



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91546 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 309/10 (2006.01)

A61K 31/351

A61P 3/00

A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА 1-ХЛОР-4-(β-D-ГЛЮКОПІРАНОЗ-1-ИЛ)-2-[4-((S)-ТЕТРАГІДРОФУРАН-3-ІЛОКСИ)-БЕНЗИЛ]-БЕНЗОЛУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПРИГОТУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) а200713271

(22) 02.05.2006

(24) 10.08.2010

(86) РСТ/ЕР2006/061956, 02.05.2006

(31) 05009669.2

(32) 03.05.2005

(33) ЕР

(31) 05018012.4

(32) 19.08.2005

(33) ЕР

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) ЕКХАРДТ МАТТИАС, DE, ХИММЕЛЬСБАХ
ФРАНК, DE, ЗІК САНДРА, DE, ШЮЛЕ МАРТИН, DE,
МАРТИН ХАНС-ЮРГЕН, DE(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) WO 2005/092877 A, 06.10.2005

ЕР 1 385 856 A, 04.02.2004

(57) 1. Кристалічна форма 1-хлор-4-(β-D-
глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-
ілокси)-бензил]-бензолу, що має порошкову рент-
генограму, що включає піки при 18,84, 20,36 і
25,21° 2θ (±0,05° 2θ), і зазначена порошкова рент-
генограма отримана з використанням випроміню-
вання CuKα₁.2. Кристалічна форма за п. 1, порошкова рентгено-
грама якої додатково включає піки при 14,69, 19,16
і 19,50° 2θ (±0,05° 2θ), і зазначена порошкова рент-
генограма отримана з використанням випроміню-
вання CuKα₁.3. Фармацевтична композиція, що включає крис-
талічну форму за п. 1 або 2.4. Застосування кристалічної форми за п. 1 або 2
для одержання фармацевтичної композиції, що
придатна для лікування або попередження мета-
болічних порушень, переважно - метаболічного
порушення, вибраного з групи, що включає цукро-
вий діабет типу 1 і 2, ускладнення при діабеті, ме-
таболічний ацидоз або кетоз, реактивну гіпогліке-
мію, гіперінсулінемію, порушення метаболізму
глюкози, резистентність до інсуліну, метаболічний
синдром, дисліпідемії різної етіології, атероскле-
роз і родинні захворювання, ожиріння, високий
артеріальний тиск, хронічну серцеву недостат-
ність, набряк і гіперурікемію.5. Спосіб одержання кристалічної форми за п. 1
або 2, де зазначений спосіб включає наступні ста-
дії:(а) розчинення 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-
[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу
в розчиннику або суміші розчинників з одержанням
насиченого або майже насиченого розчину;(b) витримування розчину для осадження криста-
лічної форми за пп. 1, 2 або 3 з розчину й внаслі-
док цього утворення суспензії;

(c) виділення осаду з суспензії; і

(d) сушіння осаду до видалення надлишку
зазначеного розчинника або суміші розчинників.

Даний винахід відноситься до кристалічної
форми 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-
тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу, до
способу її одержання, а також до її застосування
для приготування лікарських засобів.

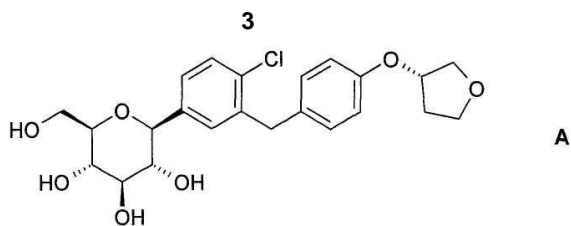
Рівень техніки

Сполука 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-
((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензол
(далі зазначувана, як "сполука А") описана в заявці
WO 2005/092877 і вона має хімічну структуру, опи-
свану формулою А

(13) C2

(11) 91546

(19) UA



Сполуки, описані в даному винаході, мають корисний інгібувальний вплив на натрійзалежний співпереносник глюкози SGLT, особливо SGLT2. Спосіб одержання сполуки А, описаний у даному винаході, не приводить до кристалічної форми.

Зрозуміло, що наявність певної фармацевтичної активності є головною попередньою умовою для того, щоб фармацевтично активний засіб був затверджений для продажу як лікарський препарат. Однак існує безліч додаткових вимог, яким повинний відповідати фармацевтично активний засіб. Ці вимоги відносяться до різних параметрів, пов'язаних з природою самого активного засобу. Прикладами цих параметрів є, але не обмежуються тільки ними, стабільність активного засобу при різних умовах навколишнього середовища, його стабільність під час виготовлення фармацевтичної композиції й стабільність активного засобу в готових лікарських композиціях. Фармацевтично активна речовина, що застосовується для одержання фармацевтичних композицій, повинна бути як можна більше чистою і повинна бути гарантованою його стабільність при тривалому зберіганні при різних умовах навколишнього середовища. Це необхідно для того, щоб виключити використання фармацевтичних композицій, які на додаток до конкретної активної речовини містять, наприклад, продукти її розкладання. У таких випадках вміст активного засобу в лікарському засобі може бути менше заданого.

Рівномірний розподіл лікарського засобу в композиції є критично важливим фактором, особливо коли необхідно вводити невеликі дози лікарського засобу. Для забезпечення рівномірного розподілення необхідно зменшити розмір часток активної речовини до придатних значень, наприклад, шляхом розмелу. Оскільки необхідно по можливості зменшити розкладання фармацевтично активної речовини, що є побічним ефектом розмелу (або мікронізації), незважаючи на жорсткі умови, необхідні для його проведення, важливо, щоб активна речовина під час розмелу мала високу стабільність. Тільки якщо активна речовина є досить стабільною під час розмелу, можна відтворити образ одержувати однорідні до фармацевтичної композиції, які завжди містять задану кількість активної речовини.

Іншим утрудненням, що може виникнути під час розмелу при одержанні фармацевтичної композиції, є підведення енергії, обумовлене розмелом, і тиск на поверхні кристалів. За певних умов це може привести до поліморфних перетворень, утворення аморфної речовини або до змін кристалічних ґраток. Оскільки для забезпечення фармацевтичної якості фармацевтичної композиції необхідно, щоб кристали активної речовини завжди мали однакову морфологію, з цього погляду до

91546

4

стабільності й характеристик кристалічної активної речовини пред'являються строгі вимоги.

Стабільність фармацевтично активної речовини у фармацевтичних композиціях також важлива для встановлення строку придатності конкретного лікарського препарату; строк придатності є проміжком часу, протягом якого лікарський препарат можна вводити без якого-небудь ризику. Тому висока стабільність лікарської речовини в зазначених вище фармацевтичних композиціях при різних умовах зберігання є додатковою перевагою, як для пацієнта, так і для виготовлювача.

Поглинання вологи зменшує вміст фармацевтично активної речовини внаслідок збільшення маси, обумовленої надходженням води. Фармацевтичні композиції, схильні до поглинання вологи, при зберіганні необхідно захищати від впливу вологи, наприклад, шляхом додавання придатних лікарського засобу в середовищі, що захищене від надходження вологи. Тому переважно, щоб фармацевтично активна речовина була лише незначно гігроскопічною.

Крім того, наявність строго певної кристалічної форми дозволяє виконати очищення лікарської речовини шляхом перекристалізації.

Поряд з зазначеними вище вимогами в загальному випадку також варто враховувати, що будь-яка зміна фізичного стану фармацевтичної композиції, що може підвищити її фізичну й хімічну стабільність, забезпечує значну перевагу в порівнянні з менш стабільними формами того ж самого лікарського засобу.

В основу даного винаходу покладене завдання одержання стабільної кристалічної форми сполуки А, що відповідає зазначеним вище вимогам, які пред'являються до фармацевтично активних речовин.

Об'єкти винаходу

Першим об'єктом даного винаходу є кристалічна форма сполуки А.

Другим об'єктом даного винаходу є кристалічна форма сполуки А, що має порошкову рентгенограму, що включає піки при $18,84, 20,36$ і $25,21^\circ 2\theta$ ($\pm 0,05^\circ 2\theta$), і зазначена порошкова рентгенограма отримана з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$.

Третім об'єктом даного винаходу є сполука А, у якій не менш 50% зазначеної сполуки міститься у вигляді кристалічної форми, визначеної вище й нижче в даному винаході.

Внаслідок фармацевтичної ефективності сполуки А четвертим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція або лікарський засіб, що включає кристалічну форму, визначену вище й нижче в даному винаході.

П'ятим об'єктом даного винаходу є застосування кристалічної форми, визначеної вище або нижче в даному винаході, для одержання фармацевтичної композиції, що придатна для лікування або попередження захворювань або патологічних станів, на які можна вплинути шляхом інгібування натрійзалежного співпереносника глюкози SGLT, переважно - SGLT2.

Шостим об'єктом даного винаходу є застосування кристалічної форми, визначеної вище або нижче в даному винаході, для одержання фарма-

цвітничної композиції, що придатна для лікування або попередження метаболічних порушень.

Сьомим об'єктом даного винаходу є застосування кристалічної форми, визначеної вище або нижче в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції, Призначеної для інгібування натрійзалежного співпереносника глюкози SGLT2.

Восьмим об'єктом даного винаходу є застосування кристалічної форми, визначеної вище або нижче в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції для попередження дегенерації бета-клітин панкреатичних островців і/або для поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин панкреатичних островців.

Дев'ятим об'єктом даного винаходу є застосування кристалічної форми, визначеної вище або нижче в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції для попередження, уповільнення, затримування або лікування захворювань або патологічних станів, обумовлених аномальним накопиченням жиру в печінці, у нужденні в ньому пацієнта.

Десятим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання кристалічної форми, визначеної вище або нижче в даному винаході, зазначений спосіб включає наступні стадії:

(а) розчинення сполуки А у розчиннику або суміші розчинників з одержанням насиченого або майже насиченого розчину;

(б) витримування розчину, переважно - з охолодженням, для осадження кристалічної форми й внаслідок цього утворення суспензії;

(с) виділення осаду з суспензії;

(d) сушіння осаду до видалення надлишку зазначеного розчинника або суміші розчинників.

Інші об'єкти даного винаходу стануть зрозумілими для фахівця в даній галузі техніки з наступного докладного опису даного винаходу й прикладів.

Короткий опис креслень

На фіг. 1 наведена порошкова рентгенограма кристалічної форми.

На фіг. 2 наведені результати термічного аналізу й визначення температури плавлення кристалічної форми за допомогою ДСК.

Докладний опис винаходу

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що існує кристалічна форма сполуки А, що відповідає важливим вимогам, зазначеним вище в даному винаході. Відповідно до цього даний винахід відноситься до кристалічної форми сполуки А.

Цю кристалічну форму можна ідентифікувати за її характеристичною порошковою рентгенограмою (ПРРГ).

Кристалічна форма характеризується порошковою рентгенограмою, що включає піки при 18,84, 20,36 і 25,21° 2 θ ($\pm 0,05^\circ$ 2 θ), і зазначена порошкова рентгенограма отримана з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$.

Переважно, якщо зазначена порошкова рентгенограма включає піки при 14,69, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36 і 25,21° 2 θ ($\pm 0,05^\circ$ 2 θ), і зазначена порошкова рентгенограма отримана з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$.

Більш переважно, якщо кристалічна форма характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$, що включає піки при 2 θ ($\pm 0,05^\circ$ 2 θ), наведені в таблиці 1.

Таблиця 1: Порошкова рентгенограма кристалічної форми (наведені тільки піки аж до 30° 2 θ):

2 θ [°]	Міжплощинна відстань [Å]	Інтенсивність I/I ₀ [%]
4,46	19,80	8
9,83	8,99	4
11,68	7,57	4
13,35	6,63	14
14,69	6,03	42
15,73	5,63	16
16,20	5,47	8
17,95	4,94	30
18,31	4,84	22
18,43	4,81	23
18,84	4,71	100
19,16	4,63	42
19,50	4,55	31
20,36	4,36	74
20,55	4,32	13
21,18	4,19	11
21,46	4,14	13
22,09	4,02	19
22,22	4,00	4
22,71	3,91	28
23,44	3,79	27
23,72	3,75	3
24,09	3,69	3
24,33	3,66	7

24,81	3,59	24
25,21	3,53	46
25,65	3,47	23
26,40	3,37	2
26,85	3,32	8
27,26	3,27	17
27,89	3,20	2
28,24	3,16	3
29,01	3,08	4
29,41	3,03	18

Ще більш переважно, якщо кристалічна форма характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$, що включає піки при 2θ ($\pm 0,05^\circ 2\theta$), наведені на фіг. 1.

Крім того, кристалічна форма сполуки А характеризується температурою плавлення, рівною приблизно $149^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ (визначена за допомогою ДСК; за неї прийнята температура, що відповідає настанню переходу; швидкість нагрівання 10 K/хв.). Отримана за допомогою ДСК залежність наведена на фіг. 2.

Порошкові рентгенограми в даному винаході знімали за допомогою дифрактометра STOE - STADIP у режимі пропущення, постаченому детектором положення (OED) і анодом з Cu як джерело рентгенівського випромінювання (випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ , 40 мА). У наведених вище таблиці значення " 2θ [$^\circ$]" означають кут дифракції в градусах і значення " d [\AA]" означають зазначені міжплощинні відстані в \AA . Інтенсивності, зазначені на фіг. 1, наведені в імпульсах у секунду.

Для обліку експериментальної погрішності, описані вище значення 2θ варто вважати точними з відхиленнями $\pm 0,05^\circ 2\theta$. Це означає, що при рішенні питання про те, чи є даний зразок кристалів сполуки А кристалічною формою пропонуваною в даному винаході, значення 2θ , отримане експериментально для зразка, варто вважати співпадаючим з характеристичним значенням, зазначеним вище, якщо воно відрізняється від характеристичного значення не більше ніж на $\pm 0,05^\circ 2\theta$.

Температуру плавлення визначають за допомогою ДСК (диференціальна сканувальна калориметрія) з використанням приладу ДСК 821 (Mettler Toledo).

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання кристалічної форми сполуки А, визначеної вище й нижче в даному винаході, зазначений спосіб включає наступні стадії:

(а) розчинення сполуки А у розчиннику або суміші розчинників з одержанням насиченого або майже насиченого розчину;

(b) витримування розчину для осадження кристалічної форми з розчину;

(c) витяг осаду з розчину; і

(d) сушіння осаду до видалення надлишку зазначеного розчинника або суміші розчинників.

Терміни "насичений" або "майже насичений" означають вихідну сполуку А, що використовується на стадії (а). Наприклад, розчин, що насичений

вихідною сполукою А, може бути перенасиченим його кристалічною формою.

Придатні розчинники переважно вибрані з групи, що включає C_1 - C_4 -алканоли, воду, етилацетат, ацетонітрил, ацетон, діетиловий ефір і суміш одного або більшої кількості цих розчинників.

Більш переважні розчинники вибрані з групи, що включає метанол, етанол, ізопропанол, етилацетат, діетиловий ефір, ацетон, воду й суміш одного або більшої кількості цих розчинників, переважно - суміші одного або більшої кількості зазначених органічних розчинників з водою.

Особливо кращі розчинники вибрані з групи, що включає етилацетат, етанол, ізопропанол і суміші етанолу й/або ізопропанолу з водою.

У випадку використання суміші води й одного або більшої кількості C_1 - C_4 -алканолів, переважно - метанолу, етанолу й/або ізопропанолу, найбільше переважно етанолу краще об'ємне відношення вода: алканол знаходиться в діапазоні приблизно від 1:4 до 4:1; більш переважно - приблизно від 1:2 до 2:1; ще більш переважно - приблизно від 2:3 до 3:2.

Стадію (а) переважно проводити приблизно при температурі (приблизно 20°C) або при підвищеній температурі, приблизно до температури кипіння розчинника або суміші розчинників.

Для зниження розчинності сполуки А у розчиннику, на стадії (а) і/або на стадії (b) можна додати один або більшу кількість антирозчинників або нерозчинників, переважно під час стадії (а) або на початку стадії (b). Прикладом придатного антирозчинника або нерозчинника є вода. Кількість антирозчинника або нерозчинника або їх суміші переважно вибирати так, щоб одержати перенасичений або майже перенасичений розчин.

На стадії (b) розчин витримують протягом періоду часу, достатнього для одержання осаду. Температура розчину на стадії (b) є приблизно такою ж або нижче, ніж на стадії (а). Під час витримування температуру розчину, що містить сполуки А, переважно понизити, переважно - до температури в діапазоні від 20 до 0°C або навіть більше низкою. Стадію (b) можна проводити з перемішуванням або без нього. Як відомо фахівцям в даній галузі техніки, шляхом зміни періоду часу й різниці температур на стадії (b) можна міняти розміри, форму і якість одержуваних кристалів. Крім того, кристалізацію можна ініціювати за методиками, відомими у даній галузі техніки, наприклад, шляхом дряпання або розтирання. В (майже) насичений розчин необов'язково можна внести кристали затравки.

На стадії (c) розчинник (розчинники) можна видалити з осаду за відомими методиками, такими

як, наприклад, фільтрування, фільтрування з відсмоктуванням, декантація або центрифугування.

На стадії (d) надлишок розчинника (розчинників) видаляють з осаду за методиками, відомими фахівцям в даній галузі техніки, такими як, наприклад, зниження парціального тиску розчинника (розчинників), переважно - у вакуумі, і/або шляхом нагрівання до температури вище приблизно 20°C, переважно - у температурному діапазоні нижче 80°C, ще більш переважно - нижче 50°C.

Сполуки А можна синтезувати за методиками, зокрема й/або в загальному вигляді описаними або цитованими у заявці WO 2005/092877. Крім того, біологічні характеристики сполуки А можна досліджувати так, як це описано в заявці WO 2005/092877, що у всій своїй повноті включена в даний винахід як посилання.

Кристалічну форму, пропоновану в даному винаході, переважно використати, як лікарську активну речовину в основному в чистій формі, тобто яка в основному не містить інших кристалічних форм сполуки А. Проте, даний винахід також включає кристалічну форму, визначену в даному винаході, у суміші з іншою кристалічною формою або формами. Якщо активна лікарська речовина повинна бути сумішшю кристалічних форм, то переважно, якщо ця речовина включає не менш 50% кристалічної форми, описаної в даному винаході.

Внаслідок своєї здатності інгібувати активність SGLT, кристалічна форма, пропонована в даному винаході, придатна для приготування фармацевтичних композицій, призначених для лікування й/або попереджувального лікування всіх тих патологічних станів або захворювань, на які можна вплинути шляхом інгібування активності SGLT, переважно - активності SGLT-2. Тому кристалічна форма є особливо придатною для приготування фармацевтичних композицій, призначених для попередження або лікування захворювань, переважно - метаболічних порушень або патологічних станів, таких як цукровий діабет типу 1 і 2, ускладнення при діабеті (таких як, ретинопатія, нефтопатія або невропатії, діабетична стопа, виразки, макроангіопатії), метаболічний ацидоз або кетоз, реактивна гіпоглікемія, гіперінсулінемія, порушення метаболізму глюкози, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром, дисліпідемії різної етіології, атеросклероз і родинні захворювання, ожиріння, високий артеріальний тиск, хронічна серцева недостатність, набряк і гіперурикемія. Кристалічна форма також є придатною для приготування фармацевтичних композицій, призначених для попередження дегенерації бета-клітин, такої як наприклад, апоптоз або некроз бета-клітин панкреатичних острівців. Кристалічна форма також є придатною для приготування фармацевтичних композицій, призначених для поліпшення або відновлення функціональності клітин підшлункової залози, а також для збільшення кількості й розміру бета-клітин панкреатичних острівців. Кристалічну форму, пропоновану в даному винаході, також можна використати для приготування фармацевтичних композицій, застосованих у якості діуретиків або гіпотензивних засобів і придатних для попередження й лікування гострої серцевої недостатності.

Шляхом введення кристалічної форми, пропонованої в даному винаході, можна зменшити або пригнічити аномальне накопичення жиру в печінці. Тому іншим об'єктом даного винаходу є спосіб попередження, уповільнення, затримування або лікування захворювань або патологічних станів, обумовлених аномальним накопиченням жиру в печінці, у пацієнта, що потребує цього, що характеризується тим, що вводять фармацевтичну композицію, пропоновану в даному винаході. Захворювання або патологічні стани, які обумовлені аномальним накопиченням жиру в печінці, переважно вибрані з групи, що включає генералізовану жирову інфільтрацію печінки, неалкогольну жирову інфільтрацію печінки (НАІП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), викликану переїданням жирову інфільтрацію печінки, діабетичну жирову інфільтрацію печінки, алкогольну жирову інфільтрацію печінки й токсичну жирову інфільтрацію печінки.

Зокрема, кристалічна форма, пропонована в даному винаході, є застосовною для приготування фармацевтичних композицій, призначених для попередження або лікування діабету, переважно - цукрового діабету типу 1 і 2 і/або ускладнень при діабеті.

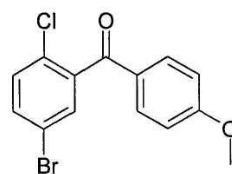
Крім того, кристалічна форма, пропонована в даному винаході, є особливо придатною для попередження або лікування надлишкової маси, ожиріння (включаючи ожиріння класу I, класу II і/або класу III), вісцерального ожиріння й/або абдомінального ожиріння.

Дози, необхідні для забезпечення відповідної активності з метою лікування або попередження, звичайно залежать від пацієнта, характеру й ваги захворювання або патологічного стану й методики й частоти введення й визначаються лікарем. Доцільна доза може становити від 1 до 100 мг, переважно - від 1 до 30 мг при внутрішньовенному введенні й від 1 до 1000 мг, переважно - від 1 до 100 мг при пероральному введенні й у кожному випадку засіб вводять від 1 до 4 разів на добу. Для цього фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, переважно включають кристалічну форму разом з одним або більшою кількістю звичайних інертних наповнювачів і/або розріджувачів. Такі фармацевтичні композиції можна приготувати у вигляді звичайних галенових препаратів, таких як таблетки без покриття або з покриттям, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

Наведені нижче приклади синтезу призначені для ілюстрації методики одержання сполуки А і його кристалічної форми. Їх варто розуміти тільки, як можливі методики, наведені як приклад, а не для обмеження даного винаходу їх описом.

Одержання вихідних сполук:

Приклад I



(5-бром-2-хлорфеніл)-(4-метоксифеніл)-метанон

38,3 мл оксалілхлориду й 0,8 мл диметилформаміду додають до суміші 100 г 5-бром-2-хлорбензойної кислоти з 500 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують протягом 14 год., потім фільтрують і за допомогою роторного випарника відокремлюють від всіх летких компонентів. Залишок розчиняють в 150 мл дихлорметану, розчин охолоджують до -5°C і додають 46,5 г анізолу. Потім порціями додають 51,5 г трихлориду алюмінію, так щоб температура не перевищувала 5°C . Розчин перемішують протягом ще 1 год. при температурі від 1 до 5°C і потім виливають на здрібнений лід.

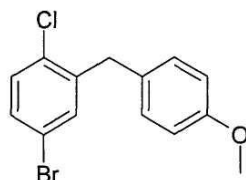
Органічну фазу відокремлюють і водну фазу ще тричі екстрагують дихлорметаном.

Об'єднані органічні фази промивають 1 М водняним розчином хлористоводневої кислоти, двічі 1 М водняним розчином гідроксиду натрію й розсолом. Потім органічну фазу сушать, розчинник видаляють і залишок перекристалізують з етанолу.

Вихід: 86,3 г (64% від теоретичного)

Мас-спектр (ESI^+): m/z - 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

Приклад II



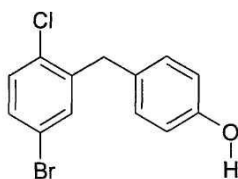
4-бром-1-хлор-2-(4-метоксибензил)-бензол

Розчин 86,2 г (5-бром-2-хлорфеніл)-(4-метоксифеніл)-метанолу й 101,5 мл триетилсилану в 75 мл дихлорметану й 150 мл ацетонітрилу охолоджують до 10°C . Потім при перемішуванні додають 50,8 мл ефірату трифториду бору, так щоб температура не перевищувала 20°C . Розчин перемішують протягом 14 год. при температурі навколишнього середовища, а потім додають ще 9 мл триетилсилану й 4,4 мл ефірату трифториду бору. Розчин перемішують протягом ще 3 год. при температурі від 45 до 50°C і потім охолоджують до температури навколишнього середовища. Додають розчин 28 г гідроксиду калію в 70 мл води й отриману суміш перемішують протягом 2 год. Потім органічну фазу відокремлюють і водну фазу ще тричі екстрагують діізопропіловим ефіром. Об'єднані органічні фази двічі промивають 2 М водняним розчином гідроксиду калію й один раз розсолом і потім сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок промивають етанолом, повторно відокремлюють і сушать при 60°C .

Вихід: 50,0 г (61% від теоретичного)

Мас-спектр (ESI^+): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺

Приклад III



4-(5-бром-2-хлорбензил)-фенол

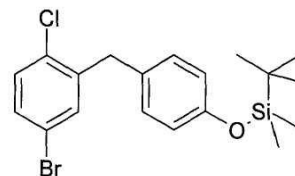
Розчин 14,8 г 4-бром-1-хлор-2-(4-метоксibenзил)-бензолу в 150 мл дихлорметану охолоджують у бані з льодом. Потім додають 50 мл 1 М розчину триброміду бору в дихлорметані, і розчин перемішують протягом 2 год. при температурі навколишнього середовища. Потім розчин повторно охолоджують у бані з льодом і по краплях додають насичений водяний розчин карбонату калію. При температурі навколишнього середовища значення pH суміші доводять до 1 за допомогою 1 М водяного розчину хлористоводневої кислоти, органічну фазу відокремлюють і водну фазу ще тричі екстрагують етилацетатом.

Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію й розчинник повністю видаляють.

Вихід: 13,9 г (98% від теоретичного)

Мас-спектр (ESI^+): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]⁻

Приклад IV



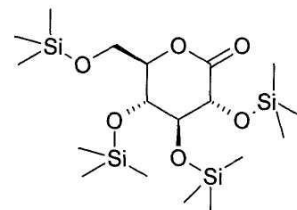
[4-(5-бром-2-хлорбензил)-фенокси]-трет-бутилдиметилсилан

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

Вихід: 16,8 г (87% від теоретичного)

Мас-спектр (EI): m/z = 410/412/414 (Br+Cl) [M]⁺

Приклад V



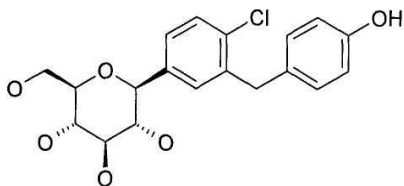
2, 3, 4, 6-тетракис-О-(триметилсіліл)-D-глюкопіранон

Розчин 20 г D-глюконо-1,5-лактону й 98,5 мл N-метилморфоліну в 200 мл тетрагідрофурану охолоджують до -5°C . Потім по краплях додають 85 мл триметилсілілхлориду, так щоб температура

не перевищувала 5 °С. Потім розчин перемішують протягом 1 год. при температурі навколишнього середовища, протягом 5 год. при 35 °С і повторно протягом 14 год. при температурі навколишнього середовища. Після додавання 300 мл толуолу розчин охолоджують у бані з льодом і додають 500 мл води, так щоб температура не перевищувала 10 °С. Потім органічну фазу відокремлюють і по одному разу промивають водяним розчином дигідрофосфату натрію, водою й розсолем. Розчинник видаляють, залишок розчиняють в 250 мл толуолу й розчинник повторно повністю видаляють.

Вихід: 52,5 г (чистота приблизно 90%)
Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 467 [M+H]⁺

Приклад VI



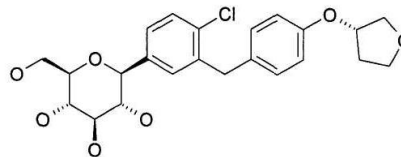
1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-(4-гідроксибензил)-бензол

Розчин 4,0 г [4-(5-бром-2-хлорбензил)-фенокси]-трет-бутилдиметилсилану в 42 мл сухого діетилового ефіру охолоджують до -80 °С в атмосфері аргону. До охолодженого розчину по краплях повільно додають 11,6 мл 1,7 М розчину трет-бутиллітію в пентані й потім перемішують протягом 30 хв. при -80 °С. Потім цей розчин за допомогою шприца, який охолоджують твердим діоксидом вуглецю, по краплях додають до розчину 4,78 г 2, 3, 4, 6-тетракіс-О-(триметилсіліл)-D-глюкопіранону в 38 мл діетилового ефіру, охолодженого до -80 °С. Отриманий розчин перемішують протягом 3 год. при -78 °С. Потім додають розчин 1,1 мл метансульфонової кислоти в 35 мл метанолу й розчин перемішують протягом 16 год. при температурі навколишнього середовища. Потім розчин нейтралізують гідрокарбонатом натрію, додають етилацетат і метанол видаляють разом з ефіром. До розчину, що залишився, додають водяний розчин гідрокарбонату натрію й отриману суміш чотири рази екстрагують етилацетатом. Органічні фази сушать над сульфатом натрію й випарюють. Залишок розчиняють в 30 мл ацетонітрилу й 30 мл дихлорметану й розчин охолоджують до -10 °С. Після додавання 4,4 мл триетилсилану по краплях додають 2,6 мл ефірату трифториду бору, так щоб температура не перевищувала -5 °С. Після завершення додавання розчин перемішують протягом ще 5 год. при температурі від -5 до -10 °С і потім реакцію зупиняють шляхом додавання водяного розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу чотири рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→3:1). Одержують продукт у вигляді суміші складу приблизно 6:1 β/α, яку можна перетворити в чистий Р-аномер шляхом повного ацетилювання гідроксигруп оцтовим ангідридом і піридином у дихлорме-

тані й перекристалізації продукту з етанолу. Отриманий у такий спосіб продукт перетворюють у вихідну сполуку шляхом дезацетилювання в метанолі 4 М водяним розчином гідроксиду калію.

Вихід: 1,6 г (46% від теоретичного)
Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 398/400 (Cl) [M+H]⁺

Одержання сполуки А:



1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензол
0,19 г (R)-3-(4-метилфенілсульфонілокси)-тетрагідрофуран додають до суміші 0,20 г 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-(4-гідроксибензил)-бензолу й 0,29 г карбонату цезію в 2,5 мл диметилформаміду. Суміш перемішують при 75 °С протягом 4 год., а потім додають ще 0,29 г карбонату цезію й 0,19 г (R)-3-(4-метилфенілсульфонілокси)-тетрагідрофурану. Після ще 14 год. перемішування при 75 °С суміш охолоджують до температури навколишнього середовища й додають розсіл. Отриману суміш екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію й розчинник видаляють. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0 → 5:1).

Вихід: 0,12 г (49% від теоретичного) Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

Одержання кристалічної форми:

Варіант 1:

30 мг 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу (отриманого, як описано вище) розчиняють в 0,8 мл етилацетату (що містить 0,5-3% води) при нагріванні приблизно до 50 °С. Розчину дають повільно остудитися (приблизно від 1 до 3 год.) приблизно до 20 °С. Через 48 год. кристалічну форму виділяють у вигляді білих кристалів шляхом фільтрування. Надлишок розчинника видаляють шляхом витримування кристалів при підвищеній температурі (від 40 до 50 °С) протягом приблизно від 3 до 4 год. при зниженому тиску.

Варіант 2:

1 г 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу розчиняють в 5 мл суміші вода/етанол (об'ємне відношення 2:3) при нагріванні приблизно до 50 °С. Додають 8 мл води й розчину дають остудитися приблизно до 20 °С протягом від 1 до 3 год. Через 16 год. кристалічну форму виділяють у вигляді білих кристалів шляхом фільтрування. Надлишок розчинника видаляють шляхом витримування кристалів при підвищеній температурі (від 40 до 50 °С) протягом приблизно від 4 до 6 год..

Варіант 3:

1 г 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу розчиняють в 11 мл ізопропанолу при нагріванні приблизно до 50 °С. Розчину дають остудитися при-

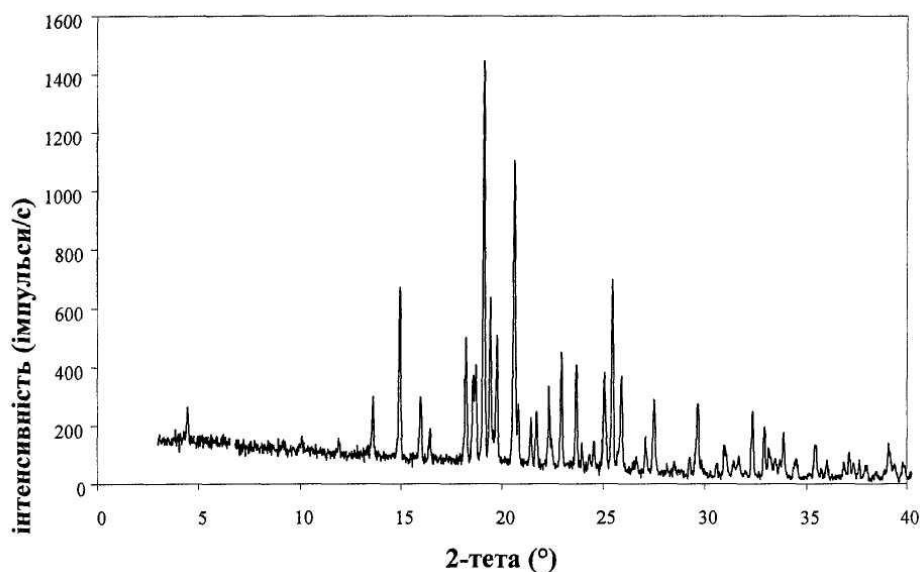
лизно до 20 °С протягом від 1 до 3 год. Через 16 год. кристалічну форму виділяють у вигляді білих кристалів шляхом фільтрування. Залишковий розчинник видаляють шляхом витримування кристалів при підвищеній температурі (від 40 до 50 °С) протягом приблизно від 4 до 6 год.

Варіант 4:

8,9г 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензолу розчи-

няють в 60 мл суміші вода/етанол(об'ємне відношення 2:3) при нагріванні приблизно до 50 °С. Розчину дають остудитися приблизно до 20 °С протягом 3 год. і кристалічну сполуку виділяють шляхом фільтрування. Виділену тверду речовину сушать при 40 °С протягом 16 год. і одержують приблизно 6 г кристалічної форми.

Фіг. 1: Порошкова рентгенограма кристалічної форми



Фіг. 2: Дані ДСК і TG для кристалічної форми

