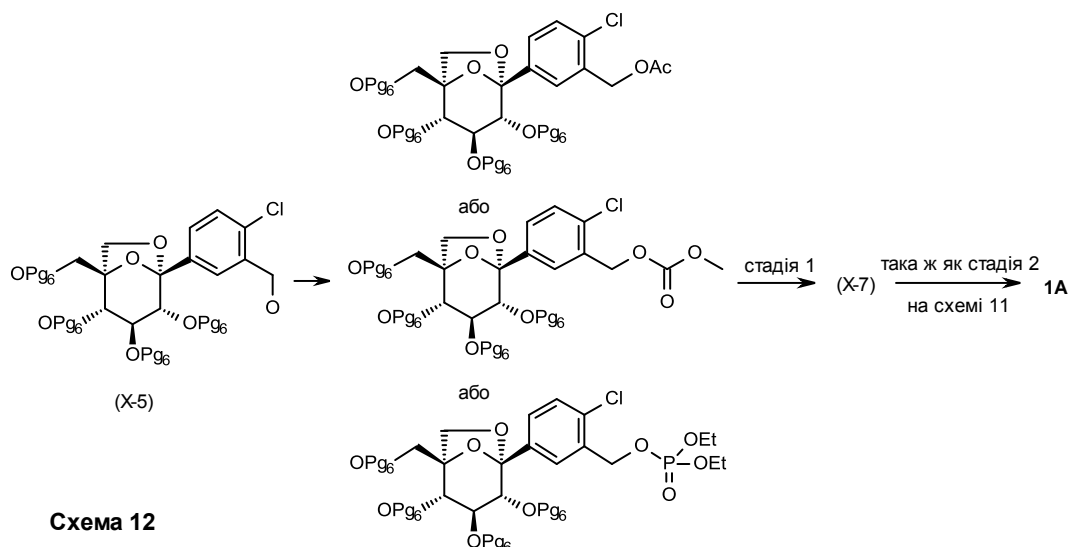
Альтернативно, на стадії 1 схеми 11, сполученням типу Негіші (Negishi) між (X-4) та бром(4-етоксифеніл)-цинком, йод(4-етоксифеніл)-цинком або хлор(4-етоксифеніл)-цинком (одержаним з відповідного арилгалогеніду за наступними протоколами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки) могли одержувати (X-7) за наступними протоколами сполучення типу Негіші, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки (дивись статтю 4 таблиця 1 та типову методику крос-сполучення в de Lang, R-J. et al. в *Tetrahedron* 54, 2953 (1998)).

Альтернативно, на стадії 1 схеми 11, реакцію металорганічного реагента індію три(4-етоксифеніл)індію (одержаного з відповідного реактиву Грін'єра або літійорганічного реагенту) могли проводити з (X-4), щоб одержати (X-7) за наступною загальною методикою, описаною (таблиця 4 стаття 1) в Perez, I. et al. *Journal of The American Chemical Society* 123, 4155 (2001).

На стадії 1 схеми 11, (X-4) могли перетворювати у відповідний бензилцинковий реагент (наступні різні протоколи відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, такі як ті, що знайдено в, але не обмежено цим, Utas, J. E. et al. *Synlett* 1965 (2006); Knochel, P. et al. *Organic Letters* 10, 1107 (2008)) та реагував з 1-етоксі-4-йодбензолом (TCI America) або 1-бром-4-етоксibenзолом (TCI America), щоб одержати (X-7). Для загальних протоколів дивись, Negishi, E. et al. *Journal of Organic Chemistry* 42, 1821 (1977); Utas, J. E. et al. *Synlett* 1965 (2006); таблиця 2 стаття 3 в Stefko, M. et al. *European Journal of Organic Chemistry* 1689 (2008); таблиця 1 стаття 3 в Knochel, P. et al. *Organic Letters* 10, 1107 (2008); утворення сполуки 16 стадія 2 в Sato, M. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 52, 4869 (2009); таблиця 2 стаття 7 і 8 в Knochel, P. et al. *Journal of Organic Chemistry* 73, 7380 (2008).

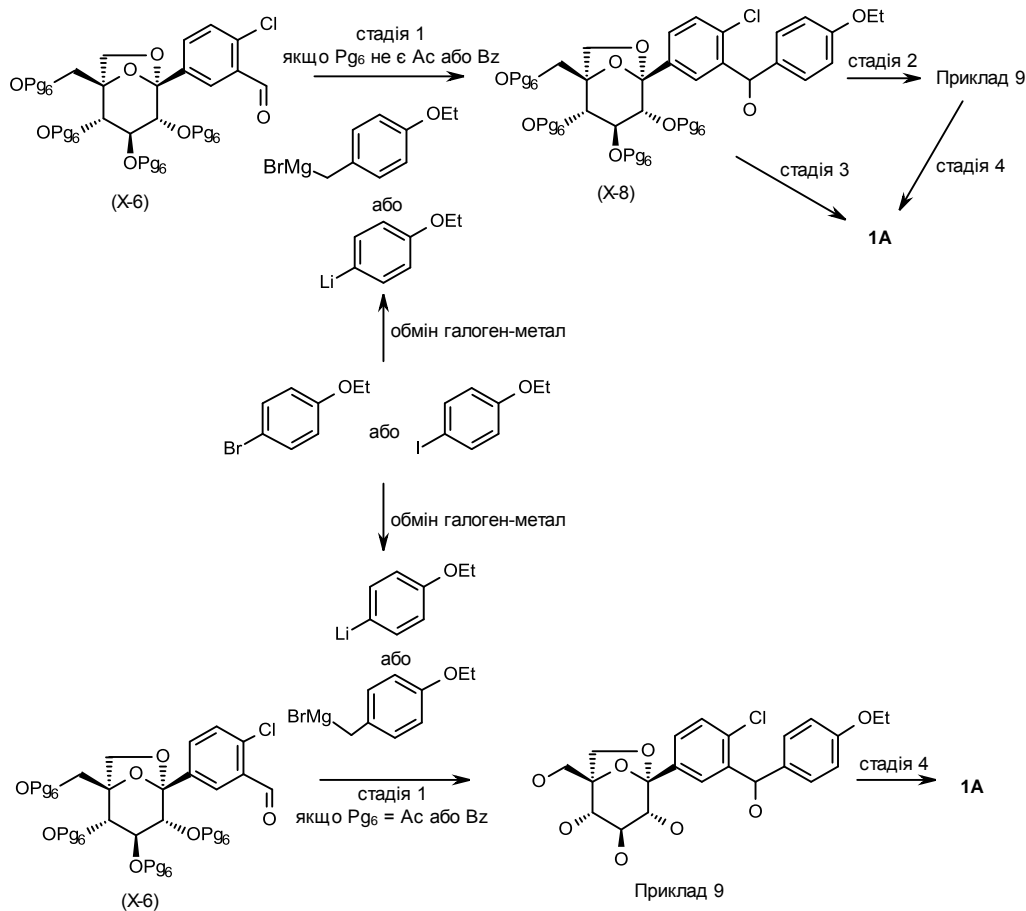
На стадії 2 схеми 11, захисні групи (Pg_6), що залишилися, далі можуть видаляти, використовуючи відповідну хімію для конкретних захисних груп. Наприклад, бензилові захисні групи можуть видаляти обробкою мурашиною кислотою в присутності паладію (Pd чорного) в протонному розчиннику (наприклад, етанол/ТГФ) при близько кімнатній температурі, одержуючи сполуку 1A, яку потім легко можуть функціоналізувати до інших сполук структури (A) за представленим винаходом, використовуючи добре відомі послідовності дій із захисними та функціональними групами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Дивись розділ приклади для подальших деталей. Інші умови відомі для видалення бензилових захисних груп також можуть застосовувати. Якщо Pg_6 є Ac або Bz, тоді ацетатні та бензоатні захисні групи можуть видаляти обробкою розчину (X-7) в спиртовому розчиннику, такому як метанол (крім того, можуть додавати співрозчинник, такий як тетрагідрофуран) в присутності метоксиду натрію при температурі в діапазоні від близько 0 до близько 70 градусів за Цельсієм, одержуючи сполуку 1A. Крім того, можуть використовувати інші умови, відомі для видалення ацетатних та бензоатних захисних груп.

Альтернативний синтез сполуки (X-7) представлено на схемі 12. На стадії 1 схеми 12, сполуку (X-5) можуть перетворювати у відповідний бензиловий ацетат, бензиловий карбонат або бензиловий фосфат та який далі реагує з 4-етоксифенілбороною кислотою (доступною від Matrix Scientific або Frontier Scientific Inc) за наступними загальними протоколами, відомими кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, та відповідно описані в Kuwano, R. et al. *Chemical Communications* 5899 (2005), Kuwano, R. et al. *Organic Letters* 7, 945 (2005), McLaughlin, M. *Organic Letters* 7, 4875 (2005). Сполуку (X-7), одержану таким чином, потім могли легко перетворювати в сполуку 1A, слідуючи стадії 2 схеми 11.



Як описано на схемі 13, сполуку (X-6) також могли використовувати для одержання за прикладом 9 або сполуки структури 1A.

5



На стадії 1 схеми 13, сполуку (X-6) можуть обробляти металорганічним реагентом, таким як 4-етоксифенілмагнійбромідом або 4-етоксифеніллітієм, одержуючи (X-8) (слідуючи, відомим кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, протоколам нуклеофільного сполучення Грін'єра або літійорганічного реагенту з бензальдегідною похідною; дивись утворення (IX-2) та (IX-3) або

10

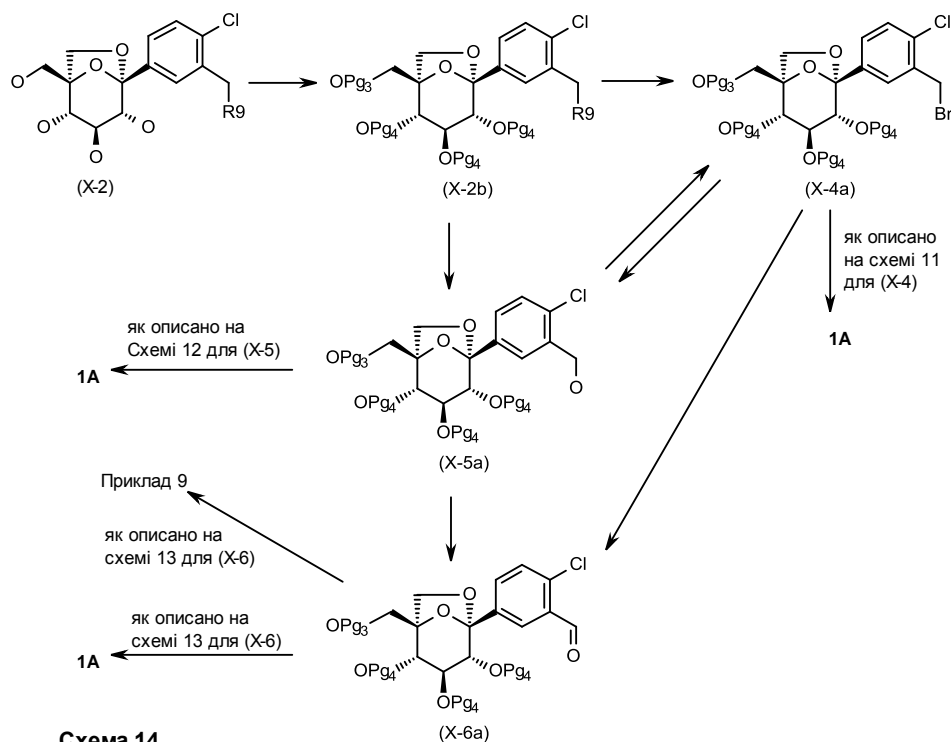
методики, описані в прикладі VI заявки PCT № WO 06/089872). В конкретному випадку, коли Pg_6 є Ac або Bz, повинна використовуватись надмірна кількість металорганічного реагенту (4-етоксифенілмагнійбромід або 4-етоксифеніллітій) (дивись методики, описані для стадії металорганічного сполучення прикладу 1 заявки PCT № WO 08/034859) для одержання в прикладі 9 після обробки водою для таких реакцій металорганічного нуклеофільного сполучення проводять обробку одержаної в результаті суміші розчином метоксиду натрію (або водного розчину гідроксиду калію або натрію) в спиртовому розчиннику, такому як метанол (в присутності оптимального співрозчинника, такого як тетрагідрофуран) при температурі в діапазоні від близько 0 до близько 60 градусів за Цельсієм, щоб видалити Ac або Bz захисні групи, що залишилися.

На стадії 2 схеми 13, приклад 9 можуть одержувати шляхом видалення захисних груп (Pg_6), що залишилися, використовуючи відповідну хімію для конкретних захисних груп, використовуючи протоколи, відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки. Для загального опису захисних груп та їх застосування, дивись T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

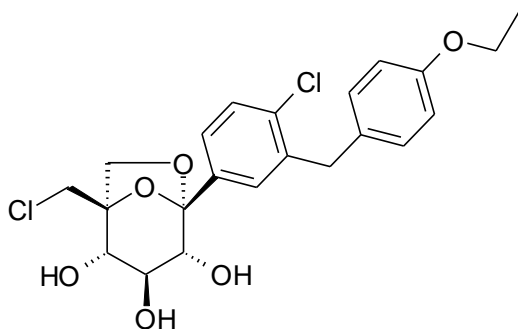
У випадку, якщо застосовують умови гідрогенолізу (наприклад, якщо Pg_6 є Bn; могли застосовувати такі умови, але не обмежуючись ними: Pd чорний в присутності мурашиної кислоти в спиртовому розчиннику, такому як етанол, в присутності оптимальної кількості співрозчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі в діапазоні від близько 0 до близько 50 градусів за Цельсієм; альтернативні умови включають застосування Pd-C або $Pd(OH)_2$ як каталізаторів в атмосфері газоподібного водню в спиртовому розчиннику, такому як етанол, в присутності оптимальної кількості співрозчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі в діапазоні від близько 0 до близько 50 градусів за Цельсієм та в присутності оптимальної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, трифлуороцтова кислота, гідрогенхлоридна кислота або мурашина кислота), тоді сполука 1A можуть одержувати замість прикладу 9 (стадії 3 схеми 13). Сполуку 1A, одержану таким чином, могли перетворювати в сполуку прикладу 9 через приклад 2, слідуючи методикам, описаним в експериментальному розділі. Подібним способом, на стадії 4 схеми 13, обробка сполуки прикладу 9 за умов гідрогенолізу (наприклад, але не обмежуючись цим, умови, описані вище) могла забезпечити сполуку 1A. Альтернативно, на стадії 4 схеми 13, сполуку 1A можуть одержувати обробкою розчину сполуки прикладу 9 в розчиннику, такому як дихлорметан, похідною гідриду силіцію, такою як триетилсилан, в присутності кислоти, такої як трифлуороцтова кислота, мурашина кислота або трифлуоридбордіетилетерат, при температурі в діапазоні від близько -30 градусів до близько 23 градусів за Цельсієм (для загального протоколу, дивись методику, описану в прикладі VII заявки PCT № WO 06/089872).

Альтернативно, на стадії 3 схеми 13, сполуку 1A можуть одержувати з проміжної сполуки (X-8) (1) обробкою за умов гідрогенолізу (наприклад, але не обмежуючись ними, умови, описані вище) або обробкою похідною гідриду силіцію за кислотних умов (наприклад, але не обмежуючись ними, умови, описані вище) та (2) видаленням захисних груп (Pg_6), що залишилися, використовуючи відповідну хімію для конкретних захисних груп.

Виходячи з (X-2), також може бути корисним селективний захист гідроксильних груп на діоксабіцикло[3.2.1]октановому фрагменті (Схема 14). Кваліфікованому фахівцю з рівня техніки зрозуміло, що сполуку (X-2b) могли одержувати з (X-2) шляхом селективного захисту первинної гідроксильної групи прийнятною захисною групою (Pg_3), з наступним захистом вторинних гідроксильних груп, що залишилися, прийнятними захисними групами (Pg_4), за наступними подібними методиками, вибраними для конкретних захисних груп, що описані в стадіях 1 і 2 схеми 3. Подібно до способу, описаному для (X-2a), сполука (X-2b) могла призвести до проміжних сполук (X-4a), (X-5a) та (X-6a) (Схема 14). По черзі, (X-4a), (X-5a) та (X-6a) могли перетворювати в сполуку прикладу 9 та/або 1A, слідуючи протоколам, описаним на схемах 11, 12 і 13 шляхом заміни стадії зняття захисту захисних груп (Pg_6) на видалення захисних груп (Pg_3) і (Pg_4), що залишилися, використовуючи відповідну хімію для конкретних захисних груп.



Приклад 10
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-хлорметил-6,8-
 діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол

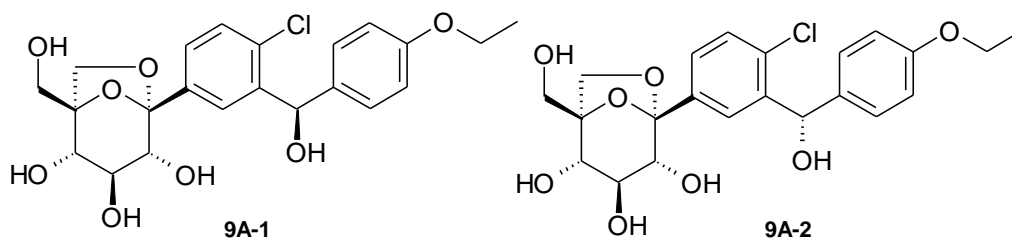


До розчину {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,8-
 діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-іл}метанолу (200 мг, 0,28 ммоль) в дихлорметані (3 мл) при 0 градусів
 за Цельсієм додавали діетиламіносурфуртрифлуорид (40 мкл, 0,30 ммоль) та одержану в
 результаті суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та струшували при цій
 температурі протягом 16 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном та промивали насиченим
 водним розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію,
 фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок очищували флеш хроматографією на
 силікагелі, використовуючи картридж Redisep з 12 г діоксиду силіцію (елюючи градієнтом від 0
 до 20% етилацетату в гептані), одержуючи суміш (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-
 хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-флуорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октану та
 (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-хлорметил-6,8-
 діоксабіцикло[3.2.1]октану у вигляді безбарвної олії (50 мг). (МС) 725 (M+H⁺, позитивна форма).
 До суспензії суміші (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-
 етоксибензил)феніл]-1-флуорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октану та (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-
 трибензилокси-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-хлорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октану
 (50 мг, 0,07 ммоль) та паладію чорного (50 мг, 0,38 ммоль, Aldrich® з високою питомою
 поверхнею) в етанолі (0,5 мл) та тетрагідрофурані (0,1 мл) додавали мурашину кислоту (0,10
 мл, 2,80 ммоль), та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі

протягом 1,5 годин. Додавали етилацетат та суміш фільтрували через коротку пластину Celite® та концентрували в вакуумі. Сиру речовину очищували флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи картридж Rediser з 4 г діоксиду силіцію (елюючи градієнтом від 50 до 100% етилацетату в гептані), одержуючи названу сполуку у вигляді твердої речовини (8,6 мг; ~80% чистоти, що забруднена деякою кількістю сполуки прикладу 8). (PХМС) 455,2 (M+H⁺: позитивна форма). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 7,40 (т, J=1,17 Гц, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 7,05 - 7,09 (м, 2 H), 6,76 - 6,80 (м, 2 H), 4,18 (д, J=7,61 Гц, 1 H), 4,01 (с, 2 H), 3,97 (кв, J=7,03 Гц, 2 H), 3,90 (д, J=12,30 Гц, 1 H), 3,83 (дд, J=8,20, 1,56 Гц, 1 H), 3,72 (д, J=12,30 Гц, 1 H), 3,60 - 3,65 (м, 2 H), 3,50 - 3,54 (м, 1 H), 1,33 (т, J=7,03 Гц, 3 H).

Приклад 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-Хлор-3-[(R)-(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол (9A-1) та (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-Хлор-3-[(S)-(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-триол (9A-2)



До розчину (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти (приклад 2; 344 мг, 0,569 ммоль) в тетрахлориді карбону (8 мл) додавали N-бромсукцинімід (159 мг, 0,893 ммоль) з наступним додаванням 2,2'-азобісізобутиронітрилу (АІБН, 8 мг, 0,05 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту. Через 16 годин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (50 мл) та дихлорметан (25 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Шари розділяли та водний шар додатково двічі екстрагували дихлорметаном (25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували через пластину Celite, та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт хроматографували за допомогою Biotage SP4 автоматизованої хроматографічної одиниці (SNAP колонка з 25 г діоксиду силіцію), елюючи градієнтом 0-80% етилацетату в гептані, одержуючи 316 мг (вихід 89%) (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-{4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти як суміш діастереоізомерів в біс-бензиловому положенні.

До розчину (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-{4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти (400 мг, 0,644 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при 0 градусів за Цельсієм додавали періодинатний реагент Десса-Мартіна (Dess-Martin) (609 мг, 1,0 ммоль) та реакційну суміш струшували при цій температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш потім розбавляли дихлорметаном (20 мл) з наступним додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (20 мл) та насиченим водним розчином тіосульфату натрію (20 мл). Суміш енергійно струшували протягом 30 хвилин, після чого шари розділяли. Водний шар промивали дихлорметаном (2 x 20 мл) та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину хроматографували, використовуючи Biotage SP4 автоматизовану хроматографічну одиницю (SNAP колонка з 25 г силікагелю), та елюючи градієнтом 0-80% етилацетату в гептані, одержуючи 178 мг (вихід 44,7%) (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензоіл)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти та 145 мг суміші 4/1 (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензоіл)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти / (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-{4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти. Данні для (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензоіл)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти: МС (PХМС) 619 (M+H⁺; позитивна форма) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,81 (с, 3 H), 1,94 (с, 3 H), 2,01 (с, 3 H), 2,03 (с, 3 H), 3,78 (д, J=8,2 Гц, 1 H), 4,01 (д, J=12,7

Гц, 1 Н), 4,12 (кв, J=6,9 Гц, 2 Н), 4,43 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 4,59 (д, J=12,9 Гц, 1 Н), 5,25 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,38 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,44 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,62 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1 Н), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

До розчину зазначеної вище 4/1 суміші (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензоїл)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти / (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-{4-етоксифеніл}гідроксиметилфеніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти в метанолі (2,5 мл) додавали натрію боргідрид (35 мг, 0,92 ммоль) при кімнатній температурі. Через одну годину реакційну суміш гасили додаванням води (20 мл) та одержану в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний в результаті водний шар тричі екстрагували етилацетатом (15 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску.

До розчину сирого продукту в метанолі (5 мл) додавали метоксид натрію в метанолі (25 мас.%) до одержання рН 12, та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі. Через 16 годин, реакційну суміш нейтралізували додаванням Dowex Monosphere 650C (H) катіон обмінної смоли до одержання рН розчин <7. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 100 мг бажаного продукту як суміші діастереоізомерів (дивись приклад 9). Одержану в результаті суміш розділяли шляхом хіральної ВЕРХ. Спосіб очищення: колонка: Chiralpak AD-H (10 x 250), швидкість потоку: 10,0 мл/хвилина, зворотний тиск: 120 бар, рухома фаза: 65/35 CO₂/пропанол; УФ детекція: 210 нм.

Конфігурацію карбону в біс-бензиловому положенні в сполуках 9A-1 і 9A-2 визначають довільно R і S, відповідно.

(9A-1): (17,5 мг, вихід 16,5%); R_t = 4,68 хвилин; фракції, що містили продукт концентрували при зниженому тиску. Одержану в результаті речовину осаджували з етилацетату та гептану. Одержану в результаті білу тверду речовину промивали двічі гептаном та сушили при зниженому тиску.

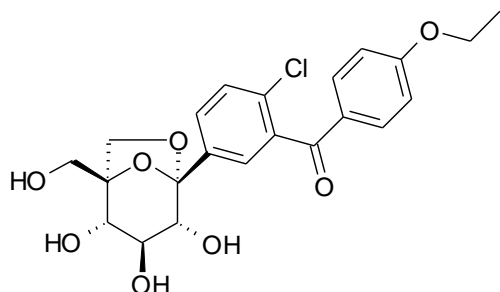
МС (РХМС) 451,2 (M-H⁺, негативна форма) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,33 (т, J=6,9 Гц, 3 Н), 3,62 (д, J=7,6 Гц, 2 Н), 3,67 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 3,68 (д, J=11,9 Гц, 1 Н), 3,79 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 3,83 (д, J=12,5 Гц, 1 Н), 3,97 (кв, J=6,9 Гц, 2 Н), 4,16 (д, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,04 (с, 1 Н), 6,80 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,42 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1 Н), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1 Н). ВРМС розраховано для C₂₂H₂₅O₈Cl (M) 452,1238, знайдено 452,1237.

(9A-2): (25,9 мг, вихід 24,4%); R_t = 10,26 хвилин; фракції, що містили продукт концентрували при зниженому тиску. Одержану в результаті речовину осаджували з етилацетату та гептану. Одержану в результаті білу тверду речовину двічі промивали гептаном та сушили при зниженому тиску.

МС (РХМС) 497,2 (M+HCOO⁻, негативна форма) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,33 (т, J=6,9 Гц, 3 Н), 3,56 (д, J=7,8 Гц, 1 Н), 3,61 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 3,66 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 3,68 (д, J=12,8, 1 Н), 3,79 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 3,84 (д, J=12,5 Гц, 1 Н), 3,97 (кв, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,15 (д, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,05 (с, 1 Н), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,41 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1 Н), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1 Н). ВРМС розраховано для C₂₂H₂₅O₈Cl (M) 452,1238, знайдено 452,1235.

Приклад 12

[2-Хлор-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-5-іл)феніл](4-етоксифеніл)метанон



До розчину (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-діацетоксі-1-ацетоксиметил-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензоїл)феніл]-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-2-ілового естеру оцтової кислоти (дивись приклад 11 одержання; 65 мг, 0,10 ммоль) в метанолі (3 мл) та тетрагідрофурані (2 мл) додавали метоксид натрію в метанолі (25 мас.%) до одержання рН 12, та одержану в результаті

суміш струшували при кімнатній температурі. Через 16 годин, реакційну суміш нейтралізували додаванням Dowex Monosphere 650C (H) катіонобмінної смоли до одержання рН розчин <7, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Одержану в результаті речовину осаджували з етилацетату та гептану, та одержану в результаті білу тверду речовину двічі промивали гептаном та сушили при зниженому тиску, одержуючи бажаний продукт (44,5 мг, вихід 94%). МС (PХМС) 451,1 (M+H⁺; позитивна форма) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3 H), 3,55 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 3,60 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 3,65 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 3,67 (д, J=12,5 Гц, 1 H), 3,77 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 3,83 (д, J=12,5 Гц, 1 H), 4,12 (кв, J=7,0 Гц, 2 H), 4,14 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,65 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2 H). ВРМС розраховано для C₂₂H₂₃O₈Cl (M) 450,1081, знайдено 450,1079.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснення представленого винаходу для лікування захворювань, модульованих інгібуванням SGLT2, може бути продемонстровано активністю в, щонайменш, одному з протоколів, описаних в даному документі нижче.

Біологічні випробовування

In-Vitro аналіз

Функціональний SGLT2 аналіз розробляли для виявлення інгібування метил-альфа-D глюкопіранозиду (AMG – нездатна до метаболізму форма глюкози) введеного через SGLT2 транспортер. SGLT2 транспортер повертає глюкозу з проксимальних каналців нирок; його інгібування в результаті призводить до викидання цукру в сечу. Сполука позитивного контролю, флоризин, є відомим інгібітором SGLT2 захвату глюкози та її застосовують для порівняння високого відсотку дії інгібування SGLT2 з тестовими сполуками.

CHO-FlpIn (Invitrogen, Carlsbad, CA) клітини, стабільно експресуючі SGLT2 (pcDNA5/FRT) людини, висівали в Iso-TC 96 лунковому планшеті (Perkin Elmer, Waltham, MA) з щільністю 100 000 клітин/лунку в 100 мкл середовища росту (1:1 F-12/DMEM середовище (Gibco, Carlsbad, CA), 10% FBS (Sigma, St. Louis MO), 1X Pen/Strep (Gibco, Carlsbad, CA), 600 мкг/мл гігроміцину (Invitrogen, Carlsbad, CA)). Перед обробкою тестовою сполукою, клітини, що зливаються, потребували знаходження в сироватці протягом 2 години при 37°C в 1:1 F-12/DMEM середовище, заміни свіжим F-12/DMEM середовищем через 1 годину. Тестові сполуки в диметилсульфоксиді (Sigma, St. Louis, MO) розбавляли в 100 разів поглинаючим буфером (140 mM NaCl (Promega, Madison, WI), 2 mM KCl (Teknova, Hollister, CA), 1 mM CaCl₂ (Teknova, Hollister, CA), 1 mM MgCl₂ (Teknova, Hollister, CA) та 10 mM HEPES (Gibco, Carlsbad, CA) до клітин, що висівали, які попередньо промивали поглинаючим буфером. Клітини попередньо інкубували з тестовими сполуками протягом 15 хвилин перед додаванням 50 мкл AMG (40 nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) в неміченому AMG (Aldrich, St. Louis, MO)) до кожної лунки, одержуючи кінцеву концентрацію 11,33 мкМ AMG. Потім планшети з клітинами інкубували протягом 3 годин при 37°C для поглинання AMG. Після інкубування, клітини двічі промивали крижано-холодним промивним буфером (поглинаючий буфер, що містить 200 мкМ флоризину (Sigma), сушили на повітрі та лізували в 30 мкл 200 mM NaOH та 1% SDS буферу на орбітальному струшувачі. Microscint 40 (Perkin Elmer, Waltham, MA) додавали до лізованих клітин (даючи кінцевий об'єм 200 мкл) та змішували орбітальним струшувачем протягом 30 хвилин. Плати зберігали на темноті протягом ночі та проводили кількісний аналіз на 1540 Microbeta Trilux (Wallac, Waltham, MA), використовуючи стандартний протокол для ¹⁴C детекції. Дія у відсотках тестових сполук, щоб інгібувати AMG поглинання, розраховували, використовуючи наступні розрахунки:

$$[\% \text{ ДІЯ}] = ((\text{ZPE}-\text{T})/(\text{ZPE}-\text{HPE})) \times 100\%$$

де "ZPE" є виправлені імпульси на хвилину (BINX) в контрольних лунках, що містять 0,5% ДМСО, "T" є BINX в лунках, що містять тестовану сполуку при різних концентраціях стандартної кривої, та "HPE" є високим відсотком дії, що стосуються BINX в контрольних лунках, що містять 10 мкМ флоризину. Значення IC₅₀ розраховували, використовуючи рівняння відклику на дозу та підсумовували для тестованих сполук в таблиці 1.

Абревіатури, застосовані в описі in vitro випробування, включають:

SGLT2 натрій/глюкоза котранспортер типу 2

AMG	метил-α-D глюкопіранозид
DMEM	модифікована за способом Дульбекко середовище Ігла
IC ₅₀	концентрація 50% інгібування
FBS	ембріональна бичача сироватка
DMSO	диметилсульфоксид

- (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2,3,4-тригідрокси-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-илметилового естеру оцтової кислоти;
 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2,3,4-тригідрокси-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-1-илметилового естеру етилового естеру карбонової кислоти;
- 5 [D₅]-{(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріолу;
 2-{4-[2-хлор-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]окт-5-ил)бензил]феноксі}етилового естеру оцтової кислоти;
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-хлор-3-[4-(2-гідроксіетокси)бензил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-
- 10 діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріолу;
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-флуорметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріолу; або її фармацевтично прийнятна сіль.
7. Сполука (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріол.
- 15 8. Сполука, вибрана з групи, що складається з:
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріолу;
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-хлор-3-[(R)-(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріолу;
- 20 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-хлор-3-[(S)-(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3.2.1]октан-2,3,4-тріолу.
9. Фармацевтична композиція, що містить: (i) сполуку за будь-яким з вищезгаданих пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль; та (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій.
- 25 10. Фармацевтична композиція за пунктом 9, де згадана сполука або згадана її фармацевтично прийнятна сіль присутня в терапевтично ефективній кількості.
11. Фармацевтична композиція за пунктом 9 або 10, яка додатково містить щонайменше один додатковий фармацевтичний агент, вибраний з групи, що складається з агента проти ожиріння та протидіабетичного агента.
- 30 12. Фармацевтична композиція за пунктом 11, де згаданий агент проти ожиріння є вибраним з групи, що складається з римонабанту, таранабанту, суринабанту, отенабанту, SLV319 (CAS № 464213-10-3), AVE1625 (CAS № 358970-97-5), дирлотапиду, мітратапиду, імплітапиду, R56918 (CAS № 403987), CAS № 913541-47-6, лорказерину, цетилістату, РҮҮ3-36, налтрексону, олеоїлестрону, обінепітиду, прамлінтиду, тезофензину, лептину, ліраглутиду, бромкриптину, орлістату, ексенатиду, AOD-9604 (CAS № 221231-10-3) та сибутраміну.
- 35 13. Фармацевтична композиція за пунктом 11, де згаданий протидіабетичний агент є вибраним з групи, що складається з метформіну, ацетогексаміду, хлорпропаміду, діабінезу, глібенкламіду, гліпізиду, глібуриду, гліметіриду, гліклазиду, гліпентиду, гліквідону, глізоламиду, толазаміду, толбутаміду, тендамістату, трестатину, акарбози, адипозину, каміглібозу, еміглітату, міглітолу, воглібозу, прадиміцину-Q, сальбостатину, балаглітазону, циглітазону, дарглітазону, енглітазону, ізаглітазону, піоглітазону, розиглітазону, троглітазону, ексендину-3, ексендину-4, ліраглутиду, тродусквеміну, резерватролу, екстракту гіртіозалу (морської губки), ситагліптину, відагліптину, алогліптину та саксагліптину.
- 40 14. Спосіб лікування ожиріння та розладів, пов'язаних з ожирінням, у тварин, в якому тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким одним з пунктів 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 45 15. Спосіб лікування або уповільнення прогресування чи виникнення діабету типу II та пов'язаних з діабетом розладів у тварин, в якому тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким одним з пунктів 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 50 16. Спосіб лікування ожиріння та розладів, пов'язаних з ожирінням, у тварин, в якому тварині, що потребує такого лікування, вводять фармацевтичну композицію за будь-яким одним з пунктів 9-13.
17. Спосіб лікування або уповільнення прогресування чи виникнення діабету типу II та пов'язаних з діабетом розладів у тварин, в якому тварині, що потребує такого лікування, вводять фармацевтичну композицію за будь-яким одним з пунктів 9-13.
- 55 18. Спосіб лікування захворювання, стану або розладу, модульованого інгібуванням SGLT2 у тварин, в якому тварині, що потребує такого лікування, вводять дві окремі фармацевтичні композиції, що включають:
- 60 перша композиція містить сполуку за будь-яким одним з пунктів 1-8 або її фармацевтично

прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій;
 друга композиція містить щонайменш один додатковий фармацевтичний агент, вибраний з групи, що включає агент проти ожиріння та протидіабетичний агент, та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій;

5 де згадане захворювання, стан або розлад, модульований інгібуванням SGLT2 є вибраним з групи, що складається з ожиріння, розладів, пов'язаних з ожирінням, діабету типу 2 та пов'язаних з діабетом розладів.

10 19. Спосіб за пунктом 18, де згаданий агент проти ожиріння є вибраним з групи, що складається з римонабанту, таранабанту, суринабанту, отенабанту, SLV319 (CAS № 464213-10-3), AVE1625 (CAS № 358970-97-5), дирлотапиду, мітратапиду, імплітапиду, R56918 (CAS № 403987), CAS № 913541-47-6, лорказерину, цетилістату, РҮҮ3-36, налтрексону, олеоїлестрону, обінепітиду, прамлінтиду, тезофензину, лептину, ліраглутиду, бромкриптину, орлістату, ексенатиду, AOD-9604 (CAS № 221231-10-3) та сибутраміну; та згаданий протидіабетичний агент є вибраним з групи, що складається з метформіну, ацетогексаміду, хлорпропаміду, діабінезу, глібенкламіду, гліпізиду, глібуриду, глімепіриду, гліклазиду, гліпентиду, гліквідону, глізоламиду, толазаміду, толбутаміду, тендамістату, трестатину, акарбози, адипозину, каміглібозу, еміглітату, міглітолу, воглібозу, прадиміцину-Q, сальбостатину, балаглітазону, циглітазону, дарглітазону, енглітазону, ізаглітазону, піоглітазону, розиглітазону, троглітазону, ексендину-3, ексендину-4, ліраглутиду, тродусквеміну, резерватролу, екстракту гіртіозалу (морської губки), ситагліптину, вілдагліптину, алогліптину та саксагліптину.

20 20. Спосіб за пунктом 18 або 19, де згадану першу композицію та згадану другу композицію вводять одночасно.

21. Спосіб за пунктом 18 або 19, де згадану першу композицію та згадану другу композицію вводять послідовно в будь-якому порядку.

25 22. Застосування сполуки за будь-яким одним з пунктів 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання, стану або розладу, що є модульованими інгібуванням натрій-глюкозного транспортера 2.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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