



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83243 (13) C2

(51) МПК  
C07H 19/06 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ НАТРІЄЗАЛЕЖНИЙ ПЕРЕНОСНИК ГЛЮКОЗИ

1

2

(21) a200602259

(22) 30.07.2004

(86) PCT/JP2004/011312, 30.07.2004

(31) 60/491,534

(32) 01.08.2003

(33) US

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) НОМУРА СУМІХІРО, КАВАНІШІ ЕЙДЖІ, УЕТА КІЙЧІРО

(73) МІЦУБІШІ ТАНАБЕ ФАРМАКОРПОРЕЙШН

(56) AHMAD R ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE DETERMINATION OF SOME OXADIAZOLE-2-THIONE AND TRIAZOLE-3-THIONE GALACTOSIDES" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, MARCEL DEKKER, ANN HARBOR, MI, US, vol. 20, no. 9, 2001, pages 1671-1682, XP009039308 ISSN: 1525-7770

ZAMANI, KHOSROW ET AL: "Synthesis and structure determination of some new N-glycosides of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazole-3-thiones" JOURNAL OF THE CHINESE CHEMICAL SOCIETY (TAIPEI, TAIWAN), 49(6), 1041-1044 CODEN: JCCTAC; ISSN: 0009-4536, 2002, XP009039279

MAATOOQ G T ET AL: "C-p-hydroxybenzoyl glycoflavones from citrullus colocynthis" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 44, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 187-190, XP004292916 ISSN: 0031-9422

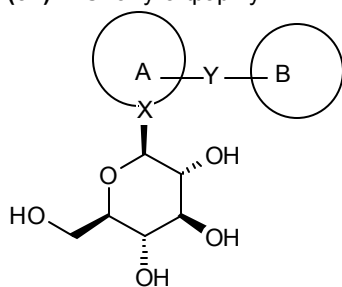
WO 2004/080990 A 23.09.2004

GB 2 359 554 A 29.08.2001

US 2003/114390 A1 19.06.2003

US 6 562 791 B1 13.05.2003

(57) 1. Сполука формули:



(I)

в якій Кільце А і Кільце В є одним з наступних: (1) Кільце А є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, і

Кільце В є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним бензольним кільцем, (2) Кільце А є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і Кільце В є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, в якому Y є приєднаним до гетероциклічного кільця згаданого конденсованого гетероциклічного кільця, або (3) Кільце А є, необов'язково, заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, в якому цукровий замісник X-(цукор) і замісник -Y-(Кільце В) обидва розташовані на тому ж самому гетероциклічному кільці конденсованого гетероциклічного кільця, і Кільце В є необов'язково заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним бензольним кільцем; X є атомом вуглецю або атомом азоту; і Y є -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (де n є 1 або 2);

її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма.

2. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 1, в якій необов'язково заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем є ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксильна група, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканойльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикар-

(13) C2

(11) 83243

(19) UA



в якій замісники на ненасиченому моноциклічному гетероциклічному кільці, ненасиченому конденсованому гетероциклічному кільці і бензолному кільці можуть додатково бути замісними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену, гідроксигрупа, ціаногрупа, алкільна група, галоалкільна група, алкоксигрупа,

(1) Кільце А є ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену, гідроксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, алкоксигрупа, алканойльна група, алкілтіогрупа, алкілсульфонільна група, алкілсульфінільна група, аміногрупа,

де замісник на Кільці А і Кільці В може, необов'язково, бути заміщеним 1-3 замісниками, що

незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену, ціаногрупа, алкільна група, галоалкільна група, алкоксигрупа, галоалкоксигрупа, алканоїльна група, моно- або діалкіламіногрупа, карбоксильна група, гідроксигрупа, фенільна група, алкілендіоксигрупа, алкіленоксигрупа і алкоксикарбонільна група.

7. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 1, в якій Y є  $-CH_2-$  і є приєднаним через 3-положення Кільця А, стосовно X, що знаходиться в 1-положенні, Кільце А є бензольним кільцем, яке є заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, яка містить нижчу алкільну групу, гало-нижчу алкільну групу, атом галогену, нижчу алкоксигрупу і фенільну групу, і нижчу алкеніленову групу, і

Кільце В є ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, кожне з яких може бути заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, феніл-нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, фенільна група, галофенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, гало-нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, гало-нижча алкоксифенільна група, нижча алкілендіоксифенільна група, нижча алкіленоксифенільна група, моно- або ди-нижча алкіламінофенільна група, гетероциклільна група, галогетероциклільна група, ціаногетероциклільна група, нижча алкілгетероциклільна група, нижча алкоксигетероциклільна група і моно- або ди-нижча алкіламіногетероциклільна група.

8. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 1, в якій Y є  $-CH_2-$  і є приєднаним через 3-положення Кільця А, стосовно X, що знаходиться в 1-положенні, Кільце А є ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може бути заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, яка містить нижчу алкільну групу, атом галогену, нижчу алкоксигрупу і оксигрупу, і

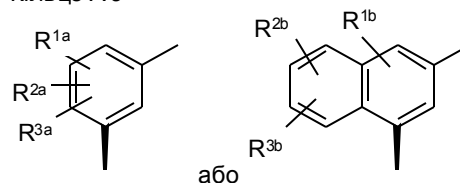
Кільце В є (а) бензольним кільцем, яке може бути заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, фенільна група, галофенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, гало-нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, гало-нижча алкоксифенільна група, гетероциклільна група, галогетероциклільна група, ціаногетероциклільна група, нижча алкілгетероциклільна група і нижча алкоксигетероциклільна група, або (б) ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, кожне з яких може бути заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, фенільна група, галофенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, гало-нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, гало-нижча алкоксифенільна гру-

па, гетероциклільна група, галогетероциклільна група, ціаногетероциклільна група, нижча алкілгетероциклільна група і нижча алкоксигетероциклільна група.

9. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з будь-яким з пунктів 1-8, в якій ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем є фуран, тіофен, оксазол, ізоксазол, триазол, тетразол, піразол, піридин, піримідин, піразин, дигідроізоксазол, дигідропіридин або тіазол; і

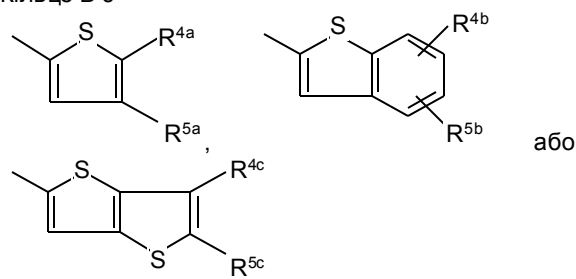
ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем є індолін, ізоіндолін, бензотіазол, бензоксазол, індол, індазол, хінолін, ізохінолін, бензотіофен, бензофуран, тієнотіофен або дигідроізохінолін.

10. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 1, в якій Кільце А є



де  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , і  $R^{3b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, гідроксигрупа, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксіалкільна група, алкоксіалкільна група, алкоксіалкоксигрупа, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, фенільна група, фенілалкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, алканоїламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, алканоїльна група, алкілсульфоніламіногрупа, фенілсульфоніламіногрупа, алкілсульфонільна група, алкілсульфонільна група або фенілсульфонільна група, і

Кільце В є



де  $R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є кожен, незалежно, атом водню; атом галогену; гідроксигрупа; алкоксигрупа; алкільна група; галоалкільна група; галоалкоксигрупа; гідроксіалкільна група; алкоксіалкільна група; фенілалкільна група; алкоксіалкоксигрупа; гідроксіалкоксигрупа; алкенільна група; алкінільна група; циклоалкільна група; циклоалкіліденметильна група; циклоалкенільна група; циклоалкілоксигрупа; фенілоксигрупа; фенілалкоксигрупа; ціаногрупа; нітрогрупа; аміногрупа; моно- або діалкіламіногрупа; алканоїламіногрупа; карбоксильна група; алкоксикарбонільна група; карбамоїльна група; моно-

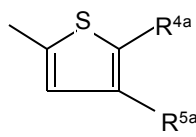
або діалкілкарбамоїльна група; алканоїльна група; алкілсульфоніламіногрупа; фенілсульфоніламіногрупа; алкілсульфінільна група; алкілсульфонільна група; фенілсульфонільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою, галоалкоксигрупою, алкілендіоксигрупою, алкіленоксигрупою або моно- або діалкіламіногрупою, або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою або галоалкоксигрупою, або  $R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є зв'язаними один з одним кінцями з утворенням алкіленової групи; і

$R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  є кожен, незалежно, атом водню; атом галогену; гідроксигрупа; алкоксигрупа; алкільна група; галоалкільна група; галоалкоксигрупа; гідроксіалкільна група; алкоксіалкільна група; фенілаалкільна група; алкоксіалкоксигрупа; гідроксіалкоксигрупа; алкенільна група; алкінільна група; циклоалкільна група; циклоалкіліденметильна група; циклоалкенільна група; циклоалкілоксигрупа; фенілоксигрупа; фенілаалкоксигрупа; ціаногрупа; нітрогрупа; аміногрупа; моно- або діалкіламіногрупа; алканоїламіногрупа; карбоксильна група; алкоксикарбонільна група; карбамоїльна група; моно- або діалкілкарбамоїльна група; алканоїльна група; алкілсульфоніламіногрупа; фенілсульфоніламіногрупа; алкілсульфінільна група; алкілсульфонільна група; фенілсульфонільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою, галоалкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або діалкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою або галоалкоксигрупою.

11. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 10, в якій  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , і  $R^{3b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або фенільна група;

$R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є кожен, незалежно, атом водню; атом галогену; нижча алкільна група; гало-нижча алкільна група; феніл-нижча алкільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, гало-нижчою алкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою, або  $R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є зв'язаними один з одним кінцями з утворенням нижчої алкіленової групи; і  $R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або гало-нижча алкоксигрупа.

12. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 11, в якій Кільце В є

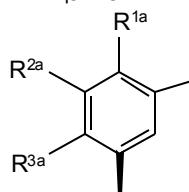


в якій  $R^{4a}$  є фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, гало-нижчою алкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою, і

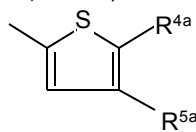
$R^{5a}$  є атом водню, або

$R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є зв'язаними один з одним кінцями з утворенням нижчої алкіленової групи.

13. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 12, в якій Кільце А є



в якій  $R^{1a}$  є атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа, і  $R^{2a}$  і  $R^{3a}$  є атомами водню; і Кільце В є

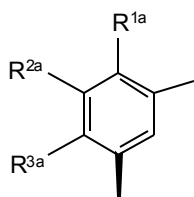


в якій  $R^{4a}$  є фенільна група, необов'язково, заміщена замісником, що вибирають з групи, яка містить атом галогену, ціаногрупу, нижчу алкільну групу, гало-нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, гало-нижчу алкоксигрупу і моно- або ди-нижчу алкіламіногрупу; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою, і  $R^{5a}$  є атом водню, і  $Y$  є  $-CH_2-$ .

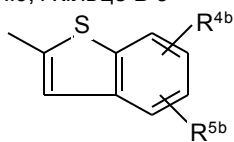
14. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 13, в якій  $R^{4a}$  є фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або гало-нижчою алкоксигрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою.

15. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 14, в якій гетероциклільною групою є тієнільна група, піридинна група, піримідинільна група, піразинільна група, піразолільна група, тіазолільна група, хіноліїна група або тетразолільна група.

16. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 10, в якій Кільце А є



в якій  $R^{1a}$  є атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа, і  $R^{2a}$  і  $R^{3a}$  є атомами водню; і Кільце В є



в якій  $R^{4b}$  і  $R^{5b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або гало-нижча алкоксигрупа.

17. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або її пролікарська форма згідно з пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, яка містить:

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-етилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(5-тіазоліл)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-феніл-2-тієнілметил)бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фтор феніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(4-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол;

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(3-диформетилфеніл)-2-тієнілметил]бензол; її фармацевтично прийнятну сіль і її пролікарську форму.

18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль, або її пролікарську форму і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

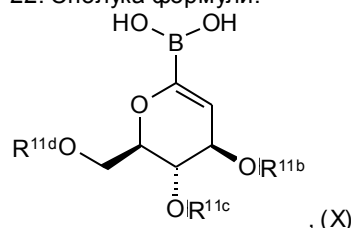
19. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 18, яка додатково містить інший антидіабетичний агент.

20. Спосіб лікування або затримки розвитку або появи цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, затримки загоєння рани, резистентності до інсуліну, гіперглікемії, гіперінсулінемії, підвищених рівнів жирних кислот в крові, підвищених рівнів гліцерину в крові, гіперліпідемії, ожиріння, гіпертригліцеридемії, Синдрому X, діабетичних ускладнень, ате-

росклерозу або гіпертензії, в якому вводять ссавцям, що потребують лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки, її фармацевтично прийнятної солі або її пролікарської форми згідно з пунктом 1.

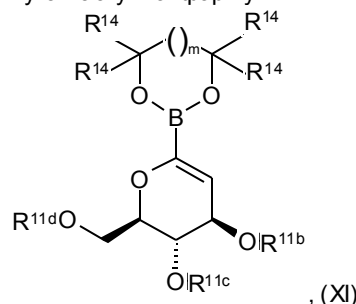
21. Спосіб лікування цукрового діабету тип 1 і 2, в якому вводять ссавцям, що потребують лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки, її фармацевтично прийнятної солі або її пролікарської форми згідно з пунктом 1 окремо або в комбінації з іншим антидіабетичним агентом, агентом для лікування діабетичних ускладнень, агентом для лікування ожиріння, антигіпертензивним агентом, антитромбоцитним агентом, антисклеротичним агентом і/або гіполіпідемічним агентом.

22. Сполука формули:



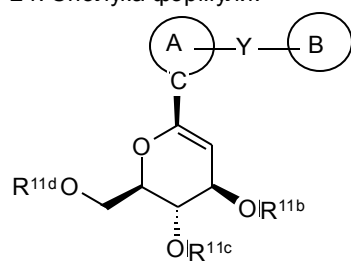
в якій  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  і  $R^{11d}$  є кожен, незалежно, захисна група гідроксигрупи або її естер.

23. Сполука згідно з пунктом 22, де естером є сполука наступної формули:



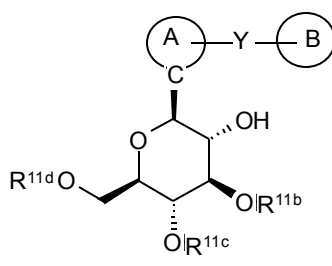
в якій  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  і  $R^{11d}$  є такими, як визначено в пункті 22, і  $R^{14}$  є нижчою алкільною групою, і  $m$  є 0 або 1.

24. Сполука формули:



в якій Кільце А, Кільце В і Y є такими, як визначено в пункті 1, і  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  і  $R^{11d}$  є такими, як визначено в пункті 22.

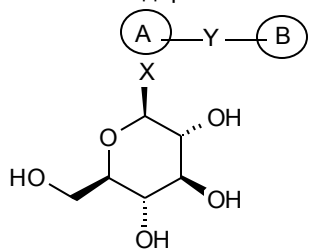
25. Сполука формули (II-a):



(II-a)

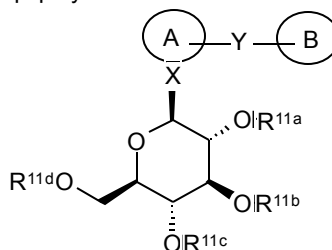
в якій Кільце A, Кільце B і Y є такими, як визначено в пункті 1, і R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> і R<sup>11d</sup> є такими, як визначено в пункті 22.

26. Спосіб одержання сполуки формули I:



(I)

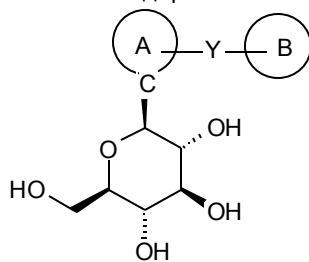
в якій Кільце A, Кільце B, X і Y є такими, як визначено в пункті 1, в якому знімають захист зі сполуки формули II:



(II)

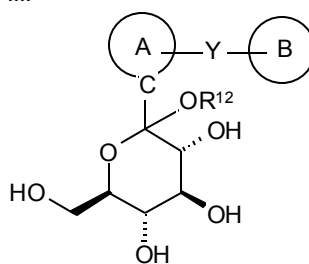
в якій Кільце A, Кільце B і Y є такими, як визначено в пункті 1, R<sup>11a</sup> є атом водню або захисна група гідроксигрупи і R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> і R<sup>11d</sup> є кожен, незалежно, захисна група гідроксигрупи.

27. Спосіб одержання сполуки формули I-a:



(I-a)

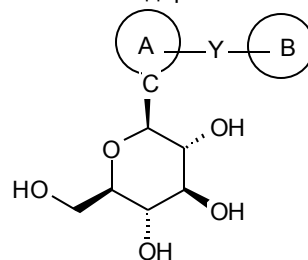
в якій Кільце A, Кільце B і Y є такими, як визначено в пункті 1, в якому відновлюють сполуку формули III:



(III)

в якій Кільце A, Кільце B і Y є такими, як визначено в пункті 1, і R<sup>12</sup> є нижча алкільна група.

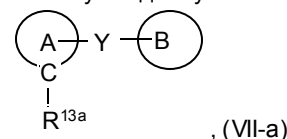
28. Спосіб одержання сполуки формули I-a:



(I-a)

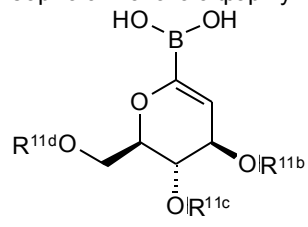
в якій Кільце A, Кільце B і Y є такими, як визначено в пункті 1,

в якому конденсують сполуку формули VII-a:



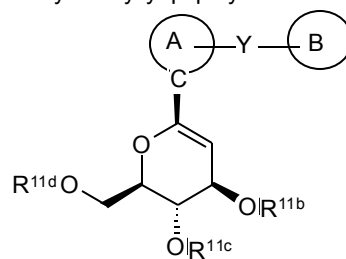
(VII-a)

в якій Кільце A, Кільце B і Y є такими, як визначено в пункті 1, і R<sup>13a</sup> є атом броду або атом йоду, з борною кислотою формули X:



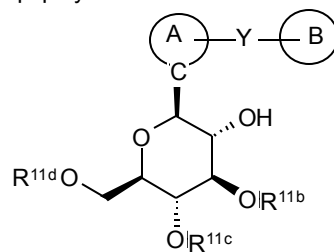
(X)

в якій R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> і R<sup>11d</sup> є кожен, незалежно, захисна група гідроксигрупи або її естер, гідратують одержану сполуку формули IX:



(IX)

в якій символи є такими, як визначено вище, і видаляють захисні групи з одержаної сполуки формули II-a:



(II-a)

в якій символи є такими, як визначено вище.

29. Сполука згідно з пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її пролікарська форма, в якій

Кільце A є ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним групою, такою як атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або оксогрупа, і

Кільце B є (а) бензольним кільцем, яке може, не-



обов'язково, бути заміщеним групою, такою як атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, моно- або ди-нижча алкіламіногрупа, циклоалкільна група, циклоалкоксигрупа, фенільна група, яка може бути заміщена групою, такою як атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; і гетероциклічна група, яка може, необов'язково, бути заміщеною групою, такою як атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; (б) ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним групою, такою як атом галогену, ціаногрупа; нижча алкільна група; гало-нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; гало-нижча алкоксигрупа; моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; і гетероциклічна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або (в) ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним групою, такою як атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, моно- або ди-нижча алкіламіногрупа, фенільна група, яка може бути заміщена групою, такою як атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча

алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; і гетероциклічна група, яка може, необов'язково, бути заміщеною групою, такою як атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або ди-нижча алкіламіногрупа.

30. Сполука згідно з пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її пролікарська форма, в якій

Кільце А є ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нижча алкільна група, необов'язково, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкоксигрупа, необов'язково, заміщена атомом галогену або нижчою алкоксигрупою, циклоалкільна група, циклоалкоксигрупа і оксогрупа,

Кільце В є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, нижчою алкоксигрупою або фенільною групою; нижча алкоксигрупа, необов'язково, заміщена атомом галогену або нижчою алкоксигрупою; циклоалкільна група; циклоалкоксигрупа; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або гало-нижчою алкоксигрупою; гетероциклічна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або гало-нижчою алкоксигрупою; і нижча алкіленова група.

Представлений винахід стосується нових сполук, що інгібують натрій-залежний переносник глюкози (SGLT) присутній в кишечнику або нирках.

Хоча дієта і вправи є важливими при лікуванні цукрового діабету, але коли ці чинники недостатньо контролюють стан пацієнтів, додатково використовують інсулін або пероральний антидіабетичний агент. На сьогодні, як антидіабетичний агент використовують бігуанідинові сполуки, сульфонілсечовини, агенти, що покращують резистентність до інсуліну, і інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази. Однак, ці антидіабетичні агенти мають різні побічні ефекти. Наприклад, бігуанідні сполуки викликають лактоцидоз, сульфонілсечовини викликають значну гіпоглікемію, агенти, що покращують резистентність до інсуліну, викликають набряк і серцеву недостатність, і інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази викликають абдомінальне спучення і діарею. За таких обставин, бажаним є пошук нових лікарських засобів для лікування цукрового діабету, що не мають побічних ефектів.

Нещодавно, повідомлялось, що гіперглікемія поділяється на початкові і прогресуючі погіршення цукрового діабету, тобто, теорія токсичності глю-

кози. Тобто, хронічна глікемія призводить до зменшення секретування інсуліну і наступного зменшення чутливості до інсуліну, і як результат, концентрація глюкози в крові збільшується так що цукровий діабет самоактивізується [див., *Diabetologia*, vol.28, p.119 (1985); *Diabetes Care*, vol.13, p.610 (1990), і т.і.]. Тому, через лікування гіперглікемії, переривається згаданий вище цикл самоактивізації, і таким чином можлива профілактика і лікування цукрового діабету.

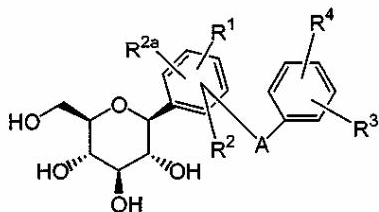
Як один з методів лікування гіперглікемії, пропонують видаляти надлишкові кількості глюкози безпосередньо в сечу, так що концентрація глюкози в крові нормалізується. Наприклад, через інгібування натрій-залежного переносника глюкози присутнього в проксимальних поверхневих каналах нирки, інгібуються повторна абсорбція глюкози ниркою, завдяки чому промотується виділення глюкози в сечу, так що зменшуються рівні глюкози в крові. Насправді, підтверджено, що при безперервному підшкірному введенні флоризину, що інгібує SGLT, в тваринних моделях, гіперглікемія нормалізується і рівні глюкози в крові можуть залишатись нормальними протягом тривалого

часу, так що секритування інсуліну і резистентність до інсуліну покращуються [див., *Journal of Clinical Investigation*, vol.79, p.1510 (1987); *ibid.*, vol.80, p.1037 (1987); *ibid.*, vol.87, p.561 (1991), і т.і.].

Крім того, при лікуванні діабетичних тваринних моделей SGLT інгібіторами протягом тривалого часу, покращувалась відповідь на секритування інсуліну і чутливість до інсуліну у тварин без виникнення будь-якого шкідливого впливу на нирки або розрегулювання балансу рівнів електролітів в крові, і як результат, попереджається виникнення і розвиток діабетичної нефропатії і діабетичної нейропатії [див., *Journal of Medicinal Chemistry*, vol.42, p.5311 (1999); *British Journal of Pharmacology*, vol.132, p.578 (2001), і т.і.].

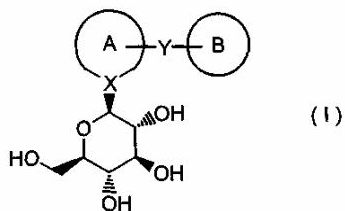
Підсумовуючи вище сказане, SGLT інгібітори можуть, як очікується, покращувати секритування інсуліну і резистентність до інсуліну через зменшення рівню глюкози в крові у діабетичних пацієнтів і вподальшому попереджати виникнення і розвиток цукрового діабету і діабетичних ускладнень.

WO 01/27128 описує арил С-глікозид, що має наступну структуру.



Ця сполука описується як корисна для профілактики або лікування цукрового діабету, і т.і., як інгібітор SGLT.

Представлений винахід стосується сполуки наступної формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, або її пролікарської форми.



в якій Кільце А і Кільце В є одним з наступних: (1) Кільце А є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, і Кільце В є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, або необов'язково заміщеним бензольним кільцем, (2) Кільце А є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і Кільце В є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, в якому Y є приєднаним до гетероциклічного кільця конденсованого гетероциклічного кільця, або (3) Кільце А є, необов'язково, заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, в якому цукровий

замісник Х-цукор) і замісник -Y-(Кільце В) обидва розташовані на тому ж самому гетероциклічному кільці конденсованого гетероциклічного кільця, і Кільце В є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, або необов'язково заміщеним бензольним кільцем;

X є атомом вуглецю або атомом азоту; і

Y є  $-(CH_2)_n-$  (де n є 1 або 2).

Сполука формули I проявляє інгібувальну активність по відношенню до натрій-залежного переносника глюкози присутнього в кишечнику і нирках ссавців, і є корисною при лікуванні цукрового діабету або діабетичних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія і уповільненого загоєння ран.

Далі, представлені сполуки (I) розкриваються більш детально.

Визначення для кожного терміну використаного в описі представленого винаходу приводиться нижче.

"Атом галогену" або "гало" означає хлор, бром, фтор і йод, а хлор і фтор є переважними.

"Алкільна група" означає нерозгалужений або розгалужений насичений моновалентний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 12 атомів вуглецю. Нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має від 1 до 6 атомів вуглецю є переважною, і нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є метильна група, етильна група, пропильна група, ізопропильна група, бутильна група, т-бутильна група, ізобутильна група, пентильна група, гексильна група, ізогексильна група, гептильна група, 4,4-диметилпентильна група, октильна група, 2,2,4-триметилпентильна група, нонільна група, децильна група, і їх різні розгалужені ізомери. Крім того, алкільна група може необов'язково і незалежно бути заміщена 1 - 4 замісниками як приведено нижче, якщо необхідно.

"Алкіленова група" або "алкілен" означає нерозгалужений або розгалужений двовалентний насичений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 12 атомів вуглецю. Нерозгалужена або розгалужена алкіленова група, що має від 1 до 6 атомів вуглецю є переважною, і нерозгалужена або розгалужена алкіленова група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є метиленова група, етиленова група, пропіленова група, триметиленова група, і т.і. Якщо необхідно, алкіленова група може, необов'язково, бути заміщеною тим же самим чином як згадано вище для "алкільної групи".

Коли алкіленові групи, як визначено вище, приєднані по двом різним атомам вуглецю бензольного кільця, вони утворюють анельований п'яти, шести або семи членний карбоцикл разом з атомами вуглецю до яких вони приєднані, і можуть, необов'язково, бути заміщеною одним або декількома замісниками визначеними нижче.

"Алкенільна група" означає нерозгалужений або розгалужений моновалентний вуглеводневий ланцюг, що має від 2 до 12 атомів вуглецю і має, принаймні, один подвійний зв'язок. Переважно

алкенільна група є нерозгалуженою або розгалуженою алкенільною групою, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, і нерозгалужена або розгалужена алкенільна група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є вінільна група, 2-пропенільна група, 3-бутенільна група, 2-бутенільна група, 4-пентенільна група, 3-пентенільна група, 2-гексенільна група, 3-гексенільна група, 2-гептенільна група, 3-гептенільна група, 4-гептенільна група, 3-октенільна група, 3-ноненільна група, 4-деценільна група, 3-ундеценільна група, 4-додеценільна група, 4,8,12-тетрадекатрісенільна група, і т.і. Алкенільна група може необов'язково і незалежно бути заміщена 1-4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

"Алкеніленова група" означає нерозгалужений або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, що має від 2 до 12 атомів вуглецю і має, принаймні, один подвійний зв'язок. Нерозгалужена або розгалужена алкеніленова група, що має від 2 до 6 атомів вуглецю є переважною, і нерозгалужена або розгалужена алкеніленова група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є вініленова група, пропеніленова група, бутадієніленова група, і т.і. Якщо необхідно, алкіленова група може, необов'язково, бути заміщеною 1-4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

Коли алкеніленові групи, як визначено вище, приєднані по двом різним атомам вуглецю бензольного кільця, вони утворюють анельований п'яти, шести або семи членний карбоцикл (наприклад, приконденсоване бензольне кільце) разом з атомами вуглецю до яких вони приєднані, і можуть, необов'язково, бути заміщеними одним або декількома замісниками визначеними нижче.

"Алкінільна група" означає нерозгалужений або розгалужений моновалентний вуглеводневий ланцюг має, принаймні, один потрійний зв'язок. Переважною алкінільною групою є нерозгалужена або розгалужена алкінільна група, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, і нерозгалужена або розгалужена алкінільна група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є 2-пропінільна група, 3-бутинільна група, 2-бутинільна група, 4-пентинільна група, 3-пентинільна група, 2-гексинільна група, 3-гексинільна група, 2-гептинільна група, 3-гептинільна група, 4-гептинільна група, 3-октинільна група, 3-нонільна група, 4-децинільна група, 3-ундецинільна група, 4-додецинільна група, і т.і. Алкінільна група може необов'язково і незалежно бути заміщена 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

"Циклоалкільна група" означає моноциклічне або біциклічне моновалентне насичене вуглеводневе кільце, що має від 3 до 12 атомів вуглецю, і моноциклічна насичена вуглеводнева група, що має від 3 до 7 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є моноциклічна алкільна група і біциклічна алкільна група, така як циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група, циклодецильна група, і т.і. Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути за-

міщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Циклоалкільна група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводневе кільце і ненасичене вуглеводневе кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO<sub>2</sub> в кільці, якщо необхідно), і конденсоване насичене вуглеводневе кільце і ненасичене вуглеводневе кільце може необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче.

"Циклоалкіліденова група" означає моноциклічне або біциклічне двовалентне насичене вуглеводневе кільце, що має від 3 до 12 атомів вуглецю, і моноциклічна насичена вуглеводнева група, що має від 3 до 6 атомів вуглецю є переважною. Її прикладами є моноциклічна алкіліденова група і біциклічна алкіліденова група, така як циклопропіліденова група, циклобутиліденова група, циклопентиліденова група, циклогексиліденова група, і т.і. Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Крім того, циклоалкіліденова група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводневе кільце і ненасичене вуглеводневе кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO<sub>2</sub> в кільці, якщо необхідно), і конденсоване насичене вуглеводневе кільце і ненасичене вуглеводневе кільце може необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче.

"Циклоалкенільна група" означає моноциклічне або біциклічне моновалентне ненасичене вуглеводневе кільце, що має від 4 до 12 атомів вуглецю і має, принаймні, один подвійний зв'язок. Переважною циклоалкенільною групою є моноциклічна ненасичена вуглеводнева група, що має від 4 до 7 атомів вуглецю. Її прикладами є моноциклічні алкенільні групи, такі як циклопентенільна група, циклопентадієнільна група, циклогексенільна група, і т.і. Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути заміщеними 1-4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Крім того, циклоалкенільна група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводневе кільце і ненасичене вуглеводневе кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO<sub>2</sub> в кільці, якщо необхідно), і конденсоване насичене вуглеводневе кільце і ненасичене вуглеводневе кільце може необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче.

"Циклоалкінільна група" означає моноциклічне або біциклічне ненасичене вуглеводневе кільце, що має від 6 до 12 атомів вуглецю, і має, принаймні, один потрійний зв'язок. Переважною циклоалкінільною групою є моноциклічна ненасичена вуглеводнева група, що має від 6 до 8 атомів вуглецю. Її прикладами є моноциклічні алкінільні групи, такі як циклооктинільна група, циклодецинільна група. Ці групи може, необов'язково, бути



ло-нижча алкоксигрупа, галофенільна група або галогетероцикліальна група означають алкільну групу, нижчу алкільну групу, алкоксигрупу, нижчу алкоксигрупу, фенільну групу або гетероцикліальну групу (тут далі, стосується алкільної групи, і т.і.) заміщену одним або декількома атомами галогенів, відповідно. Переважною є алкільна група, і т.і. заміщена 1 - 7 атомами галогенів, і більш переважною є алкільна група, і т.і. заміщена 1-5 атомами галогенів. Подібно, терміни, такі як гідроксиалкільна група, гідрокси-нижча алкільна група, гідрокси-алкоксигрупа, гідрокси-нижча алкоксигрупа і гідроксифенільна група означають алкільну групу, і т.і., заміщену одним або декількома гідроксигрупами. Переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1-4 гідроксигрупами, і більш переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1-2 гідроксигрупами. Крім того, терміни, такі як алкоксиалкільна група, нижча алкоксиалкільна група, алкокси-нижча алкільна група, нижча алкокси-нижча алкільна група, алкоксиалкоксигрупа, нижча алкоксиалкоксигрупа, алкокси-нижча алкоксигрупа, нижча алкокси-нижча алкоксигрупа, алкоксифенільна група, і нижча алкоксифенільна група означають алкільну групу, і т.і., заміщену одним або декількома алкоксигрупами. Переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1-4 алкоксигрупами, і більш переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1-2 алкоксигрупами.

Терміни "арилалкіль" і "арилалкокси", коли використовуються окремо або як частина інших груп, стосуються алкільних і алкоксигруп, як описано вище, що мають арильний замісник.

Термін "нижчий", що використовується при визначенні формул представленого винаходу означає нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, якщо не вказано інше. Більш переважно, він означає нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

"Пролікарська форма" означає естер або карбонат, який утворюється при реакції однієї або декількох гідроксигруп сполуки формули I з ацилюючим агентом заміщеним алкілом, алкокси або арилом використовуючи звичайні методи з одержання ацетату, півалату, метилкарбонату, бензоату, і т.і. Крім того, пролікарською формою також є естер або амід, який утворюється подібним чином під час реакції однієї або декількох гідроксигруп сполуки формули I з  $\alpha$ -амінокислотою або  $\beta$ -амінокислотою, і т.і. використовуючи конденсувальні агенти і звичайні методи.

Фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I є, наприклад, сіль з лужним металом, таким як літій, натрій, калій, і т.і.; сіль з лужноземельним металом, таким як кальцій, магній, і т.і.; сіль з цинком або алюмінієм; сіль з органічною основою, такою як амоній, холін, діетаноламін, лізин, етилендіамін, т-бутиламін, т-октиламін, тріс(гідроксиметил)амінометан, N-метилглюкозамін, триетаноламін і дегідробіетіламін; сіль з неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, йодводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.і.; або сіль з органічною кислотою, такою як мурашина кислота, оцтова кисло-

та, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, і т.і.; або сіль з кислотою амінокислотою, такою як аспарагінова кислота, глутамінова кислота і т.і.

Сполукою представленого винаходу також є суміш стереоізомерів, або кожен чистий або, по суті, чистий ізомер. Наприклад, представлена сполука може необов'язково мати один або декілька асиметричних центрів на атомі вуглецю, що містить будь-який один з замісників. Крім того, сполука формули I може існувати у формі енантіомеру або діастереомеру, або їх суміші. Коли представлена сполука (I) містить подвійний зв'язок, представлена сполука може існувати у формі геометричних ізомерів (цис-сполука, транс-сполука), і коли представлена сполука (I) містить ненасичений зв'язок, такий як карбоніл, тоді представлена сполука може існувати у формі таутомеру, і представленою сполукою також є ці ізомери або їх суміш. Вихідна сполука у формі рацемічної суміші, енантіомеру або діастереомеру може бути використана в процесі одержання представленної сполуки. Коли представлену сполуку одержують у формі діастереомеру або енантіомеру, вона може бути розділена використовуючи звичайні методи, такі як хроматографія або фракційна кристалізація.

Крім того, представленою сполукою (I) є її внутрішньомолекулярна сіль, гідрат, сольват або поліморф.

Необов'язково заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем представленого винаходу є ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксильна група, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероцикліальна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканойльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканойлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арил-





(3) сполука, в якій Кільце А є ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, яке мо-



(3) Кільце А є ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним групою, такою як атом галогену,





ченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену або фенільною групою; нижча алкоксигрупа; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою; гетероциклічна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою; і оксогрупа.

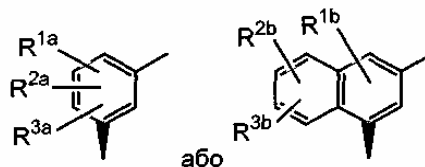
Переважаючою є сполука, в якій Y є приєднаним в 3-положенні Кільця A, стосовно X, що знаходиться в 1-положенні, Кільце A є ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нижча алкільна група і оксогрупа, і Кільце B є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену або фенільною групою; нижча алкоксигрупа; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою; гетероциклічна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою; і нижча алкіленова група.

Переважним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем є 5- або 6-членне ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, які незалежно вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки. Більш особливо, переважним є фуран, тіофен, оксазол, ізоксазол, триазол, піразол, піридин, піримідин, піразин, дигідроізоксазол, дигідропіридин і тетразол. Переважним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем є 9- або 10-членне ненасичене конденсоване гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, які незалежно вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки. Більш особливо, переважним є індолін, ізоіндолін, бензотіазол, бензоксазол, індол, індазол, хінолін, ізохінолін, бензотіофен, бензофуран, тієнотіофен і дигідроізохінолін.

Більш переважними сполуками є сполука, в якій Кільце A є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, яка містить атом галогену, нижчу алкільну групу, гало-нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу і фенільну групу, і Кільце B є гетероциклічним кільцем, що вибирають з групи, яка містить тіофен, фуран, бензофуран, бензотіофен і бензотіазол, де гетероциклічне кільце може, необов'язково, бути заміщеною замісником, що вибирають з наступної групи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, феніл-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, фенільна група, галофенільна група, нижча алкілфенільна група,

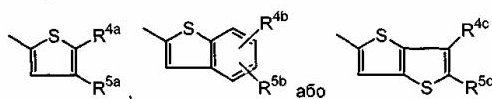
нижча алкоксифенільна група, тієнільна група, галотієнільна група, піридилна група, галопіридилна група і тiazолільна група.

Іншими переважними сполуками є сполука, в якій Y є  $-\text{CH}_2-$ , Кільце A є ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, що вибирають з групи, яка містить тіофен, дигідроізохінолін, дигідроізоксазол, триазол, піразол, дигідропіридин, дигідроіндол, індол, індазол, піридин, піримідин, піразин, хінолін, і ізоіндолін, де гетероциклічне кільце може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з наступної групи: атом галогену, нижча алкільна група і оксогрупа, і Кільце B є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з наступної групи: атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа і гало-нижча алкоксигрупа. Крім того, переважною сполукою формули I є сполука, в якій Кільце A є



в якій  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , і  $R^{3b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, гідроксигрупа, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксиполіархільна група, алкоксиполіархільна група, алкоксиполіархілгетероциклічна група, алкенільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, алканоліламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоільна група, моно- або ді-алкілкарбамоільна група, алканолільна група, алкілсульфоніламіногрупа, фенілсульфоніламіногрупа, алкілсульфонільна група, алкілсульфонільна група або фенілсульфонільна група, і

Кільце B є



в якій  $R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є кожен, незалежно, атом водню; атом галогену; гідроксигрупа; алкоксигрупа; алкільна група; галоалкільна група; галоалкоксигрупа; гідроксиполіархільна група; алкоксиполіархільна група; фенілалкільна група; алкоксиполіархілгетероциклічна група; алкенільна група; алкінільна група; циклоалкільна група; циклоалкіліденметильна група; циклоалкенільна група; циклоалкілоксигрупа; фенілоксигрупа; фенілоксигрупа; ціаногрупа; нітрогрупа; аміногрупа; моно- або ді-алкіламіногрупа; алканоліламіногрупа; карбоксильна група; алкоксикарбонільна група; карбамоільна група; моно- або ді-алкілкарбамоільна група; алканолільна група; алкілсульфоніламіногрупа; фенілсульфоніламіногрупа; алкілсульфонільна група; алкілсульфонільна група; фенілсульфонільна група;

па; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою, галоалкоксигрупою, алкілендіоксигрупою, алкіленоксигрупою або моно- або ді-алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою або галоалкоксигрупою, або  $R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є зв'язаними один з одним кінцями з утворенням алкіленової групи; і

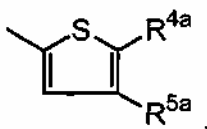
$R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  є кожен, незалежно, атом водню; атом галогену; гідроксигрупа; алкоксигрупа; алкільна група; галоалкільна група; галоалкоксигрупа; гідроксиалкільна група; алкоксиалкільна група; феніалкільна група; алкоксиалкоксигрупа; гідроксиалкоксигрупа; алкенільна група; алкінільна група; циклоалкільна група; циклоалкіліденметильна група; циклоалкенільна група; циклоалкілоксигрупа; фенілоксигрупа; феніалкоксигрупа; ціаногрупа; нітрогрупа; аміногрупа; моно- або ді-алкіламіногрупа; алканойламіногрупа; карбоксильна група; алкоксикарбонільна група; карбамоїльна група; моно- або ді-алкілкарбамоїльна група; алканойльна група; алкілсульфоніламіногрупа; фенілсульфоніламіногрупа; алкілсульфонільна група; фенілсульфонільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою, галоалкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або ді-алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою або галоалкоксигрупою.

Більш переважною є сполука, в якій  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , і  $R^{3b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або фенільна група;

$R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є кожен незалежно, атом водню; атом галогену; нижча алкільна група; гало-нижча алкільна група; феніл-нижча алкільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, гало-нижчою алкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою, або  $R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є зв'язаними один з одним кінцями з утворенням нижчої алкіленової групи; і

$R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  і  $R^{5c}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або гало-нижча алкоксигрупа.

Наступною переважною є сполука, в якій Кільце В є



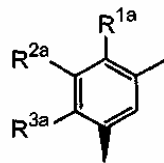
в якій  $R^{4a}$  є фенільна група, необов'язково, за-

міщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, гало-нижчою алкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою, і

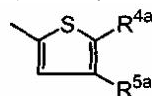
$R^{5a}$  є атом водню, або

$R^{4a}$  і  $R^{5a}$  є зв'язаними один з одним кінцями з утворенням нижчої алкіленової групи.

Наступною більш переважною є сполука, в якій Кільце А є

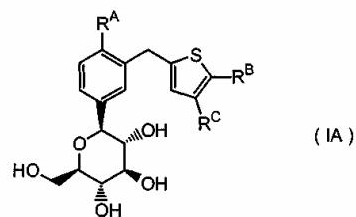


в якій  $R^{1a}$  є атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа, і  $R^{2a}$  і  $R^{3a}$  є атомами водню; і Кільце В є



в якій  $R^{4a}$  є фенільна група, необов'язково, заміщена замісником, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа і моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою, і  $R^{5a}$  є атом водню, і Y є  $-CH_2-$ .

В іншому переважному втіленні представлено-го винаходу, переважна сполука може бути представлена наступною формулою IA:



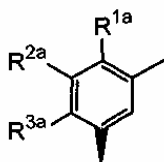
в якій  $R^A$  є атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа;  $R^B$  є фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, гало-нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, гало-нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; і  $R^C$  є атом водню; або  $R^B$  і  $R^C$  узяті разом є конденсованим бензольним кільцем, яке може бути заміщеним атомом галогену, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або гало-нижчою алкоксигрупою.

Серед них, сполука, в якій  $R^B$  є фенільна гру-

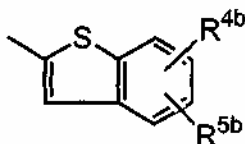
па, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або гало-нижчою алкоксигрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою або нижчою алкоксигрупою є переважною.

Переважною гетероциклільною групою є 5- або 6-членна гетероциклільна група, що містить 1 або 2 гетероатоми, які незалежно вибирають з групи, що містить атом азоту, атом кисню і атом сірки, або 9- або 10-членна гетероциклільна група, що містить 1-4 гетероатоми, які незалежно вибирають з групи, що містить атом азоту, атом кисню і атом сірки. Специфічно, тієнільна група, піридинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, піразолільна група, тiazолільна група, хінолільна група і тетразолільна група є переважними.

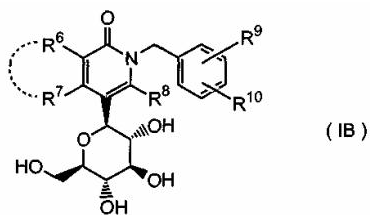
В іншому переважному втіленні представлено го винаходу, переважною є сполука, в якій Кільце А є



в якій  $R^{1a}$  є атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа, і  $R^{2a}$  і  $R^{3a}$  є атомами водню; і Кільце В є

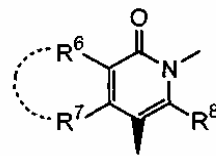


в якій  $R^{4b}$  і  $R^{5b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або гало-нижча алкоксигрупа. Іншим переважним втіленням є сполука представлена наступною формулою IV:

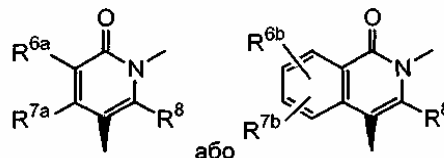


в якій  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, гідроксигрупа, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксиалкільна група, алкоксиалкільна група, алкоксиалкоксигрупа, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, арилоксигрупа, арилалкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, алкілкарбоніламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, алканоїльна група, алкі-

лсульфоніламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група або арилсульфонільна група; і група представлена:



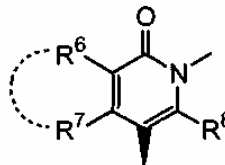
є



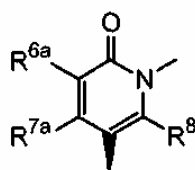
в якій  $R^{6a}$  і  $R^{7a}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, гідроксигрупа, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксиалкільна група, алкоксиалкільна група, алкоксиалкоксигрупа, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, арилоксигрупа, арилалкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, алкілкарбоніламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, алканоїльна група, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, або арилсульфонільна група і  $R^{6b}$  і  $R^{7b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, алкільна група, галоалкільна група, або алкоксигрупа.

Серед сполук представлених формулою IV, більш переважною є сполука, в якій  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, циклоалкільна група, гідрокси-нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкокси-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, циклоалкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа або нижча алкокси-нижча алкоксигрупа, і

група представлена:

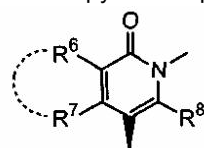


є

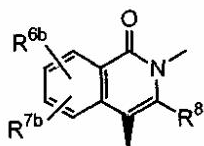


в якій  $R^{6a}$ ,  $R^{7a}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, циклоалкільна група, гідрокси-нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкокси-нижча алкі-

льна група, нижча алкоксигрупа, циклоалкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, або нижча алкокси-нижча алкоксигрупа або група представлена:

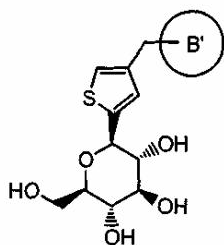


6



в якій  $R^{6b}$  і  $R^{7b}$  є кожен, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа.

Іншим переважним втіленням є сполука представлена наступною формулою 1C:



( 1C )

в якій Кільце B' є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем або, необов'язково, заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем.

Переважними прикладами Кільця B' є бензольне кільце і гетероциклічне кільце, обидва з яких можуть мати замісник(и), що вибирають з групи, до якої входять атом галогену; ціаногрупа; нижча алкільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену; нижча алкоксигрупа, необов'язково, заміщена атомом галогену; нижча алканолільна група; моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; нижча алкоксикарбонільна група; карбамоільна група; моно- або ди-нижча алкілкарбамоільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами), що вибирають з атому галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, необов'язково, заміщеної атомом галогену, нижчої алкоксигрупи, необов'язково, заміщеної атомом галогену, нижчою алканолільною групою, моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою, нижчою алкоксикарбонільною групою, карбамоільною групою або моно-або ди-нижчою алкілкарбамоільною групою; гетероциклічна група, необов'язково, заміщена замісником(ами), що вибирають з атому галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, необов'язково, заміщеної атомом галогену, нижчої алкоксигрупи, необов'язково, заміщеної атомом галогену, нижчою алканолільною групою, моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою, нижчою алкоксикарбонільною групою, карбамоільною групою або моно-або ди-нижчою алкілкарбамоільною групою; алкіленова група і оксигрупа.

Більш переважними прикладами Кільця B' є

бензольне кільце, яке може бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, яка містить атом галогену; ціаногрупу; нижчу алкільну групу, необов'язково, заміщену атомом галогену; нижчу алкоксигрупа, необов'язково, заміщену атомом галогену; моно- або ди-нижчу алкіламіногрупу; фенільну групу, необов'язково, заміщену атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, необов'язково, заміщеною атомом галогену, нижчою алкоксигрупою, необов'язково, заміщеною атомом галогену; гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, необов'язково, заміщеною атомом галогену, нижчою алкоксигрупою, необов'язково, заміщеною атомом галогену.

Переважну сполуку представленого винаходу можна вибрати з наступної групи:

- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-етилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(5-тіазоліл)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-феніл-2-тієнілметил)бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(4-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил]бензол;
- її фармацевтично прийнятна сіль; і
- її пролікарська форма.

Сполука (I) представленого винаходу проявляє відмінну інгібувальну активність по відношенню до натрій-залежного переносника глюкози і відмінну дію по зменшенню глюкози в крові. Тому, сполука представленого винаходу є корисною при лікуванні або профілактиці цукрового діабету (тип 1 і тип 2 цукрового діабету, і т.і.) або діабетичних ускладнень (таких як діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, або є корисною при лікуванні післяобідньої гіперглікемії).

Сполука (I) представленого винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введена або перорально, або парентерально, і може бути використана у формі придатної фармацевтичної рецептури. Придатною фармацевтичною рецептурою для перорального введення є, наприклад, тверда рецептура, така як таблетки, гранули, капсули, порошки і т.і., або розчини, суспензії або емульсії і т.і. Придатною фармацевтичною рецептурою для парентерального введення є, наприклад, супозиторії; ін'єкційні рецептури і внутрішньовенні вливання, що використовують дистильовану воду для ін'єкції, розчин фізіологіч-

ного саліну або водний розчин глюкози, або інгаляційні рецептури.

Доза представленої сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі може змінюватись в залежності від шляху введення, віку, ваги тіла, стану пацієнта або виду і складності захворювання, що лікується, і зазвичай знаходиться в інтервалі від приблизно 0,1 до 50 мг/кг/день, переважно в інтервалі від приблизно 0,1 до 30 мг/кг/день.

Сполука формули I може бути використана, якщо необхідно, в комбінації з одним або більшою кількістю інших антидіабетичних агентів і/або одним або декількома агентами для лікування інших захворювань. Представлена сполука і ці інші агенти можуть вводитись в одній дозованій формі, або в окремих пероральних дозованих формах або шляхом ін'єкції.

Іншими антидіабетичними агентами є, наприклад, антидіабетичні або антигіперглікемічні агенти, якими є інсулін, агенти, що стимулюють секрецію інсуліну або сенсабілізатори інсуліну, або інші антидіабетичні агенти, що мають механізм дії відмінний від SGLT інгібування, і 1, 2, 3 або 4 з цих інших антидіабетичних агентів можуть бути переважно використані. Їх конкретними прикладами є бігуаніди, сульфонілсечовини, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, агоністи PPAR $\gamma$  (наприклад, тіазолідіоні), біагоністи PPAR $\alpha/\gamma$ , інгібітори дипепти-

дилпептидази IV (DPP4), мітіглініди і/або натеглініди, і інсулін, глюкагон-подібний пептид-1 (GLP-1), інгібітори RPT1B, інгібітори глікогенфосфорилази, модулятори RXR і/або інгібітори глюкоза-6-фосфатази.

Агентами для лікування інших захворювань є, наприклад, агент проти ожиріння, антигіпертензивний агент, антитромбоцитний агент, антиатеросклеротичний агент і/або гіполіпідемічний агент.

Інгібітори SGLT формули I можуть бути використані в комбінації з агентами для лікування діабетичних ускладнень, якщо необхідно. Цими агентами є, наприклад, інгібітори РКС і/або інгібітори ACE.

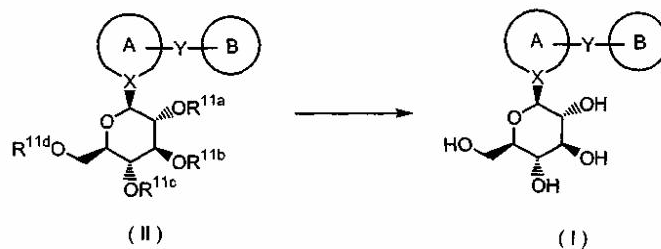
Доза цих агентів може змінюватись в залежності від віку, ваги тіла і стану пацієнтів, і шляхів введення, дозованих форм, і т.і.

Ці фармацевтичні композиції можуть вводитись перорально ссавцям, таким як люди, мавпи, собаки, і т.і., наприклад, у вигляді дозованої форми - таблетки, капсули, гранули або порошку, або парентерально у формі ін'єкції, або інтраназально, або у формі трансдермального пластиру.

Представлену сполуку формули I можна одержати за допомогою наступних Методів.

#### Метод 1

Сполуку формули I можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі



в якій R<sup>11a</sup> є атом водню або захисна група гідроксигрупи, і R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> і R<sup>11d</sup> є кожен, незалежно, захисна група гідроксигрупи, і інші символи є такими як визначено вище.

Сполуку формули I можна одержати шляхом зняття захисту з сполуки формули II.

В сполуці формули II, захисною групою гідроксигрупи може бути будь-яка звичайна захисна група, і можуть бути використані бензильна група, ацетильна група і алкілсилільна група, така як триметилсилільна група. Крім того, захисна група гідроксигрупи може утворювати ацеталь або силілацеталь разом з сусідніми гідроксигрупами. Прикладами таких захисних груп є алкіліденова група, така як ізопропіліденова група, втор-бутиліденова група, і т.і., бензиліденова група, або діалкілсиліленова група, така як ди-трет-бутилсиліленова група, і т.і., яка може бути утворена, наприклад, об'єднанням кінців R<sup>11c</sup> і R<sup>11d</sup>.

Зняття захисту можна проводити в залежності від виду видаляємої захисної групи, наприклад, використовуючи звичайні методи, такі як відновлення, гідроліз, обробка кислотою, обробка фторидом, і т.і.

Наприклад, коли видаляється бензильна група, зняття захисту проводять шляхом (1) каталітичного відновлення використовуючи паладієвий

каталізатор (наприклад, паладій-вугілля, гідроксид паладію) в атмосфері водню в придатному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, етилацетат); (2) обробкою деалкілювальним агентом, таким як трибромід бору, трихлорид бору, комплекс трихлорид бору · диметилсульфід або йодтриметилсилан в придатному розчиннику (наприклад, дихлорметан); або (3) обробки нижчим алкілтіолом, таким як етантіол в присутності кислоти Люїса (наприклад, комплексу трифторид бору діетиловий етер) в придатному розчиннику (наприклад, дихлорметан).

Коли захисну групу видаляють гідролізом, гідроліз проводять шляхом обробки сполуки формули II основою (наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, метоксид натрію, етоксид натрію, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, метанол, етанол, вода і т.і.).

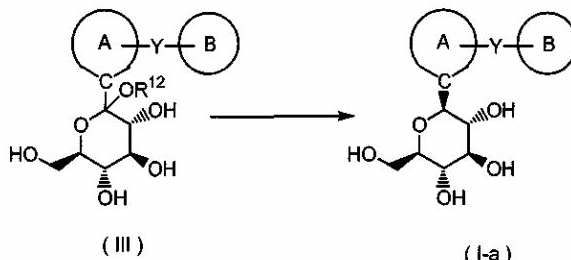
Обробку кислотою проводять шляхом обробки сполуки формули II кислотою (наприклад, хлорводнева кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифтороцтова кислота, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, і т.і.).

У випадку фторидної обробки, можна прово-



дити обробку сполуки формули II фторидом (наприклад, фторид водню, фторид водню-піридин, фторид тетрабутиламонію і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, оцтова кислота, нижчий спирт (метанол, етанол, і т.і.), ацетонітрил, тетрагідрофуран, і т.і.).

Реакцію зняття захисту можна проводити при

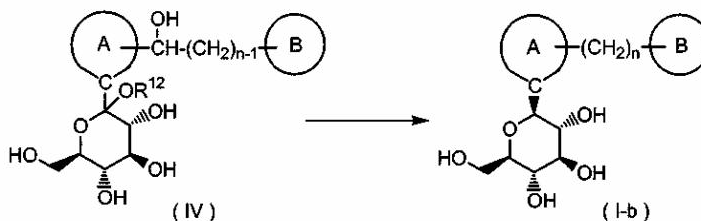


в якій  $R^{12}$  є нижча алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Сполуку формули I-a можна одержати шляхом відновлення сполуки формули III.

Відновлення проводять шляхом обробки силаном, в присутності кислоти, в придатному розчиннику або у відсутності розчинника.

Як кислоту можна, переважно, використати, наприклад, кислоту Люїса, таку як комплекс трифторид бору-діетиловий етер, тетрахлорид титану і ті, і сильну органічну кислоту, таку як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, і т.і..



в якій символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполуку формули I-b можна одержати шляхом відновлення сполуки формули IV.

Відновлення проводять аналогічно Методу 2. Іншими словами, його проводять шляхом обробки силаном (наприклад, триетилсилан, і т.і.), в присутності кислоти Люїса (наприклад, комплекс трифторид бору-діетиловий етер, і т.і.), в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорме-

охожденні або при нагріванні, наприклад, при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , більш переважно при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури.

#### Метод 2

Сполуку формули I, в якій X є атомом вуглецю, можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:

Як силан можна, переважно, використати, наприклад, триалкілсилан, такий як триетилсилан, триізопропілсилан і т.і..

Як розчинник можна, переважно, використати будь-який вид розчинника доки він не впливає на реакцію, і, наприклад, ацетонітрил, дихлорметан або суміш ацетонітрил/дихлорметан.

#### Метод 3

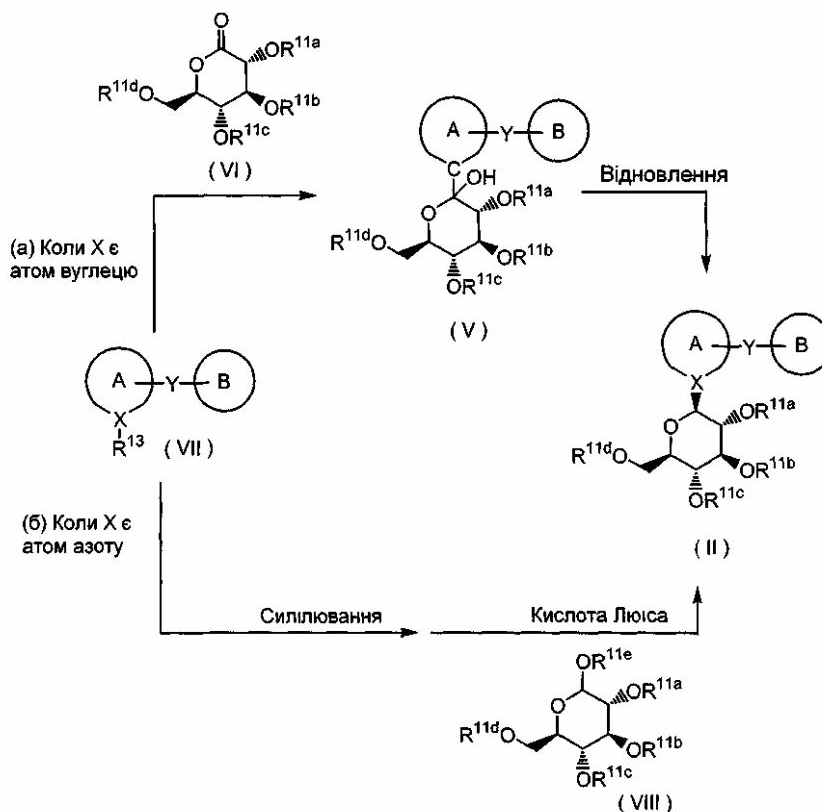
Сполуку формули I, в якій X є атомом вуглецю, можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:

тан, і т.і.).

Одержану таким чином сполука представлено-го винаходу можна виділити і очистити за допомогою звичайних методів добре відомих в галузі органічного синтезу, таких як перекристалізація, колонкова хроматографія і т.і.

Вихідну сполуку представлену формулою (II), (III) або (IV) можна одержати використовуючи одну з наступних стадій (a) - (j).

Стадії (а) і (б):



На приведеній вище схемі,  $R^{13}$  є (1) атом бром або атом йоду, тоді X є атомом вуглецю; або (2) атом водню, тоді X є атомом азоту,  $R^{11e}$  є захисною групою гідроксигрупи, і інші символи є такими як визначено вище.

Стадія (а):

Серед сполук формули II, сполуку, в якій X є атомом вуглецю, можна одержати шляхом конденсації сполуки формули VII з сполукою формули VI з одержанням сполуки формули V, з наступним відновленням сполуки формули V.

Реакцію конденсації проводять шляхом літійування сполуки формули VII, з наступною реакцією одержаної з сполукою формули VI.

Зокрема, сполуку формули VII оброблюють алкіллітій, з наступною взаємодією одержаної з сполукою формули VI. Як алкіллітій, переважно використовують метиллітій, н-бутиллітій, т-бутиллітій і т.і.. Розчинником може бути будь-який розчинник, який не заважає реакції, і переважно використовують етери, такі як тетрагідрофуран, діетиловий етер і т.і.. Цю реакцію проводять від температури охолодження (наприклад, при  $-78^{\circ}\text{C}$ ) до кімнатної температури.

Відновлення проводять за методом подібним Методу 2. Тобто, його проводять шляхом обробки сполуки формули V силаном (наприклад, триетилсилан і т.і.) в присутності кислоти Люїса (наприклад, комплекс трифторид бору · діетиловий етер, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.).

Стадія (б)

Серед сполук формули II, сполуку, в якій X є атомом азоту, можна одержати шляхом силілювання сполуки формули VII в розчиннику, з наступною реакцією одержаної з сполукою формули VIII (наприклад,  $\alpha$ - або  $\beta$ -D-глюкози пентаацетат, і т.і.) в присутності кислоти Люїса.

Реакцію силілювання проводять шляхом обробки сполуки формули VII силілюючим агентом в розчиннику. Силілюючим агентом є, наприклад, N,O-біс(триметилсиліл)ацетамід, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан, і т.і.

Розчинником може бути, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і т.і., етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксигетан і т.і., ацетонітрил і т.і.

Цю реакцію переважно проводять при охолодженні або при нагріванні, наприклад, при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ , переважно при температурі від кімнатної температури до  $60^{\circ}\text{C}$ .

Реакцію з сполукою формули VIII проводять в розчиннику в присутності кислоти Люїса.

Кислотою Люїса є, наприклад, триметилсиліл трифторметансульфонат, тетрафторид титану, тетрафторид олова, комплекс трифторид бору діетиловий етер.

Розчинником може бути, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і т.і., ацетонітрил і т.і.

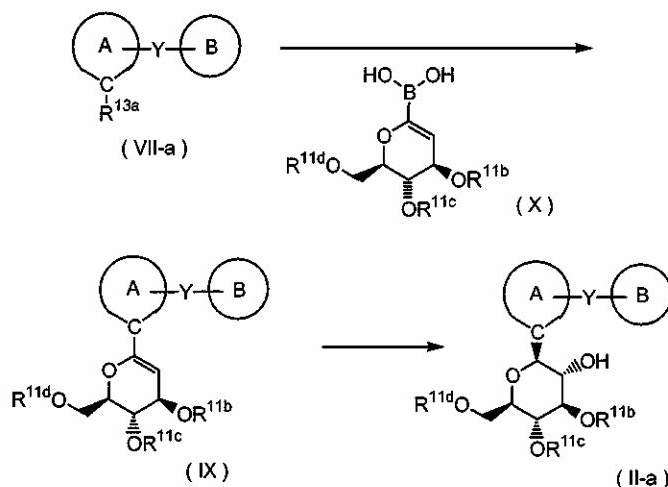
Цю реакцію проводять при охолодженні або при нагріванні, наприклад, при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно при температурі від кімнатної

температури до 60°C.

Стадія (в):

Серед сполук формули II, сполуку, в якій X є

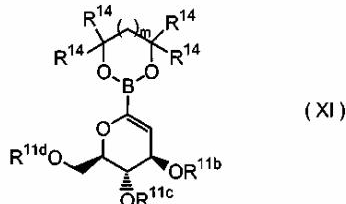
атомом вуглецю і R<sup>11a</sup> є атомом водню, можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій R<sup>13a</sup> є атомом бромов або атомом йоду, і інші символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполуки формули II-а можна одержати шляхом конденсування сполуки формули VII-а з сполукою формули X або її естером з одержанням сполуки формули IX, з наступним гідратуванням сполуки формули IX.

Естером сполуки формули X є, наприклад, її нижчий алкіловий естер і сполука представлена формулою XI:



в якій R<sup>14</sup> є нижчою алкільною групою, m є 0 або 1, і інші символи є такими як визначено вище.

Реакцію конденсування сполуки формули VII-а з сполукою формули X або її естером проводять в присутності основи і паладієвого каталізатору в придатному розчиннику.

Основою є неорганічна основа, така як карбонат лужного металу (наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, і т.і.), гідрокарбонат лужного металу (наприклад, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, і т.і.), гідроксид лужного металу (наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, і т.і.), фторид калію, фосфат калію, і т.і., і органічні основи, такі як три-нижчий алкіламін (наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін, і т.і.), циклічний третинний амін (наприклад, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, і т.і.).

Паладієвим каталізатором може бути звичайний каталізатор, такий як тетракіс(трифеніл)фосфінпаладію (0), ацетат паладію (II), хлорид паладію (II), хлорид біс(трифеніл)фосфінпаладію (II), комплекс хлорид

паладію (II) 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен, і т.і.

Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, і т.і., амідні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, 1,3-диметил-2-імідазолідон, і т.і., ароматичні вуглеводні, такі як толуол, ксилен, і т.і., диметилсульфоксид, вода, і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників.

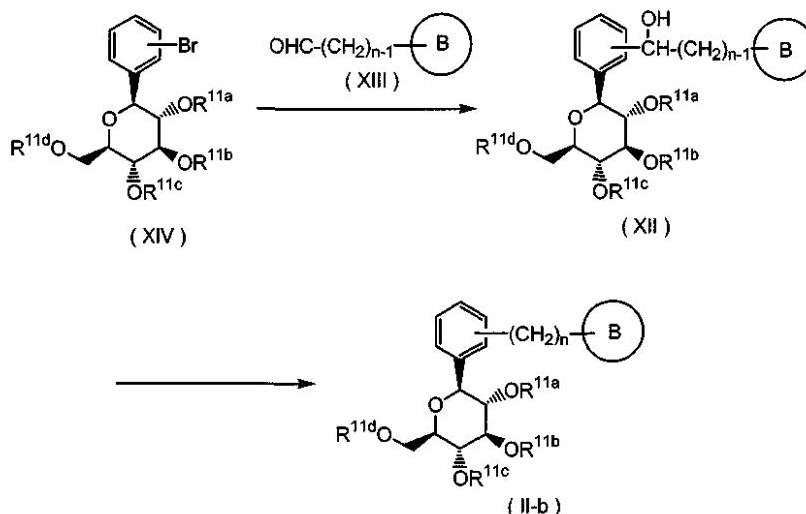
Цю реакцію переважно проводять при нагріванні, наприклад, при температурі від 50°C до температури кипіння реакційної суміші, і більш переважно при температурі від 50°C до 100°C.

Реакцію гідратації сполуки формули IX проводять, наприклад, шляхом гідроборювання, більш особливо, за допомогою реакції з дибораном, комплексом боран тетрагідрофуран або 9-борбіциклононан і т.і. в придатному розчиннику, з наступною обробкою розчином пероксиду водню в присутності основи (наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію, і т.і.), або шляхом обробки окислюючим агентом, таким як перборат натрію і оксидипероксимолібдену (піридин) (гексаметилфосфотриамід) в придатному розчиннику.

Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, і т.і., ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен, і т.і., вода, і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників. Цю реакцію проводять в широкому інтервалі температур, такому як при охолодженні або при нагріванні, і переважно проводять при температурі від -10°C до температури кипіння реакційної суміші.

Стадія (г):

Серед сполук формули II, сполуку, в якій Кільце A є бензольним кільцем, можна одержати за методом показаним на наступній схемі:



в якій символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполуки формули II-b можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XIV з сполукою формули XIII, з одержанням сполуки формули XII, з наступним відновленням сполуки формули XII.

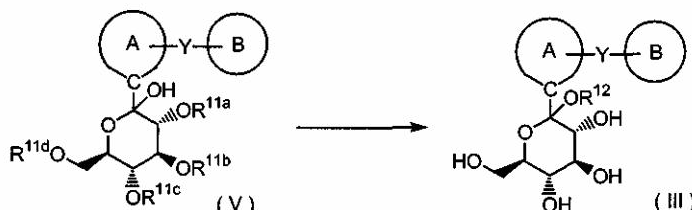
Реакцію конденсування проводять за методом подібним Стадії (а). Тобто, його проводять шляхом літійування сполуки формули XIV алкіллітієм (наприклад, н-бутиллітій, трет-бутиллітій, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, і т.і.), з наступною реакцією одержаної з сполукою (XIII).

Реакцію відновлення проводять шляхом (1) обробки силаном (наприклад, триалкілсилан, та-

кий як триетилсилан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.), при від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ , в присутності кислоти Люїса, такої як комплекс трифторид бору діетиловий етер або трифтороцтова кислота, (2) обробки йод-триметилсиланом, або (3) обробки відновлювальним агентом (наприклад, боргідриди, такі як боргідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію, і т.і., гідриди алюмінію, такі як алюмогідрид літію, і т.і.) в присутності кислоти (наприклад, сильна кислота, така як трифтороцтова кислота, і т.і., і кислота Люїса, така як хлорид алюмінію, і т.і.).

Стадія (д):

Сполуку формули III можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполуку формули III можна одержати шляхом зняття захисту з сполуки формули V, яка є синтетичною проміжною сполукою Стадії (а), з наступною обробкою одержаної сполуки кислотою в спиртовому розчиннику.

Реакцію зняття захисту проводять за методом подібним до Методу 1. Тобто, її проводять шляхом обробки сполуки V кислотою, відновленням або обробки фторидом, і ті.

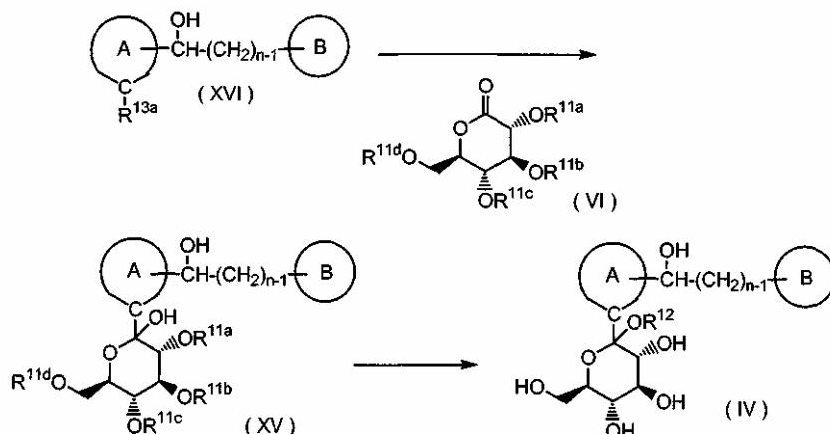
Після реакції зняття захисту, одержану сполуку обробляють кислотою в придатному спирті. Кислотою є, наприклад, неорганічні кислоти, такі як

хлорводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, і ті., органічні кислоти, такі як п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифтороцтова кислота, і ті. Спиртом є звичайний алкіловий спирт, який не заважає реакції, наприклад, метанол, етанол, н-пропанол, і-пропанол, н-бутанол, і ті.

Крім того, реакцію зняття захисту і обробки кислотою можна проводити в одну стадію, в залежності від виду захисної групи.

Стадія (е):

Сполуку формули IV можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій символи є такими як визначено вище.

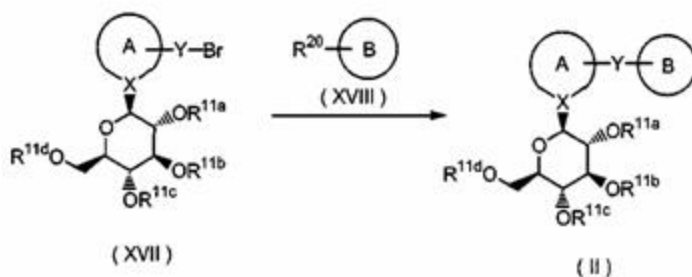
Спочатку, сполуку формули XVI конденсують з сполукою формули VI з одержанням сполуки формули XV. Тоді, після видалення захисних груп в сполуці формули XV, одержану сполуку обробляють кислотою в спирті одержуючи сполуку формули IV.

Реакцію конденсування проводять за методом подібним Стадії (а). Тобто, сполуку XVI обробляють алкіллітієм (наприклад, н-бутиллітій, трет-бутиллітій, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, і т.і.), з наступною реакцією одержаної сполуки з сполукою VI.

Видалення захисних груп і обробку кислотою проводять за методом подібним Стадії (д). Тобто, її проводять шляхом відновлення сполуки XV, обробки кислотою або обробки фторидом, в залежності від виду захисної групи, що видаляється, з наступною обробкою одержаної кислотою (наприклад, хлорводнева кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифтороцтова кислота, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, і т.і.).

Стадія (е):

Сполуку формули II можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі



в якій  $R^{20}$  є триалкілстанільна група або дигідрооксиборильна група або її естер, і інші символи є такими як визначено вище.

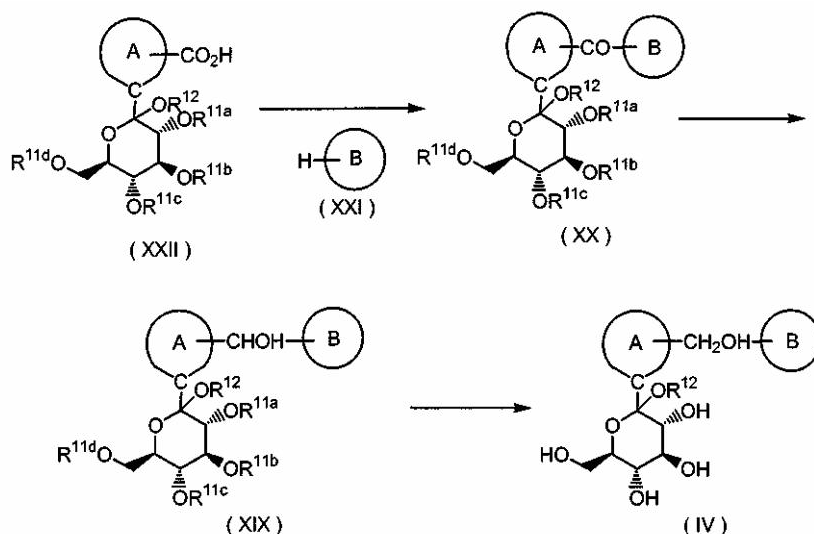
Тобто, сполуку формули II можна одержати шляхом конденсування сполуки XVII з сполукою XVIII в придатному розчиннику, в присутності палладієвого каталізатору, і в присутності або у відсу-

тності основи.

Реакцію конденсування проводять за методом подібним Стадії (в).

Стадія (ж):

Серед сполук формули IV, сполуку, в якій  $n$  є 1, можна одержати за методом показаним на наступній схемі:



в якій символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполуку формули IV можна одержати за допомогою наступних стадій: (1) обробки сполуки формули XXII галогенувальним агентом в придатному розчиннику або у відсутності розчинника, з наступним конденсуванням одержаної сполуки з сполукою формули XXI в присутності кислоти Люїса одержуючи сполуку формули XX, (2) відновлення сполуки формули XX, і (3) видалення захисних груп в сполучі формули XIX.

Галогенувальними агентами є звичайні галогенувальні агенти, такі як тіонілхлорид, оксихлорид фосфору, оксалілхлорид, і т.і.

Розчинником може бути будь-який розчинник, який не заважає реакції, і, наприклад, можуть бути згадані дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, тетрагідрофуран, толуол, і т.і.

Крім того, в представленій реакції, реакція відповідно протікає при додаванні каталізатору, такого як диметилформамід, і т.і.

Реакцію конденсування сполуки (XXII) і сполуки (XXI) проводять згідно із звичайною методикою яка відома як реакція Фріделя-Крафтса, в присутності кислоти Люїса і в придатному розчиннику.

Кислотою Люїса є хлорид алюмінію, комплекс трифторид бору діетиловий етер, хлорид олова

(IV), тетрахлорид титану, і т.і., які звичайно використовуються в реакції Фріделя-Крафтса.

Розчинником є галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, дихлоретан, і т.і.

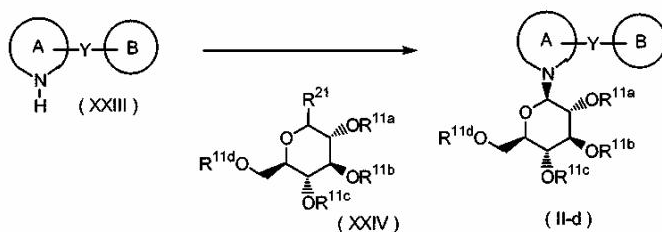
Реакцію відновлення проводять шляхом обробки сполуки формули XX силаном (наприклад, триалкіл силан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.), в присутності кислоти (наприклад, кислота Люїса, така як комплекс трифторид бору діетиловий етер, і т.і., і сильна органічна кислота, така як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, і т.і.), або шляхом обробки підразином в придатному розчиннику (наприклад, етиленгліколь, і т.і.) в присутності основи (наприклад, гідроксид калію, і т.і.).

Представлену реакцію проводять при охолодженні або при нагріванні, наприклад, при температурі від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ .

Видалення захисних груп в сполучі формули XIX можна провести за методом подібним Методу 1.

Стадія (3):

Серед сполук формули II, сполуку, в якій X є атомом азоту, можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій  $R^{21}$  є групою, що відходить, і інші символи є такими як визначено вище.

Прикладами групи, що відходить, є атом галогену, такий як атом хлору і атом бром.

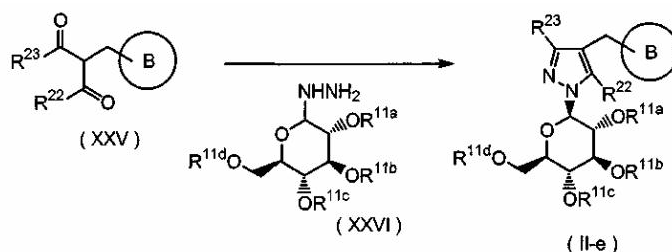
Тобто, сполуку формули II-d можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XXIII з сполукою формули XXIV.

Реакцію конденсування проводять в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, і т.і., в

присутності основи (наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид калію, і т.і.).

Стадія (i):

Серед сполук формули II, сполуку, в якій Кільце A є піразолом заміщеним нижчою алкільною групою, X є атомом азоту і Y є  $-\text{CH}_2-$ , можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій  $R^{22}$  і  $R^{23}$  є кожен, незалежно, нижча алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполуку II-e можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XXV з сполукою формули XXVI в придатному розчиннику (наприклад, етери, такі як тетрагідрофуран, і т.і., ароматичні вуглеводні, такі як толуол, і т.і.).

Крім того, сполуку представленого винаходу можна перетворити у іншу в межах сполук представленого винаходу. Таку реакцію перетворення можна проводити згідно із звичайним методом, в залежності від необхідних замісників.

Наприклад, сполука, що має замісник в Кільці В, арильна група, така як фенільна група, або гетероциклічна група, можна одержати шляхом конденсування сполуки, в якій замісниками Кільці В є атом галогену, такий як атом бром, з придатною фенілборною кислотою, фенілоловом, гетероциклілборною кислотою або гетероциклілоловом.

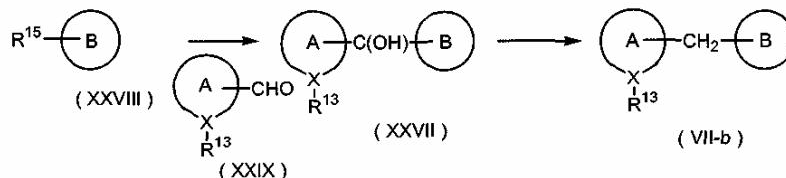
Реакцію конденсування проводять за способом подібним Стадії (с) або Стадії (е), або за способом описаним в наступних Прикладах.

В представленій сполуці, сполуку, в якій гетероатом є окисленим (наприклад, S-оксид, S,S-оксид або N-оксид сполуки) можна одержати шляхом окислення відповідної S-форми або N-форми.

Реакцію окислення проводять за допомогою звичайних методів, наприклад, шляхом обробки окислюючим агентом (наприклад, перекисною кислотою, такою як пероксид водню, м-хлорпербензойна кислота, пероцтова кислота, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан і т.і.).

Вихідні сполуки відповідних стадій описаних вище можна одержати за допомогою методів описаних в Базових Прикладах або методом як визначено нижче.

(1) Серед сполук формули VII, сполуку, в якій Y є  $-CH_2-$ , можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій  $R^{15}$  є атом водню або атом галогену, і інші символи є такими як визначено вище.

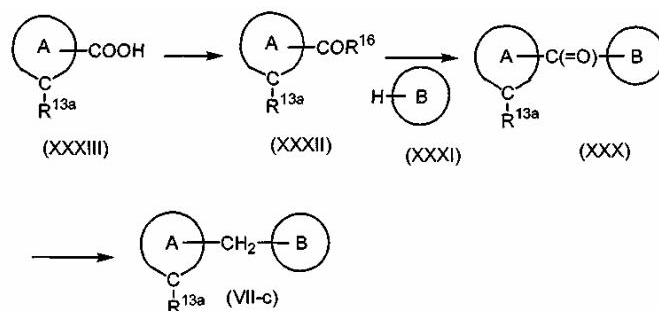
Тобто, сполуку формули VII-b можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XXVIII з сполукою формули XXIX одержуючи сполуку формули XXVII, з наступним відновлення одержаної сполуки формули XXVII.

Реакцію конденсування представлені стадії проводять за методом подібним Стадії (а). Тобто, сполуку формули XXVIII обробляють алкіллітієм (наприклад, н-бутиллітій, трет-бутиллітій, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, і т.і.), з наступною реакцією одержаної з сполукою формули XXIX.

Реакцію відновлення проводять за методом подібним Стадії (г), більш особливо, шляхом (1)

обробки силаном, таким як триетилсилан, і т.і., в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.), при від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ , в присутності кислоти Люїса, такої як комплекс трифторид бору діетиловий етер або трифтороцтова кислота, (2) обробки йодтриметилсиланом, або (3) обробки відновлювальним агентом (наприклад, боргідриди, такі як боргідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію, і т.і., гідриди алюмінію, такі як алюмогідрид літію, і т.і.) в присутності кислоти (наприклад, сильна кислота, така як трифтороцтова кислота, і т.і., кислота Люїса, така як хлорид алюмінію, і т.і.).

(2) Серед сполук формули VII, сполуку, в якій X є атомом вуглецю і Y є  $-CH_2-$ , можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій  $\text{R}^{16}$  є атом галогену, і інші символи є такими як визначено вище.

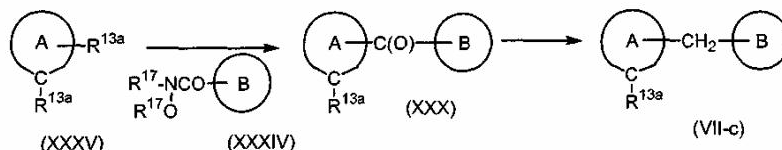
Представлений процес проводять за методом подібним Стадії (ж) як описано вище.

Тобто, сполуку формули VII-с можна одержати шляхом обробки сполуки формули XXXIII галогенувальним агентом (наприклад, тіонілхлорид, оксихлорид фосфору, оксалілхлорид, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, і т.і.) або у відсутності розчинника, одержуючи сполуку формули XXXII, наступним конденсуванням цієї сполуки з сполукою формули XXXI в придатному розчиннику (наприклад, дихлорметан, тетрагидрофуран, і т.і.) в присутності кислоти Люїса (наприклад, хлорид алюмінію, хлорид цинку, тетрагидрофосфору титану, і т.і.), одержуючи

сполуку формули XXX, і наступним відновленням одержаної сполуки.

Реакцію відновлення проводять шляхом обробки силаном (наприклад, триетилсилан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.), в присутності кислоти (наприклад, кислота Люїса, така як комплекс трифторид бору діетиловий етер, і т.і., і сильна органічна кислота, така як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, і т.і.), або шляхом обробки підразиним в придатному розчиннику (наприклад, етиленгліколь, і т.і.) в присутності основи (наприклад, гідроксид калію, і т.і.).

(3) Серед сполук формули VI, сполуку, в якій X є атомом вуглецю і Y є  $-\text{CH}_2-$ , можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій  $\text{R}^{17}$  є нижча алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

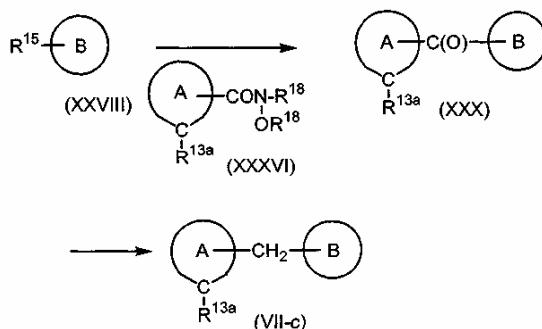
Сполуку формули VII-с можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XXXV з сполукою формули XXXIV одержуючи сполуку формули XXX, і наступного відновлення одержаної сполуки.

Реакцію конденсування проводять за методом подібним Стадії (а). Тобто, сполуку формули (XXV) літіюють алкіллітієм (наприклад, трет-бутиллітій, н-бутиллітій, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, діетиловий етер, тетрагидрофуран, і т.і.), і потім піддають реакції одержану сполуку з сполу-

кою (XXIV).

Реакцію відновлення проводять за методом подібним Стадії (а). Тобто, її проводять шляхом обробки сполуки формули XXX силаном (наприклад, триетилсилан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.), в присутності кислоти (наприклад, комплекс трифторид бору діетиловий етер, і т.і.).

(4) Серед сполук формули VII, сполуку, в якій X є атомом вуглецю і Y є  $-\text{CH}_2-$ , можна одержати за допомогою методу показаного на наступній схемі:



в якій  $\text{R}^{18}$  є нижчою алкільною групою, і інші символи є такими як визначено вище.

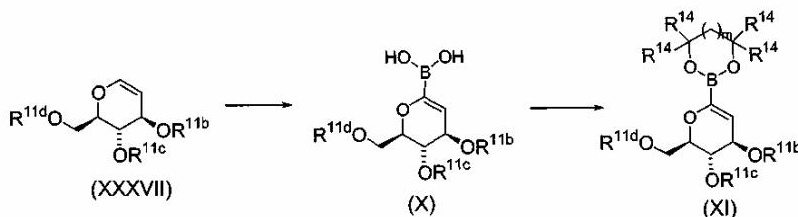
Тобто, сполуку формули VII-с можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XXVIII з

сполукою формули XXXVI одержуючи сполуку формули XXX, і наступним відновленням сполуки.

Представлений процес проводять за методом подібним Стадії (3). Тобто, сполуку формули



(XXVIII) літють алкіллітєм (наприклад, трет-бутиллітій, н-бутиллітій, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, і т.і.), і потім, піддають реакції одержану сполуку з сполукою (XXXVI) одержуючи сполуку формули (XXX). Потім, сполуку формули XXX обробляють силаном (наприклад, триетилсилан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, і т.і.) в присутності кислоти (наприклад, комплекс трифторид бору діетиловий етер, і т.і.), одержуючи сполуку формули (VII-с).



в якій символи є такими як визначено вище.

Спочатку, сполуку формули XXXVII літють т-бутиллітєм в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, і т.і.) при охолодженні (наприклад,  $-78^{\circ}C$ ), з наступною взаємодією з триметилборатом одержуючи сполуку формули X.

Тоді, сполука формули X реагує з 1,2-діолом (наприклад, пінакол, і т.і.) або 1,3-діол (наприклад, 2,4-диметил-2,4-пентандіол, і т.і.) даючи сполуку

Сполука формули XIV, в якій Кільце A є бензолним кільцем, описується в WO 01/27128.

Сполука формули VI описується в [WO 01/27128 або Benhaddu, S. Czerniecki et al., Carbohydr. Res., vol.260, p.243-250, 1994].

Сполуку формули VIII можна одержати з D-(+)-гліконо-1,5-лактону згідно з методом описаним в USP 6515117.

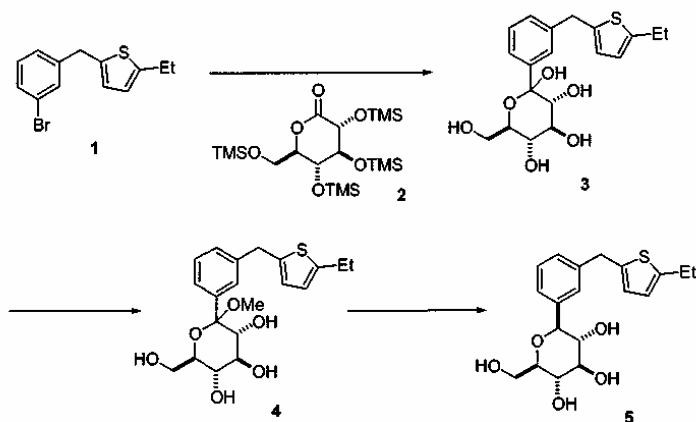
Сполуку формули X і сполуку формули XI можна одержати за допомогою наступної Схеми реакції:

формули XI.

Інші вихідні сполуки є комерційно доступними або можна легко одержати за допомогою стандартного методу добре відомого середньому спеціалісту в цій галузі.

Тут далі, представлений винахід ілюструється Прикладами і Базовими Прикладами, але представлений винахід не обмежується даними прикладами.

#### Приклад 1 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-етил-2-тієнілметил)бензол



На приведеній вище схемі, Me є метильна група, Et є етильна група, TMSO і OTMS є триметилсилілоксигрупа.

(1) 3-Бром-(5-етил-2-тієнілметил)бензол 1 (211мг) розчиняли в тетрагідрофурані (2мл) - толуолі (4мл), і суміш охолоджували до  $-78^{\circ}C$  в атмосфері аргону. До суміші по краплям додавали н-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 0,29мл), і суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім, по краплям додавали розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-триметилсиліл-D-глюконо-1,5-лактону 2 (дивіться USP 6,515,117) (233мг) в толуолі (5мл), і суміш надалі перемішували при цій температурі протягом однієї години одержуючи лактольну сполуку 3. Без виділення цієї сполуки, до реакційного розчину додавали розчин метансульфонової кислоти (0,1мл) в метанолі (5мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі про-

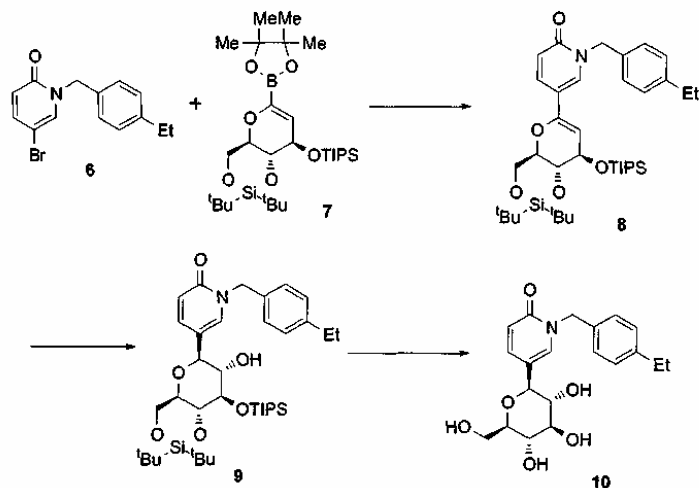
тягом ночі. При охолодженні льодом, до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 19:1) одержуючи метиловий етер сполуки 4 (136мг) лактолу. XIAT-Мас  $m/z$  412 ( $M+NH_4$ ).

(2) Розчин згаданого вище метилового етеру сполуки 4 (100мг) в дихлорметані (5мл) охолоджували до  $-78^{\circ}C$  в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали послідовно триізопропілсилан (0,16мл) і комплекс трифторид бору діетиловий етер (0,10мл) Суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин і нагрівали. Суміш перемішували при  $0^{\circ}C$  протягом 1 години і 20 хви-

лин, і потім ще перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. При охолодженні льодом, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 19:1) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-етил-2-тієнілметил)бензол 5 (59мг). ХІАТ-Мас m/z 382 (M+NH<sub>4</sub>).

**Приклад 2 5-(β-D-глюкопіранозил)-1-(4-етилфенілметил)-1Н-піридин-2-он**



На приведеній вище схемі, tBu є трет-бутильна група, OTIPS є триізопропілсілоксигрупа, і інші символи є такими як визначено вище.

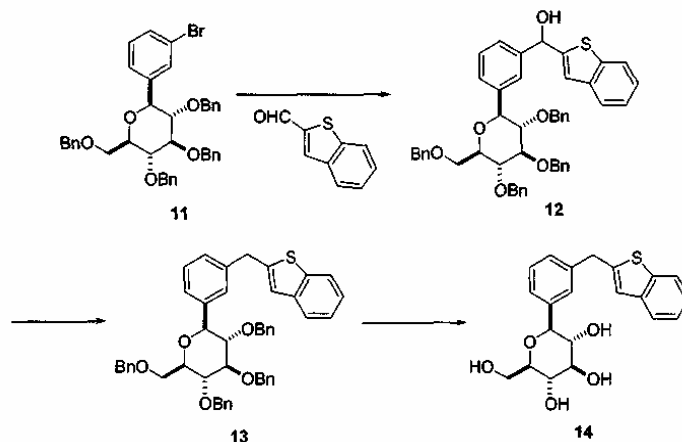
(1) 5-Бром-1-(4-етилфенілметил)-1Н-піридин-2-он 6 (293мг) і естер борної кислоти глікаля 7 (1,0г) розчиняли в диметоксисетані (5мл). До суміші додавали дихлорид біс(трифеніл)фосфінпаладію (II) (35мг) і 2М карбонат натрію (2,5мл), і суміш нагрівали при перемішуванні із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і реакційний розчин розводили етилацетатом і промивали водою. Органічний шар збирали, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 95:5 - 70:30) одержуючи похідне глікалю 8 (276мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/z 654 (M+H).

(2) Розчин похідного глікалю 8 (260мг) в тетрагідрофурані (5мл) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали розчин комплексу боран тетрагідрофуран (1,13М тетрагідрофурановий розчин, 1,06мл) і реакційний розчин перемішували при цій температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали суміш

водного розчину пероксиду водню (31%, 5,0мл) і 3N водний розчин гідроксиду натрію (5,0мл) і суміш нагрівали до кімнатної температури, і перемішували протягом 30 хвилин. До суміші додавали 20% водний розчин тіосульфату натрію (30мл) і суміш екстрагували ефіром. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 96:4 - 66:34) одержуючи С-глікозидну сполуку 9 (59мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/z 672 (M+H).

(3) Згідану вище С-глікозидну сполуку 9 (55мг) розчиняли в тетрагідрофурані (2мл), і до нього додавали фторид тетрабутиламонію (1,0М тетрагідрофурановий розчин, 0,41мл). Суміш нагрівали при перемішуванні із зворотнім холодильником протягом 3 годин в атмосфері аргону і реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:0 - 88:12) одержуючи бажаний 5-(β-D-глюкопіранозил)-1-(4-етилфенілметил)-1Н-піридин-2-он 10 (10мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/z 376 (M+H).

**Приклад 3 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(бензо[*b*]тіофен-2-ілметил)бензол**



На приведеній вище схемі, Bn є бензильна група.

(1) β-м-Бромфеніл-тетра-О-бензил-С-глікозид 11 [дивіться WO 01/27128] (1,00г) розчиняли в діетиловому етері (60мл) і суміш охолоджували до -78°C в атмосфері аргону. До суміші по краплям додавали т-бутиллітій (1,49М пентановий розчин, 0,99мл) і суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин. Потім, по краплям додавали розчин 2-формілбензо[*b*]тіофену (286мг) в діетиловому етері (2мл) і суміш надалі перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і суміш нагрівали до кімнатної температури. Суміш екстрагували діетиловим етером, екстракт сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 90:10-50:50) одержуючи спиртову сполуку 12 (835мг). ХІАТ-Мас *m/z* 780 (*M*+NH<sub>4</sub>).

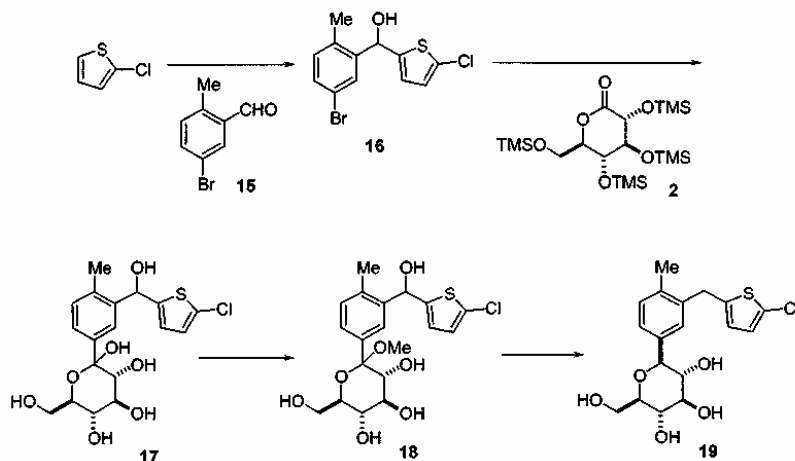
(2) Розчин згаданого вище спирту 12 (820мг) в дихлорметані (15мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали послідовно триетилсилан (0,52мл), і комплекс трифторид бору діетиловий етер (0,20мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і

перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Додавали до нього насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 94:6-75:25) одержуючи сполуку 13 (703мг). ХІАТ-Мас *m/z* 764 (*M*+NH<sub>4</sub>).

(3) Розчин згаданої вище сполуки 13 (690 мг) в дихлорметані (20мл) охолоджували до 0°C, і до нього додавали йодтриметилсилан (0,66мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Там же самим чином 3 рази додавали йодтриметилсилан і перемішували при кімнатній температурі. Загальна кількість йодтриметилсилану становила 2,64мл. При охолодженні льодом до реакційної суміші додавали воду і суміш двічі екстрагували діетиловим етером і промивали водним розчином тіосульфату натрію. Екстракт сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:0 - 89:11) одержуючи бажаний

1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(бензо[*b*]тіофен-2-ілметил)бензол 14 (180мг). ХІАТ-Мас *m/z* 404 (*M*+NH<sub>4</sub>).

**Приклад 4 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензол**



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

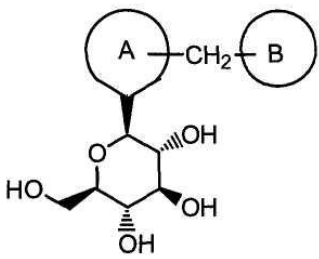
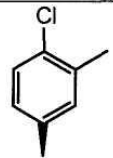


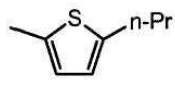
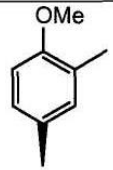
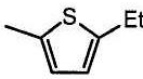
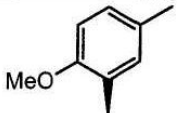
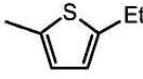
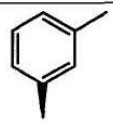
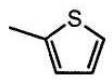
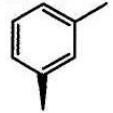
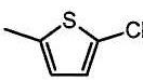
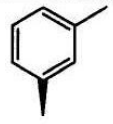
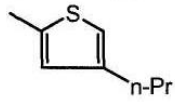
(1) Розчин 2-хлортіофену (447мг) в тетрагідрофурані (10мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (1,59М розчин в гексані, 2,61мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години, і по краплям до нього додавали розчин 5-бром-2-метилбензальдегіду 15 (750мг) в тетрагідрофурані (5мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин одержуючи сполуку 16. Додавали толуол (30мл), і потім по краплям додавали до нього н-бутиллітій (1,59М розчин в гексані, 2,37мл). Суміш надалі перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і по краплям додавали розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-триметилсиліл-D-глюконо-1,5-лактону 2 [дивіться USP 6,515,117] (1,76г) в толуолі (5мл), і суміш надалі перемішували при цій температурі протягом півтори години одержуючи лактол 17. Потім, до реакційного розчину додавали розчин метансульфонової кислоти (1,22мл) в метанолі (25мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений

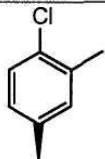
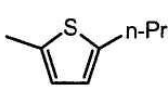
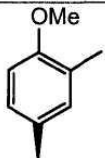
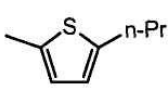
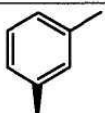
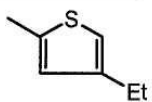
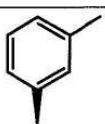
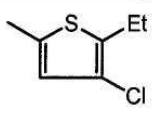
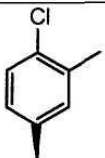
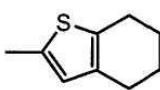
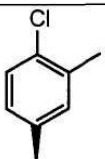
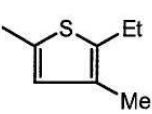
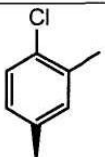
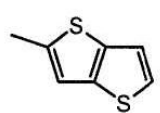
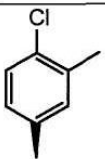
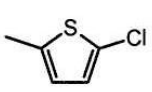
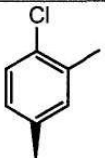
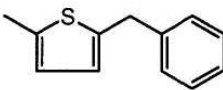
метиловий етер сполуки 18, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

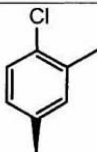
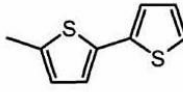
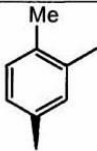
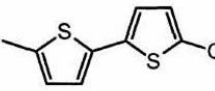
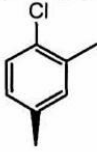
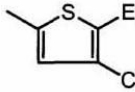
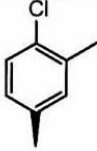
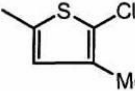
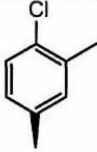
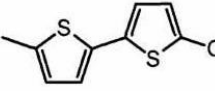
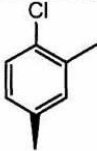
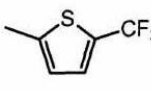
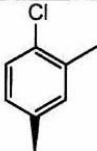
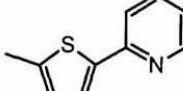
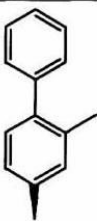
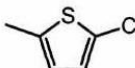
(2) Розчин описаного вище неочищеного метилового етеру сполуки 18 в дихлорметані (25мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону, і до нього по краплям послідовно додавали триетилсилан (3,01мл), і комплекс трифторид бору діетиловий етер (2.39мл). Реакційну суміш нагрівали до  $0^{\circ}\text{C}$  і перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Додавали до нього насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колоновою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:0-92:8) одержуючи бажаний 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензол 19 (183мг). ХІАТ-Мас  $m/z$  402/404 ( $M+NH_4$ ).

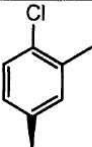
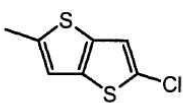
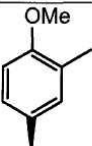
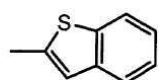
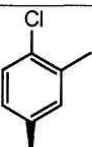
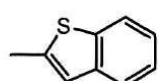
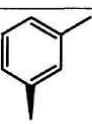
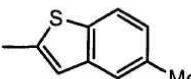
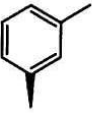
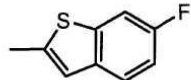
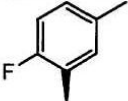
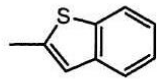
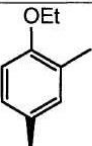
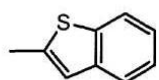
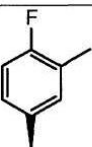
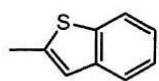
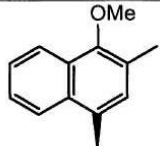
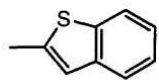
За способом подібним способу описаному в будь-якому з приведених вище Прикладів 1 - 4, з відповідних вихідних матеріалів одержували сполуки показані в Таблиці 1. Номери приведені в колонці "спосіб одержання" в Таблиці вказують номер Прикладу, згідно з яким проводять одержання.

Таблиця 1

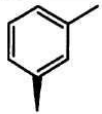
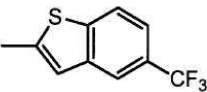

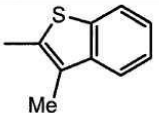

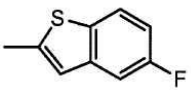
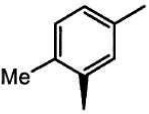
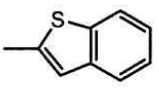
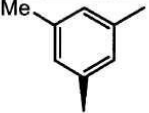
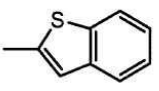
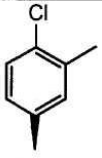
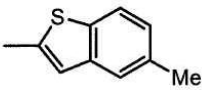
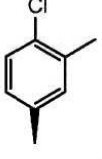
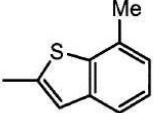
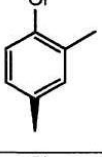
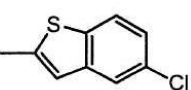

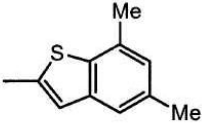
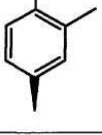
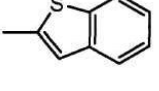
				
Приклад	Кільце А	Кільце В	Спосіб одержання	XIAT-Мас (m/Z)
5			1	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
6			1	396 (M+NH <sub>4</sub> )
7			1	412 (M+NH <sub>4</sub> )
8			1	412 (M+NH <sub>4</sub> )
9			3	354 (M+NH <sub>4</sub> )
10			3	388/390 (M+NH <sub>4</sub> )
11			1	396 (M+NH <sub>4</sub> )

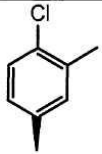
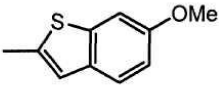
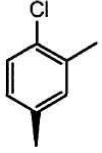
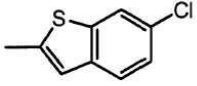
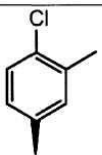
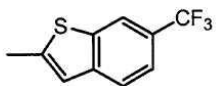
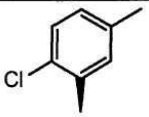
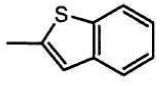
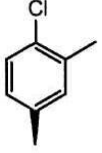
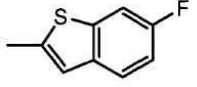
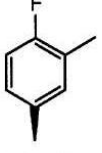
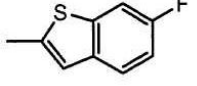
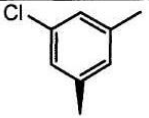
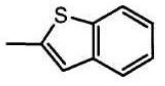
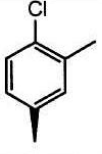
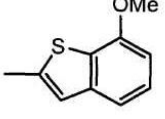
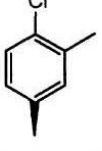
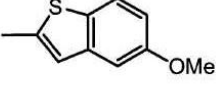
12			1	430/432 (M+NH <sub>4</sub> )
13			1	426 (M+NH <sub>4</sub> )
14			1	382 (M+NH <sub>4</sub> )
15			1	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
16			1	442/444 (M+NH <sub>4</sub> )
17			1	430/432 (M+NH <sub>4</sub> )
18			2	444/446 (M+NH <sub>4</sub> )
19			1	422/424 (M+NH <sub>4</sub> )
20			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )

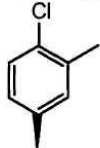
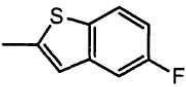
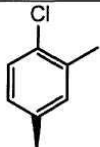
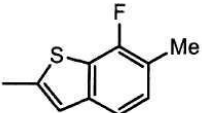
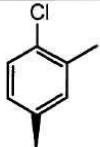

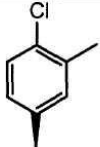

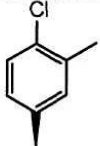
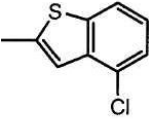
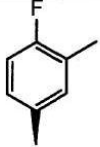
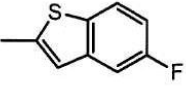
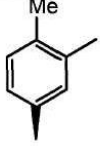
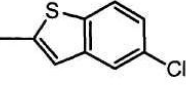
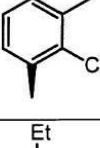
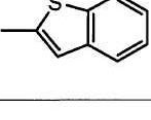
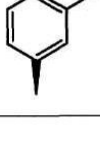
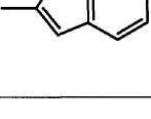
21			2	470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
22			1	484/486 (M+NH <sub>4</sub> )
23			1	450/452 (M+NH <sub>4</sub> )
24			4	436/438 (M+NH <sub>4</sub> )
25			1	504/506 (M+NH <sub>4</sub> )
26			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
27			1	448/450 (M+NH <sub>4</sub> )
28			1	464/466 (M+NH <sub>4</sub> )

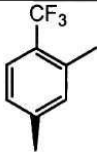
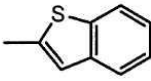
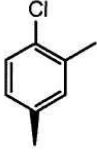
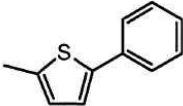
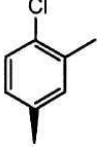
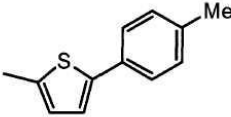
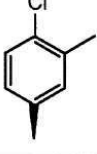
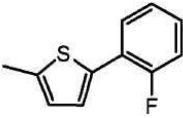
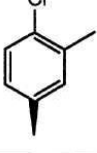
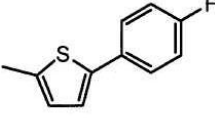
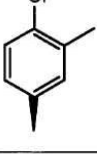
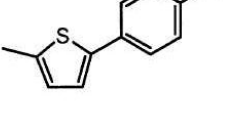
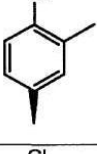
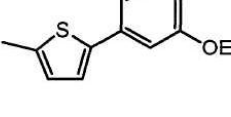

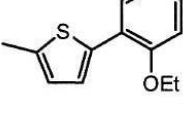

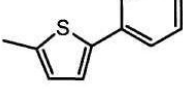
29			4	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
30			1	434 (M+NH <sub>4</sub> )
31			1	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
32			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
33			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
34			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
35			1	448 (M+NH <sub>4</sub> )
36			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
37			1	484 (M+NH <sub>4</sub> )

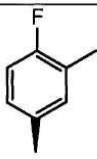
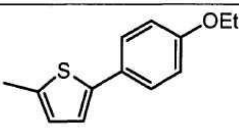
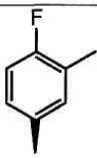
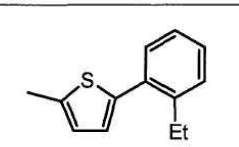
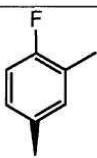
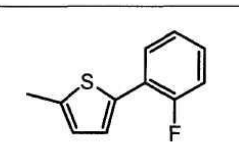
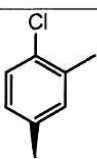
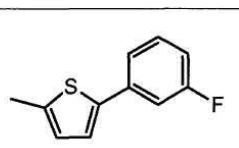
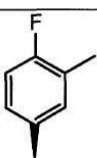
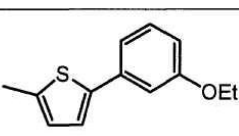
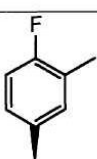
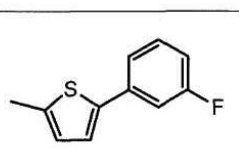
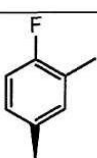
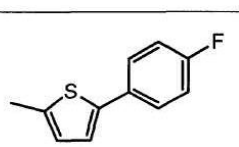
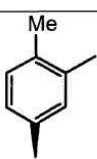
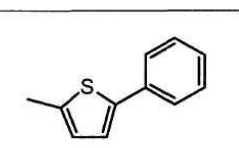
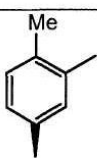
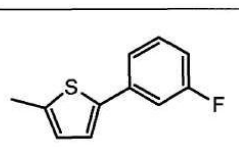


38			1	472 (M+NH <sub>4</sub> )
39			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
40			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
41			2	418 (M+NH <sub>4</sub> )
42			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
43			1	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
44			1	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
45			1	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
46			1	466/468 (M+NH <sub>4</sub> )
47			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )

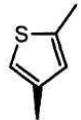
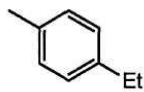
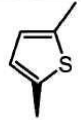
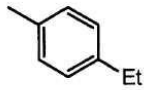

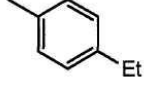
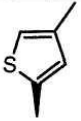
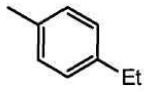
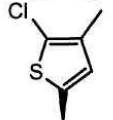
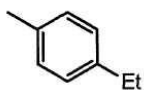
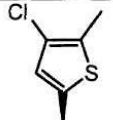
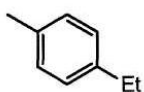
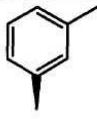
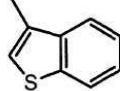
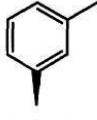


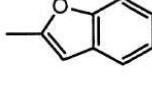
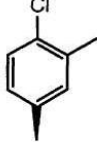
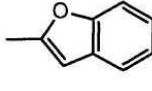
48			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
49			1	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
50			2	506/508 (M+NH <sub>4</sub> )
51			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
52			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
53			2	440 (M+NH <sub>4</sub> )
54			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
55			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
56			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )

57			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
58			1	470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
59			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
60			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
61			2	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
62			2	440 (M+NH <sub>4</sub> )
63			4	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
64			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
65			1	432 (M+NH <sub>4</sub> )

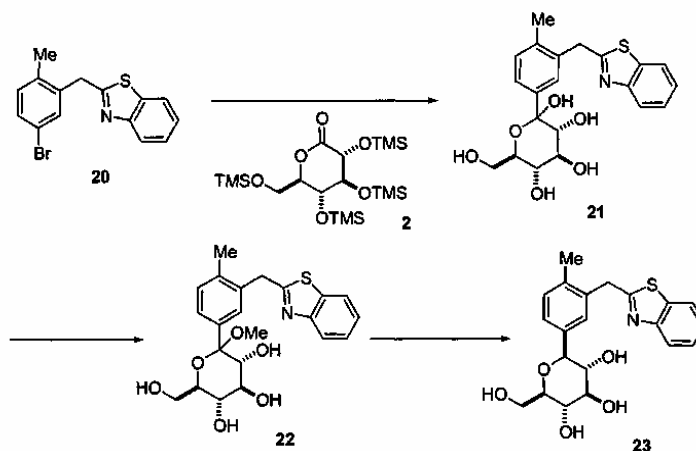
66			2	472 (M+NH <sub>4</sub> )
67			1	464/466 (M+NH <sub>4</sub> )
68			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
69			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
70			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
71			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
72			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
73			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
74			1	448 (M+NH <sub>4</sub> )

75			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
76			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
77			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
78			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
79			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
80			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
81			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
82			1	444 (M+NH <sub>4</sub> )
83			1	462 (M+NH <sub>4</sub> )



93			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
94			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
95			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
96			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
97			2	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
98			2	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
99			1	404 (M+NH <sub>4</sub> )
100			1	366 (M+NH <sub>4</sub> )
101			1	388 (M+NH <sub>4</sub> )
102			1	422/424 (M+NH <sub>4</sub> )

## Приклад 103 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(бензотіазол-2-ілметил)-4-метилбензол



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) 1-(бензотіазол-2-ілметил)-5-бром-2-метилбензол 20 (495мг) розчиняли в тетрагідрофуран (5мл) - толуол (10мл) і суміш охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону. До суміші по краплям додавали н-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 0,67мл), і послідовно по краплям додавали т-бутиллітій (2,44М пентановий розчин, 1,57мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин, і потім по краплям додавали розчин 2,3,4,6-тетракіс-О-триметилсиліл-Д-глюконо-1,5-лактону 2 (дивіться USP 6,515,117) (2,17г) в толуолі (5мл), і суміш надалі перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин одержуючи лактол 21. Без виділення цієї сполуки, додавали до реакційного розчину розчин метансульфонової кислоти (1,5мл) в метанолі (25мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. При охолодженні льодом, до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи метиловий етер сполуки 22, який використувували на наступній стадії без додаткового очи-

щення.

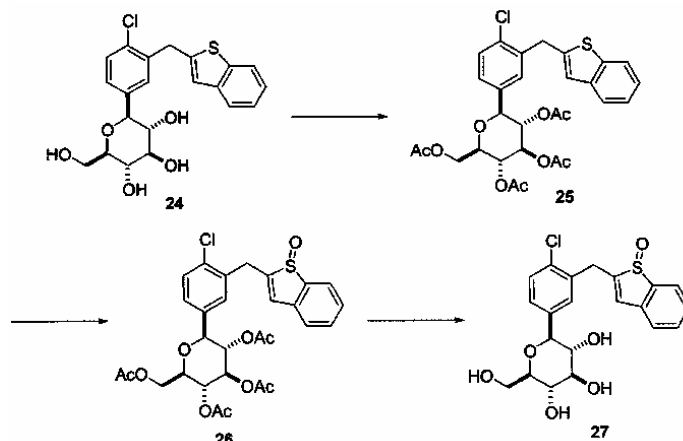
(2) Розчин згаданого вище метилового етеру 22 в дихлорметан (20мл) - ацетонітрил (10мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали послідовно триетилсилан (1,24мл) і комплекс трифторид бору · діетиловий етер (0,99мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. При охолодженні льодом, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:0-85:15) одержуючи 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(бензотіазол-2-ілметил)-4-метилбензол 23 (200мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  402 (M+H).

За методом подібним Прикладу 103, одержували з відповідних матеріалів сполуки показані в Таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Приклад	Кільце А	Кільце В	ХІАТ-Мас ( $m/z$ )
104			422/424 (M+H)
105			480/482 (M+NH <sub>4</sub> )



Приклад 106 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(1-оксибензо[*b*]тіофен-2-іл-метил)бензол

На приведеній вище схемі, AcO і OAc є ацетилкислогою.

(1) Сполуку 24 (9,61г) одержану в Прикладі 31 розчиняли в хлороформі (100мл), і до суміші додавали оцтовий ангідрид (21,6мл), піридин (18,5мл) і 4-диметиламінопіридин (128мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 днів. Потім, хлороформ упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті (200мл). Розчин промивали послідовно 10% водним розчином хлорводневої кислоти, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсолем, сушили над сульфатом магнію, і обробляли активованим вугіллям. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок кристалізували з етанолу одержуючи тетраацетатну сполуку 25 (6,14г). ХІАТ-Мас *m/z* 606/608 (*M*+*NH*<sub>4</sub>).

(2) Згадану вище тетраацетатну сполуку 25 (1,00г) розчиняли в дихлорметані (20мл), і при охолодженні льодом, додавали до нього м-хлорпербензойну кислоту (439мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ще м-хлорпербензойну кислоту і суміш знову перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали послідовно 10% водним розчином тіосульфату натрію, насиченим водним розчином гідрокарбонату на-

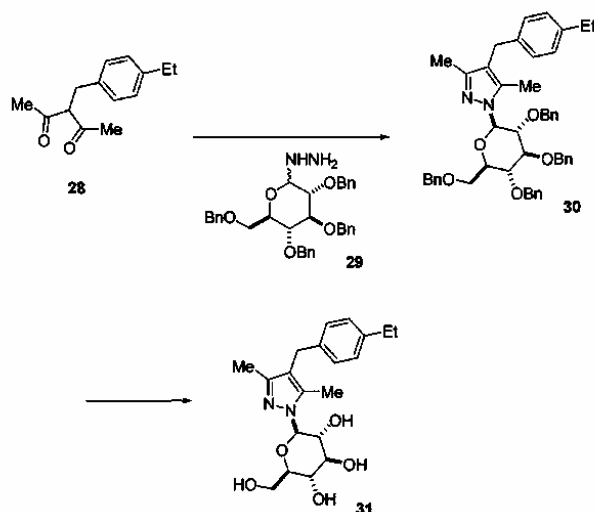
трію і розсолем. Суміш сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 2:1-1:2) одержуючи сульфоксидну сполуку 26 (295мг). ХІАТ-Мас *m/z* 622/624 (*M*+*NH*<sub>4</sub>).

(3) Згадану вище сульфоксидну сполуку 26 (293мг) розчиняли в суміш метанол (10мл) - тетрагідрофуран (5мл) і додавали до нього метоксид натрію (28% метанольний розчин, 2 краплі), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ: метанол = 9:1) одержуючи 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(1-оксибензо[*b*]тіофен-2-іл-метил)бензол як білдо-жовтий порошок. ХІАТ-Мас *m/z* 454/456 (*M*+*NH*<sub>4</sub>).

Приклад 107 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(1,1-діоксибензо[*b*]тіофен-2-іл-метил)бензол

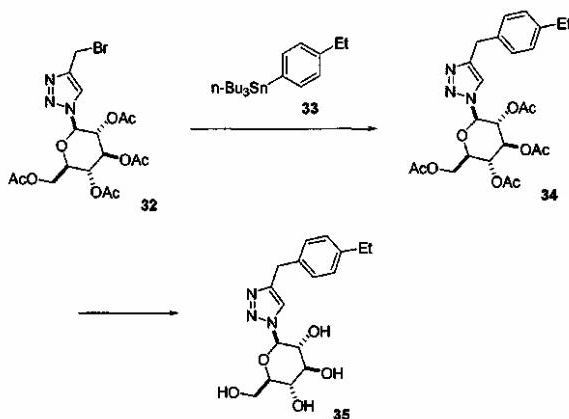
Цільову сполуку одержували за методом подібним Прикладу 106. ХІАТ-Мас *m/z* 470/472 (*M*+*NH*<sub>4</sub>).

Приклад 108 3,5-диметил-4-(4-етилфенілметил)-1-(β-D-глюкопіранозил)піразол



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) 3-(4-етилфенілметил)-2,4-пентандіон 28 (700мг) і 2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha,\beta$ -D-глюкозагідрозон 29 (1,70г) [дивіться Schmidt, R.R. et al., *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2309] розчиняли в тетрагідрофурані (20мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері аргону. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в толуолі (20мл), і суміш нагрівали при перемішуванні із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Суміш залишали до її охолодження і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 90:10 - 65:35) одержуючи 3,5-диметил-4-(4-етилфенілметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)піразол 30 (299мг) як блідо-жовту



На приведеній вище схемі, n-Bu є n-бутильна група, і інші символи є такими як визначено вище.

(1) Розчин 4-(бромметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-1,2,3-триазолу 32 (500мг) [дивіться Federico G.H. et al., *J. Med. Chem.* (1979) 29, 496], три-н-бутил(4-етилфеніл)олово 33 (604мг) і тетракс(трифенілфосфін)паладію (0) (59мг) в тетрагідрофурані (10мл) перемішували при нагріванні при 70°C протягом 12 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом і потім додавали до неї водний розчин фториду калію і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Нерозчинні матеріали відфільтровували, і фільтрат промивали водою, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник

напівтверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  737 (M+H).

(2) Згадану вище тетрабензильну сполуку 30 (294мг) розчиняли в суміші етанолу (5мл) і тетрагідрофурану (4мл) і додавали до неї гідроксид паладію (100мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин в атмосфері водню до нормального тиску. Нерозчинні матеріали відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з діетилового етеру одержуючи бажаний 3,5-диметил-4-(4-етилфенілметил)-1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)піразол 31 (118мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  377 (M+H).

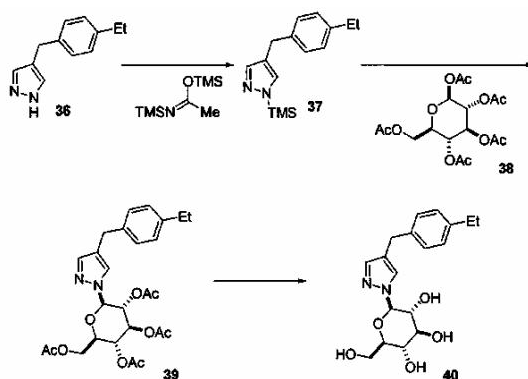
Приклад 109 4-(4-етилфенілметил)-1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-1,2,3-триазол

упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 90:10 - 50:50) одержуючи 4-(4-етилфенілметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-1,2,3-триазол 34 (90мг) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  518 (M+H).

(2) З описаної вище тетраацетатної сполуки 34, одержували бажаний 4-(4-етилфенілметил)-1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-1,2,3-триазол 35 за методом подібним Прикладу 106-(3) як безбарвну тверду речовину.

ХІАТ-Мас  $m/z$  350 (M+H).

Приклад 110 4-(4-етилфенілметил)-1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)піразол



На приведеній вище схемі, TMS є триметилсилільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

(1) До розчину 4-(4-етилфенілметил)піразолу 36 (495мг) в ацетонітрилі (2,0мл) додавали N,O-біс(триметилсиліл)ацетамід (1,05мл), і суміш перемішували при нагріванні при 60°C протягом 2,5 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений

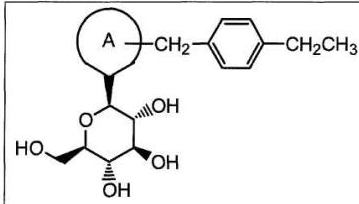
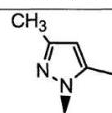
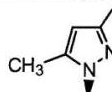
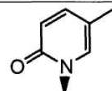
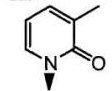
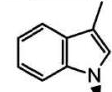
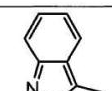
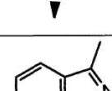
4-(4-етилфенілметил)-1-триметилсилілпіразол 37, який використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

(2) Згадану вище N-силільну сполуку 37 розчиняли в дихлоретані (7,0мл) і додавали до неї молекулярні сита 4A порошок (500мг), 1,2,3,4,6-пента-O-ацетил-β-D-глюкопіранозу 38 (1,04г) і трифторметансульфонат триметилсилілу (0,51мл). Суміш перемішували при нагріванні при 80°C протягом 3 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нерозчинні матеріали відфільтровували. Потім, фільтрат виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш двічі екстрагували дихлорметаном і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 80:20 - 50:50) одержуючи 4-(4-етилфенілметил)-1-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопіранозил)піразол 39 (610мг) як безбарвну напівтверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 517(M+H).

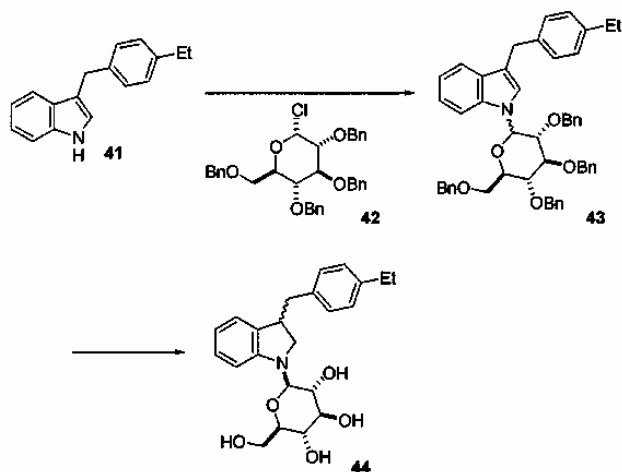
(3) З описаної вище тетраацетатної сполуки 39, одержували бажаний 4-(4-етилфенілметил)-1-(β-D-глюкопіранозил)піразол 40 за методом подібним Прикладу 106-(3) як безбарвне масло. ХІАТ-Мас m/Z 349 (M+H).

За методом подібним Прикладу 110, з відповідних вихідних матеріалів одержували сполуки показані в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

		
Приклад	Кільце А	ХІАТ-Мас (m/Z)
111		363(M+H)
112		363(M+H)
113		376(M+H)
114		393(M+NH <sub>4</sub> )
115		415(M+NH <sub>4</sub> )
116		399(M+H)
117		399(M+H)

Приклад 118 3-RS-(4-етилфенілметил)-1-(β-D-глюкопіранозил)-2,3-дигідроіндол



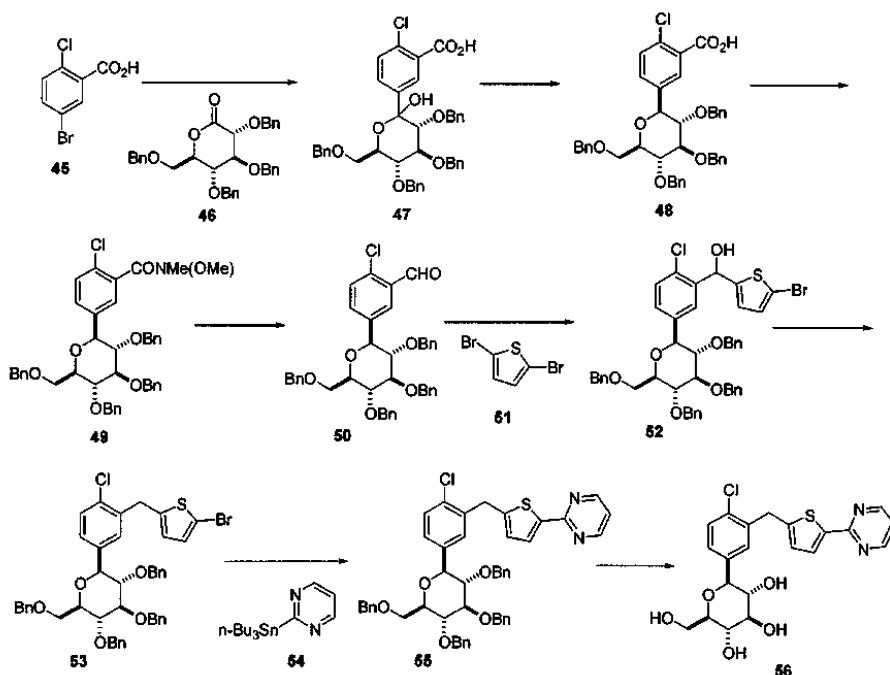
На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) До суспензії порошку гідроксиду калію (953мг) і сульфату натрію (6,0г) в ацетонітрилі (50мл) додавали 3-(4-етилфенілметил)-1Н-індол 41 (500мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали розчин бензилхлор- $\alpha$ -D-глюкози 42 (3,0г) [дивіться Cicchillo R.M. et al., Carbohydrate Research (2000) 328, 431] в ацетонітрилі (20мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 2N водний розчин хлорводневої кислоти і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониже-

ному тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0 - 85:15) одержуючи 3-(4-етилфенілметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-глюкопіранозил)-1Н-індол 43 (1,04г) як блідо-жовтий сироп. ХІАТ-Мас  $m/z$  758 (M+H).

(3) Із згаданої вище тетрабензильної сполуки 43, одержували бажаний 3-RS-(4-етилфенілметил)-1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-2,3-дигідроіндол 44 за методом подібним Прикладу 108-(2) як блідо-жовтий порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  400 (M+H).

Приклад 119 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(2-піримідиніл)-2-тієніл-метил)бензол



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) До розчину 5-бром-2-хлорбензойної кислоти 45 (1,22г) в суміші тетрагідрофуран (20мл) - толуол (20мл) по краплям додавали *n*-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 4,26мл) при -78°C в атмосфері аргону. Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і по краплям додавали до неї розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\beta$ -D-глюколактону 46 (2,16г) в толуолі (10мл), і суміш надалі перемішували при цій температурі протягом 2 годин. До суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш робили кислою додаючи 10% водний розчин хлорводневої кислоти, і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищену сполуку 47 як масло, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Згадану вище неочищену сполуку 47 розчиняли в дихлорметані (30мл) і до неї по краплям додавали триізопропілсилан (2,46мл) і комплекс трифторид бору · діетиловий етер (1,52мл) при -

78°C. Потім, суміш перемішували при 0°C протягом однієї години і додавали до неї насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш надалі перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш робили кислою додаючи 10% водний розчин хлорводневої кислоти і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:1 - 50:1) одержуючи сполуку 48 (1,41г) як масло.

(3) Сполуку 48 (1,41г) розчиняли в дихлорметані (10мл) і додавали до неї оксалілхлорид (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи відповідний хлорид кислоти. Сполуку розчиняли в хлороформі (10мл) і по краплям додавали до розчину гідрохлориду *N*,*O*-диметилгідроксиаміну (390мг) і триетиламіну (1,12мл) в хлороформі (10мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і реакційну суміш промивали послідовно 10% водним розчином хлорводневої кислоти, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату на-

трію і розсолом. Суміш сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 4:1-2:1) одержуючи сполуку 49 (784мг) як блідо-жовте масло. XIAT-Mас m/z 739/741 (M+NH<sub>4</sub>).

(4) Сполуку 49 (1,22г) розчиняли в тетрагідрофурані (20мл) і суміш охолоджували до -78°C в атмосфері аргону. До суміші по краплям додавали діізобутилалюмогідрид (1,0М толуольний розчин, 4,2мл) і суміш перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Додавали до неї 10% водний розчин хлорводневої кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсолом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 9:1) одержуючи сполуку 50 (771мг) як блідо-жовте масло. XIAT-Mас m/z 680/682 (M+NH<sub>4</sub>).

(5) 2,5-Дибромтіофен 51 (1,31г) розчиняли в тетрагідрофурані (30мл) і суміш охолоджували до -78°C в атмосфері аргону. До суміші по краплям додавали н-бутиллітій (2,59М розчин в гексані, 2,01мл) і суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. По краплям додавали до неї розчин згаданої вище сполуки 50 (2,40г) в тетрагідрофурані (15мл) і суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Додавали до неї насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом і промивали розсолом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 9:1 - 4:1) одержуючи сполуку 52 (2,62мг) як блідо-коричнєве масло. XIAT-Mас m/z 842/844 (M+NH<sub>4</sub>).

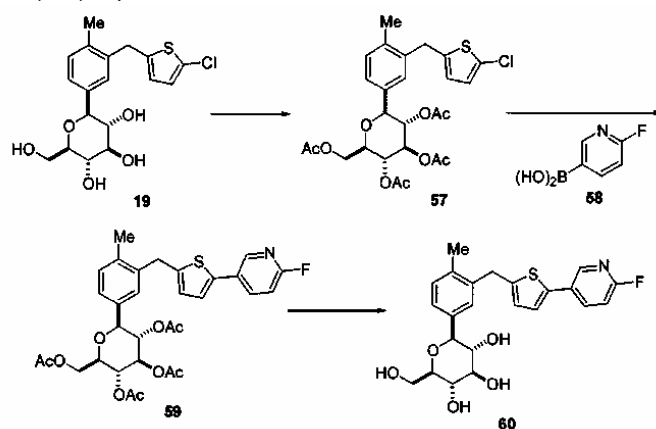
(6) Сполуку 52 обробляли за методом подібним Прикладу 3-(2) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-

тієнілметил)-4-хлорбензол 53 як блідо-жовту тверду речовину. XIAT-Mас m/z 826/828 (M+NH<sub>4</sub>).

(7) Змішаний розчин згаданого вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензолу 53 (200мг), три-н-бутил(2-піримідиніл)олова 54 (137мг) і дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II) (9мг) в N-метил-2-піролідіноні (5мл) перемішували при 100°C протягом 7 годин в атмосфері аргону. Суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали до неї воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і потім розсолом, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 4:1 - 2:1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил)бензол 55 (93мг) як блідо-коричнєве масло. XIAT-Mас m/z 826/828 (M+NH<sub>4</sub>).

(8) До розчину згаданого вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил)бензолу 55 (90мг) в етантіолі (1,5мл) додавали комплекс трифторид бору·ефір (0,42мл) при 0°C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш знову охолоджували до 0°C і додавали до неї насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і водний розчин тіосульфату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і тетрагідрофураном і екстракт сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 19:1-9:1) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил)бензол 56 (27мг) як блідо-жовтий порошок. XIAT-Mас m/z 449/451 (M+H).

Приклад 120 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)-4-метилбензол



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) Сполуку 19 одержану в Прикладі 4 обробляли за методом подібним Прикладу 106-(1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензол 57 як безбарвні кристали. XIAT-Mас m/z 570/572 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Розчин згаданого вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензолу 57 (200мг), 6-фторпіридин-3-борної кислоти 58 (117мг), адукту три-трет-бутилфосфінтетрафторборної кислоти (24мг), фториду калію (80мг) і тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (27мг) в тетрагідрофурані (8мл) перемішували при кімнат-

ній температурі протягом 2 днів в атмосфері аргону. Додавали до нього насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 90:10 - 70:30) одержуючи

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)-4-метилбензол 59 (44мг) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 631 (M+NH<sub>4</sub>).

(3) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)-4-метилбензол 59 (39мг) розчиняли в 1,4-діоксан (4мл)-тетрагідрофуран (4мл) і додавали до нього 2N гідроксид натрію (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Суміш робили кислою додаючи водний розчин лимонної кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно насиченим водний розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, і потім сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)-4-метилбензол 60 (34мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 463 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 121 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(2-(5-Феніл-2-тієніл)етил)бензол

Цільову сполуку одержували за методом подібним Прикладу 1, з 5-бром-2-хлор-1-(2-(5-феніл-2-тієніл)етил)бензолу. ХІАТ-Мас m/Z 478/480 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 122 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-диметиламіноФеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол

(1) Використовували 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензол 57 одержаний в Прикладі 120 (1) і 3-диметиламінофенілборну кислоту і обробляли за методом подібним Прикладу 120-(2) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-диметиламінофеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол. ХІАТ-Мас m/Z 638 (M+H).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-диметиламінофеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас m/Z 470 (M+H).

Приклад 123 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-ціаноФеніл)-2-тієніл-метил)бензол

(1) Замішаний розчин 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензолу 53 (1,24г) одержаного в Прикладі 119-(6), 3-ціанофенілборної кислоти (270мл), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (54мг) і 2M водний розчин карбонату натрію (2,3мл) в 1,2-диметоксиетані (12мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Суміш розводили етилацетатом і промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматогра-

фією на силікагелі (гексан:етилацетат = 7:1 - 5:1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил)бензол (1,12г) як безбарвне масло. ХІАТ-Мас m/Z 849/851 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Використовували згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил)бензол і обробляли за методом подібним Прикладу 3-(3) одержуючи цільову сполуку як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 489/491 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 124 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(5-(5-піримідиніл)-2-тієніл-метил)бензол

(1) Замішаний розчин 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензолу 57 (600мг) одержаного в Прикладі 120-(1), три-н-бутил(5-піримідиніл)олова (600мг), адукту три-трет-бутилфосфінтетрафторборної кислоти (116мг), фториду цезію (414мг) і тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (91мг) в 1,4-діоксані (18мл) нагрівали із зворотнім холодильником при 100°C протягом 3 годин в атмосфері аргону. Нерозчинні матеріали відфільтровували і фільтрат розводили етилацетатом і промивали розсоллом. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 75:25 - 40:60) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(5-(5-піримідиніл)-2-тієнілметил)бензол (266мг) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 597 (M+H).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(5-(5-піримідиніл)-2-тієнілметил)бензол використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи цільову сполуку як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 429 (M+H).

Приклад 125 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(2-Феніл-5-тіазолілметил)бензол Цільову сполуку одержували за методом подібним Прикладу 1, виходячи з 5-бром-2-хлор-1-(2-феніл-5-тіазолілметил)бензолу. ХІАТ-Мас m/Z 448/450 (M+H).

Приклад 126 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-піридил)-2-тієнілметил)бензол

(1) 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-хлор-2-тієнілметил)бензол одержаний в Прикладі 19 використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 106-(1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-хлор-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 590/592 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-хлор-2-тієнілметил)бензол і три-н-бутил(3-піридил)олово використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 124 одержуючи цільову сполуку як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 448/450 (M+H).

Приклад 127 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол

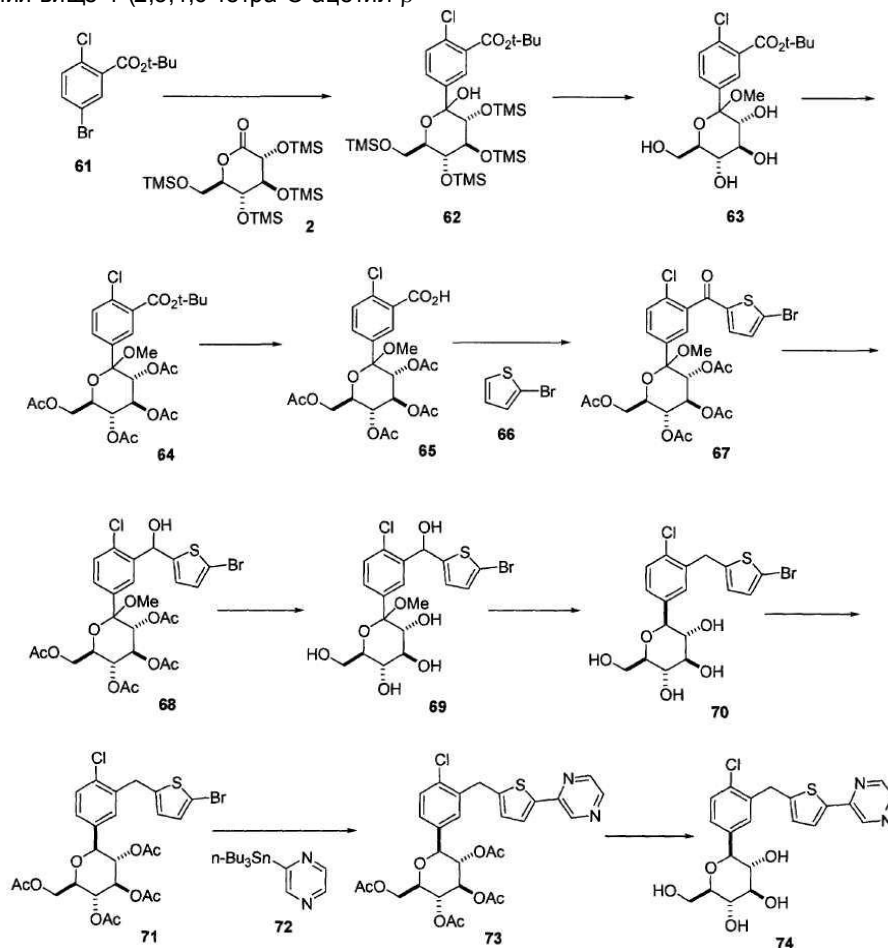
(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-

метилбензол 57 одержаний в Прикладі 120-(1) і 3-ціанофенілборну кислоту використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 120-(2) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол. ХІАТ-Мас m/Z 637 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-

D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи цільову сполуку як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 469 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 128 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-піразиніл-2-тієнілметил)бензол



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) Розчин мезитилброміду (4,74г) в тетрагідрофурані (100мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали т-бутиллітій (1,43М пентановий розчин, 33мл). Суміш перемішували при -30 - -20°C протягом однієї години, і потім по краплям до нього при -78°C додавали замішаний розчин т-бутил 5-бром-2-хлорбензоату 61 (4,94г) і 2,3,4,6-тетракіс-О-триметилсиліл-D-глюконо-1,5-лактону 2 (дивіться USP 6,515,117) (11,10г) в тетрагідрофурані (70мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години одержуючи сполуку 62. Без виділення цієї сполуки, до реакційного розчину додавали розчин метансульфонової кислоти (3,75мл) в метанолі (50мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. До суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію при 0°C і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при по-

ниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 19:1) одержуючи метиловий етер сполуки 63 (4,55г) лактолу як біло-жовтий порошок. ХІАТ-Мас m/Z 422/424 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Сполуку 63 обробляли за методом подібним Прикладу 106-(1) одержуючи сполуку 64. ХІАТ-Мас m/Z 590/592 (M+NH<sub>4</sub>).

(3) Розчин згаданої вище сполука 64 (7,10г) в мурашиній кислоті (50мл) перемішували при 50°C протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок піддавали азеотропній перегонці з толуолом, двічі, одержуючи сполуку 65 як безбарвний порошок. Без додаткового очищення, цю сполуку розчиняли в дихлорметані (50мл). Додавали до неї оксалілхлорид (1,3мл) і N,N-диметилформамід (одна крапля) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи відповідний хлорид кислоти, який розчиняли в дихлоретані (50мл), без додаткового очищення. До розчину додавали 2-бромтіофен 66

(2,63г) і суміш охолоджували до 0°C. Додавали поступово до неї хлорид алюмінію (8,26г), і потім, суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали в холодну воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 10:1-5:1) одержуючи сполуку 67 (7,01г) як біло-жовтий порошок. ХІАТ-Мас m/Z 678/680 (M+NH<sub>4</sub>).

(4) Згаданий вище кетон 67 (7,01г) розчиняли в етанолі (50мл) і до нього додавали боргідрид натрію (401мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали послідовно водою, 2N водним розчином хлорводневої кислоти, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи сполуку 68 як біло-жовтий порошок, який розчиняли в метанолі (50мл) без додаткового очищення. До розчину додавали метоксид натрію (28% метанольний розчин, 5 крапель) і потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи деацетиловану сполуку 69 як біло-жовтий порошок. Без додаткового очищення, її розчиняли в дихлорметані (170мл) - ацетонітрил (70мл), і додавали до неї триетилсилан (10,2мл) і суміш охолоджували до 0°C. По краплям додавали до неї комплекс трифторид бору - діетиловий етер (8,1мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом, і екстракт сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 70 як біло-коричневий порошок. Без додаткового очищення, його розчиняли в дихлорметані (30мл) і додавали до нього оцтовий ангідрид (10,0мл), піридин (8,57мл) і 4-диметиламінопіридин (258мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті, і розчин промивали послідовно водою, 1N водним розчином хлорводневої кислоти, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Розчин сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з метанолу одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 (3,17г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 634/636 (M+NH<sub>4</sub>).

(5) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 (600мг) розчиняли в 1,4-діоксані (11мл). Додавали до нього три-n-бутил(піразиніл)олово 72 (720мг), тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію (0) (206мг) і йодид

міді (I) (51мг) і суміш перемішували при нагріванні при 100°C протягом 1,5 годин, при дії мікрохвильового опромінення (500Вт). Суміш розводили етилацетатом, нерозчинні матеріали відфільтровували і фільтрат промивали водою. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 75:25 - 30:70) і кристалізували з гексан-діетиловий етер одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-піразиніл-2-тієнілметил)бензол 73 (263мг) як біло-жовті кристали. ХІАТ-Мас m/Z 617/619 (M+H).

(6) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-піразиніл-2-тієнілметил)бензол 73 використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-піразиніл-2-тієнілметил)бензол 74 як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 449/451 (M+H).

Приклад 129 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-етоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-етоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас m/Z 482/484 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 130 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензол 57 одержаний в Прикладі 120-(1) і 3-формілфенілборну кислоту використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 120-(2) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-формілфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол. ХІАТ-Мас m/Z 640 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-формілфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол (100мг) розчиняли в дихлорметані (2мл) і додавали до нього трифторид (діетиламіно)сірки (0,30мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали воду і суміш екстрагували хлороформом. Екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом магнію, і потім, розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 9:1 - 1:1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол (82мг). ХІАТ-Мас m/Z 662 (M+NH<sub>4</sub>).

(3) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 120-(3) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 494 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 131 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-феніл-3-піридилметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-феніл-3-піридилметил)бензол використовували і обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи

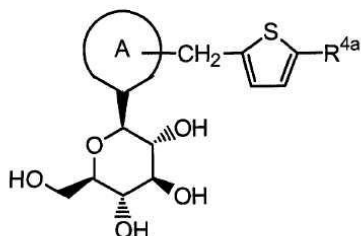


цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  442/444 ( $M+H$ ).

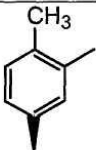
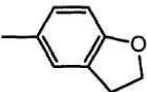
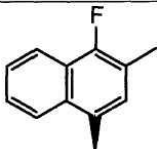
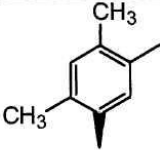
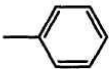
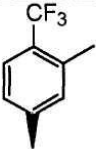
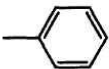
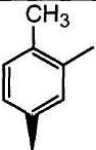
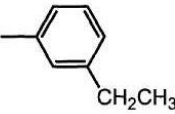
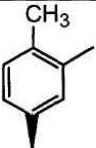
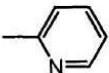
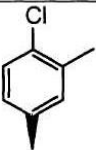
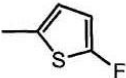
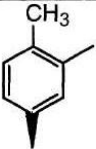
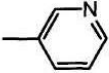
За способом подібним способу описаному в будь-якому з приведених вище Прикладів, з відповідних вихідних матеріалів одержували сполуки

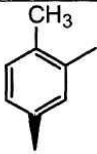
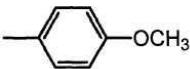
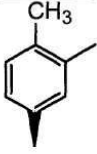
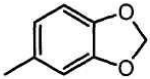
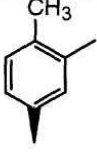
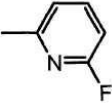
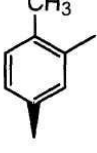
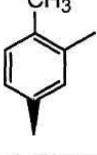
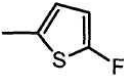
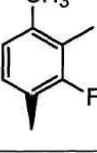
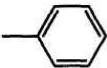

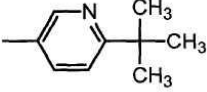

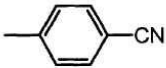
показані в Таблиці 4 нижче. Номери приведені в колонці "спосіб одержання" в Таблиці вказують номер Прикладу, згідно з яким проводять одержання.

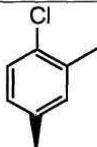
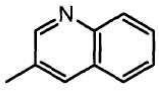
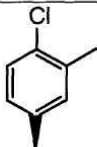

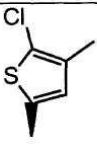
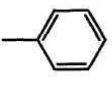
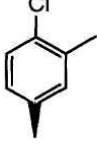
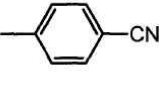
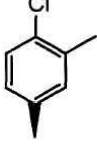
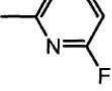
Таблиця 4



Приклад	Кільце A	R <sup>4a</sup>	Спосіб одержання	ХІАТ-Мас ( $m/z$ )
132			1	512 ( $M+NH_4$ )
133			1	512 ( $M+NH_4$ )
134			4	472 ( $M+NH_4$ )
135			4	458 ( $M+NH_4$ )

136			4	486(M+NH <sub>4</sub> )
137		Cl	1	456/458(M+NH <sub>4</sub> )
138			2	458(M+NH <sub>4</sub> )
139			2	498(M+NH <sub>4</sub> )
140			1	472(M+NH <sub>4</sub> )
141			1	428(M+H)
142			4	488/490(M+NH <sub>4</sub> )
143			1	428(M+H)

144			1	474(M+NH <sub>4</sub> )
145			1	488(M+NH <sub>4</sub> )
146			1	463(M+NH <sub>4</sub> )
147		CF <sub>3</sub>	1	436(M+NH <sub>4</sub> )
148			1	468(M+NH <sub>4</sub> )
149			1	462(M+NH <sub>4</sub> )
150			103	484(M+H)
151			124	469(M+NH <sub>4</sub> )

152			122	498/500(M+H)
153			128	454/456(M+H)
154			2	470/472(M+NH <sub>4</sub> )
155			122	489/491(M+NH <sub>4</sub> )
156			122	466/468(M+H)

Приклад 157 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-ізопропілоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол  
5-Бром-2-хлор-1-(6-ізопропілоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас m/z 496/498 (Mh-NH<sub>4</sub>).

Приклад 158 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(2-тієнілметил)бензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-хлор-2-тієнілметил)-4-метилбензол 57 (12,0г) одержаний в Прикладі 120-(1) розчиняли в тетрагідрофурані (120мл) і метанолі (360мл), і додавали до нього триетиламін (24,2мл) і 10% паладію на вугіллі (вологий, 3,6г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері водню до нормального тиску. Нерозчинні матеріали відфільтровували, промивали тетрагідрофураном і фільтрат упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в хлороформі, промивали послідовно 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і водою, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок перекристалізували з етанолу одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(2-тієнілметил)бензол (7,79г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/z 536 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(2-тієнілметил)бензол обробляли за методом подіб-

ним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(2-тієнілметил)бензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/z 368 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 159 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(2-тієнілметил)бензол (11,08г) одержаний в Прикладі 158-(1) розчиняли в хлороформі (100мл), і по краплям додавали до нього при 0°C розчин бром (3,71г) в хлороформі (13мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 годин, і потім, при кімнатній температурі протягом 1 години, і суміш виливали в 10% водний розчин тіосульфату натрію і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш двічі екстрагували хлороформом, промивали розсолем і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 80:20-67:33) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол (7,13г) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/z 614/616 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/z 446/448 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 160 1-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-

феніл-2-тієнілметил)бензол

2-Фенілтіофен і 3-бромбензальдегід обробляли за методом подібним Прикладу 4 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  430 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 161 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-ціано-2-тієнілметил)-4-метилбензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол (500мг) одержаний в Прикладі 159-(1) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10мл), і додавали до нього цianід цинку (98мг), тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (77мг), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (47мг) і порошок цинку (14мг). Суміш нагрівали при перемішуванні при 120°C протягом ночі. Реакційний розчин охолоджували, розводили етилацетатом і водою, і нерозчинні матеріали відфільтровували. Органічний шар фільтрату двічі промивали водою і послідовно промивали розсоллом. Після висушування над сульфатом натрію, розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0 - 50:50) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-ціано-2-тієнілметил)-4-метилбензол (207мг) як безбарвний кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  561 ( $M+NH_4$ ).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-ціано-2-тієнілметил)-4-метилбензол обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-ціано-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  393 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 162 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-фтор-3-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)нафталін

4-бром-1-фтор-2-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)нафталін обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  482 ( $M+H$ ).

Приклад 163 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 одержаний в Прикладі 128-(4) обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  466/468 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 164 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(5-(2-піримідиніл)-2-тієнілметил)бензол

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол одержаний в Прикладі 159-(1) і три-н-бутил(2-піримідиніл)олово 54 обробляли за методом подібним Прикладу 128-(5) і (6) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  429 ( $M+H$ ).

Приклад 165 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-(5-(2-тіазоліл)-2-тієнілметил)бензол

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол одержаний в Прикладі 159-(1) і три-н-бутил(2-тіазоліл)олово обробляли за методом подібним Прикладу 128-(5) і (6) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  434 ( $M+H$ ).

Приклад 166 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-

(6-етил-3-піридилметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-етил-3-

піридилметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  394/396 ( $M+H$ ).

Приклад 167 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-етилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

6-Етилбензо[b]тіофен і 5-бром-2-хлорбензальдегід держаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Прикладу 4 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  466/468 ( $M+H$ ).

Приклад 168 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)бензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 (500мг) одержаний в Прикладі 128-(4) розчиняли в 1,2-диметоксиетані (15мл), і додавали до нього 6-фторпіридин-3-борну кислоту 58 (228мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (94мг) і фторид цезію (738мг). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин. Реакційний розчин виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 75:25 - 60:40) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)бензол (454мг) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  634/636 ( $M+H$ ).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил)бензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  483 ( $M+NH_4$ ), 466 ( $M+H$ ).

Приклад 169 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-метокси-3-піридил)-2-тієнілметил)бензол

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 одержаний в Прикладі 128-(4) і 6-метоксипіридин-3-борну кислоту обробляли за методом подібним Прикладу 168 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  478/480 ( $M+H$ ).

Приклад 170 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-метокси-2-піридил)-2-тієнілметил)бензол

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 одержаний в Прикладі 128-(4) і три-н-бутил(6-метокси-2-піридил)олово [дивіться Gros, Philippe; Fort, Yves. Synthesis (1999), 754-756] обробляли за методом подібним Прикладу 128-(5) і (6) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  478/480 ( $M+H$ ).

Приклад 171 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(1-оксо-2-ізоіндолінілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(1-оксо-2-ізоіндолінілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 2 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  437/439 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 172 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-

(1-Феніл-4-піразолілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(1-феніл-4-піразолілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  431/433 ( $M+H$ ).

Приклад 173 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-етокси-2-піридил)-2-тієнілметил)бензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 одержаний в Прикладі 128-(4) і три-н-бутил(6-етокси-2-піридил)олово [дивіться WO 00/74681] обробляли за методом подібним Прикладу 128-(5) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-етокси-2-піридил)-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  660/662 ( $M+H$ ).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-етокси-2-піридил)-2-тієнілметил)бензол (245мг) розчиняли в тетрагідрофурані (5мл), додавали до нього розчин гідриду натрію (масло, 9мг) в етанолі (5мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ.метанол = 100:0 - 90:10) одержуючи бажаний 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(6-етокси-2-піридил)-2-тієнілметил)бензол (145мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  429/494 ( $M+H$ ).

Приклад 174 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-п-пропілоксибензо[б]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-п-пропілоксибензо[б]тіофен-2-ілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  496/498 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 175 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-(2-фторетилокси)бензо[б]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-(2-фторетилокси)бензо[б]тіофен-2-ілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  500/502 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 176 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(4-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол з Прикладу 159-(1) і 4-формілфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Прикладу 168-(1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(4-формілфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  640 ( $M+NH_4$ ).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(4-формілфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол обробляли за методом подібним Прикладу 130-(2) одержуючи бажаний

1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(4-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  662 ( $M+NH_4$ ).

(3) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -

D-глюкопіранозил)-3-(5-(4-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний

1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(4-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  494 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 177 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(3,4-дифторфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-метилбензол одержаний в Прикладі 159-(1) і 3,4-дифторфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Прикладу 168-(1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(3,4-дифторфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  648 ( $M+NH_4$ ).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(3,4-дифторфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол обробляли за методом подібним Прикладу 106-(3) одержуючи бажаний 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-(3,4-дифторфеніл)-2-тієнілметил)-4-метилбензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  480 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 178 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 одержаний в Прикладі 128-(4) і 3-формілфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Прикладу 168-(1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-формілфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  660/662 ( $M+NH_4$ ).

(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-формілфеніл)-2-тієнілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 130-(2) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  682/684 ( $M+NH_4$ ).

(3) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 120-(3) одержуючи бажаний 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(3-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  514/516 ( $M+NH_4$ ).

Приклад 179 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(4-дифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-3-(5-бром-2-тієнілметил)-4-хлорбензол 71 одержаний в Прикладі 128-(4) і 4-формілфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Прикладу 168-(1) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(4-формілфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  660/662 ( $M+NH_4$ ).

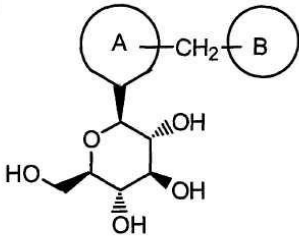
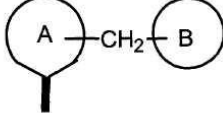
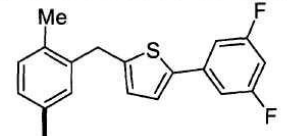
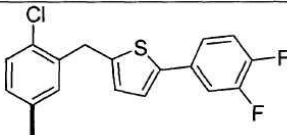
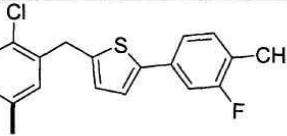
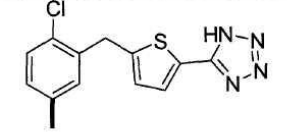
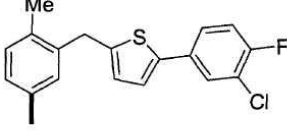
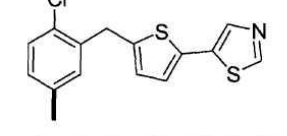
(2) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(4-формілфеніл)-2-тієнілметил)бензол обробляли за методом подіб-

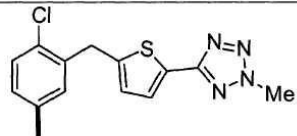
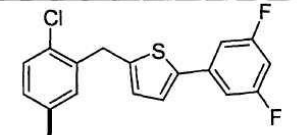
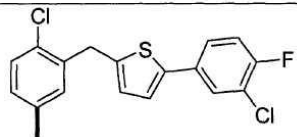
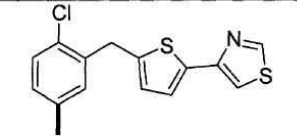
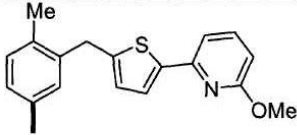
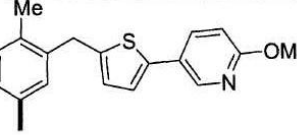
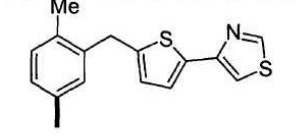
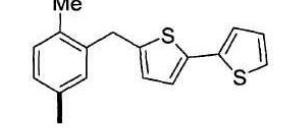
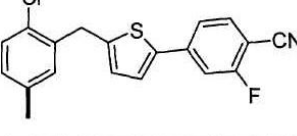
ним Прикладу 130-(2) одержуючи 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  682/684 ( $M+NH_4$ ).

(3) Згаданий вище 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфеніл)-2-тієнілметил)бензол обробляли за методом подібним Прикладу 120-(3) одержуючи бажаний 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  514/516 ( $M+NH_4$ ).

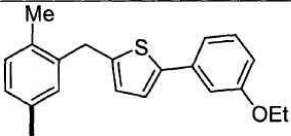
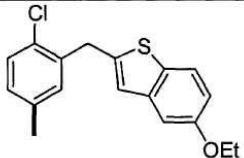
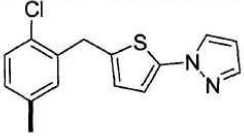
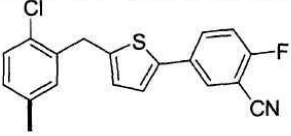
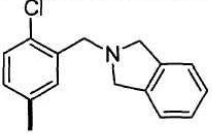
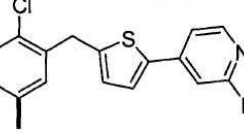
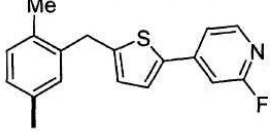
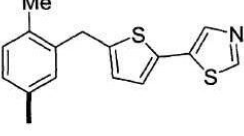
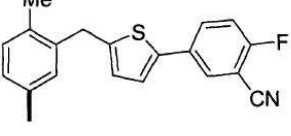
Сполуки показані в Таблиці 5 нижче одержували за методом подібним одному з приведених вище Прикладів з відповідних вихідних матеріалів.

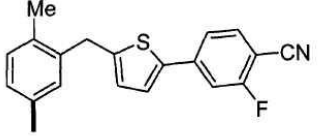
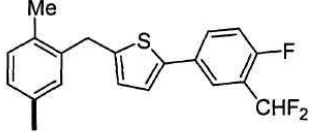
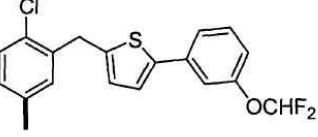
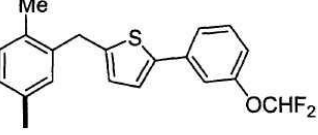
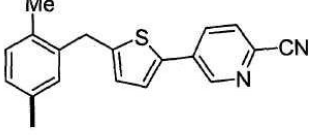
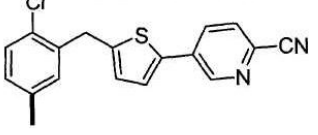
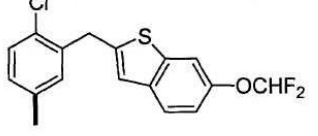
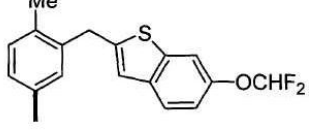
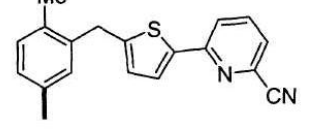
Таблиця 5

		
Приклад		ХІАТ-Мас ( $m/z$ )
180		480 ( $M+NH_4$ )
181		500/502 ( $M+NH_4$ )
182		532/534 ( $M+NH_4$ )
183		437/439* ( $M-H$ ) (*ECI-Mac)
184		496/498 ( $M+NH_4$ )
185		454/456 ( $M+H$ )

186		470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
187		500/502 (M+NH <sub>4</sub> )
188		516/518 (M+NH <sub>4</sub> )
189		454/456 (M+H)
190		458 (M+H)
191		458 (M+H)
192		434 (M+H)
193		450 (M+NH <sub>4</sub> )
194		507/509 (M+NH <sub>4</sub> )



195		488 (M+NH <sub>4</sub> )
196		482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
197		437/439 (M+H)
198		507/509 (M+NH <sub>4</sub> )
199		406/408 (M+H)
200		466/468 (M+H)
201		446 (M+H)
202		434 (M+H)
203		487 (M+NH <sub>4</sub> )

204		487 (M+NH <sub>4</sub> )
205		512 (M+NH <sub>4</sub> )
206		530/532 (M+NH <sub>4</sub> )
207		510 (M+NH <sub>4</sub> )
208		470 (M+NH <sub>4</sub> )
209		490/492 (M+NH <sub>4</sub> )
210		504/506 (M+NH <sub>4</sub> )
211		484 (M+NH <sub>4</sub> )
212		470 (M+NH <sub>4</sub> )

213		490/492 (M+NH <sub>4</sub> )
214		417 (M+H)

Базовий Приклад 1 3-Бром-1-(5-етил-2-тієнілметил)бензол

(1) Розчин 1,3-дибромбензолу (3,7г) в тетрагідрофурані (25мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 5,55мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин і до неї по краплям додавали розчин 5-етил-2-тієфенкарбоксальдегіду (2,0г) в тетрагідрофурані (10мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і до неї додавали насичений розчин хлориду амонію і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом, і екстракт сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 97:3 - 85:15) одержуючи 3-бромфеніл-5-етил-2-тієнілметанол (2,97г) як білдо-жовтий сироп. ХІАТ-Мас m/z 279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O).

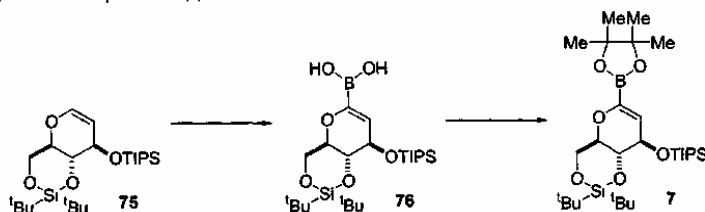
(2) Згаданий вище 3-бромфеніл-5-етил-2-тієнілметанол (2,90г) розчиняли в дихлорметані (38мл) і суміш охолоджували до -78°C в атмосфері аргону. До суміші додавали триетилсилан (6,18мл) і комплекс трифторид бору · діетиловий етер (2,45мл) і суміш поступово нагрівали до кімнатної

температури протягом однієї години. Суміш підлогували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і дихлорметановий шар збирали, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи бажаний 3-бром-1-(5-етил-2-тієнілметил)бензол (2,57г) як безбарвний сироп. ХІАТ-Мас m/z 281/283 (M+H).

Базовий Приклад 2 5-Бром-1-(4-етилфенілметил)-1Н-піридин-2-он

5-Бром-1Н-піридин-2-он (1,04г) і 4-етилбензилбромід (1,43г) розчиняли в N,N-диметилформаміді (15мл) і до них додавали карбонат калію (1,66г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розводили етилацетатом і промивали послідовно водою і розсоллом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 10:1 - 3:1) одержуючи 5-бром-1-(4-етилфенілметил)-1Н-піридин-2-он (1,58г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/z 292/294 (M+H).

Базовий Приклад 3



На приведеній вище схемі, символи є такими як визначено вище.

(1) Розчин силільованого глікалю 75 [дивіться Parker et al., Org. Lett. 2000, 2, 497-499] (7,00г) в тетрагідрофурані (70мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону. До нього по краплям додавали т-бутиллітій (1,45М пентановий розчин, 49,0мл) протягом 10 хвилин. Суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин, і потім нагрівали до кімнатної температури і далі перемішували протягом 30 хвилин. Суміш знову охолоджували до -78°C і до неї однією порцією додавали триметилборат (8,90мл). Через 15 хвилин, реакційний розчин нагрівали до кімнатної температури протягом однієї години і до нього додавали воду (100мл) при 0°C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і двічі екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали водою і потім промивали розсоллом.

Одержаний розчин сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи сполуку 76, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

(2) Всю кількість згаданої вище сполуки 76 розчиняли в толуолі (65мл), і до неї додавали пінакол (2,24г). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 17 годин. Реакційний розчин виливали у воду, і суміш екстрагували етилацетатом, і екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи сполуку 7 (10,4г) як жовту напівтверду речовину, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. ХІАТ-Мас m/z 569 (M+H).

Базовий Приклад 4 5-Бром-2-метилбензальдегід

(1) Метил 5-бром-2-метилбензоат [дивіться

Японську не розглянуту заявку на патент №9-263549] (16,12г) розчиняли в метанолі (100мл) і до нього додавали 10% водний розчин гідроксиду натрію (50мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 40 хвилин. При охолодженні льодом, рН суміш доводили до 1 додаючи 10% водний розчин хлорводневої кислоти, і розводили водою. Осад, що утворився збирали фільтруванням і сушили одержуючи 5-бром-2-метилбензойну кислоту (14,1г). ECI-Mac m/Z 213/215 (M+H).

(2) Згадану вище 5-бром-2-метилбензойну кислоту (10,0г) суспендували в дихлорметані (100мл) і до неї додавали оксалілхлорид (8,1мл) і N,N-диметилформамід (2 краплі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-метилбензоїлхлорид. Цей бензоїлхлорид розчиняли в дихлорметані (200мл) і до нього додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (12,3г). До суміші по краплям додавали триетиламін (20мл) при 0°C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок екстрагували етилацетат, і промивали послідовно водою, 10% водним розчином хлорводневої кислоти, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Екстракт сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи N-метоксин-метил-5-бром-2-метилбензамід (12,25г) як масло. XIAT-Mac m/Z 258/260 (M+H).

(3) Розчин згаданого вище N-метоксин-метил-5-бром-2-метилбензаміду (12,2г) в тетрагідрофурані (100мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону. До суміші по краплям додавали дізобутілалюмогідрид (1,0M толуольний розчин, 75мл) і суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години. Додавали до неї 10% водний розчин хлорводневої кислоти (50мл) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Суміш двічі екстрагували етилацетатом і промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Екстракт сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок твердів даючи 5-бром-2-метилбензальдегід (8,73г). XIAT-Mac m/Z 213/215 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O).

Базовий Приклад 5 5-Бром-2-хлор-1-(5-етил-2-тієнілметил)бензол

(1) 5-Бром-2-хлорбензойну кислоту (5,00г) суспендували в дихлорметані (10мл) і до неї додавали оксалілхлорид (2,2мл) і N,N-диметилформамід (2 краплі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-хлорбензоїлхлорид. Цю сполуку і 2-етилтіофен (2,38г) розчиняли в дихлорметані (20мл), і до них додавали хлорид алюмінію (3,11г) при 0°C. Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години. Реакційну суміш виливали в холодний 10% водний розчин хлорводневої кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 10% водним розчином хлорводневої кислоти, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при

пониженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:1) одержуючи 5-бром-2-хлорфеніл 5-етил-2-тієніл кетон (5,29г) як масло. XIAT-Mac m/Z 329/331 (M+H).

(2) Розчин згаданого вище 5-бром-2-хлорфеніл 5-етил-2-тієніл кетону (5,29г) в дихлорметан (50мл) - ацетонітрил (50мл) охолоджували льодом і до нього по краплям додавали триетилсилан (7,69мл) і комплекс трифторид бору · діетиловий етер (6,1мл). Потім, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин і знову охолоджували льодом. До суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували хлороформом, промивали розсоллом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-етил-2-тієнілметил)бензол (4,52г) як безбарвну рідину.

Базовий Приклад 6 3-Бром-1-(5-н-пропіл-2-тієнілметил)бензол

3-Бромбензойну кислоту і 2-н-пропілтіофен використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 7 5-Бром-(5-етил-2-тієнілметил)2-метоксибензол

(1) Розчин 2-етилтіофену (3,00г) в тетрагідрофурані (36мл) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (1,56M розчин в гексані, 17,1мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і охолоджували до -78°C, і до неї по краплям додавали суспензію 5-бром-2-метоксибензальдегіду (5,74г) в тетрагідрофурані (60мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин, нагрівали при 0°C і до неї додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, і екстракт промивали розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0 - 85:15) одержуючи 5-бром-2-метоксифеніл-5-етил-2-тієнілметанол (5,99г) як блідо-жовтий сироп. XIAT-Mac m/Z 309/311 (M+H-H<sub>2</sub>O).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-метоксифеніл-5-етил-2-тієнілметанол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1-(2) одержуючи 5-бром-(5-етил-2-тієнілметил)-2-метоксибензол як масло. XIAT-Mac m/Z 311/313 (M+H).

Базовий Приклад 8 3-Бром-1-(5-етил-2-тієнілметил)-4-метоксибензол 2-Етилтіофен і 3-бром-4-метоксибензальдегід використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 9 3-Бром-1-(4-н-пропіл-2-тієнілметил)бензол

(1) 3-н-Пропілтіофен і 3-бромбензальдегід використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7-(1) одержуючи 3-бромфеніл-4-н-пропіл-2-тієніл метанол. XIAT-Mac m/Z 293/295 (M+H-H<sub>2</sub>O).

(2) Розчин згаданого вище 3-бромфеніл-4-н-пропіл-2-тієнілметанолу (2,4г) в ацетонітрилі (10мл) по краплям додавали до змішаного розчину хлортриметилсилану (4,54мл) і йодиду натрію (5,36г) в ацетонітрилі (10мл) при 0°C, протягом 2 годин. Суміш надалі перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, і знову охолоджували до 0°C. Додавали до нього водний розчин (10мл) гідроксиду натрію (1,0г) і суміш перемішували при 0 °C протягом 0,5 годин. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали послідовно водним розчином тіосульфату натрію, водою і розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 3-бром-1-(4-н-пропіл-2-тієніл)бензол (1,97г) як безбарвне масло.

Базовий Приклад 10 5-Бром-2-хлор-1-(5-н-пропіл-2-тієнілметил)бензол

5-Бром-2-хлорбензойну кислоту і 2-н-пропілтіофен використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 11 5-Бром-2-метокси-1-(5-н-пропіл-2-тієнілметил)бензол

2-н-Пропілтіофен і 5-бром-2-метоксибензальдегід використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 325/327 (M+H).

Базовий Приклад 12 3-Бром-1-(4-етил-2-тієнілметил)бензол

3-Етилтіофен і 3-бромбензальдегід використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 281/283 (M+H).

Базовий Приклад 13 3-Бром-1-(4-хлор-5-етил-2-тієнілметил)бензол

(1) До розчину 5-етил-2-тіофенкарбоксальдегід (6,0г) в N,N-диметилформаміді (60мл) додавали N-хлорсукцинімід (8,57г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і потім перемішували при нагріванні при 60°C протягом 2 годин. Додавали до нього ще N-хлорсукцинімід (4,00г), і суміш надалі перемішували при нагріванні при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду, і суміш екстрагували етилацетатом, промивали розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 33:1) одержуючи 4-хлор-5-етил-2-тіофенкарбоксальдегід (3,1г) як безбарвне масло.

(2) Згаданий вище 4-хлор-5-етил-2-тіофенкарбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1 одержуючи 3-бром-1-(4-хлор-5-етил-2-тієнілметил)бензол як жовте масло. XIAT-Мас m/Z 347/349 (M+H+MeOH).

Базовий Приклад 14 5-Бром-2-хлор-1-(4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

(1) До розчину 4-кето-4,5,6,7-тетрагідротіанафтин (9,83г) в етиленгліколі (100мл) додавали гідрат гідразину (10,4мл) і гідроксид калію (13,0г), і суміш перемішували в атмосфері аргону при 190°C протягом 4 годин. Реакцій-

ну суміш охолоджували до кімнатної температури, і виливали у воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 4,5,6,7-тетрагідротіанафтин (2,75г) як безбарвне масло.

(2) Згаданий вище 4,5,6,7-тетрагідротіанафтин обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол як безбарвну тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 341/343 (M+H).

Базовий Приклад 15 5-Бром-2-хлор-1-(5-етил-4-метил-2-тієнілметил)бензол

2-Ацетил-3-метилтіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 14 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 329/331 (M+H).

Базовий Приклад 16 5-Бром-2-хлор-1-(2-тієно[3,2-b]тієнілметил)бензол

(1) 5-Бром-2-хлорбензойна кислота обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) і (3) одержуючи 5-бром-2-хлорбензальдегід. XIAT-Мас m/Z 233/235 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлорбензальдегід і тієно[3,2-b]тіофен [дивіться Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K.A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1997, 3465-3470] обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(2-тієно[3,2-b]тієнілметил)бензол як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 343/345 (M+H).

Базовий Приклад 17 5-Бром-2-хлор-1-(5-хлор-2-тієнілметил)бензол

2-Хлортіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 18 5-Бром-2-хлор-1-(5-фенілметил-2-тієнілметил)бензол

2-Бензоілтіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 14 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 377/379 (M+H).

Базовий Приклад 19 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-тієніл)-2-тієнілметил)бензол

2,2'-Бітіофен і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) використовували і обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 369/371 (M+H).

Базовий Приклад 20 5-Бром-1-(5-(5-хлор-2-тієніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол

(1) Розчин 2-бром-5-хлортіофену (4,11г), тіофен-2-борної кислоти (4,00г), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (1,20г) і 2M водного розчину карбонату натрію (31,3мл) в диметоксиетані (100мл) нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували і екстрагували етилацетатом. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 2-(5-хлор-2-тієніл)тіофен (3,37г) як блідо-жовте масло.

(2) Згаданий вище 2-(5-хлор-2-тієніл)тіофен і 5-бром-2-метилбензойну кислоту одержану в Базовому Прикладі 4-(1) використовували і обробляли

ли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-1-(5-(5-хлор-2-тієніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 383/385 (M+H).

Базовий Приклад 21 5-Бром-2-хлор-1-(4-хлор-5-етил-2-тієнілметил)бензол

2-Ацетил-3-хлортіофен (дивіться японську нерозглянуту заявку на патент №2000-34230) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 14 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас m/Z 347/349 (M+H).

Базовий Приклад 22 5-Хлор-4-метилтіофен

Цільову сполуку одержували згідно з методом описаним в японській нерозглянутій заявці на патент №10-324632.

Базовий Приклад 23 5-Бром-2-хлор-1-(5-(5-хлор-2-тієніл)-2-тієнілметил)бензол

2-(5-Хлор-2-тієніл)тіофен і 5-бром-2-хлорбензойну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 24 5-Бром-2-хлор-1-(5-трифторметил-2-тієнілметил)бензол

2-Трифторметилтіофен (дивіться Японську нерозглянуту заявку на патент №2000-34239) і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 25 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-(2-Піридил)тіофен і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7-(1) одержуючи 5-бром-2-хлорфеніл-5-(2-піридил)-2-тієнілметанол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 380/382 (M+H).

(2) Розчин згаданого вище 5-бром-2-хлорфеніл-5-(2-піридил)-2-тієнілметанолу (3,52г) в трифтороцтовій кислоті (45мл) додавали до розчину боргідриду натрію (1,75г) в трифтороцтовій кислоті (45мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Трифтороцтову кислоту упарювали при пониженому тиску. Залишок підлговували водним розчином гідроксиду калію і екстрагували діетиловим етером. Екстракт сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 9:1-4:1) одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)бензол (2,42г) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 364/366 (M+H).

Базовий Приклад 26 5-Бром-1-(5-хлор-2-тієнілметил)-2-фенілбензол

(1) 5-Бром-2-йодбензойну кислоту (дивіться Jürg Frahn, A-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) і 2-хлортіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-1-(5-хлор-2-тієнілметил)-2-йодбензол як безбарвне масло.

(2) До розчину згаданого вище 5-бром-1-(5-хлор-2-тієнілметил)-2-йодбензолу (1,0г) в диметоксиетані (10мл) додавали фенілборну кислоту (310мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (85мг) і 2М водний розчин карбонату натрію

(3,8мл), і суміш перемішували при 50°C протягом ночі. Додавали до неї насичений водний розчин гідрокрбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 5-бром-1-(5-хлор-2-тієнілметил)-2-фенілбензол (683мг) як масло.

Базовий Приклад 27 2-Хлортієно[3,2-b]тіофен

Розчин тієно[3,2-b]тіофену [дивіться Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K.A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1997, 3465-3470] (1,27г) в тетрагідрофурані (30мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (1,59М розчин в гексані, 5,70мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, і знову охолоджували до -78°C. Додавали до неї розчин гексахлоретану (2,14г) в тетрагідрофурані (5мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години, і нагрівали до 0°C. Додавали до неї насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 2-Хлортієно[3,2-b]тіофен (1,19г) як тверду речовину.

Базовий Приклад 28 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-метоксибензол

Тіанафтин обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку. ЕСІ-Мас m/Z 331/333 (M+H).

Базовий Приклад 29 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-хлорбензол

Тіанафтин і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 30 3-Бром-1-(5-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Метилбензо[b]тіофен і 3-бромбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 31 3-Бром-1-(6-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

(1) До розчину 2,4-дифторбензальдегід (5,0г) в диметилсульфоксиді (100мл) додавали метил тіогліколат (3,45мл) і триетиламін (10мл), і суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали в льодяну воду. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали водою і розсолем і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 7:1) одержуючи 6-фтор-2-метоксикарбонілбензо[b]тіофен (1,32г) як безбарвний порошок. ГХ-ЕІ-Мас m/Z 210 (M).

(2) Згаданий вище 6-фтор-2-метоксикарбонілбензо[b]тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(1) одержуючи 6-фторбензо[b]тіофен-2-ілкарбонову кислоту як безбарвний порошок. ЕСІ-Мас m/Z 195 (M+H).

(3) Згадану вище 6-фторбензо[b]тіофен-2-ілкарбонову кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) одержуючи 6-фтор-2-(N-метокси-3-метилкарбамоїл)бензо[b]тіофен як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 240 (M+H).

(4) Розчин 1,3-дибромбензолу (493мг) в тетрагідрофурані (10мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 0,86мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і до неї по краплям додавали розчин згаданого вище 6-фтор-2-(N-метокси-3-метилкарбамоїл)бензо[b]тіофену (500мг) в тетрагідрофурані (3мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і додавали до неї насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 95:5-85:15) одержуючи 3-бромфеніл 6-фторбензо[b]тіофен-2-іл кетон (479мг) як блідо-жовту тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  335/337 ( $M+NH_4$ ).

(5) Згаданий вище 3-бромфеніл 6-фторбензо[b]тіофен-2-іл кетон обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5-(2) одержуючи 3-бром-1-(6-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол як безбарвну тверду речовину.

Базовий Приклад 32 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-3-бром-4-фторбензол

Тіанафтин і 3-бром-4-фторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 33 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-етоксибензол

Тіанафтин і 5-бром-2-етоксибензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 34 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-фторбензол

Тіанафтин і 5-бром-2-фторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 35 2-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-4-бром-1-метоксинафталін

2,4-Дибром-1-метоксинафталін [дивіться J. Clayden, et al. Org. Lett., 5, (2003) 831] і бензо[b]тіофен-2-карбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 36 3-Бром-1-(5-трифторметилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Трифторметилбензо[b]тіофен-2-ілкарбонову кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 31-(3), (4), і (5) одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 37 3-Бром-1-(3-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

3-Метилбензо[b]тіофен-2-карбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 38 3-Бром-1-(5-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2,5-Дифторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 31 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 39 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-3-бром-4-метилбензол

(1) 3-Бром-4-метилбензойну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) і

(3) одержуючи 3-бром-4-метилбензальдегід як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  213/215 ( $M+H+MeOH$ ).

(2) Згаданий вище 3-бром-4-метилбензальдегід і тіанафтин обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-3-бром-4-метилбензол як безбарвну тверду речовину.

Базовий Приклад 40 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-3-бром-5-метилбензол

3,5-Дибромтолуол і бензо[b]тіофен-2-карбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 41 5-Бром-2-хлор-1-(5-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Метилбензо[b]тіофен і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 42 5-Бром-2-хлор-1-(7-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

7-Метилбензо[b]тіофен [дивіться Tilak, B. D. Tetrahedron 9 (1960) 76-95] і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 43 5-Бром-2-хлор-1-(5-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Хлорбензо[b]тіофен [дивіться Tilak, B. D. Tetrahedron 9 (1960) 76-95] і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 44 5-Бром-2-хлор-1-(5,7-диметилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5,7-Диметилбензо[b]тіофен [дивіться Yoshimura, Y. et al., J. Med. Chem. 43 (2000) 2929-2937] і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 45 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-метилбензол

(1) Розчин тіанафтину (543мг) в діетиловому етері (20мл) охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 1,74мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш по краплям додавали до розчину N-метокси-н-метил-5-бром-2-метилбензаміду (1,15г) одержаного в Базовому Прикладі 4-(2) в діетиловому етері (10мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом однієї години. Додавали до нього насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали розсолom і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0-95:5) одержуючи 5-бром-2-метилфеніл бензо[b]тіофен-2-іл кетон (995мг) як блідо-жовтий сироп. ХІАТ-Мас  $m/z$  331/333 ( $M+H$ ).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-метилфеніл бензо[b]тіофен-2-іл кетон обробляли за методом поді-

бним Базовому Прикладу 5-(2) одержуючи 1-(бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-метилбензол як безбарвне масло.

Базовий Приклад 46 5-Бром-2-хлор-1-(6-метоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

6-Метоксибензо[b]тіофен (дивіться WO 97/25033) і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 47 5-Бром-2-хлор-1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

(1) 4-Хлор-2-фторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 31-(1) і (2) одержуючи 6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілкарбонову кислоту як безбарвні кристали. ECI-Мас m/Z 211/213 (M+H).

(2) Розчин згаданої вище 6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілкарбонової кислоти (3,0г) і порошок міді (1,2г) в хіноліні (20мл) перемішували при 210°C протягом 40 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили діетиловим етером і нерозчинні матеріали відфільтровували. Фільтрат промивали послідовно 10% водним розчином хлорводневої кислоти і розсолом, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 6-хлорбензо[b]тіофен (1,79г) як безбарвні кристали.

(3) Згаданий вище 6-хлорбензо[b]тіофен і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол як безбарвні кристали.

Базовий Приклад 48 5-Бром-2-хлор-1-(6-трифторметилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2-Фтор-4-трифторметилбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 49 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-3-бром-4-хлорбензол

3-Бром-4-хлорбензойну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 39 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 50 5-Бром-2-хлор-1-(6-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2,4-Дифторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 51 5-Бром-2-Фтор-1-(6-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

6-Фторбензо[b]тіофен одержаний в підготовчому методі Базового Прикладу 50 і 5-бром-2-фторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 52 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-3-бром-5-хлорбензол

1-Хлор-3,5-дибромбензол і бензо[b]тіофен-2-карбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 53 5-Бром-2-хлор-1-(7-метоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

7-Метоксибензо[b]тіофен (дивіться WO 02/094262) і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 367/369 (M+H).

Базовий Приклад 54 5-Бром-2-хлор-1-(5-метоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Метоксибензо[b]тіофен (дивіться WO 97/25033) і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 367/369 (M+H).

Базовий Приклад 55 5-Бром-2-хлор-1-(5-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2,5-Дифторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 56 5-Бром-2-хлор-1-(7-фтор-6-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2,3-Дифтор-4-метилбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 369/371 (M+H).

Базовий Приклад 57 5-Бром-2-хлор-1-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2,6-Дифторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 58 5-Бром-2-хлор-1-(7-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2,3-дифторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 59 5-Бром-2-хлор-1-(4-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

2-Хлор-6-фторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 60 5-Бром-2-фтор-1-(5-фторбензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Фторбензо[b]тіофен одержаний в підготовчому методі Базового Прикладу 55 і 5-бром-2-фторбензальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 61 3-Бром-2-хлор-1-(бензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

(1) 3-Бром-2-хлорбензойна кислота [дивіться Frederic Gohier et al., J. Org. Chem. (2003) 68 2030-2033] обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) одержуючи N-метокси-N-метил-3-бром-2-хлорбензамід як масло. XIAT-Мас m/Z 278/280/282 (M+H).

(2) Згаданий вище N-метокси-N-метил-3-бром-2-хлорбензамід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 45 одержуючи 3-бром-2-хлор-1-(бензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол як безбарвну тверду речовину.

Базовий Приклад 62 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-етилбензол

(1) До розчину 2-етилбензойної кислоти (10,0г) в дихлорметані (50мл) додавали оксалілхлорид (7,0мл) і N,N-диметилформамід (3 краплі) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник упарювали при пониженому



тиску одержуючи відповідний хлорид кислоти. Хлорид кислоти розчиняли в метанолі (60мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, і потім, розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в діетиловому етері і промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи метил 2-етилбензоат, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Згаданий вище метил 2-етилбензоат змішували з молекулярними ситами 13X (порошок, 70г), і перемішували суміш, додавали до неї при 80°C по краплям бром (5,2мл). Суміш надалі перемішували при цій температурі протягом 1,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали до неї карбонат калію (7,4г), воду (70мл) і метанол (350мл), і суміш перемішували протягом 8 годин. Нерозчинні матеріали відфільтровували і суспендували в змішаному розчині метанол (500мл) - вода (500мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Нерозчинні матеріали відфільтровували і фільтрат об'єднували з попередньо одержаним фільтратом, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом, і екстракт промивали розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок переганяли при пониженому тиску, одержуючи метил 5-бром-2-етилбензоат (2,44г). XIAT-Мас m/Z 260/262 (M+NH<sub>4</sub>).

(3) Згаданий вище метил 5-бром-2-етилбензоат обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(1) і (2) одержуючи N-метокси-н-метил-5-бром-2-етилбензамід як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 272/274 (M+H).

(4) Згаданий вище N-метокси-н-метил-5-бром-2-етилбензамід і тіанафтин обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 45 одержуючи 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-етилбензол як масло.

Базовий Приклад 63 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-трифторметилбензол

(1) 5-Бром-2-йодбензойну кислоту [дивіться Jorg Frahn, A-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304] обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) одержуючи N-метокси-н-метил-5-бром-2-йодбензамід як блідо-жовту тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 370/372 (M+H).

(2) До розчину згаданого вище N-метокси-н-метил-5-бром-2-йодбензаміду (2,67г) в N-метил-2-піролідіноні (12мл) додавали бромід міді (I) (124мг) і метил фторсульфоніл(дифтор)ацетат (1,34мл) і суміш перемішували при нагріванні протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і потім, додавали до неї розведений водний аміак і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0- 85:15) одержуючи N-метокси-н-метил-5-бром-2-трифторметилбензамід (1,59г) як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 312/314

(M+H).

(3) Згаданий вище N-метокси-н-метил-5-бром-2-трифторметилбензамід і тіанафтин обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 45 одержуючи 1-(Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-бром-2-трифторметилбензол як безбарвну тверду речовину. ESI-Мас m/Z 369/371 (M+H).

Базовий Приклад 64 5-Бром-2-хлор-1-(5-феніл-2-тієнілметил)бензол

2-Фенілтіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку. XIAT-Мас m/Z 363/365 (M+H).

Базовий Приклад 65 5-Бром-2-хлор-1-(5-(4-метилфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-Йодтіофен і 4-метилфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 26-(2) одержуючи 2-(4-метилфеніл)тіофен як безбарвні кристали. XIAT-Мас m/Z 175(M+H).

(2) Згаданий вище 2-(4-метилфеніл)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-(4-метилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. XIAT-Мас m/Z 377/379 (M+H).

Базовий Приклад 66 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-фторфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-Фторбромбензол і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 26-(2) одержуючи 2-(2-фторфеніл)тіофен як безбарвну рідину.

(2) Згаданий вище 2-(2-фторфеніл)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-(2-фторфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвну тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 381/383 (M+H).

Базовий Приклад 67 5-Бром-2-хлор-1-(5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-Йодтіофен і 4-фторфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 26-(2) одержуючи 2-(4-фторфеніл)тіофен як безбарвний порошок.

(2) Згаданий вище 2-(4-фторфеніл)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвний порошок.

Базовий Приклад 68 5-Бром-2-хлор-1-(5-(4-етоксифеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-Бромтіофен і 4-етоксифенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(4-етоксифеніл)тіофен як безбарвну тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 205 (M+H).

(2) Згаданий вище 2-(4-етоксифеніл)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-(4-етоксифеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвну тверду речовину XIAT-Мас m/Z 407/409 (M+H).

Базовий Приклад 69 5-Бром-2-хлор-1-(5-(3-етоксифеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-Бромтіофен і 3-етоксифенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(3-етоксифеніл)тіофен як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 205 (M+H).

(2) Згаданий вище 2-(3-етоксифеніл)тіофен і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним

2-(3-Хлорфеніл)тіофен одержаний в Базовому Прикладі 85-(1) і 5-бром-2-метилбензойну кислоту одержану в Базовому Прикладі 4-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержу-

ючи цільову сполуку як безбарвне масло.

Базовий Приклад 87 5-Бром-1-(5-(3-метоксифеніл)-2-тієнілметил)-2метилбензол

(1) 3-Метоксибромбензол і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 26-(2) одержуючи 2-(3-метоксифеніл)тіофен як жовту рідину. ХІАТ-Мас  $m/z$  191 (M+H).

(2) Згаданий вище 2-(3-метоксифеніл)тіофен і 5-бром-2-метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи цільову сполуку як жовте масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  373/375 (M+H).

Базовий Приклад 88 4-Бром-2-(4-етилфенілметил)-2H-ізохінолін-1-он

4-Бром-2H-ізохінолін-1-он (дивіться EP0355750) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 2 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  342/344 (M+H).

Базовий Приклад 89 4-Бром-2-(4-етилфенілметил)-8-метил-2H-ізохінолін-1-он

(1) До розчину 8-метил-2H-ізохінолін-1-ону (1,15г) в дихлорметані (20мл) при кімнатній температурі по краплям додавали розчин бромиду (1,26г) в дихлорметані (4мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з ефіру одержуючи 4-бром-8-метил-2H-ізохінолін-1-он (1,86г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  238/240 (M+H).

(2) Згаданий вище 4-бром-8-метил-2H-ізохінолін-1-он обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 2 одержуючи цільову сполуку як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  356/358(M+H).

Базовий Приклад 90 4-Бром-2-(4-етилфенілметил)тіофен

(1) Розчин 4-бром-2-тіофенкарбоксальдегіду (4,78г) в тетрагідрофурані (40мл) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали 4-етилфенілмагнійбромід (0,5M тетрагідрофурановий розчин, 50мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і до нього додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолон і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 97:3- 84:16) одержуючи 4-бром-2-тієніл-4-етилфенілметанол (5,37г) як безбарвне масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  279/281 (M+H<sub>2</sub>O).

(2) Згаданий вище 4-бром-2-тієніл-4-етилфенілметанол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1-(2) одержуючи цільову сполуку як безбарвне масло.

Базовий Приклад 91 5-Бром-2-(4-етилфенілметил)тіофен

5-Бром-2-тіофенкарбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 90 одержуючи цільову сполуку. ЕСІ-Мас  $m/z$  279/281 (M-H).

Базовий Приклад 92 3-Бром-2-(4-етилфенілметил)тіофен

(1) 2,3-Дибромтіофен і 4-етилбензальдегід об-

робляли за методом подібним Базовому Прикладу 1-(1) одержуючи 3-бром-2-тієніл-4-етилфенілметанол як жовте масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  279/281 (M+H<sub>2</sub>O).

(2) Розчин згаданого вище 3-бром-2-тієніл-4-етилфенілметанолу (12,4г) в діетиловому етері (10мл) по краплям додавали до суспензії алюмогідриду літію (2,6г) і хлориду алюмінію (9,0г) в діетиловому етері (35мл) при 0°C. Потім, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім виливали на лід. Суміш екстрагували діетиловим етером, промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 3-бром-2-(4-етилфенілметил)тіофен (8,77г) як безбарвне масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  279/281 (M+H).

Базовий Приклад 93 5-Бром-3-(4-етилфенілметил)тіофен

5-Бром-3-тіофенкарбоксальдегід [дивіться Amishiro, N. et al., Chem. Pharm. Bull. 47 (1999) 1393-1403] обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 90 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 94 5-Бром-2-хлор-3-(4-етилфенілметил)тіофен

(1) 5-Бром-2-хлор-3-тіофенкарбонову кислоту (дивіться японську нерозглянуту заявку на патент №10-324632) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) і (3) одержуючи 5-бром-2-хлор-3-тіофенкарбоксальдегід як біло-жовте масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  239/241/243 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлор-3-тіофенкарбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 90 одержуючи цільову сполуку як безбарвне масло.

Базовий Приклад 95 5-Бром-3-хлор-2-(4-етилфенілметил)тіофен

(1) Розчин діізопропіламіну (6,8мл) в тетрагідрофурані (75мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (1,59M розчин в гексані, 30,5мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і до нього по краплям додавали розчин 3-хлор-2-тіофенкарбонової кислоти (3,92г) в тетрагідрофурані (40мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і до неї по краплям додавали 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторетан (6,0мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години і потім, нагрівали до кімнатної температури. Суміш виливали в розведений водний розчин хлорводневої кислоти і розчин екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок кристалізували з суміші діізопропіловий етер і гексан одержуючи 5-бром-3-хлор-2-тіофенкарбонову кислоту (3,79г) як жовту тверду речовину. ЕСІ-Мас  $m/z$  239/241 (M-H).

(2) Згадану вище 5-бром-3-хлор-2-тіофенкарбонову кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 94 одержуючи 5-бром-3-хлор-2-(4-етилфенілметил)тіофен як безбарвне масло.

Базовий Приклад 96 3-Бром-1-(бензо[*b*]тіофен-3-ілметил)бензол

Тіанафтин-3-карбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 97 3-Бром-1-(5-етил-2-фурилметил)бензол

(1) 5-Етил-2-фуральдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1-(1) одержуючи 3-бромфеніл-5-етил-2-фурилметанол як масло. ХІАТ-Мас *m/z* 263/265 (M+H-N<sub>2</sub>O).

(2) Згаданий вище 3-бромфеніл-5-етил-2-фурилметанол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9-(2) одержуючи цільову сполуку як масло.

Базовий Приклад 98 3-Бром-1-(бензо[*b*]фуран-2-ілметил)бензол

2-Бензо[*b*]фуранкарбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 97 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 99 1-(Бензо[*b*]фуран-2-ілметил)-5-бром-2-хлорбензол

Бензо[*b*]фуран і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 100 1-(Бензотіазол-2-ілметил)-5-бром-2-метилбензол

(1) Бензотіазол і 5-бром-2-метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7-(1) одержуючи 5-бром-2-метилфеніл-(бензотіазол-2-іл)метанол як блідо жовті кристали. ХІАТ-Мас *m/z* 334/336 (M+H).

(2) До розчину згаданого вище 5-бром-2-метилфеніл-(бензотіазол-2-іл)метанолу (2,60г) в дишлорметан (30мл) - толуол (10мл) додавали оксид марганцю (IV) (3,42г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Нерозчинні матеріали відфільтровували і фільтрат упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-метилфеніл бензотіазол-2-іл кетон (2,45г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас *m/z* 332/334 (M+H).

(3) Згаданий вище 5-бром-2-метилфеніл бензотіазол-2-іл кетон обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 14-(1) одержуючи 1-(бензотіазол-2-ілметил)-5-бром-2-метилбензол як масло. ХІАТ-Мас *m/z* 318/320 (M+H).

Базовий Приклад 101 1-(Бензотіазол-2-ілметил)-5-бром-2-хлорбензол

Бензотіазол і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 100 одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас *m/z* 338/340 (M+H).

Базовий Приклад 102 5-Бром-2-хлор-1-(5-Феніл-2-тіазолілметил)бензол

(1) Розчин тіазолу (10,0г), йодбензолу (2,63мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (1,36г) і ацетату калію (3,46г) в N,N-диметилацетаміді (100мл) перемішували при нагріванні при 100°C протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску і додавали до залишку етилацетат. Суміш промивали послідовно

водою і розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0- 90:10) одержуючи 5-фенілтіазол (1,50г) як блідо-жовту тверду речовину. ХІАТ-Мас *m/z* 162 (M+H).

(2) Згаданий вище 5-фенілтіазол і 5-бром-2-хлорбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 16-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 100 одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(5-феніл-2-тіазолілметил)бензол як жовту тверду речовину. ХІАТ-Мас *m/z* 364/366 (M+H).

Базовий Приклад 103 3-(4-ЕтилФенілметил)-2,4-пентандіон

Суспензію йодиду натрію (15,0г) в ацетонітрилі (100мл) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали хлортриметилсилан (12,7мл), 2,4-пентандіон (2,05мл) і 4-етилбензальдегід (2,68г), послідовно. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, і потім перемішували при 60°C протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали у водний розчин тіосульфату натрію. Суміш екстрагували діетиловим етером і екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 9:1) одержуючи 3-(4-етилфенілметил)-2,4-пентандіон (2,72г) як блідо-жовте масло. ХІАТ-Мас *m/z* 219 (M+H).

Базовий Приклад 104 Три-н-бутил(4-етилфеніл)олово

До розчину магнію (896мг) в тетрагідрофурані (20мл) додавали диброметан (0,1мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До нього по краплям додавали розчин 1-бром-4-етилбензолу (5,7г) в тетрагідрофурані (20мл), і потім, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і до неї по краплям додавали хлорид трибутилолова (9,49г). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і потім при кімнатній температурі протягом однієї години. До реакційної суміші додавали 10% водний розчин фториду калію і етилацетат і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Нерозчинні матеріали відфільтровували. Органічний шар фільтрату промивали послідовно водою і розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на оксиді алюмінію (гексан) одержуючи бажаний три-н-бутил(4-етилфеніл)олово (10,7г) як безбарвне масло. ЕІ-Мас *m/z* 337 (M-Bu).

Базовий Приклад 105 4-(4-Етилфенілметил)піразол

(1) Змішаний розчин 4-етилбензилброміду (10,0г), малонітрилу (6,64г), карбонат калію (6,94г) і тетра-н-бутиламоніюбромід (648мг) в толуолі (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш виливали у воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно водою і розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарю-

вали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 6:1) одержуючи 2-(4-етилфенілметил)малонітрил (3,28г) як безбарвну тверду речовину.

(2) Розчин згаданого вище 2-(4-етилфенілметил)малонітрилу (1,30г) і гідрат гідрозину (0,86мл) в етанолі (35мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 годин. До нього додавали ще гідрат гідрозину (0,43мл) і суміш ще нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діетиловий етер одержуючи 3,5-діаміно-4-(4-етилфенілметил)піразол (2,63г) як блідо-рожевий порошок. ХІАТ-Мас m/Z 217 (M+H).

(3) Згаданий вище 3,5-діаміно-4-(4-етилфенілметил)піразол (1,30г) додавали до 50% водного розчину фосфорної кислоти (19мл) і додавали до нього воду (10мл). Суміш охолоджували до 0°C, і до неї по краплям додавали водний розчин (4мл) нітриту натрію (912мг). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C, додавали до неї 10% водний розчин гідроксиду натрію доводячи рН реакційної суміші до 7. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали послідовно водою і розсолем і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:0-90:10) одержуючи бажаний 4-(4-етилфенілметил)піразол (414мг) як блідо-коричневу напівтверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 187 (M+H).

Базовий Приклад 106 3-(4-Етилфенілметил)-5-метил-1Н-піразол

(1) 4-Етилфенілоцтову кислоту (3,0г) (дивіться японську нерозглянуту заявку на патент 63-233975) розчиняли в дихлорметані (15мл) і до нього додавали оксалілхлорид (6,0мл) і N,N-диметилформамід (одна крапля). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш упарювали при пониженому тиску і залишок піддавали азеотропній перегоноці з толуолом одержуючи неочищений 4-етилфенілацетилхлорид, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Суспензію хлориду магнію (1,74г) в дихлорметані (30мл) охолоджували до 0°C і до неї додавали т-бутил ацетат (3,03мл) і піридин (2,96мл) і послідовно додавали розчин згаданого вище 4-етилфенілацетил хлориду в дихлорметані (30мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 2,5 годин і додавали до нього водний розчин лимонної кислоти. Суміш екстрагували хлороформом. Екстракт промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 15:1) одержуючи т-бутил 2-ацетил-4-(4-етилфеніл)-3-оксобутират (4,75г) як блідо-жовте масло. ХІАТ-Мас m/Z 322 (M+NH<sub>4</sub>).

(3) Розчин згаданого вище т-бутил 2-ацетил-4-(4-етилфеніл)-3-оксобутирату в трифтороцтовій кислоті (60мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті, і суміш промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсолем. Суміш сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 1-(4-етилфеніл)-4-гідрокси-3-пентен-2-он (4,00г) як жовте масло. ХІАТ-Мас m/Z 205 (M+H).

(4) Розчин згаданого вище 1-(4-етилфеніл)-4-гідрокси-3-пентен-2-ону (3,98г) і гідрату гідрозину (4,0мл) в толуолі (20мл) перемішували при нагріванні при 100°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і промивали послідовно водою і розсолем, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:етилацетат = 2:1) одержуючи 3-(4-етилфенілметил)-5-метил-1Н-піразол (3,12г) як жовте масло. ХІАТ-Мас m/Z 201 (M+H).

Базовий Приклад 107 3-(4-Етилфенілметил)-6-гідроксипіридин

(1) До розчину 6-хлорнікотинілоїлхлориду (10,0г) і гідрохлориду N,N-диметилгідроксиаміну (6,65г) в дихлорметані (200мл) по краплям при 0°C додавали триетиламін (17,2г). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали послідовно водою, 5% водним розчином лимонної кислоти, водою і розсолем і потім сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи N-метоксин-метил-6-хлорнікотинамід (11,73г) як блідо-жовте масло. ХІАТ-Мас m/Z 201/203 (M+H).

(2) Розчин N-метоксин-метил-6-хлорнікотинамід (4,2г) в тетрагідрофурані (40мл) охолоджували до 0°C і до нього по краплям додавали 4-етилфенілмагнійбромід (0,5М тетрагідрофурановий розчин, 55мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин і потім витримували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C і додавали до неї 10% водний розчин хлорводневої кислоти. Суміш екстрагували етилацетатом і промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 20:1) одержуючи 6-хлор-3-піридил 4-етилфеніл кетон (3,68г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 246/248 (M+H).

(3) Згаданий вище 6-хлор-3-піридил 4-етилфеніл кетон (1,68г) розчиняли в N-метил-2-піролідіноні (20мл), і до нього додавали бензиловий спирт (815мл) і 60% гідрід натрію (275мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин і потім при 90°C протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали до неї воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і потім розсолем, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0-

95:5) одержуючи 6-бензилокси-3-піридил 4-етилфеніл кетон (1,68г) як безбарвне масло. ХІАТ-Мас m/Z 318 (M+H).

(4) Згаданий вище 6-бензилокси-3-піридил 4-етилфеніл кетон (865мг) розчиняли в етиленгліколі (8,5мл) і до нього додавали гідрат гідразину (0,44мл) і гідроксид калію (550мг). Суміш перемішували при нагріванні при 190°C протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали до неї воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали три рази водою, і потім розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0-0:100) одержуючи бажаний 3-(4-етилфенілметил)-6-гідроксипіридин (256мг) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 214 (M+H).

Базовий Приклад 108 3-(4-Етилфенілметил)-2-гідроксипіридин

(1) 2-Хлорнікотиноїлхлорид обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 107-(1), (2) і (3) одержуючи 2-бензилокси-3-піридил 4-етилфеніл кетон як безбарвне масло. ХІАТ-Мас m/Z 318 (M+H).

(2) Згаданий вище 2-бензилокси-3-піридил 4-етилфеніл кетон (1,69г) розчиняли в етанолі (15мл) і до нього додавали боргідрид натрію (403мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті. Суміш промивали водою і потім розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений 2-бензилокси-3-піридил-4-етилфенілметанол як безбарвне масло, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(3) Згаданий вище 2-бензилокси-3-піридил-4-етилфенілметанол розчиняли в метанолі (10мл) і до нього додавали концентровану хлорводневу кислоту (1,0мл) і 10% паладій-вугілля (500мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин в атмосфері водню до нормального тиску. Нерозчинні матеріали відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і розчин промивали водою і послідовно розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол = 100:0- 97:3) одержуючи бажаний 3-(4-етилфенілметил)-2-гідроксипіридин (307мг) як біло-коричневу тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 214 (M+H).

Базовий Приклад 109 3-(4-Етилфенілметил)-1Н-індол

(1) До розчину індолу (6,00г) в метанолі (60мл) додавали гідроксид натрію (2,25г) і 4-етилбензальдегід (7,56г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів в атмосфері аргону. Додавали до нього воду і метанол упарювали при пониженому тиску. Залишок екстрагували діетиловим етером, і екстракт промивали водою, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очи-

щали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 98:2-70:30) одержуючи 4-етилфеніл-(1Н-індол-3-іл)метанол (2,10г) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 234 (M+H-N<sub>2</sub>O).

(2) Згаданий вище 4-етилфеніл-(1Н-індол-3-іл)метанол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1-(2) одержуючи бажаний 3-(4-етилфенілметил)-1Н-індол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 236 (M+H).

Базовий Приклад 110 3-(4-Етилфенілметил)-1Н-індазол

(1) Суміш порошку цинку (712мг) і диброметану (0,04мл) в N,N-диметилформаміді (2,5мл) перемішували при нагріванні при 70°C протягом 10 хвилин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали до нього хлортриметилсилан (0,04мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До активованого цинкового розчину по краплям при 0°C протягом 2 годин додавали розчин 4-етилбензилброміду (1,74г) в N,N-диметилформаміді (10мл). Потім, суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, одержуючи розчин 4-етилбензилцинкброміду в N,N-диметилформаміді, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Розчин тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (167мг) і три(2-фурил)фосфіну (135мг) в тетрагідрофурані (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин в атмосфері аргону. До нього додавали 1-т-бутоксикарбоніл-3-йод-1Н-індазол (2,0г) і згаданий вище 4-етилбензилцинкбромід (N,N-диметилформамідний розчин) при 0°C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали водою і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 100:0-92:8) одержуючи 1-т-бутоксикарбоніл-3-(4-етилфенілметил)-1Н-індазол (1,37г) як безбарвне масло. ХІАТ-Мас m/Z 337 (M+H).

(3) Згаданий вище 1-т-бутоксикарбоніл-3-(4-етилфенілметил)-1Н-індазол (1,35г) розчиняли в метанолі (15мл) і додавали до нього 28% розчин метоксиду натрію (метанольний розчин, 1,0мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Додавали до неї водний розчин лимонної кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно водою і розсоллом, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок кристалізували з гексану одержуючи бажаний 3-(4-етилфенілметил)-1Н-індазол (800мг) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас m/Z 237 (M+H).

Базовий Приклад 111 5-Бром-2-метил-1-(5-(4-триформетилфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 4-Бромбензотрифторид і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(4-трифторметилфеніл)тіофен як безбарвні кристали.

(2) Згаданий вище 2-(4-трифторметилфеніл)тіофен і 5-бром-2-

метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи бажаний 5-бром-2-метил-1-(5-(4-трифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  425/427 ( $M+H+MeOH$ ).

Базовий Приклад 112 5-Бром-2-метил-1-(5-(3-трифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол

(1) 3-Бромбензотрифторид і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(3-трифторметилфеніл)тіофен як безбарвне масло.

(2) Згаданий вище 2-(3-трифторметилфеніл)тіофен і 5-бром-2-метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи бажаний 5-бром-2-метил-1-(5-(3-трифторметилфеніл)-2-тієнілметил)бензол як безбарвне масло.

Базовий Приклад 113 2-(4-Етилфеніл)тіофен 2-Бромтіофен і 4-етилфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 114 2-(4-Метилфеніл)тіофен 2-Бромтіофен і 4-метилфенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи цільову сполуку.

Базовий Приклад 115 2-(2,3-Дигідро-5-бензо[b]фураніл)тіофен

(1) 5,7-Дибром-2,3-дигідробензо[b]фуран (дивіться WO 02/070020) (3,0г) в діетиловому етері охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону, і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (2,44М розчин в гексані, 5,09мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували діетиловим етером і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2,3-дигідробензо[b]фуран (2,0г), як блідо-жовті кристали, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Згаданий вище 5-бром-2,3-дигідробензо[b]фуран і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи бажаний 2-(2,3-дигідро-5-бензо[b]фураніл)тіофен як блідо жовті кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  203 ( $M+H$ ).

Базовий Приклад 116 4-Бром-2-(5-хлор-2-тієнілметил)-1-фторнафталін

(1) Розчин 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (1,04г) в тетрагідрофурані (15мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (1,58М розчин в гексані, 4,43мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і до неї по краплям додавали розчин 1-бром-4-фторнафталіну (1,50г) в тетрагідрофурані (12мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години і до неї по краплям додавали розчин 5-хлор-2-тіофенкарбоксальдегіду (1,07г) в тетрагідрофурані (11мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і до неї додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом.

Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали використовуючи колонкову хроматографію на аміносилян-обробленому силікагелі (гексан:етилацетат = 3:1) одержуючи 4-бром-1-фтор-2-нафтил-5-хлор-2-тієнілметанол (2,00г) як блідо-жовтий порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  353/355 ( $M+H-H_2O$ ).

(2) Згаданий вище 4-бром-1-фтор-2-нафтил-5-хлор-2-тієнілметанол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 1-(2) одержуючи бажаний 4-бром-2-(5-хлор-2-тієнілметил)-1-фторнафталін як жовту тверду речовину.

Базовий Приклад 117 5-Бром-2,4-диметил-1-(5-Феніл-2-тієнілметил)бензол

(1) 2,4-Диметилбензойну кислоту (20,0г) суспендували в хлороформі (100мл), і до неї додавали оксалілхлорид (6,8мл) і N,N-диметилформамід (2 краплі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетат. Суміш промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи метил 2,4-диметилбензоат як блідо-жовте масло, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) До суміші згаданого вище метил 2,4-диметилбензоату (19,75г) і активованого нейтрального оксиду алюмінію (120г) по краплям при перемішуванні при кімнатній температурі додавали бром (9,25мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин і розводили діетиловим етером (1000мл). Нерозчинні матеріали відфільтровували і промивали діетиловим етером (500мл). Об'єднаний фільтрат промивали послідовно 10% водним розчином тіосульфату натрію, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Фільтрат сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з метанолу (40мл) одержуючи метил 5-бром-2,4-диметилбензоат (6,34г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  243/245 ( $M+H$ ).

(3) Згаданий вище метил 5-бром-2,4-диметилбензоат обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(1) одержуючи 5-бром-2,4-диметилбензойну кислоту як безбарвні кристали. ЕСІ-Мас  $m/z$  227/229 ( $M-H$ ).

(4) Згадану вище 5-бром-2,4-диметилбензойну кислоту і 2-фенілтіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-2,4-диметил-1-(5-феніл-2-тієнілметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  357/359 ( $M+H$ ).

Базовий Приклад 118 5-Бром-1-(5-Феніл-2-тієнілметил)-2-трифторметилбензол

(1) 5-Бром-2-йодбензойну кислоту [дивіться Jorg Frahn, A-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304] обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 117-(1) одержуючи метил 5-бром-2-

йодбензоат як коричневу тверду речовину.

(2) До розчину згаданого вище метил 5-бром-2-йодбензоату (4,65г) в N-метил-2-піролідіноні (20мл) додавали бромід міді (I) (235мг) і метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетат (2,6мл), і суміш перемішували при нагріванні при 120°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали до неї 10% водний розчин хлорводневої кислоти і етилацетат. Нерозчинні матеріали відфільтровували, і органічний шар фільтрату промивали 4 рази водою і потім промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсолом. Фільтрат сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 80:1) одержуючи метил 5-бром-2-трифторметилбензоат (3,55г) як безбарвне масло.

(3) Згаданий вище метил 5-бром-2-трифторметилбензоат обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(1) одержуючи 5-бром-2-трифторметилбензойну кислоту як блідо-коричневі кристали. ECI-Мас m/Z 267/269 (M+H).

(4) Згадану вище 5-бром-2-трифторметилбензойну кислоту і 2-фенілтіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5-(1) одержуючи 5-бром-2-трифторметилфеніл 5-феніл-2-тієніл кетон як блідо-жовті кристали. XIAT-Мас m/Z 411/413 (M+H).

(5) До змішаного розчину згаданого вище 5-бром-2-трифторметилфеніл 5-феніл-2-тієніл кетону (670мг) в метанол (20мл) - тетрагідрофуран (10мл) додавали боргідрид натрію (62мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в хлороформ (10мл) - ацетонітрил (20мл). До нього додавали триетилсилан (0,78мл) і суміш охолоджували до 0°C. До нього по краплям додавали комплекс трифторид бору · діетиловий етер (0,52мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, і додавали до неї насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи бажаний 5-бром-1-(5-феніл-2-тієнілметил)-2-трифторметилбензол (565мг) як безбарвне масло.

Базовий Приклад 119 5-Бром-1-(5-(3-етилфеніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол

(1) 1-Бром-3-етилбензол і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(3-етилфеніл)тіофен як блідо-жовту рідину.

(2) Згаданий вище 2-(3-етилфеніл)тіофен і 5-бром-2-метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 9 одержуючи 5-бром-1-(5-(3-етилфеніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол як блідо-жовте масло. XIAT-Мас m/Z 371/373 (M+H).

Базовий Приклад 120 5-Бром-2-метил-1-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)бензол

(1) 2-(2-Піридил)тіофен і 5-бром-2-

метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7-(1) одержуючи 5-бром-2-метилфеніл-5-(2-піридил)-2-тієнілметанол як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 360/362 (M+H).

(2) Розчин згаданого вище 5-бром-2-метилфеніл-5-(2-піридил)-2-тієнілметанолу (1,59г) в трифтороцтовій кислоті (40мл) охолоджували до 0°C і до неї повільно додавали триацетоксиборгідриднатрію (4,68г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і знову охолоджували до 0°C. Додавали до неї до підльодування реакційної суміші 10% водний розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, і екстракт промивали розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 3:1) одержуючи бажаний 5-бром-2-метил-1-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)бензол (1,38г) як безбарвну тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 344/346 (M+H).

Базовий Приклад 121

2-(5-Фтор-2-тієніл)тіофен

2,2'-Бітіофен (7,40г) в тетрагідрофурані (90мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (1,59M розчин в гексані, 28,0мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, і знову охолоджували до -78°C. Додавали до неї N-фторбензолсульфонімід (15,5г), і суміш поступово нагрівали, і перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, і розчин двічі екстрагували гексаном, і екстракт промивали послідовно водою і розсолом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан) одержуючи 2-(5-фтор-2-тієніл)тіофен (5,89г) як безбарвне масло.

Базовий Приклад 122 5-Бром-2-метил-1-(5-(3-піридил)-2-тієнілметил)бензол

2-(3-Піридил)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 120 одержуючи цільову сполуку як безбарвні кристали. XIAT-Мас m/Z 344/346 (M+H).

Базовий Приклад 123 5-Бром-1-(5-(4-метоксифеніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол

(1) п-Броманізол і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(4-метоксифеніл)тіофен як блідо-жовту тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 191 (M+H).

(2) Згаданий вище 2-(4-метоксифеніл)тіофен і 4-бром-2-метилбензойну кислоту одержану в Базовому Прикладі 4-(1) обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи 5-бром-1-(5-(4-метоксифеніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол як блідо-жовту тверду речовину. XIAT-Мас m/Z 373/375 (M+H).

Базовий Приклад 124 5-бром-2-метил-1-(5-(1,2-Метилендіоксibenзол-4-іл)-2-тієнілметил)бензол

4-Бром-1,2-(метилендіокси)бензол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 119 одержуючи цільову сполуку як безбарвний поро-



шок.

Базовий Приклад 125 5-Бром-2-хлор-1-(2-(5-феніл-2-тієніл)етил)бензол

(1) До розчину 5-бром-2-хлорбензильового спирту (10,66г) в толуолі (100мл) додавали тієнілхлорид (10мл) і піридин (2 краплі) і суміш перемішували при нагріванні при 100°C протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали послідовно водою, 10% водним розчином хлорводневої кислоти, насичений водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-хлорбензилхлорид, як блідо-жовті кристали, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлорбензилхлорид розчиняли в ацетонітрилі (100мл), і суміш охолоджували до 0°C. Додавали до неї тетраетиламоніюціанід (8,8г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали послідовно водою, 10% водним розчином хлорводневої кислоти, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-хлорфенілацетонітрил, як блідо-жовту тверду речовину, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(3) Згаданий вище 5-бром-2-хлорфенілацетонітрил додавали до вода (90мл) - сірчана кислота (75мл) і суміш перемішували при нагріванні при 160°C протягом ночі. Суміш надалі розводили водою і охолоджували до 0°C. Розчинник видаляли декантуванням і залишок розчиняли в діетиловому етері. Розчин промивали водою і розсоллом, і екстрагували 10% гідроксид натрію. До екстракту додавали концентровану хлорводневу кислоту одержуючи кислий розчин. Осад збирали фільтруванням і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ) одержуючи 5-бром-2-хлорфенілоцтову кислоту (6,67г) як безбарвні кристали. ECI-Mac m/Z 247/249 (M+H).

(4) Згадану вище 5-бром-2-хлорфенілоцтову кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 118-(4) і (5) одержуючи бажаний 5-бром-2-хлор-1-(2-(5-феніл-2-тієніл)етил)бензол як блідо-жовту тверду речовину. XIAT-Mac m/Z 377/379 (M+H).

Базовий Приклад 126 5-Бром-1-(5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил)2метилбензол

(1) 2-Бром-6-фторпіридин і тіофен-2-борну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 2-(6-фтор-2-піридил)тіофен як жовте масло. XIAT-Mac m/Z 180(M+H).

(2) Згаданий вище 2-(6-фтор-2-піридил)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 120 одержуючи бажаний 5-бром-1-(5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил)-2-метилбензол як безбарвну тверду речовину. XIAT-Mac m/Z 362/364 (M+H).

Базовий Приклад 127 5-Бром-2-метил-1-(5-триформетил-2-тієнілметил)бензол

2-Триформетилтіофен (дивіться японську незрозглянуту заявку на патент №2000-34239) і 5-бром-2-метилбензальдегід одержаний в Базовому Прикладі 4 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 7 одержуючи цільову сполуку як безбарвне масло.

Базовий Приклад 128 5-Бром-1-(5-(5-фтор-2-тієніл)-2-тієнілметил)-2-метилбензол

5-Бром-2-метилбензойну кислоту одержану в Базовому Прикладі 4-(1) і 2-(5-фтор-2-тієніл)тіофен одержаний в Базовому Прикладі 121 обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку як безбарвну тверду речовину. XIAT-Mac m/Z 367/369 (M+H).

Базовий Приклад 129 3-Бром-2-Фтор-6-метил-1-(5-Феніл-2-тієнілметил)бензол

4-Бром-3-фтортолуол і 5-феніл-2-тіофенкарбоксальдегід обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 116 одержуючи цільову сполуку як блідо-блакитний порошок. XIAT-Mac m/Z 361/363 (M+H).

Базовий Приклад 130 5-Бром-2-хлор-1-(2-феніл-5-тіазолілметил)бензол

(1) 5-Бром-2-хлорфенілоцтову кислоту (2,0г) одержану в Базовому Прикладі 125-(3) розчиняли в дихлорметані (40мл) і до неї додавали оксалілхлорид (0,77мл) і N,N-диметилформамід (одна крапля) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-хлорфенілацетилхлорид, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Розчин т-бутоксиду калію (1,35г) в тетрагідрофурані (20мл) охолоджували до 0°C, і до неї додавали метил ізоціаноацетат (1,33мл). Потім, додавали до нього розчин згаданого вище 5-бром-2-хлорфенілацетилхлориду в тетрагідрофурані (20мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш знову охолоджували до 0°C. Додавали до нього 10% водний розчин лимонної кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 3:1) одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(4-метоксикарбоніл-5-оксазолілметил)бензол (1,12г) як жовту тверду речовину. XIAT-Mac m/Z 330/332 (M+H).

(3) Згаданий вище 5-бром-2-хлор-1-(4-метоксикарбоніл-5-оксазолілметил)бензол (1,37г) нагрівали із зворотнім холодильником в 6N водному розчині хлорводневої кислоти (20мл) протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розчиняли в метанолі і обробляли порошком вугілля. Вугілля відфільтровували і фільтрат упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений 1-(3-аміно-2-оксопропіл)-5-бром-2-хлорбензолтідрохлорид (1,73г), як блідо-коричневу тверду речовину, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. XIAT-Mac m/Z 262/264 (M+H).

(4) Змішаний розчин згаданого вище 1-(3-

аміно-2-оксопропіл)-5-бром-2-хлорбензолтідроклориду (1,70г) в етилацетат (30мл) - вода (15мл) охолоджували до 0°C. Додавали до неї бензоїлхлорид (0,99мл) і гідрокарбонат натрію (2,39г) і суміш перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Органічний шар промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:етилацетат = 95:5) одержуючи 1-(3-бензоїламіно-2-оксопропіл)-5-бром-2-хлорбензол (710мг) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 366/368 (M+H).

(5) До розчину згаданого вище 1-(3-бензоїламіно-2-оксопропіл)-5-бром-2-хлорбензолу (710мг) в толуолі (20мл) додавали реагент Лавесона (2,35г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 90:10) одержуючи бажаний 5-бром-2-хлор-1-(2-феніл-5-тіазолілметил)бензол (512мг) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 364/366 (M+H).

Базовий Приклад 131

т-Бутил 5-бром-2-хлорбензойна кислота

До розчину 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (11,75г) в N,N-диметилформаміді (50мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (8,10г) і суміш перемішували при нагріванні при 40°C протягом однієї години. До нього додавали т-бутанол (7,40г) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,60г) і суміш надалі перемішували при нагріванні при 40°C протягом ночі. Суміш розводили діетиловим етером і промивали послідовно водою (3 рази), 2% водним розчином хлорводневої кислоти (двічі), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсолем. Суміш сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи т-бутил 5-бром-2-хлорбензоат (12,53г) як блідо-жовте масло.

Базовий Приклад 132 5-Бром-2-хлор-1-(6-етоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

(1) Розчин 5-бром-2-хлор-1-(6-метоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензолу (2,70г) одержаного в Базовому Прикладі 46 в дихлорметані (27мл) охолоджували до 0°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали трибромід бору (0,83мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш підлговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім реакційну суміш робили кислою насиченим водним розчином лимонної кислоти. Суміш екстрагували хлороформом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з хлороформ-гексан одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(6-гідроксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол (2,01г) як блідо-зелені кристали. ЕСІ-Мас m/Z 351/353 (M-H).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлор-1-(6-гідроксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол (500мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (5мл), і до нього додавали йодетан (0,23мл) і карбонат калію (390мг). Суміш перемішували при кімнатній темпе-

ратурі 2 дні. Додавали до неї воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і розсолем, і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексакетилацетат = 98:2-80:20) одержуючи бажаний 5-бром-2-хлор-1-(6-етоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол (492мг) як блідо-рожеве масло. ХІАТ-Мас m/Z 381/383 (M+H).

Базовий Приклад 133 5-Бром-2-хлор-3-(5-Феніл-2-тієнілметил)тіофен

5-Бром-2-хлор-3-тіофенкарбонову кислота (дивіться японську нерозглянуту заявку на патент №10-324632) і 2-фенілтіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 5 одержуючи цільову сполуку як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 367/369 (M+H).

Базовий Приклад 134 6-Фтор-2-піридилборної кислоти пінаколовий естер Розчин 2-бром-6-фторпіридину (1,0г) в тетрагідрофурані (10мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і до нього додавали розчин н-бутиллітію (2,59М розчин в гексані, 2,24мл) в тетрагідрофурані (10мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 45 хвилин і до нього по краплям додавали розчин триізопропоксидобору (1,28г) в тетрагідрофурані (10мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин, нагрівали, і потім перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім, до нього по краплям додавали розчин пінаколу (0,91г) в тетрагідрофурані (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Нерозчинні матеріали відфільтровували. Фільтрат екстрагували 2,5% гідроксидом натрію і екстракт охолоджували до 0°C, і робили слабокислотним використовуючи 2N водний розчин хлорводневої кислоти. Його екстрагували діетиловим етером, промивали малою кількістю розсолу і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок осаджували гексан одержуючи 6-фтор-2-піридилборної кислоти пінаколовий естер (850мг) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 224 (M+H).

Базовий Приклад 135 5-Бром-2-хлор-1-(6-феніл-3-піридилметил)бензол

(1) 5-Бром-2-хлорбензойну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 4-(2) одержуючи N-метокси-н-метил-5-бром-2-хлорбензамід як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 278/280 (M+H).

(2) Згаданий вище N-метокси-н-метил-5-бром-2-хлорбензамід і 2,5-дибромпіридин обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 31-(4) одержуючи 5-бром-2-хлорфеніл 6-бром-3-піридил кетон як блідо-жовту тверду речовину. ХІАТ-Мас m/Z 374/376 (M+H).

(3) Згаданий вище 5-бром-2-хлорфеніл 6-бром-3-піридил кетон і фенілборну кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 20-(1) одержуючи 5-бром-2-хлорфеніл 6-феніл-3-піридил кетон як жовті кристали. ХІАТ-Мас m/Z 372/374 (M+H).

(4) Згаданий вище 5-бром-2-хлорфеніл 6-феніл-3-піридил кетон обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 14-(1) одержуючи ба-

жаний 5-бром-2-хлор-1-(6-феніл-3-піридилметил)бензол як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  358/360 (M+H).

Базовий Приклад 136 5-Бром-2-хлор-1-(6-ізопропілоксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-гідроксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол одержаний в Базовому Прикладі 132-(1) і 2-йодпропан обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 132-(2) одержуючи вказану в заголовку сполуку. ХІАТ-Мас  $m/z$  395/397 (M+H).

Базовий Приклад 137 4-Бром-1-фтор-2-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)нафталін

(1) Розчин 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (4,13мл) в тетрагідрофурани (40мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону і по краплям додавали до нього н-бутиллітії (2,44М розчин в гексані, 10,0мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і по краплям додавали до нього при  $-78^{\circ}\text{C}$  розчин 1-бром-4-фторнафталіну (5,0г) в тетрагідрофурани (20мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години і по краплям додавали до нього при  $-78^{\circ}\text{C}$  N,N-диметилформамід (5,16мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години, і додавали до нього насичений водний розчин хлориду амонію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з діізопропілового етеру і гексану одержуючи 4-бром-1-фтор-2-нафталдегід (4,43г) як білдо-жовті кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  267/269 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Згаданий вище 4-бром-1-фтор-2-нафталдегід і 2-(2-піридил)тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 120 одержуючи бажаний 4-бром-1-фтор-2-(5-(2-піридил)-2-тієнілметил)нафталін як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  398/400 (M+H).

Базовий Приклад 138 5-Бром-2-хлор-1-(6-етил-3-піридилметил)бензол

(1) 5-Бром-2-хлорфеніл 6-бром-3-піридил кетон (3,2г) з Базового Прикладу 135-(2) розчиняли в тетрагідрофурани (80мл) і додавали до нього триетилалюміній (1,0М розчин в гексані, 9,9мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (570мг) і хлорид церію (III) (7,3г), і суміш перемішували при  $30^{\circ}\text{C}$  протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розводили метанолом і реакційний розчин підлюговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Нерозчинні матеріали відфільтровували і фільтрат екстрагували етилацетатом і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 99:1-85:15) одержуючи 5-бром-2-хлорфеніл 6-етил-3-піридил кетон (1,98г) як безбарвну тверду речовину. ХІАТ-Мас  $m/z$  324/326 (M+H).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлорфеніл 6-етил-3-піридил кетон обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 14-(1) одержуючи бажаний 5-бром-2-хлор-1-(6-етил-3-піридилметил)бензол як безбарвне масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  310/312 (M+H).

Базовий Приклад 139 6-Етилбензо[b]тіофен

(1) 4-Бром-2-фторбензальдегід і етил тіогліко-

лат обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 31-(1) одержуючи 6-бром-2-етоксикарбонілбензо[b]тіофен як безбарвну тверду речовину.

(2) Згаданий вище 6-бром-2-етоксикарбонілбензо[b]тіофен обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 138-(1) одержуючи 6-етил-2-етоксикарбонілбензо[b]тіофен як безбарвне масло. ХІАТ-Мас  $m/z$  235 (M+H).

(3) Згаданий вище 6-етил-2-етоксикарбонілбензо[b]тіофен (1,26г) розчиняли в тетрагідрофурани (4мл) і метанолі (8мл) і додавали до нього моногідрат гідроксиду літію (677мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок розчиняли у воду, і розчин робили кислим використовуючи 10% водний розчин хлорводневої кислоти. Осад збирали фільтруванням і промивали водою одержуючи 6-етилбензо[b]тіофен-2-ілкарбоніву кислоту (1,15г) як безбарвні кристали. ЕСІ-І-Мас  $m/z$  205 (M+H).

(4) Згадану вище 6-етилбензо[b]тіофен-2-ілкарбоніву кислоту обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 47-(2) одержуючи бажаний 6-етилбензо[b]тіофен як безбарвне масло.

Базовий Приклад 140 5-Бром-2-хлор-1-(1-оксо-2-ізоіндолінілметил)бензол

(1) 5-Бром-2-хлорбензилловий спирт (3,0г) розчиняли в толуолі (30мл), і додавали до нього тіонілхлорид (2,35мл) і піридин (дві краплі), і суміш нагрівали при перемішуванні при  $100^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин. Суміш охолоджували, промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи 5-бром-2-хлорбензилхлорид (3,34г), як білдо - коричневе масло, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлорбензилхлорид (3,34г) розчиняли в N,N-диметилформаміді (30мл) і додавали до нього фталімід калію (2,63г) і суміш нагрівали при перемішуванні при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 3 годин. Реакційний розчин виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи 5-бром-2-хлор-1-(фталімід-2-ілметил)бензол (3,33г) як безбарвні кристали. ХІАТ-Мас  $m/z$  350/352 (M+H).

(3) Згаданий вище 5-бром-2-хлор-1-(фталімід-2-ілметил)бензол (4,3г) розчиняли в оцтовій кислоті (43мл) і додавали до нього порошок цинку (8,02г) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 3 днів. Суміш охолоджували і розводили хлороформом і підлюговували водним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 6:1-4:1) одержуючи бажаний 5-бром-2-хлор-1-(1-оксо-2-ізоіндолінілметил)бензол (1,39г) як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас  $m/z$  336/338 (M+H).

Базовий Приклад 141 5-Бром-2-хлор-1-(1-феніл-4-піразолілметил)бензол

(1) Розчин 1-феніл-4-бромпіразолу [дивіться М.А. Khan, et al., Can. J. Chem., (1963) 41 1540] (2,23г) в діетиловому етері (30мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і по краплям додавали до нього н-бутиллітій (1,59М розчин в гексані, 6,9мл). Суміш перемішували при -20°C - -10°C протягом 5 годин і по краплям додавали до неї при цій температурі розчин 5-бром-2-хлорбензальдегіду (2,19г) одержаного в Базовому Прикладі 16-(1) в діетиловому етері (30мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, і додавали до неї тетрагідрофуран (30мл), і суміш перемішували при 0°C ще 30 хвилин. Додавали до неї насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 83:17-80:20) одержуючи 5-бром-2-хлорфеніл-1-феніл-4-піразолілметанол (831мг) як жовте масло. ХІАТ-

Мас m/Z 363/365 (M+H).

(2) Згаданий вище 5-бром-2-хлорфеніл-1-феніл-4-піразолілметанол обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 120-(2) одержуючи бажаний 5-бром-2-хлор-1-(1-феніл-4-піразолілметил)бензол як безбарвний порошок. ХІАТ-Мас m/Z 347/349 (M+H).

Базовий Приклад 142 5-Бром-2-хлор-1-(6-н-пропілоксибензо[b]тіофен-2-іл-метил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-гідроксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол одержаний в Базовому Прикладі 132-(1) і 1-бромпропан обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 132-(2) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас m/Z 395/397 (M+H).

Базовий Приклад 143 5-Бром-2-хлор-1-(6-(2-фторетилокси)бензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол

5-Бром-2-хлор-1-(6-гідроксибензо[b]тіофен-2-ілметил)бензол одержаний в Базовому Прикладі 132-(1) і 1-бром-2-фторетан обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 132-(2) одержуючи цільову сполуку. ХІАТ-Мас m/Z 399/401 (M+H).