



УКРАЇНА

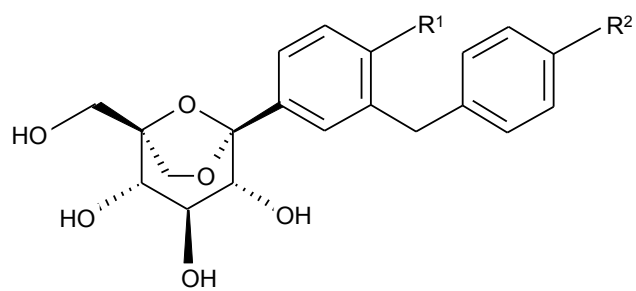
(19) **UA** (11) **103626** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 493/10** (2006.01)**C07H 15/18** (2006.01)**A61K 31/357** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 01667	(72) Винахідник(и): Маскітті Вінсент (US), Коллман Бенжамін Міка (US)
(22) Дата подання заявки: 17.08.2009	(73) Власник(и): ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.11.2013	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/092,470, 61/227,212	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/013280 A; 31.01.2008 WO 2007/140191 A; 06.12.2007 EP 1 0480153 A; 15.04.2009 EP 1 852 439 A; 07.11.2007 ANTHONY L. HANDLON: "Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 1531-1540. ASANO TOMOICHIRO ET AL.: "SGLT as a therapeutic target" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 29, no. 5, 2004, pages 461-466. ELLSWORTH B. A. ET AL.: "Aglycone exploration of C-arylglucoside inhibitors of renal sodium-dependent glucose transporter SGLT2" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, no. 17, 2008, pages 4770-4773. TAKASHI YAMANOI ET AL.: "Trifluoromethanesulfonic Acid Efficiently Catalyzed the Intramolecular Glycosidation of 1-C-Alkyl-D-hexopyranoses to Form the Anhydroketopyranoses Having 6,8- Dioxabicyclo[3.2.1]octane Structures" SYNLETT, no. 19, 2005, pages 2973-2977.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.08.2008, 21.07.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.04.2011, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/IB2009/053626, 17.08.2009	

(54) ПОХІДНІ ДІОКСАБІЦИКЛО[3,2,1]ОКТАН-2,3,4-ТРІОЛУ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується сполук формули (I) та їх застосування для лікування хвороб, станів та/або розладів, опосередкованих інгібіторами транспортера натрій-глюкози (зокрема, інгібіторами SGLT2).

UA 103626 C2



(I)

Заявлений винахід стосується похідних діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу, їх кристалічних структур, фармацевтичних композицій та їх застосувань як інгібіторів котранспортеру натрій-глюкози (SGLT).

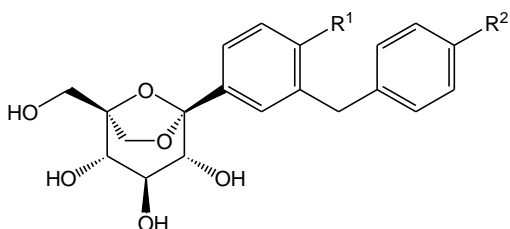
Ожиріння є важливою проблемою здоров'я внаслідок серйозних медичних ускладнень, які охоплюють співзахворювання, як-то гіпертензія, резистентність до інсуліну, діабет, коронарна хвороба серця та серцева недостатність (разом віднесено до метаболічного синдрому). Ожиріння та залежні від нього співзахворювання продовжують спричиняти зростання проблем щодо здоров'я у розвиненому світі та є початком ураження світу, що розвивається. Негативні наслідки ожиріння для здоров'я роблять їх другою провідною причиною смерті у Сполучених Штатах, якої можна запобігти, та обумовлюють важливі економічні та фізіологічні наслідки у суспільстві. Дивись, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993). Існує потреба розпізнавати та розробляти нові медикаменти, які лікують та/або попереджують ожиріння та асоційовані з ним співзахворювання, зокрема, діабет II типу (тип 2).

Зовсім недавно показано, що інгібітори котранспорту натрій-глюкози (SGLT), конкретно інгібітори SGLT2, блокують реабсорбцію глюкози із ниркового фільтрату у клубочках, у такий спосіб індуюючи екскрецію глюкози у сечу. При екскреції надлишку глюкози зменшено рівень глюкози у крові, зменшено акумуляцію глюкози у печінці, зменшено секрецію інсуліну та, потім, зменшено конверсію вуглеводу до жиру та, зрештою, зменшено накопичення жиру. Селективне інгібування SGLT2 є очікуваним для нормалізації глюкоз плазми підсилюванням екскреції глюкози. Отже, інгібітори SGLT2 надають привабливі способи покращення станів діабетиків без підвищення маси організму або ризику гіпоглікемії. Дивись, Isaji, M., Current Opinion Investigational Drugs, 8(4), 285-292 (2007). Загальний огляд щодо SGLT як терапевтичної мішені дивись також Asano, T., et al., Drugs of Future, 29(5), 461-466 (2004).

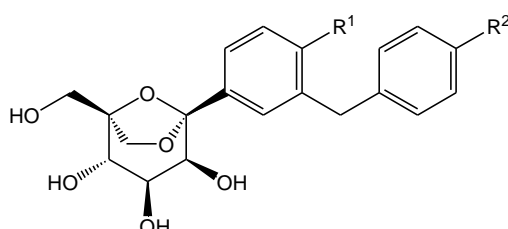
Характерні приклади глікозидів, показаних як корисні для лікування NIDDM та ожиріння, можна знайти у наступних розкриттях: U.S. Patent Nos. 6,515,117; 6,414,126; 7,101,856; 7,169,761; та 7,202,350; U.S. Publication Nos. US2002/0111315; US2002/0137903; US2004/0138439; US2005/0233988; US2006/0025349; US2006/0035841; та US2006/0632722; та PCT Publication Nos. WO01/027128; WO02/044192; WO02/088157; WO03/099836; WO04/087727; WO05/021566; WO05/085267; WO06/008038; WO06/002912; WO06/062224; WO07/000445; WO07/093610; та WO08/002824.

Деякі глікозиди є генотоксичними так впливають на генетичний матеріал клітин, за умови що вони можуть бути потенційно мутагенними або канцерогенними. Генотоксичні матеріали можна виявляти, застосовуючи звичайні способи аналізу, як-то мікроядерний тест клітини ссавця in vitro (MNvit), Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) Draft Test Guideline (Draft TG) 487 (2007); тест хромосомного відхилення у ссавця in vitro, OECD TG 473 (1997); тест бактеріальної зворотної мутації, OECD TG 471 (1997); мікроядерний тест еритроцитів ссавця, OECD TG 474 (1997); або подібне. Отже, ще існують потреби щодо більш ефективного та безпечного терапевтичного лікування та/або попередження ожиріння та асоційованого з ним співзахворювання, зокрема, діабету типу 2 та споріднених розладів.

Знайдено, що сполуки формули (A) та формули (B) діють як інгібітори котранспорту натрій-глюкози (SGLT), зокрема, інгібітори SGLT2; отже, їх можна застосовувати у лікуванні хвороб, опосередкованих таким інгібуванням (наприклад, споріднених із ожирінням хвороб, діабету типу 2, та споріднених з ожирінням та споріднених з діабетом співзахворювань). Ці сполуки можна зображати формулами (A) та (B) як показано нижче



(A)



(B)

де R^1 – H, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, Cl, F, ціано, флуоро-заміщений (C_1-C_2) алкіл, (C_1-C_4) алкіл-SO₂-, або (C_3-C_6) циклоалкіл; та

R^2 – (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, (C_2-C_4) алкініл, 3-оксетанілоксил, 3-тетрагідрофуранілоксил, Cl, F, ціано, флуоро-заміщений (C_1-C_2) алкіл, (C_1-C_4) алкіл-SO₂-, $(C_3-$

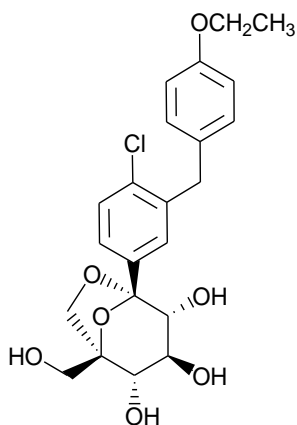
C₆)циклоалкіл, або (C₅-C₆)гетероцикл, що має 1 або 2 гетероатоми, кожний незалежно вибрано із N, O, або S.

Звичайно спеціалісту у рівні техніки зрозуміло, що різні замісники можна додавати до сполук формули (A) або формули (B) за умови, що вибрані замісники не вражають несприятливо фармакологічні характеристики сполуки або несприятливо заважають застосуванню медикаменту.

Конкретні сполуки формули (A) охоплюють: (1S,2S,3S,4R,5S)-1-гідроксиметил-5-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; 2-(4-метоксибензил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-(гідроксиметил)-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-5-іл)бензонітрil; 2-(4-етоксибензил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-(гідроксиметил)-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-5-іл)бензонітрil; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-флуоро-3-[4-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензил]-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-хлоробензил)-4-флуорофеніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-флуоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; та (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол.

Конкретні сполуки формули (B) охоплюють: (1S,2S,3S,4S,5S)-1-гідроксиметил-5-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол; та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-хлоробензил)-4-флуорофеніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол.

Наступним аспектом заявленого винаходу є кристал, який містить сполуку, яка має формулу (4A):



(4A).

Ще одним аспектом заявленого винаходу є фармацевтична композиція, яка містить (1) сполуку заявленого винаходу та (2) фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій. Конкретно, композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки заявленого винаходу. Композиція також може містити, принаймні, один додатковий фармацевтичний засіб (описаний тут). Переважні засоби охоплюють засоби проти ожиріння та/або антидіабетичні засоби (описані тут нижче).

У ще одному аспекті заявленого винаходу заявлено спосіб лікування хвороби, розладу або стану, регульований інгібуванням SGLT2 у тварин, який має етап застосування до тварини (конкретно, – людини), при потребі такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу (або її фармацевтичної композиції). Хвороби, стани та/або розлади,

регульовані інгібуванням SGLT2, охоплюють, наприклад, наступне: діабет II типу, діабетична нефропатія, синдром резистентності до інсуліну, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіперліпідемія, послаблена толерантність до глюкози, ожиріння (охоплюючи контроль маси або підтримання маси), гіпертензія та зменшення рівня глюкози крові.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у комбінації з іншими фармацевтичними засобами (зокрема, засобами проти ожиріння та антидіабетичними засобами, описаними тут нижче). Комбіноване лікування можна застосовувати як (а) одиничну фармацевтичну композицію, яка містить сполуку заявленого винаходу, принаймні, один додатковий фармацевтичний описаний тут засіб та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, або носій; або (b) дві окремі фармацевтичні композиції, які містять (i) першу композицію, яка містить сполуку заявленого винаходу та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, або носій, та (ii) другу композицію, яка містить, принаймні, один додатковий фармацевтичний засіб, описаний тут, та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, або носій. Фармацевтичні композиції можна застосовувати одночасно або послідовно та у будь-який спосіб.

Зрозуміло, що вищезгаданий загальний опис та наступний докладний опис є тільки зразковими та пояснювальними, та не обмежують заявлений винахід.

ФІГУРА 1 зображує уточнену кристалічну структуру сполуки прикладу 8A, яку накреслено, застосовуючи пакет програми SHELXTL.

ФІГУРА 2 зображує уточнену кристалічну структуру сполуки прикладу 9A, яку накреслено, застосовуючи пакет програми SHELXTL.

ФІГУРА 3 зображує спостережену рентгенівську дифрактограму порошку з прикладу 22: співкристалу з прикладу 18 сполуки прикладу 4A та L-проліну

ФІГУРА 4 зображує спостережену рентгенівську дифрактограму порошку з прикладу 22: співкристалу з прикладу 20 сполуки прикладу 4A та L-піроглутамінової кислоти

ФІГУРА 5 зображує спостережену термограму диференційної сканувальної калориметрії з прикладу 23: співкристалу з прикладу 18 сполуки прикладу 4A та L-проліну

ФІГУРА 6 зображує спостережену термограму диференційної сканувальної калориметрії з прикладу 23: співкристалу з прикладу 20 сполуки прикладу 4A та L-піроглутамінової кислоти

ФІГУРА 7 зображує уточнену кристалічну структуру з прикладу 24: структуру співкристалу сполуки прикладу 4A та L-проліну, яку накреслено, застосовуючи пакет програми SHELXTL

ФІГУРА 8 зображує уточнену кристалічну структуру з прикладу 25: структуру співкристалу сполуки 4A та L-піроглутамінової кислоти, яку накреслено, застосовуючи пакет програми SHELXTL.

ФІГУРА 9 зображує спостережений спектр ^{13}C -ядерного магнітного резонансу твердої речовини з прикладу 26: співкристалу сполуки прикладу 4A та L-піроглутамінової кислоти. Піки, позначені зірочками, є обертанням бокових смуг.

Заявлений винахід легше зрозуміти з наступного детального опису типових утілень винаходу та охоплених прикладів.

Перед розкриттям та описом присутніх сполук, композицій та способів слід брати до уваги, що цей винахід не обмежено конкретними способами синтезу, які, звичайно, можуть змінюватися. Також зрозуміло, що термінологію застосовано тут тільки з метою опису конкретних утілень, але без обмеження. Множинне та одиничне слід трактувати як взаємозамінні, відмінні від індикації числа:

Як тут застосовано, термін “алкіл” стосується вуглеводневого радикалу загальної формули $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$. Алкан-радикал може бути лінійним або розгалуженим. Наприклад, термін “(C₁-C₆)алкіл” стосується моновалентної, лінійної або розгалуженої аліфатичної групи, що містить 1 – 6 атомів карбону (наприклад, наступних: метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, n-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропіл, гексил, 2-метилпентил та подібні). Аналогічно, алкіл (тобто, часточка алкілу) групи алкоксилу, ацилу (наприклад, алканоїлу), алкіламіно, діалкіламіно, алкілсульфонілу та алкілтіо має такі ж визначення як вище вказано. Коли вказано як “необов'язково заміщений”, радикал алкану або часточка алкілу може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше замісниками (звичайно, від одного до трьох замісників, окрім галогенових замісників, як-то перхлоро або перфлуороалкілів) незалежно вибраними із групи замісників, перерахованих нижче у визначенні для “заміщений.” “Галоген-заміщений алкіл” стосується групи алкілу, заміщеної одним або більше атомами галогену (наприклад, наступному: флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, перфлуороетил, 1,1-дифлуороетил та подібне).

Термін “циклоалкіл” стосується неароматичних кілець, які повністю гідрогенізовані та можуть існувати як одиничне кільце, біциклічне кільце або спіро-кільце. Якщо не вказано інакше,

карбоциклічне кільце звичайно є 3- – 8-членним кільцем. Наприклад, циклоалкіл охоплює групи, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, норборніл (біцикло[2,2,1]гептил), біцикло[2,2,2]октил, та подібні.

Термін “гетероцикл” стосується неароматичних кілець, які є повністю гідрогенізованими та можуть існувати як одиничне кільце, біциклічне кільце або спіро-кільце. Якщо не вказано інакше, гетероциклічне кільце звичайно є 3- – 6-членним кільцем, що містить 1 – 3 гетероатоми (конкретно, 1 або 2 гетероатоми), незалежно вибрані з наступного; сульфур, оксиген та/або нітроген. Гетероциклічні кільця охоплюють групи, як-то епоксил, азиридиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, N-метилпіролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, піразолідиніл, 4H-піраніл, морфоліно, тіоморфоліно, тетрагідротієніл, тетрагідротієніл 1,1-діоксид, та подібне.

Вислів “терапевтично ефективна кількість” означає кількість сполуки заявленого винаходу, якою (i) лікують конкретну хворобу, стан, або розлад, (ii) послаблюють, покращують або усувають один або більше симптомів конкретної хвороби, стану або розладу, або (iii) попереджують або затримують появу одного або більше симптомів конкретної хвороби, стану або розладу, описаних тут.

Термін “тварина” стосується людей (чоловіків або жінок), супутніх тварин (наприклад, собак, котів та коней), тварин як джерел харчування, зоотварин, морських тварин, птиць та інших подібних видів тварин. “Істивні тварини” стосуються тварин як джерел харчування, як-то корови, свині, вівці та свійської птиці.

Вислів “фармацевтично прийнятна” показує, що речовині або композиції слід бути хімічно та/або токсикологічно сумісною з іншими складовими, які охоплює склад, та/або із ссавцем, якого лікують цим.

Терміни “очищення”, “лікувати” або “лікування” охоплюють профілактичне, тобто, попереджувальне та паліативне лікування.

Терміни “регулювання” або “модулювання” або “модулювати”, як тут застосовано, якщо не вказано інакше, стосується інгібування транспортеру натрій-глюкози (зокрема, SGLT2) сполуками заявленого винаходу, завдяки чому частково або повністю запобігають транспорту глюкози через транспортер.

Термін “сполуки заявленого винаходу” (якщо конкретно не ідентифіковано інше) стосуються сполук формули (A), формули (B) та усіх чистих та змішаних стереоізомерів (охоплюючи діастереоізомери та енантіомери), таутомерів та мічених ізотопом сполук. Гідрати та сольвати сполук заявленого винаходу є обґрунтованими композиціями заявленого винаходу, де сполука є в асоціації з водою або розчинником, відповідно. Сполуки також можуть існувати в одному або більше кристалічних станах, тобто як співкристали, поліморфи, або вони можуть існувати як аморфні тверді речовини. Усі такі форми охоплено формулою винаходу.

В одному втіленні R^1 – H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, метоксил, етоксил, F, Cl, ціано, -CF₃, циклопропіл, або циклобутил. У ще одному втіленні R^1 – H, метил, етил, ізопропіл, метоксил, етоксил, F, Cl, ціано, -CF₃ або циклопропіл. У ще одному втіленні, R^1 – H, метил, етил, метоксил, етоксил, F, Cl, ціано, -CF₃, або циклопропіл. У ще одному втіленні, R^1 – метил, етил, F, Cl, ціано, CF₃, або циклопропіл.

В одному втіленні R^2 – метил, етил, пропіл, ізопропіл, метоксил, етоксил, F, Cl, ціано, -CF₃, -CF₂CH₃, етиніл, 3-оксетанілоксил, 3-тетрагідрофуранілоксил, або циклопропіл. У ще одному втіленні R^2 – метил, етил, ізопропіл, метоксил, етоксил, F, Cl, ціано, -CF₃, -CF₂CH₃, етиніл, 3-оксетанілоксил, 3-тетрагідрофуранілоксил, або циклопропіл. У ще одному втіленні, R^2 – метил, етил, метоксил, етоксил, F, Cl, ціано, -CF₃, -CF₂CH₃, етиніл, 3-оксетанілоксил, 3-тетрагідрофуранілоксил, або циклопропіл. У ще одному втіленні, R^2 – метоксил або етоксил.

В одному втіленні кристал містить сполуку 4A та L-пролін або L-піроглутамінову кислоту.

У ще одному втіленні кристал має одне або більше з наступного:

а) група просторова у P2(1)2(1)2(1) та параметри елементарної комірки головним чином дорівнюють наступному:

$$a = 7,4907(10) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ.$$

$$b = 12,8626(15) \text{ \AA}, \beta = 90^\circ.$$

$$c = 28,029(4) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ;$$

б) рентгенівська дифрактограма порошку, яка містить величини 2-тета (випромінювання Cu K α , довжина хвилі 1,54056Å) $6,4 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$ та $21,1 \pm 0,2$;

¹³C-ЯМР твердої речовини, який мають позиції піку при $16,5 \pm 0,2$, $131,1 \pm 0,2$, $158,7 \pm 0,2$, та $181,5 \pm 0,2$ млн⁻¹, які визначено на спектрометрі при 500 МГц стосовно кристалічного адамантину при 29,5 млн⁻¹; або термограма диференційної сканувальної калориметрії, яка має ендотермічний ефект, приблизно, при $142,5 \pm 2^\circ\text{C}$.

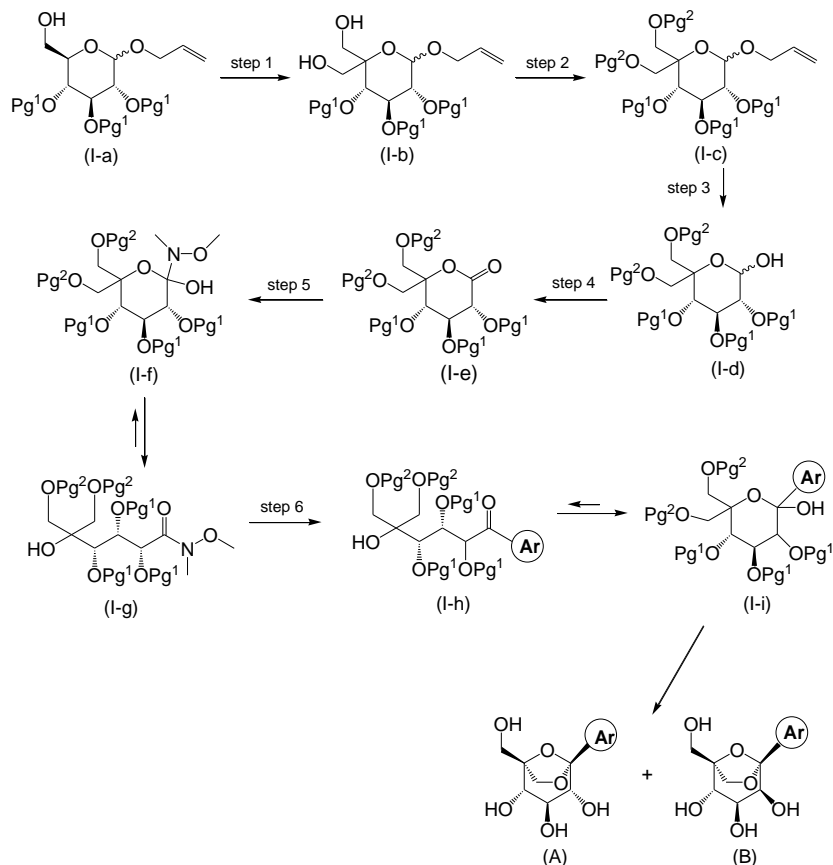
У ще одному втіленні кристал є співкристалом, який містить сполуку формули (4A) та L-піроглутамінової кислоти при стехіометричному співвідношенні 1:1.

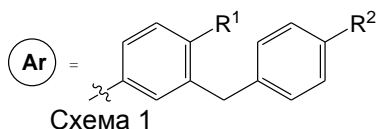
Сполуки заявленого винаходу можна синтезувати шляхами синтезу, що охоплюють способи, аналогічні добре відомим у рівні хімічної техніки, конкретно, як у наведеному тут описі. Вихідні матеріали звичайно є в продажу, як-то Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) або їх легко отримувати, застосовуючи способи, добре відомі спеціалісту у рівні техніки (наприклад, отримані способами, описаними у Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), або Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, охоплюючи додатки (також доступні через базу даних онлайн Beilstein)).

З метою ілюстрації в схемах описаних нижче реакцій надано можливі шляхи синтезу сполук заявленого винаходу а також головних інтермедіатів. Для більш детального опису окремих етапів реакцій дивись розділ прикладів нижче. Спеціалісту у рівні техніки слід розуміти, що для синтезу сполук винаходу можна застосовувати інші шляхи синтезу. Хоча конкретні вихідні матеріали та реагенти зображено у схемах та розглянуто нижче, їх можна легко замінити іншими вихідними матеріалами та реагентами для отримання різних похідних та/або умов реакції. Крім того, багато сполук, отриманих описаними нижче способами, можна далі модифікувати стосовно цього розкриття, застосовуючи звичайну хімію, добре відому спеціалісту у рівні техніки.

В отриманні сполук заявленого винаходу, може знадобитися захист віддаленої функції інтермедіатів. Потребу такого захисту слід варіювати залежно від природи віддаленої функції та умов способів отримання. "Захисна група гідроксилу" стосується замісника гідроксилу, який блокує або захищає функцію гідроксилу. Придатні захисні групи гідроксилу (O-Pg) охоплюють, наприклад, аліл, ацетил (Ac), силіл (подібний триметилсилілу (TMS) або трет-бутилдиметилсилілу (TBS)), бензил (Bn), пара-метоксибензил (PMB), тритіл (Tr), пара-бромобензоіл, пара-нітробензоіл та подібне (бензиліден для захисту 1,3-діолів). Потребу такого захисту легко визначити спеціалісту у рівні техніки. Для загального опису захисних груп та їх застосування дивись T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Protective Groups in Organic Synthesis New York, 1991.

Схема 1 описує загальні процедури одного можливого застосування отримання сполук заявленого винаходу.





Аліл 2,3,4-три-О-бензил-D-глюкопіранозид (I-a, де Pg^1 – бензил) можна отримувати
 5 процедурами, описаними в Shinya Hanashima, et al., in *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 367
 (2001); Patricia A. Gent et al. in *Journal of Chemical Society, Perkin 1*, 1835 (1974); Hans Peter
 Wessel in *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 7, 263, (1988); або Yoko Yuasa, et al., in *Organic*
Process Research & Development, 8, 405-407 (2004). На етапі 1 схеми 1 групу гідроксиметилєну
 можна вводити у глікозид способами окиснювання Свєма, а потім – обробкою формальдегідом
 10 у присутності гідроксиду лужного металу (наприклад, натрій гідроксиду). Це зветься альдоль-
 реакцією Каніцаро. Окиснювання Свєма описано в Kanji Omura and Daniel Swern in *Tetrahedron*,
 34, 1651 (1978). Також можна застосовувати модифікації цих процесів, відомих спеціалісту у
 рівні техніки. Наприклад, інші окиснювачі, подібні стабілізованій 2-іодобензойній кислоті,
 описано Ozanne, A. et al. in *Organic Letters*, 5, 2903 (2003), а також інші окиснювачі, відомі
 15 спеціалісту у рівні техніки, також можна застосовувати. Альфоль-послідовність Каніцаро
 описано Robert Schaffer in *Journal of The American Chemical Society*, 81, 5452 (1959) та Amigues,
 E.J., et al., in *Tetrahedron*, 63, 10042 (2007).

На етапі 2 схеми 1 захисні групи (Pg^2) можна додавати обробкою інтермедіата (I-b)
 відповідними реагентами та процедурами для конкретної бажаної захисної групи. Наприклад, п-
 метоксибензил (PMB) можна вводити обробкою інтермедіата (I-b) п-метоксибензилбромідом
 20 або п-метоксибензилхлоридом у присутності натрій гідриду, калій гідриду, калій трет-бутоксиду
 у розчиннику, подібному тетрагідрофурану, 1,2-диметоксиетану або N,N-диметилформаміду
 (ДМФ). Також можна застосовувати умови введення пара-метоксибензилтрихлороацетаміду у
 присутності каталітичної кількості кислоти (наприклад, трифлуорометансульфонової кислоти,
 25 метансульфонової кислоти або камфоросулфонової кислоти) у розчиннику, як-то
 дихлорометан, гептан або гексани. Групи бензилу (Bn) можна вводити обробкою інтермедіата
 (I-b) бензилбромідом або бензилхлоридом у присутності натрій гідриду, калій гідриду, калій
 трет-бутоксиду у розчиннику, подібному тетрагідрофурану, 1,2-диметоксиетану або N,N-
 диметилформаміду. Також можна застосовувати умови введення бензилтрихлороацетаміду у
 30 присутності каталітичної кількості кислоти (наприклад, трифлуорометансульфонової кислоти,
 метансульфонової кислоти, або камфоросулфонової кислоти) у розчиннику, як-то
 дихлорометан, гептан або гексани.

На етапі 3 схеми 1 захисну групу алілу видаляли для утворення лактолу (I-d) (наприклад,
 обробкою з паладій хлоридом у метанолі; також можна застосовувати співрозчинник, подібний
 35 дихлорометану; також можна застосовувати інші умови, відомі спеціалісту у рівні техніки,
 дивись T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991).

На етапі 4 схеми 1 окиснювання незахищеної гідроксильної групи до оксо-групи (наприклад,
 окиснювання Свєму) потім утворює лактон (I-e).

На етапі 5 схеми 1 лактон (I-e) реагував із N,O-диметилгідроксиамін гідроген хлоридом з
 40 утворенням відповідного аміду Вейнреба, який може існувати у рівновазі у закритій/відкритій
 формі. (I-f/I-g). “Амід Вейнреба” (I-g) можна отримувати, застосовуючи процедури добре відомі
 спеціалісту у рівні техніки. Дивись, Nahm, S., and S.M. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, 22 (39),
 3815-1818 (1981). Наприклад, інтермедіат (I-f/I-g) можна отримувати із N,O-
 диметилгідроксиамін гідроген хлориду, який є у продажу, та активувального засобу
 45 (наприклад, триметилалюмінію).

На етапі 6 схеми 1 групу арилбензилу (Ar) уведено, застосовуючи бажаний
 металоорганічний реагент (наприклад, органічна сполука літію ($ArLi$) або органічна сполука
 мангану ($ArMgX$)) у тетрагідрофурані (ТГФ) при температурі, приблизно, $-78^\circ C$ – $20^\circ C$, а потім –
 гідроліз (при стоянні в умовах наявності протонів) відповідного лактолу (I-i), який може бути у
 50 рівновазі з відповідним кетоном (I-h). Фрагмент місткового кеталю в (A) та (B) можна отримувати
 видаленням захисних груп (Pg^2), застосовуючи відповідні реагенти для захисних груп.
 Наприклад, захисні групи PMB можна видаляти обробкою трифлуорооцтовою кислотою у
 присутності анізолу та дихлорометану (DCM), приблизно, при $0^\circ C$ – $23^\circ C$ (кімнатна
 температура). Тоді можна видаляти залишені захисні групи (Pg^1), застосовуючи відповідні
 55 хімічні засоби для конкретних захисних груп. Наприклад, захисні групи бензилу можна видаляти
 обробкою мурашиною кислотою у присутності паладію (Pd чорний) у розчиннику, що містить
 протон (наприклад, етанол/ТГФ), приблизно, при кімнатній температурі для отримання кінцевих
 продуктів (A) та (B). Коли R^1 є CN, також можна застосовувати кислоту Льюїса, як-то бор

трихлорид, при температурі, приблизно, -78°C – кімнатна температура у розчиннику, подібному дихлорометану або 1,2-дихлороетану для видалення захисних груп бензилу та/або параметоксибензилу.

Коли R^1 є CN та R^2 є (C_1-C_4) алкоксилем у інтеомедіаті (I-i) або у продуктах (A) або (B), після обробки кислотою Льюїса, як-то бор трихлорид або бор трибромід, може відбуватися деалкілювання від часткового до повного до відповідного фенолу, що призводить до відповідної сполуки (A) або (B), де R^1 є CN та R^2 є OH. При цьому групу (C_1-C_4) алкоксилу можна знов уводити через селективне алкілювання при застосуванні (C_1-C_4) алкіл йодиду у помірних лужних умовах, наприклад, наступних: калій карбонат в ацетоні при температурі, приблизно, від кімнатної температури до, приблизно, 56°C Цельсієм.

Якщо R^1 та/або R^2 є (C_1-C_4) алкіл- SO_2^- , спеціалісту у рівні техніки зрозуміло, що додавання металоорганічної сполуки на етапі 6 (схема 1) слід робити на відповідному (C_1-C_4) алкіл-S-, що містить металоорганічний реагент. Тоді тіоалкіл окиснюється на подальшій стадії до відповідного сульфону, при застосуванні звичайних способів, відомих спеціалісту у рівні техніки.

Сполуки заявленого винаходу можна отримувати як співкристали, застосовуючи будь-як придатний спосіб. Характерну схему отримання таких співкристалів описано у схемі 2.

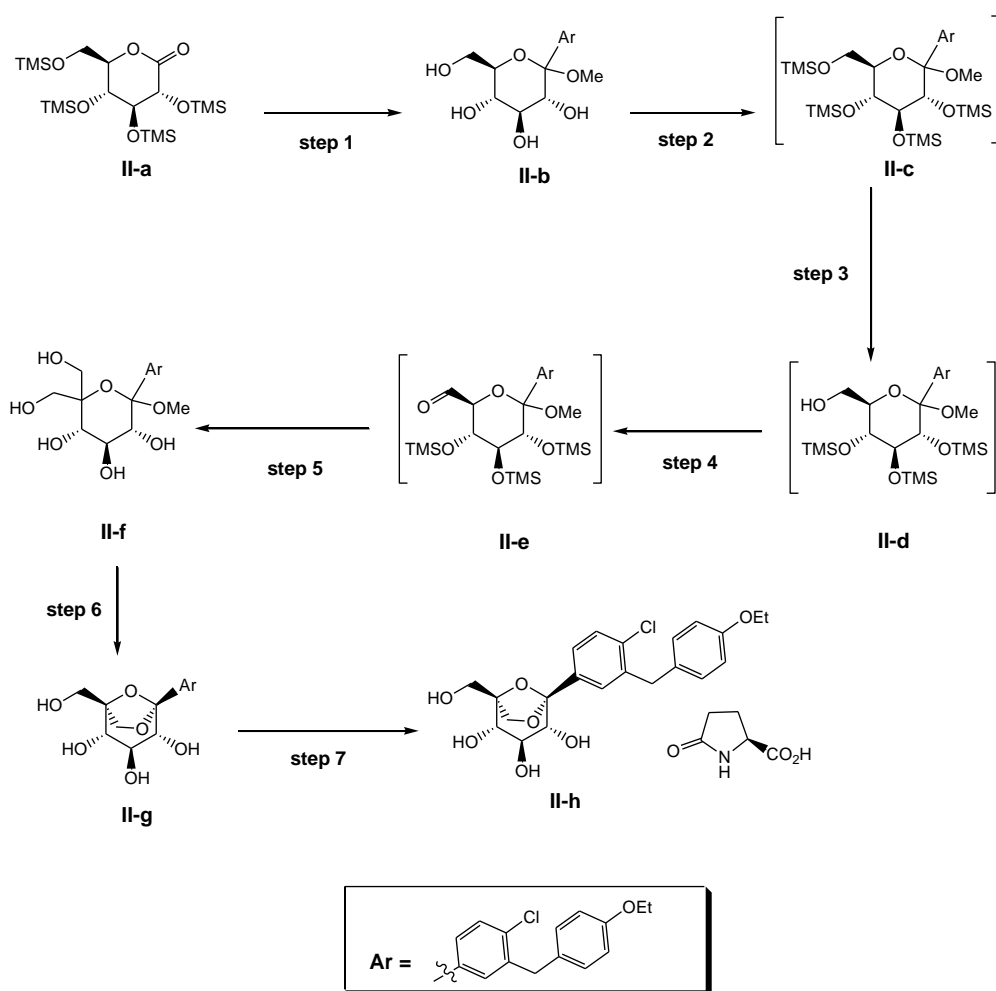


Схема 2

У схемі 2, де Me – метил та Et – етил, на етапі 1, 1-(5-бромо-2-хлоробензил)-4-етоксибензол розчиняли у толуолі: тетрагідрофурані 3:1, а потім охолоджували отриманий розчин до $<-70^{\circ}\text{C}$. До цього розчину додавали літій гексил, підтримуючи температуру реакції $<-65^{\circ}\text{C}$, а потім перемішували протягом 1 год. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Трис(триметилсилілокси)-6-((триметилсилілокси)метил)-тетрагідропіран-2-он (II-a) розчиняли у толуолі, та отриманий розчин охолоджували до -15°C . Тоді цей розчин додавали до -70°C розчину ариллітію, а потім перемішували протягом 1 год. Тоді додавали розчин метансульфонової кислоти у метанолі, а потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 – 24 год. Реакцію вважали завершеною, коли рівень α -аномеру був $< 3\%$. Тоді реакцію підлужували додаванням 5

М водного розчин натрій гідроксиду. Отримані солі відфільтровували, а потім концентрували розчин сирого продукту. Додавали як співрозчинник 2-метилтетрагідрофуран, та органічну фазу двічі екстрагували водою. Тоді органічну фазу концентрували до 4 об'ємів у толуолі. Тоді цей концентрат додавали до розчину гептану: толуолу 5:1, спричиняючи утворення осаду. Тверде збирали та сушили під вакуумом, що дало тверду речовину.

На етапі 2 схеми 2 до (II-b) у метиленхлориді додавали імідазол, а потім охолоджували до 0°C і тоді додавали триметилсилілхлорид, що дало персилілований продукт. Реакцію нагрівали до кімнатної температури та гасили додаванням води, та органічну фазу промивали водою. Цей розчин сирого метиленхлориду (II-c) сушили над натрій сульфатом і тоді застосовували сирим у наступному етапі.

На етапі 3 схеми 2 розчин сирого (II-c) у метиленхлориді концентрували до малого об'єму, і тоді розчинник екстрагували у метанол. Метаноловий розчин (II-c) охолоджували до 0°C, тоді додавали 1 моль% розчин калій карбонату у метанолі, а потім перемішували протягом 5 год. Тоді реакцію гасили додаванням 1 моль% оцтової кислоти у метанолі, а потім нагрівали до кімнатної температури, розчинник змінювався до етилацетату, і тоді – фільтрування незначної кількості неорганічних твердих. Розчин сирого етилацетату (II-d) безпосередньо брали до наступного етапу.

На етапі 4 схеми 2 розчин сирого (II-d) концентрували до малого об'єму, тоді розбавляли метиленхлоридом та диметилсульфоксидом. Додавали триетиламін а потім охолоджували до 10°C, і тоді додавали 3 порціями комплекс піридину та сульфур триоксиду як тверду речовину з інтервалами по 10 хвил.. Реакцію перемішували додатково 3 год. при 10°C перед гасінням водою та нагріванням до кімнатної температури. Фази відокремлювали, а потім промивали метиленхлоридний шар водним амоній хлоридом. Метиленхлоридний розчин сирого (II-e) безпосередньо брали до наступного етапу.

На етапі 5 схеми 2 розчин сирого (II-e) концентрували до малого об'єму, і тоді розчинник екстрагували до етанолу. Додавали тридцять еквівалентів водного формальдегіду, а потім нагрівали до 55°C. Додавали водний розчин 2 еквівалентів калій фосфату, трьохосновного, а потім перемішували протягом 24 год. при 55°C. Тоді піднімали температуру реакції до 70°C протягом додаткових 12 год. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розбавляли трет-бутилметилетером та розсоллом. Фази відокремлювали, а потім – заміна розчиннику органічної фази на етилацетат. Фазу етилацетату промивали розсоллом та концентрували до малого об'єму. Тоді сирий концентрат очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 5% метанолом, 95% толуолом. Фракції, що містять продукт, поєднували та концентрували до малого об'єму. Додавали метанол, а потім перемішували до осадження. Суспензію охолоджували та тверде збирали і промивали гептаном, а потім висушували. Продукт (II-f) виділяли як тверду речовину.

На етапі 6 схеми 2 сполуку (II-f) розчиняли у 5 об'ємах метиленхлориду, а потім – додавання 1 моль% тозилової кислоти SiliaBond® та перемішування протягом 18 год. при кімнатній температурі. Кислотний каталізатор відфільтровували та метиленхлоридний розчин (II-g) безпосередньо брали до наступного етапу процедури співкристалізації.

На етапі 7 схеми 2 метиленхлоридний розчин (II-g) концентрували і тоді розчинник екстрагували до 2-пропанолу. Додавали воду, а потім нагрівали до 55°C. Додавали водний розчин L-піроглутамінової кислоти, а потім охолоджували отриманий розчин до кімнатної температури. Тоді у розчин вводили затривний кристал та гранулювали протягом 18 год. Після охолодження тверде збирали та промивали гептаном а потім висушували. Продукт (II-h) виділяли як тверду речовину.

Альтернативний синтез сполук (A) заявленого винаходу зображено на схемі 3 та описано нижче.

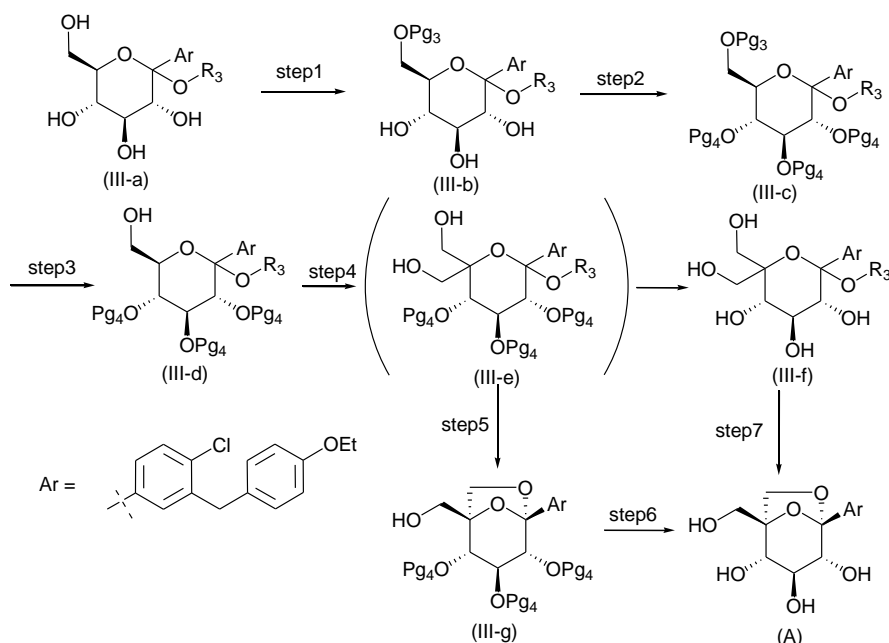


Схема 3

Синтез (III-a), де R_3 є алкілом або заміщеним флуоро-групою алкілом (за винятком карбону, суміжного з атомом оксигену) можна робити подібним шляхом як описано на етапі 1 схеми 2. На етапі 1 схеми 3 первинну групу гідроксилу вибірково захищали придатною захисною групою. Наприклад, групу тритілу ($Pg_3 = Tr$) можна вводити обробкою інтермедіату (III-a) хлоротрифенілметаном у присутності основи подібної піридину у розчиннику, подібному толуолу, тетрагідрофурану або дихлорометану при температурі, приблизно, 0 градусу Цельсія до, приблизно, кімнатної температури. Додаткові приклади таких захисних груп та умови експерименту відомі спеціалісту у рівні техніки та їх можна знайти в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

На етапі 2 схеми 3, вторинні групи гідроксилу можна захистити придатними захисними групами. Наприклад, групи бензилу ($Pg_4 = Bn$) можна вводити обробкою інтермедіата (III-b) бензилбромідом або бензилхлоридом у присутності натрій гідриду, калій гідриду, калій трет-бутоксиду у розчиннику, подібному тетрагідрофурану, 1,2-диметоксиетану або N,N-диметилформаміду при температурі, приблизно, 0 градус Цельсія до, приблизно, 80 градусів Цельсія. Групи ацетилу або бензоїлу ($Pg_4 = Ac$ або Bz) можна вводити обробкою інтермедіату (III-b) ацетилхлоридом, ацетилбромідом або оцтовим ангідридом, або бензоїлхлоридом або бензойним ангідридом у присутності основи, подібної триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну або 4-(диметиламіно)піридину у розчиннику, подібному тетрагідрофурану, 1,2-диметоксиетану або дихлорометану при температурі, приблизно, 0 градусу Цельсія до, приблизно, 80 градусів Цельсія.

На етапі 3 схеми 3 знімали захист з первинної групи гідроксилу, що призводить до отримання інтермедіату (III-d). Коли Pg_3 є Tr , для отримання інтермедіату (III-d) інтермедіат (III-c) обробляли у присутності кислоти, подібній пара-толуолсульфоновій кислоті у спиртовому розчиннику, подібному метанолу, при температурі, приблизно, -20 градусів Цельсія до, приблизно, кімнатної температури. Можна застосовувати співрозчинники подібні хлороформу.

На етапі 4 схеми 3 групу гідроксиметилену вводили способом, подібним вже описаному у схемі 1 (етап 1) та схемі 2 (етапи 4 та 5). На цьому етапі також можна застосовувати інші джерела формальдегіду, подібні параформальдегіду у розчиннику, подібному етанолу при температурі, приблизно, кімнатна температура до, приблизно, 70 градусів Цельсія у присутності алкоксиду лужного металу. Коли Pg_4 є Bn , на цьому етапі отримують інтермедіат (III-e) та коли Pg_4 є Ac або Bz , на цьому етапі отримують інтермедіат (III-f).

На етапі 5 схеми 3 для отримання інтермедіату (III-g) інтермедіат (III-e) обробляли кислотою, подібною трифлуорооцтовій кислоті або смоляній кислоті, у розчиннику, подібному дихлорометану при температурі, приблизно, -10 градусів Цельсія до, приблизно, кімнатної температури.

На етапі 6 схеми 3 захисні групи (Pg_4), що залишаються, можна видаляти, застосовуючи для конкретних захисних груп відповідні хімічні речовини. Наприклад, для отримання кінцевого продукту (A) захисні групи бензилу можна видаляти обробкою мурашиною кислотою у

присутності паладію (Pd чорний) у розчиннику, що містить протон (наприклад, етанол/ТГФ), приблизно, при кімнатній температурі.

На етапі 7 схеми 3 для отримання кінцевого продукту (A) інтермедіат (III-f) обробляли кислотою, подібною трифлуорооцтовій кислоті або смолянй кислоті, у розчиннику, подібному дихлорометану, при температурі, приблизно, -10 градус Цельсію до, приблизно, кімнатної температури.

Ще одну альтернативну схему синтезу продукту (A) зображено на схемі 4 та описано нижче.

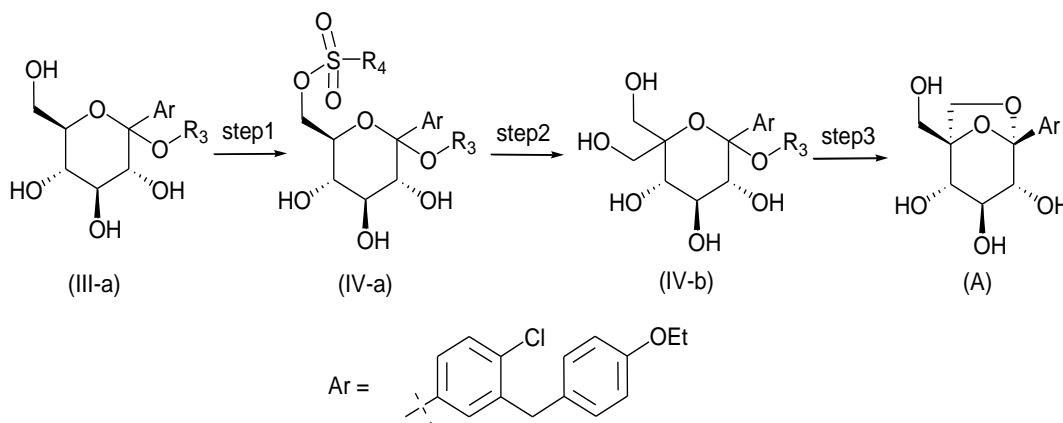


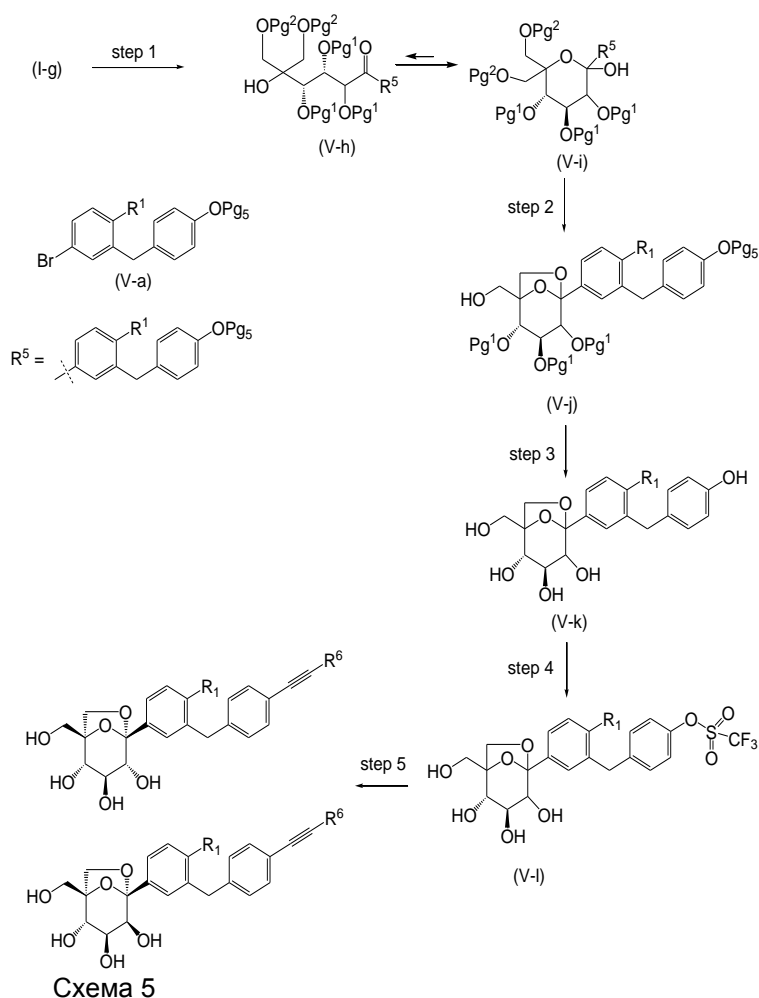
Схема 4

На етапі 1 схеми 4, інтермедіат (III-a) обробляли відповідним арилсульфонілхлоридом R_4SO_2Cl або ангідридом арилсульфонової кислоти $R_4S(O)_2OS(O)_2R_4$ (де R_4 є необов'язково заміщеним арилом, як-то арил у наступних арилсульфонілхлоридах: 4-метил-бензолсульфонілхлорид, 4-нітро-бензолсульфонілхлорид, 4-флуоро-бензолсульфонілхлорид, 2,6-дихлоро-бензолсульфонілхлорид, 4-флуоро-2-метил-бензолсульфонілхлорид та 2,4,6-трихлоро-бензолсульфонілхлорид, та у ангідриді арилсульфонової кислоти, ангідриді п-толуолсульфонової кислоти) у присутності основи, подібної піридину, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, у розчиннику, подібному тетрагідрофурану, 2-метилтетрагідрофурану, при температурі, приблизно, -20 градусів Цельсію до, приблизно, кімнатної температури. Деякі кислоти Льюїса, подібні цинк(II) броміду, можна застосовувати як добавки.

На етапі 2 схеми 4, інтермедіат (IV-a) запропоновано для окиснювання Комблум-типу (дивись, Kornblum, N., et al., Journal of The American Chemical Society, 81, 4113 (1959)) для отримання відповідного альдегіду, який може існувати у рівновазі з відповідною формою гідрату та/або напівацеталю. Наприклад інтермедіат (IV-a) обробляли у присутності основи подібної наступному: піридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-колідин, N,N-діізопропілетиламін, 4-(диметиламіно)піридин у розчиннику, подібному диметилсульфоксиду, при температурі, приблизно, кімнатна температура до, приблизно, 150 градусів Цельсію. Тоді для отримання інтермедіату (IV-b) отриманий інтермедіат альдегіду піддавали умовам альдольного приєднання Каніцаро, що описано для етапу 1 (схема 1) та етапу 5 (схема 2).

На етапі 3 схеми 4 для отримання кінцевого продукту (A) інтермедіат (IV-b) обробляли кислотою, подібною трифлуорооцтовій кислоті або смолянй кислоті, у розчиннику, подібному дихлорометану, при температурі, приблизно, -10 градус Цельсію до, приблизно, кімнатної температури.

Коли R^2 – (C_2-C_4) алкініл, спосіб може охоплювати застосування схеми 5, де R^6 – H або (C_1-C_2) алкіл.



На етапі 1 схеми 5, в якому отримують інтермедіат (V-i), етап додавання металоорганічної сполуки робили шляхом, подібним одному з описаних у схемі 1, етапі 6, застосовуючи металоорганічний реагент, отриманий з (V-a), де Pg_5 є придатною захисною групою для гідроксильної групи. Наприклад, Pg_5 може бути групою трет-бутилдиметилсилілу (TBS) (дивись US2007/0054867 для отримання, наприклад, {4-[(5-бромо-2-хлоро-феніл)-метил]-фенокси}-трет-бутил-диметил-силан).

На етапі 2 схеми 5, коли $Pg^2 = PMB$, для отримання інтермедіату (V-j) інтермедіат (V-i) обробляли кислотою, подібною трифлуорооцтовій кислоті або смолянй кислоті, у присутності анізолу у розчиннику, подібному дихлорометану, при температурі, приблизно, -10 градусів Цельсія до, приблизно, кімнатної температурі.

На етапі 3 схеми 5 захисні групи (Pg_5) та (Pg^1) можна видаляти для отримання (V-k). Типово (Pg_5) є TBS та Pg^1 є Bn. У цих умовах захисні групи видаляли послідовною обробкою (V-j) наступним: 1) тетрабутиламоній флуорид у розчиннику, подібному тетрагідрофурану або 2-метилтетрагідрофурану, при температурі у діапазоні з 0 градусу Цельсія до, приблизно, 40 градусів Цельсія та 2) обробка мурашиною кислотою у присутності паладію (Pd чорний) у розчиннику, що містить протон (наприклад, етанол/ТГФ), приблизно, при кімнатній температурі. У цій послідовності черговість 2 реакцій є взаємно замінною.

На етапі 4 схеми 5 для отримання інтермедіату (V-l) інтермедіат (V-k) обробляли N,N-біс-(трифлуорометансульфоніл)-аніліном у присутності основи, подібної триетиламіну або 4-диметиламінопіридину, у розчиннику, подібному дихлорометану або 1,2-дихлороетану, при температурі у діапазоні з 0 градусу Цельсія до, приблизно, 40 градусів Цельсія.

На етапі 5 схеми 5 інтермедіат (V-l) піддавали реакції Соногашира-типу (дивись, Sonogashira, K. Coupling Reactions Between sp^2 and sp Carbon Centers. In Comprehensive Organic Synthesis (eds. Trost, B. M., Fleming, I.), 3, 521-549, (Pergamon, Oxford, 1991)). Наприклад, для отримання бажаного продукту (A) та (B) (V-l) обробляли відповідним кінцевим алкіном $HCCR^6$ у присутності купрум(I) йодиду, каталізатору, подібному біс-(трифенілфосфін)-паладій дихлориду або тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), у присутності основи, подібної триетиламіну або N,N-

діізопропілетиламіну, у розчиннику, подібному N,N-диметилформаміду, при температурі, приблизно, кімнатній температурі до, приблизно, 120 градусів Цельсію. Коли R⁶ – H, більш придатним для застосування є триметилсілілацетилен. У цьому випадку сирий матеріал, отриманий із реакції, описаної вище, обробляли основою, подібною калій карбонату, у спиртовому розчиннику, подібному MeOH, приблизно, при кімнатній температурі, що дало після класичної обробки, відомої спеціалісту у рівні техніки, бажаний продукт (А) та (В), де R² є -CCH.

Спеціалісту у рівні техніки зрозуміло, що хімічні процеси, описані вище у схемах 1 – 5, зображують різні шляхи доступу до інтермедіату (V-k). У свою чергу, коли R¹ є Cl, (V-k) можна обробляти засобом алкілування, переважно у класичних умовах, щоб селективно алкілувати групу фенолу для отримання (А) (та (В) у схемах 1 та 5) де R² – (C₁-C₄)алкоксил.

Сполуки заявленого винаходу містять асиметричні або хіральні центри, отже, існують у різних стереоізомерних формах. Якщо не вказано інакше, це означає, що всі стереоізомерні форми сполук заявленого винаходу а також їх суміші, охоплюючи рацемічні суміші, складають частину заявленого винаходу. Крім того, заявлений винахід охоплює всі геометричні та позиційні ізомери. Наприклад, якщо сполука заявленого винаходу містить подвійний зв'язок або конденсоване кільце, то цис- та транс-форми а також їх суміші охоплено у межах винаходу.

Завдяки фізико-хімічним відмінностям діастереоізомерні суміші можна розділяти на окремі діастереоізомери способами, які добре відомі спеціалісту у рівні техніки, як-то хроматографія та/або фракційна кристалізація, дистиляція, сублімація. Енантиомери можна розділяти перетворенням енантиомерної суміші у діастереоізомерну суміш реакцією з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральною допоміжною сполукою, як-то хіральний спирт або хлорид кислоти Мошера), розділенням діастереоізомерів та перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереоізомерів до відповідних чистих енантиомерів. Також, деякі зі сполук заявленого винаходу можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщеними біарилами), і вони розглядаються як частина цього винаходу. Енантиомери також можна розділяти застосуванням колонки хіральної ВТРХ (рідинна хроматографія високого тиску).

Також є можливим те, що інтермедіати та сполуки заявленого винаходу можуть існувати у різних таутомерних формах, та всі такі форми охоплено у межах винаходу. Термін "таутомер" або "таутомерна форма" стосується структурних ізомерів різних енергій, які взаємно перетворюються через низький енергетичний бар'єр. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) взаємно перетворюються через міграцію протону, як-то кетонольна та імін-енамінова ізомеризації. Конкретним прикладом протонного таутомеру є часточка імідазолу, де протон може мігрувати між двома нітрогенами кільця. Валентні таутомери взаємно перетворюються реорганізацією деяких електронів зв'язку. Рівновага між замкнутою та відкритою формою деяких інтермедіатів (та/або суміші інтермедіатів) є нагадуванням щодо процесу мутаротації стосовно альдоз, що відомо спеціалісту у рівні техніки.

Заявлений винахід також охоплює мічені ізотопом сполуки заявленого винаходу, які є ідентичними розглянутим тут, але фактично один або більше атомів заміщено атомом, який має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно є у природі. Приклади ізоотопів, які можна вводити у сполуки винаходу, охоплюють ізоотопи наступного: гідроген, карбон, нітроген, кисень, фосфор, сульфур, флуор, іод та хлор, як-то ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I та ³⁶Cl, відповідно.

Деякі мічені ізотопом сполуки заявленого винаходу (наприклад, мічені ³H та ¹⁴C) є корисними в аналізах розподілу сполуки та/або субстрату в тканині. Мічені тритієм (тобто, ³H) та карбоном-14 (тобто, ¹⁴C) ізоотопи конкретно є переважними щодо легкого їх отримання та здатності до виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізоотопами, як-то дейтерій (тобто, ²H), може надавати деякі терапевтичні переваги, отримані від більшої метаболічної стабільності (наприклад, підвищеного періоду напіврозпаду in vivo або зниженої потреби дозування), отже, може бути переважним у деяких умовах. Ізоотопи, які випромінюють позитрон, як-то ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C, та ¹⁸F є корисними для досліджень розміщення субстрату способом позитронної емісійної томографії (PET). Мічені ізотопом сполуки заявленого винаходу звичайно можна отримувати процедурами, аналогічними розкритим у схемах та/або у наведених нижче прикладах заміною не міченого ізотопом реагенту міченим ізотопом реагентом.

Сполуки заявленого винаходу є корисними для лікування хвороб, станів та/або розладів, регульованих інгібуванням транспортерів натрій-глюкози (зокрема, SGLT2); отже, ще одним втіленням заявленого винаходу є фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки заявленого винаходу та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій. Сполуки заявленого винаходу (охоплюючи застосовані тут композиції та способи) також можна застосовувати у виготовленні медикаменту для описаних тут терапевтичних застосувань.

Типову композицію отримували змішуванням сполуки заявленого винаходу та носія, розріджувача або наповнювача. Придатні носії, розріджувачі та наповнювачі добре відомі спеціалісту у рівні техніки та охоплюють матеріали, як-то вуглеводи, воски, розчинні у воді та/або здатні до розбухання полімери, гідрофільні або гідрофобні матеріали, желатин, олії, розчинники, вода та подібне. Конкретному застосованому носію, розріджувачу або наповнювачу слід залежати від способів та мети застосування сполуки заявленого винаходу. Розчинник звичайно вибирають із розчинників, відомих спеціалістам у рівні техніки як безпечні (GRAS) для застосування до ссавця. Взагалі, безпечними розчинниками є нетоксичні водні розчинники, як-то вода та інші нетоксичні розчинники, які розчиняються або змішуються з водою. Придатні водні розчинники охоплюють наступне: вода, етанол, пропіленгліколь, поліетилен гліколі (наприклад, PEG400, PEG300), т.д. та їх суміші. Композиції також можуть містити один або більше з наступного: буфери, стабілізуючі засоби, поверхнево-активні речовини, зволожувальні засоби, змащувальні засоби, емульгатори, суспендувальні засоби, консерванти, антиоксиданти, засоби непрозорості, ковзні засоби, технологічні добавки, барвники, замінники цукру, ароматизатори та інші відомі добавки для отримання вишуканого вигляду ліків (тобто, сполук заявленого винаходу або їх фармацевтичних композицій) або допоміжні засоби у виробництві фармацевтичного продукту (тобто, медикаменту).

Композиції можна отримувати, застосовуючи звичайні процедури розчинення та змішування. Наприклад, лікувальну субстанцію (тобто, сполуку заявленого винаходу або стабілізовану форму сполуки (наприклад, комплекс із похідним циклодекстрину або інші відомі засоби комплексоутворення)) розчиняли у придатному розчиннику у присутності одного або більше описаних вище наповнювачів. Сполуку заявленого винаходу типово надавали у фармацевтичних формах дозування для отримання легкого контролю дозування ліків та можливості пацієнту елегантно та легко застосовувати продукт.

Фармацевтичні композиції також охоплюють сольвати та гідрати сполук формули (I). Термін "сольват" стосується а молекулярного комплексу сполуки, зображеного формулою (I) (охоплюючи її фармацевтично прийнятні солі) з одною або більше молекулами розчиннику. Такі молекули розчиннику звичайно застосовують у фармацевтичній технології, які відомі як нешкідливі для реципієнта, як-то, наприклад, вода, етанол, етиленгліколь, та подібне. Термін "гідрат" стосується комплексу, де молекулою розчиннику є вода. Сольвати та/або гідрати конкретно існують у кристалічній формі. Можна застосовувати інші розчинники як сольвати інтермедіату при отриманні більшості бажаних сольватів, як-то метанол, метил т-бутилетер, етилацетат, метилацетат, (S)-пропіленгліколь, (R)-пропіленгліколь, 1,4-бутен-діол та подібні. Кристалічні форми також можуть існувати як комплекси з іншими нешкідливими малими молекулами, як-то L-фенілаланін, L-пролін, L-піроглутамінова кислота та подібні, як співкристали або сольвати або гідрати співкристалічного матеріалу. Сольвати, гідрати та співкристалічні сполуки можна отримувати, застосовуючи процедури, описані в PCT Publication No. WO 08/002824, охопленому тут посиланням, або інші процедури, добре відомі спеціалісту у рівні техніки.

Для застосування фармацевтичні композиції (або композиції) можна фасувати різними шляхами залежно від способу застосування ліків. Звичайно, виріб для розповсюдження охоплює ємність, де розміщено фармацевтичну композицію у відповідній формі. Придатні ємності добре відомі спеціалісту у рівні техніки та охоплюють вироби, як-то флакони (пластикові та скляні), саше, ампули, поліетиленові пакети, металеві циліндри та подібне. Ємність також може охоплюють пакет, захищений від необережного доступу до вмісту пакету. Крім того, ємність має вкладену етикетку, яка описує уміст ємності. Етикетка також може містити відповідні застереження.

Крім того, згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування хвороб, станів та/або розладів, регульованих інгібуванням транспортерами натрій-глюкози у тварин, який полягає у застосуванні до тварини, при потребі такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу або фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість сполуки заявленого винаходу та фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, або носій. Спосіб, який приносять користь при інгібуванні SGLT2, є конкретно корисним для лікування хвороб, станів та/або розладів.

Одним аспектом заявленого винаходу є лікування ожиріння, та споріднених із ожирінням розладів (наприклад, надлишкової маси тіла, приросту маси або утримання маси тіла).

Ожиріння та надлишкову масу тіла звичайно визначають індексом маси тіла (BMI), який корелює із сумарним жиром організму та оцінює відносний ризик хвороби. BMI розраховують наступним чином: маса у кілограмах розділена на зріст у метрах в квадраті (кг/м^2). Надлишкову масу тіла типово відповідає BMI, що дорівнює 25-29,9 кг/м^2 , та ожиріння типово відповідає BMI,

що дорівнює 30 кг/м^2 . Дивись, наприклад, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Ще одним аспектом заявленого винаходу є лікування або затримування прогресування або нападу діабету або споріднених з діабетом розладів охоплюючи наступне: діабет типу 1 (залежний від інсуліну цукровий діабет, також позначений як "IDDM") та діабет типу 2 (незалежний від інсуліну цукровий діабет, також позначений як "NIDDM"), послаблена толерантність до глюкози, затримане загоєння рани, гіперінсулінемія, підвищені рівні жирних кислот у крові, гіперліпідемія, гіпергліцеридемія, Синдром X, підвищені рівні ліпопротеїну високої щільності, резистентність до інсуліну, гіперглікемія та діабетичні ускладнення (як-то атеросклероз, коронарна хвороба серця, інсульт, хвороба периферійних судин, нефропатія, гіпертензія, невропатія, та ретинопатія).

Ще одним аспектом заявленого винаходу є лікування співзахворювань ожиріння, як-то метаболічний синдром. Метаболічний синдром охоплює хвороби, стани або розлади, як-то дисліпідемія, гіпертензія, резистентність до інсуліну, діабет (наприклад, діабет типу 2), коронарна хвороба серця та серцева недостатність. Для більш детальної інформації щодо метаболічного синдрому, дивись, наприклад, Zimmet, P.Z., et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?," Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005); and Alberti, K.G., et al., "The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition," Lancet, 366, 1059-62 (2005).

Конкретно, застосування сполук заявленого винаходу надає статистично важливе зниження фактору ризику ($p < 0,05$), принаймні, одної серцево-судинної хвороби, як-то зниження лептину плазми, С-реактивного білку (CRP) та/або холестерину, у порівнянні з контролем з наповнювачем, що не містить ліків. Застосування сполук заявленого винаходу також може надавати статистично важливе ($p < 0,05$) зниження рівнів глюкози у сироватці.

Для нормальної дорослої людини, яка має масу тіла, приблизно, 100 кг, є достатнім дозування у діапазоні, приблизно, 0,001 мг до, приблизно, 10 мг на кілограм маси тіла, конкретно – приблизно, 0,01 мг/кг до, приблизно, 5,0 мг/кг, конкретніше – приблизно, 0,01 мг/кг до, приблизно, 1 мг/кг. Однак, деякі зміни загального діапазону дозування можуть бути залежними від віку та маси суб'єкту, якого лікують, призначеного шляху застосування, конкретної застосованої сполуки та подібного. Визначення діапазонів дозування та оптимальних дозувань для конкретного пацієнта добре відоме спеціалісту у рівні техніки, який має перевагу швидко це виявляти. Також слід звернути увагу, що можна застосовувати сполуки заявленого винаходу в композиціях уповільненого вивільнення, контрольованого вивільнення та затриманого вивільнення, форми яких також добре відомі звичайному спеціалісту у рівні техніки.

Сполуки цього винаходу також можна застосовувати у поєднанні з іншими фармацевтичними засобами для лікування описаних тут хвороб, станів та/або розладів. Отже, також заявлено способи лікування, які охоплюють застосування сполуки заявленого винаходу у комбінації з іншими фармацевтичними засобами. Придатні фармацевтичні засоби, які можна застосовувати у комбінації зі сполуками заявленого винаходу, охоплюють засоби проти ожиріння (охоплюючи препарати для зменшення апетиту), засоби проти діабету, антиглікемічні засоби, засоби зниження ліпідів, протизапальні засоби та засоби проти гіпертензії.

Придатні засоби проти ожиріння охоплюють наступне: антагоністи канабіноїду-1 (CB-1) (як-то римонабант), інгібітори 11β -гидроксистероїд дегідрогенази-1 (11β -HSD тип 1), інгібітор стеароїл-CoA десатурази-1 (SCD-1), агоністи MCR-4, агоністи холецистокініну-A (CCK-A), інгібітори перепоглинання моноаміну (як-то сибутрамін), симпатоміметичні засоби, адренергічні агоністи β_3 , агоністи допаміну (як-то бромокриптин), аналоги меланоцит-стимулювального гормону, агоністи 5HT_{2c}, антагоністи гормону концентрування меланіну, лептин (білок OB), аналоги лептину, агоністи лептину, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (як-то тетрагідроліпстатин, тобто орлістат), анорексичні засоби (як-то агоніст бомбесину), антагоністи нейропептиду-Y (наприклад, антагоністи NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (охоплюючи його аналоги), тироміметичні засоби, дегідроепіандростерон або його аналог, агоністи або антагоністи глюкокортикоїду, антагоністи орексину, агоністи глюкагон-подібного пептиду-1, циліарні нейротрофічні фактори (як-то аксокін™, доступний від Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), інгібітори агуті-спорідненого білку людини (AGRP), антагоністи гхреліну, антагоністи гістаміну 3 або зворотні агоністи, агоністи нейромедіну U, інгібітори MTP/АроВ (наприклад, інгібітори кишково-селективного MTP, як-то дирлотатід), антагоніст опіоїду, антагоніст орексину, та подібне.

Переважні засоби проти ожиріння для застосування згідно з комбінованими аспектами заявленого винаходу охоплюють наступне: антагоністи CB-1 (наприклад, римонабант, таранабант, суринабант, отенабант, SLV319 (CAS No. 464213-10-3) та AVE1625 (CAS No. 358970-97-5)), інгібітори кишково-селективного МТР (наприклад, дирлотапід, мітратапід та імплітапід, R56918 (CAS No. 403987) та CAS No. 913541-47-6), агоністи ССКа (наприклад, Н-бензил-2-[4-(1Н-індол-3-ілметил)-5-оксо-1-феніл-4,5-дигідро-2,3,6,10b-тетрааза-бензо[е]азулен-6-іл]-Н-ізопропіл-ацетамід описано в PCT Publication No. WO 2005/116034 або US Publication No. 2005-0267100 A1), агоністи 5HT_{2c} (наприклад, лоркасерин), агоніст MCR4 (наприклад, сполуки, описані в US 6,818,658), інгібітор ліпази (наприклад, цетилістат), РYY₃₋₃₆ (як тут застосовано "РYY₃₋₃₆" охоплює аналоги, як-то гранульований РYY₃₋₃₆ наприклад, описане в US Publication 2006/0178501), антагоністи опіюїду (наприклад, налтрексон), олеоїл-естрон (CAS No. 180003-17-2), обінепід (TM30338), прамлінтід (Symlin®), тесофенсин (NS2330), лептин, ліралутід, бромокриптин, орлістат, ексенатид (Byetta®), AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3) та сибутрамін. Конкретно, сполуки заявленого винаходу та комбіновані лікування застосовують у поєднанні з тренуванням та розсудливою дією.

Придатні антидіабетичні засоби охоплюють наступне: інгібітор ацетил-СоА карбоксилази-2 (ACC-2), інгібітор фосфодіестерази (PDE)-10, інгібітор діацилгліцерол ацилтрансферази (DGAT) 1 або 2, сульфонісечовина (наприклад, ацетогексамід, хлорпропамід, діабінез, глібенкламід, гліпізид, глібурид, глімепірид, гліклизид, гліпентид, гліквідон, глізоламід, толазамід, та толбутамід), меглітинід, інгібітор α-амілази (наприклад, тендамістат, трестатин та AL-3688), інгібітор α-глюкозидгідролази (наприклад, аскарбоза), інгібітор α-глюкозидази (наприклад, адипозин, каміглібоз, еміглітат, міглітол, воглібоз, прадиміцин-Q, та саобостатин), агоніст PPARγ (наприклад, балаглітазон, циглітазон, дарглітазон, енглітазон, ізаглітазон, піоглітазон, росиглітазон та троглітазон), α/γ-агоніст PPAR (наприклад, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 та SB-219994), бігуанід (наприклад, метформін), агоніст глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP-1) (наприклад, ексендин-3 та ексендин-4), інгібітор тирозинфосфатази-1B білку (РТП-1B) (наприклад, тродусквемін, екстракт хіртіосалу, та сполуки, розкриті Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), інгібітор SIRT-1 (наприклад, резерватрол), інгібітор дипептидилпептидази IV (DPP-IV) (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин та саксагліптин), підсилювач секреції інсуліну, інгібітор окиснювання жирної кислоти, антагоніст A2, інгібітор c-jun амінокінцевої кінази (JNK), інсулін, міметик інсуліну, інгібітор глікогенфосфорилази, агоніст рецептору VPAC2 та активатор глюकोкінази. Переважними антидіабетичними засобами є метформін та інгібітори DPP-IV (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин, алогліптин та свксагліптин).

Придатні протизапальні засоби охоплюють попередження та лікування статевих шляхів/сечових шляхів. Зразкові засоби охоплюють наступне: журавлина (тобто Vaccinium macrocarpon) та похідні від журавлини, як-то сік журавлини, екстракти журавлини або флавоноли з журавлини. Екстракти журавлини можуть охоплювати один або більше флавонолів (тобто антоціани та проантоціанідини) або очищену сполуку флавонолу журавлини, охоплюючи мірицетин-3-β-ксилопіранозид, кверцетин-3-β-глюкозид, кверцетин-3-α-арабінопіранозид, 3'-метоксикверцетин-3-α-ксилопіранозид, кверцетин-3-О-(6"-п-кумароїл)-β-галактозид, кверцетин-3-О-(6"-бензоїл)-β-галактозид, та/або кверцетин-3-α-арабінофуранозид.

Утілення заявленого винаходу ілюстровано наступними прикладами. Однак, зрозуміло, що утілення винаходу не обмежено конкретними подробицями цих прикладів, бо інші їх варіанти відомі або очевидні з поточного розкриття звичайному спеціалісту у рівні техніки.

ПРИКЛАДИ

Якщо не вказано інакше, вихідні матеріали звичайно є у продажу з джерел, як-то Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England), та Accela ChemBio (San Diego, CA).

Загальні експериментальні процедури

Спектр ЯМР реєстрували на Varian Unity™ 400 (доступний з Varian Inc., Palo Alto, CA) при кімнатній температурі при 400 МГц для протону. Хімічні зсуви виражали у частинах на мільйон (дельта) стосовно залишкового розчиннику як внутрішнього стандарту. Форми піків позначено наступним чином: s, синглет; d, дублет; dd, дублет дублету; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; bs або br.s., широкий синглет; 2s, два синглети; br.d., широкий дублет. Мас-спектр з іонізацією електророзпилюванням (ES) отримували на приладі Waters™ ZMD (газ-носії: азот; розчинник А: вода/0,01% мурашина кислота, розчинник В: ацетонітрил/0,005% мурашина кислота; доступний з Waters Corp., Milford, MA). Мас-спектр високого розділення (MC-BP) отримували на Agilent™ Model 6210, модель часу польоту. Там, де описано інтенсивність іонів,

що містять один хлор або один бром, спостерігали очікуване співвідношення інтенсивностей (приблизно 3:1 для іонів, які містять $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, та 1:1 для іонів, які містять $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) та надавали інтенсивність тільки іону нижчої маси. У деяких випадках надавали тільки характерні піки ^1H ЯМР.

5 Хроматографію на колонці робили на силікагелі Baker™ (40 мікронів; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) або силікагелі 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) на скляних колонках або на колонках Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT). PXCT (підінна хроматографія середнього тиску) робили, застосовуючи систему очищення Biotage™ SP або Combiflash® Companion® із Teledyne™ Isco™; застосовували Biotage™ SNAP патрон KPsil або Redisep Rf silica (із Teledyne™ Isco™) під

10 низьким тиском азоту.

ВТРХ (підінну хроматографію високого тиску) робили, застосовуючи препаративну ВТРХ Shimadzu™ 10A LC- UV або Agilent™ 1100.

Якщо не вказано інше, усі реакції проводили під інертною атмосферою газу азоту, застосовуючи безводні розчинники. Також, якщо не вказано інше, усі реакції проводили при

15 кімнатній температурі ($\sim 23^\circ\text{C}$).

Коли робили ТШХ (тонкошарову хроматографію), R_f визначали як співвідношення дистанції переміщення сполуки розділеної на дистанцію переміщення елюенту.

R_t (час утримання).

Вихідні матеріали

20 Звичайно, будь-який наступні вихідні матеріали можна отримувати, застосовуючи процедури, описані в схемах 7 або 8 у US Publication No. 2008/0132563, або альтернативно, схемах 2, 3 або 8 у US Publication No. 2007/0259821. Конкретніше, вихідні матеріали, застосовані у наступних прикладах, можна отримувати, застосовуючи процедури, описані у відповідних посиланнях, або придбані у відповідного постачальника.

25 4-Бromo-2-(4-метокси-бензил)-1-метил-бензол можна отримувати процедурами, описаними у прикладі 8 у PCT Publication No. WO 01/027128.

4-Бromo-2-(4-етокси-бензил)-1-метил-бензол можна отримувати процедурами, описаними в отриманні прикладу 17 у US2008/0132563.

4-Бromo-1-хлоро-2-(4-метокси-бензил)-бензол можна отримувати процедурами, описаними в отриманні прикладу 19 в US2008/0132563 або прикладу V у US2007/0259821.

4-Бromo-1-хлоро-2-(4-етокси-бензил)-бензол можна купувати від Shanghai Haoyuan Chemexpress Co., Ltd., Shanghai, People's Republic of China.

4-Бromo-2-(4-метокси-бензил)-бензонітрил можна отримувати процедурами, описаними у прикладі XXII у US2007/0259821.

35 Наступні вихідні матеріали отримували як описано нижче.

Отримання 4-бromo-1-флуоро-2-(4-метокси-бензил)-бензолу:

Оксалілхлорид (11,0 мл, 126 ммоль) додавали краплями до добре перемішуваної суспензії 5-бromo-2-флуоро-бензойної кислоти (25,0 г, 114 ммоль) у дихлорометані (150 мл) та N,N-диметилформаміді (1,5 мл) при 0°C . Отриманій суміші дозволяли поступово награтися до кімнатної температури. Через 18 год. тверду речовину вводили у розчин. Отриманий світлий

оранжевий розчин концентрували під зниженим тиском та обробляли два рази діетилетером, що дало 5-бromo-2-флуоро-бензоїл хлорид (27,0 г, кількісний вихід) як білу оранжеву олію.

До розчину 5-бromo-2-флуоро-бензоїл хлориду (27,0 г, 114 ммоль) та анізолу (12,9 г, 13,0 мл, 119 ммоль) у дихлорометані (150 мл) при 0°C додавали алюміній трихлорид (16,2 г, 119 ммоль) поміркованими порціями, щоб зберігати внутрішню температуру нижче 10°C . Після перемішування протягом 4 год. при 0°C розчин заливали на подрібнений лід, та отриману суміш перемішували. Через 30 хвил. органічну фазу видаляли та водну фазу екстрагували два рази дихлорометаном. Поєднані органічні фази промивали один раз 1М водним розчином хлоридної кислоти, один раз 1М водним розчином натрій гідроксиду, та один раз розсоллом. Органічну

50 фазу сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Отриманий залишок перекристалізовували з етанолу, що дало (5-бromo-2-флуоро-феніл)-(4-метокси-феніл)-метанон (22,5 г, 64%) як білу тверду речовину.

До ретельно перемішуваного розчину (5-бromo-2-флуоро-феніл)-(4-метокси-феніл)-метанону (22,5 г, 72,80 ммоль) та триетилсилану (27,9 мл, 20,3 г, 175,0 ммоль) у дихлорометані (20 мл) та ацетонітрилі (60 мл) при 0°C краплями додавали бор трифлуорид етерат (32,0 мл, 36,2 г, 255,0 ммоль). Бор трифлуорид етерат додавали зі швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала 20°C . Реакційний розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Через цілих 18 год. додавали розчин калій гідроксиду (5,0 г) у воді (15,0 мл) та отриману суміш перемішували протягом 2 год. Органічну фазу відокремлювали та водну фазу екстрагували два рази діетилетером. Поєднані органічні фази промивали один раз

1М водним розчином натрій гідроксиду та один раз розсоллом. Органічну фазу сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Після додавання етанолу до отриманого залишку утворено білу тверду речовину. Тверду речовину збирали та сушили під високим вакуумом, що дало 4-бромо-1-флуоро-2-(4-метокси-бензил)-бензол (20,1 г, 93% вихід) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн^{-1} 3,79 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,12 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H).

Отримання вихідного матеріалу 4-бромо-2-(4-етокси-бензил)-бензонітрилу:

Розчин етил (4-етокси-феніл) ацетату (2,68 г, 12,87 ммоль), 4-бромо-2-флуоро-бензонітрилу (2,74 г, 13,70 ммоль) у N-метилпіролідоні (4 мл) повільно додавали до суспензії калій трет-бутоксиду (3,14 г, 27,98 ммоль) у N-метилпіролідоні (13 мл) при 0°C. Після додавання розчин ставав темно-червоним. Темно-червону суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвил. і потім – при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали метанол (10 мл) та 1 М водний розчин натрій регулювали гідроксиду (13,7 мл) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. рН до ~ 4 хлоридною кислотою (1 М водним розчином), та суміш екстрагували етилацетатом (50 мл x 4). Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Додавали N,N-диметилформамід (5 мл) та калій карбонат (7 г), суміш нагрівали до 100°C протягом 1 год. та охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом (60 мл x 3). Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 14% етилацетату у гептані), що дало 2,26 г сирого продукту (що містив бажаний продукт та інший продукт). Сирий продукт осаджували метанолом, що дало 4-бромо-2-(4-етокси-бензил)-бензонітрil (1,2 г, що містить 5 % іншої сполуки з піками ЯМР при 4,15 млн^{-1} кватет, та 1,5 млн^{-1} триплет).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта 7,48-7,38 (m, 3 H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Отримання вихідного матеріалу 4-бромо-2-(4-етокси-бензил)-1-флуоро-бензолу

До розчину 4-бромо-1-флуоро-2-(4-метокси-бензил)-бензолу (4,2 г, 14,2 ммоль) у дихлорометані (20 мл) при 0°C повільно краплями додавали 1М розчин бор триброміду у дихлорометані (15,7 мл, 16,0 ммоль) протягом 10 хвил. Одиничне додавання бор триброміду завершували, реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури. Через 4 год. реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили повільним додаванням 1 N водного розчину хлоридної кислоти (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. та екстрагували двічі дихлорометаном. Поєднані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало світлу рожеву тверду речовину (3,83 г, 96%). Сирий продукт 4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенол застосовували у наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн^{-1} 3,88 (s, 2 H), 4,76 (br. s., 1 H), 6,77 (d, J=8,2 Гц, 2 H), 6,91 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 7,23 (dd, J=6,8, 2,3 Гц, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H).

До розчину 4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенолу (6,0 г, 21,0 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (20 мл) охолоджували при 0°C додавали натрій гідрид (60% дисперсія у мінеральній олії, 1,02 г, 25,6 ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 45 хвил., краплями додавали іодоетан (2,08 мл, 25,6 ммоль), та отриманій суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури. Через 18 год. реакційну суміш гасили водою та екстрагували двічі етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали двічі водою та один раз розсоллом, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 10% етилацетату у гептані, що дало 4,6 г (58% вихід) бажаного продукту як жовтої олії.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн^{-1} 1,40 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,01 (q, J=6,9 Гц, 2 H), 6,83 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 6,91 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H).

Отримання толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідро-фуран-3-іл-естеру

До розчину 3-гідрокси тетрагідрофурану (2,5 г, 28,0 ммоль) у безводному піридині (60 мл) при кімнатній температурі додавали 4-толуол-сульфонілхлорид (6,49 г, 34,0 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 18 год. при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 30% етилацетату у гептані, що дало 3,5 г (51% вихід) бажаного продукту як безбарвної олії.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн $^{-1}$ 2,05 - 2,12 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 3,77 - 3,92 (m, 4 H), 5,09 - 5,14 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,00 Гц, 2 H), 7,79 (d, 2 H).

Отримання толуол-4-сульфонової кислоти оксетан-3-іл-естеру

До розчину оксетан-3-олу (1,0 г, 13,0 ммоль) у безводному піридині (25 мл) при кімнатній температурі додавали 4-толуол-сульфонілхлорид (3,09 г, 16,2 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 18 год. при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 30% етилацетату у гептані, що дало 1,9 г (62% вихід) бажаного продукту як білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн $^{-1}$ 2,46 (s, 3 H), 4,63 - 4,75 (m, 4 H), 5,26 - 5,34 (m, 1 H), 7,36 (d, J=8,00 Гц, 2 H), 7,78 (d, J=8,40 Гц, 2 H).

Отримання вихідного матеріалу 3-[4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенокси]-тетрагідро-фурану

До розчину 4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенолу (1,5 г, 5,3 ммоль) та цезій карбонату (2,61 г, 8,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15,0 мл) при кімнатній температурі додавали а розчин толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідро-фуран-3-іл-естеру (1,94 г, 8,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10,0 мл). Реакційну суміш тоді перемішували протягом ночі при 50°C. Через повні 18 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли розсолем та екстрагували 3 рази етилацетатом. Поеднані органічні шари промивали двічі водою та один раз розсолем, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Отриманий сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 30% етилацетату у гептані, що дало 1,66 г (89% вихід) бажаного продукту як безбарвної олії.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн $^{-1}$ 2,09 - 2,24 (m, 2 H), 3,86 - 4,01 (m, 6 H), 4,86 - 4,91 (m, 1 H), 6,80 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 6,91 (t, J=9 Гц, 1 H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 7,23 (dd, J=6,8, 2,5 Гц, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H).

Отримання вихідного матеріалу 3-[4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенокси]-оксетану

До розчину 4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенолу (1,1 г, 3,9 ммоль) та цезій карбонату (1,91 г, 5,87 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15,0 мл) при кімнатній температурі додавали розчин толуол-4-сульфонової кислоти оксетан-3-іл-естеру (1,34 г, 8,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10,0 мл). Реакційну суміш тоді перемішували протягом ночі при 65°C. Через повні 18 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли розсолем та екстрагували 3 рази етилацетатом. Поеднані органічні шари промивали двічі водою та один раз розсолем, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 30% етилацетату у гептані, що дало 0,948 г (72% вихід) бажаного продукту як білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн $^{-1}$ 3,88 (s, 2 H), 4,76 (dd, J=7,22, 5,3 Гц, 2 H), 4,95 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 5,14 - 5,21 (m, 1 H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 6,92 (dd, 1 H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 7,23 (dd, J=6,6, 2,15 Гц, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H).

Отримання 3-(4-(5-бромо-2-хлоробензил)фенокси)оксетану:

4-Бромо-1-хлоро-2-(4-метоксибензил)-бензол (10 г, 32 ммоль) розчиняли у дихлорометані (32 мл) та охолоджували до 0°C під азотом. Додавали краплями 1,0 М розчин бор триброміду у дихлорометані (35,3 мл, 34,3 ммоль) протягом 10 хвил. Після додавання льодяну баню видаляли та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили додаванням 1N водного розчину хлоридної кислоти (45 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвил., переносили до ділильної лійки, органічний шар збирали, та водний шар екстрагували дихлорометаном (45 мл). Поеднані органічні екстракти сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало 4-(5-бромо-2-хлоробензил)фенол (9,5 г, 99% вихід) як білу тверду речовину.

До розчину сирого 4-(5-бромо-2-хлоробензил)фенолу (3,0 г, 10 ммоль) та цезій карбонату (4,9 г, 15 ммоль) у N,N-диметилформаміді (77,5 мл) при кімнатній температурі додавали розчин толуол-4-сульфонової кислоти оксетан-3-іл-естеру (3,5 г, 15 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл). Суміш нагрівали до 65°C протягом 22 год. після чого додавали додаткову аліквоту цезій карбонату (3,3 г, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 12 год. при 120°C, охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали воду та етилацетат і суміш ретельно підкислювали 1N водним розчином хлоридної кислоти. Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем (3 рази) та концентрували у вакуумі. Очищення через Biotage PXCT (силікагель, елюючи з градієнтом 0 – 25% етилацетату у гептані) дало 3-(4-(5-бромо-2-хлоробензил)фенокси)оксетан (2,5 г, 70% вихід) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400 МГц, дихлорометан- d_2) дельта млн^{-1} 7,34 - 7,28 (m, 2 H), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,14 - 7,09 (m, 2 H), 6,69 - 6,35 (m, 2 H), 5,22 - 5,16 (m, 1 H), 4,96 - 4,91 (m, 2H), 4,72 - 4,68 (m, 2H), 4,01 (s, 2H).

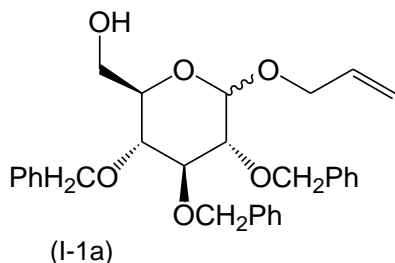
Отримання 4-бромо-2-(4-хлоро-бензил)-1-флуоро-бензолу

Розчин 5-бромо-2-флуоробензальдегіду (10,2 г, 50 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (200 мл) охолоджували до -78°C . Додавали розчин 4-хлорофеніл-магній броміду (1М у діетилетері, 60 мл, 60 ммоль) через шприц протягом 8 хвил. Перемішування продовжували при зниженій температурі протягом 5 хвил., та реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. при цій температурі. Розчин охолоджували у бані лід-вода та гасили додаванням насиченого водного розчин амоній хлориду (40 мл). Органічну фазу декантували та водний залишок концентрували під зниженим тиском для видалення будь-якого залишку органічного розчинника. Водну фазу екстрагували етилацетатом (200 мл \times 2) та екстракти поєднували з декантованим тетрагідрофурановим розчином. Цей розчин промивали розсолем (25 мл) та сушили (натрій сульфат), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало сирий (5-бромо-2-флуорофеніл)-(4-хлорофеніл)-метанол (15,2 г, 96% вихід) як жовту тверду речовину.

До розчину вищевказаного (5-бромо-2-флуорофеніл)-(4-хлорофеніл)-метанолу (15,0 г, 48 ммоль) та триетилсилану (18,5 мл, 116 ммоль) у дихлорометані (40 мл) та ацетонітрилі (20 мл) при 0°C під азотом повільно додавали бор трифлуориддіетилетерат (22,7 мл, 181 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 18 год. при повільному нагріванні до кімнатної температури. Реакцію охолоджували у бані лід-вода, гасили повільним додаванням 7 М водного розчину калій гідроксиду (30 мл) та екстрагували метил-трет-бутил-етером (200 мл \times 2). Поєднаний органічний розчин промивали водою (25 мл \times 2), розсолем (25 мл \times 2), сушили (натрій сульфат), фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи з градієнтом етилацетату у гептані, що дало 2-(4-хлоробензил)-4-бромо-1-флуоробензол (5,0 г, 35% вихід) як безбарвну олію. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) дельта млн^{-1} 7,33-7,22 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,93 (dd, $J = 9,2, 9,2$ Гц, 1H), 3,92 (s, 2H).

Отримання інтермедіатів

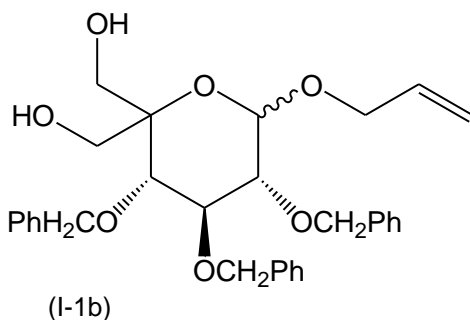
Отримання інтермедіата ((2R,3R,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трис-бензилокси-тетрагідро-піран-2-іл)-метанолу (I-1a):



Суспензію D-глюкози (1,2 кг, 6,6 моль), трифлуорометансульфонової кислоти (12 мл) та алілового спирту (5 L) нагрівали при 80°C протягом 3 діб. Суміш охолоджували до кімнатної температури, летючі видаляли у вакуумі та залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (8 L). Це розділяли на чотири однакові реакції та до кожної додавали тритілхлорид (463 г, 1,67 моль) та триетиламін (231 мл, 1,67 моль). Після додавання триетиламіну спостерігали слабкий ендотермічний ефект. Реакційну суміш перемішували протягом 2 діб при 30°C , і тоді кожну реакцію розділяли на дві, що дало однакові реакції. До кожної із цих реакцій додавали бензилхлорид (300 мл, 2,60 моль), а потім додавали поміркованими порціями натрій гідррид (102,5 г, 2,60 моль), підтримуючи температуру реакції при $40 - 50^\circ\text{C}$. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Кожну реакцію тоді заливали на лід/воду (2 L) та екстрагували етилацетатом (2,5 L). Органічні фази кожної промивали насиченим розсолем/водою (1:1, 2 \times 2 л), поєднували та сушили над магній сульфатом (продукт R_f 0,85 у 3:1 гексанах/етилацетаті). Після фільтрування та випаровування залишок розчиняли у суміші дихлорометану (16 л) та метанолу (4 л). Суміш розділяли на 5 однакових порцій та до кожної додавали сульфатну кислоту (32 мл). Реакції перемішували протягом 3 год., промивали розсолем/2М водним розчином натрій гідроксиду (1:1, 2 \times 2 л), поєднували та сушили над магній сульфатом. Після фільтрування та концентрування у вакуумі залишок крім того очищали на силікагелі, елюючи 30% етилацетатом у толуолі, що дало

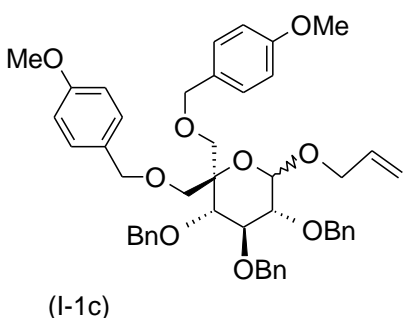
сполуку інтермедиату (I-1a) як суміш аномерів (1,77 кг, 54 % вихід від D-глюкози). R_f 0,15 у 3:1 гексанах/етилацетаті.

Отримання інтермедиата ((3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трис-бензилокси-2-гідроксиметил-тетрагідро-піран-2-іл)-метанолу (I-1b):



10 Розчин диметилсульфоксиду (87 мл, 1,22 моль) у дихлорометані (160 мл) додавали краплями до розчину оксалілхлориду (64,7 мл, 0,76 моль) у дихлорометані (2,5 л) при 78°C. Після завершення додавання додавали краплями розчин інтермедиата (I-1a) (287 г, 0,59 моль) у дихлорометані (500 мл) при 78°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. та додавали краплями триетиламін (417 мл, 2,9 моль). Після завершення додавання реакційної суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури. Реакцію тоді промивали 1М водним розчином хлоридної кислоти (2 л) та водою (2 л), і тоді сушили над магній сульфатом. Цю процедуру повторювали на шести еквівалентних реакціях та після висушування їх поєднували та випаровували, що дало альдегід як жовту олію (1,71 кг). Цю олію розчиняли в ізопропанолі (2,57 л) та розділяли на сім однакових реакцій. До кожної з них додавали 37% водний розчин формальдегіду (0,79 л, 10 моль), а потім краплями додавали розчин натрій гідроксиду (32 г, 0,8 моль) у воді (130 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш розбавляли розсолем (2 л) та екстрагували етилацетатом (2 л). Органічну фазу крім того промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (2 л), розсолем (2 л) і тоді сушили над магній сульфатом. Органічні фази семи реакцій поєднували, випаровували та залишок очищали на силікагелі (елюючи 4 – 1 упритул до 1 – 1 гексанів в етилацетаті), що дало сполуку інтермедиату (I-1b) як суміш аномерів (980 г, 53% вихід за два етапи). R_f 0,57 та 0,60 у 1:1 гексанах/етилацетаті.

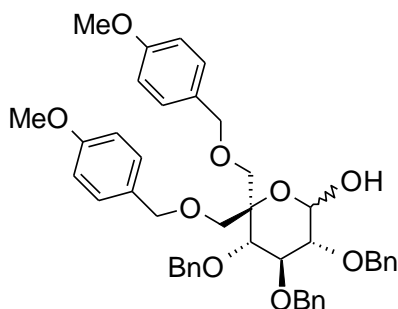
(3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трис-бензилокси-2,2-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран (I-1c):



35 Вихідний діол [((3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трис-бензилокси-2-гідроксиметил-тетрагідро-піран-2-іл)-метанол (I-1b: 10 г, 19,208 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (70 мл) та охолоджували до 0°C. Додавали натрій гідрид (60% дисперсія у мінеральному маслі, 1,69 г, 42,3 ммоль) та реакцію перемішували при 0°C протягом 1 год. перед додаванням 1-бромометил-4-метокси-бензолу (5,96 мл, 40,3 ммоль). Реакцію тоді нагрівали до 60°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та реакцію гасили водою і екстрагували етилацетатом (2 рази). Поєднані органічні шари промивали водою, розсолем, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Реакцію тоді піддавали хроматографуванню на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 80% етилацетату у гептані), що дало 7,55 г (52% вихід) продукту (I-1c). МС 778,8 (M + NH₄⁺; позитивний режим).

40

(3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-1d):



5 (I-1d)

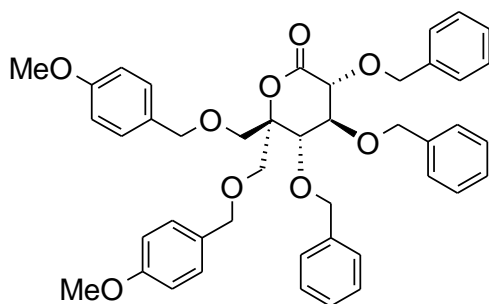
До розчину вихідного матеріалу ((3S,4S,5R)-6-аліокси-3,4,5-трис-бензилокси-2,2-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-пірану додавали (I-1с: 7,55 г, 9,92 ммоль) у метанолі (60 мл) та дихлорометані (20 мл) при кімнатній температурі з паладій (II) хлоридом (528 мг, 2,98 ммоль) та отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 4 год. ТШХ вказано

10

чисте утворення більш полярного продукту. Реакцію фільтрували через Celite® та концентрували під зниженим тиском. Сир матеріал хроматографували через силікагель, елюючи з градієнтом 0 – 80% етилацетату у гептані, що дало 5,6 г (78% вихід) продукту (I-1d). МС 738,8 (M + NH₄⁺; позитивний режим).

15

(3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-он (I-1e):



(I-1e)

20

До розчину оксалілдіхлориду (1,9 мл, 23 ммоль) у дихлорометані (65 мл) при -78°C додавали розчин диметилсульфоксиду (3,3 мл, 47 ммоль) у дихлорометані (5 мл), та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 30 хвил. Потім додавали краплями розчин вихідного матеріалу ((3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-олу, (I-1d, 5,6 г, 7,7 ммоль) у дихлорометані (15,0 мл), та отриману суміш перемішували протягом 30 хвил., дозволяючи температурі підніматися до -60°C. Триетиламін (9,7 мл, 69,5 ммоль) додавали краплями та суміш дозволяючи нагріватися до 0°C протягом 1 год. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину амоній хлориду, та органічну фазу сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 60% етилацетату у гептані для отримання продукту (I-1e) (4 г, 72% вихід).

25

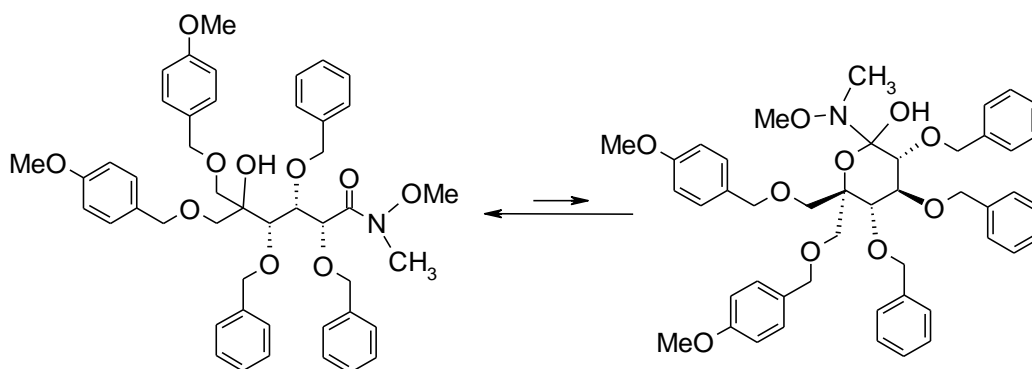
30

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн⁻¹ 3,24 (d, J=10 Гц, 1 H), 3,40 – 3,47 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,86 (d, J=10 Гц, 1 H), 4,07 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 4,15 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 4,35 – 4,55 (m, 6 H), 4,65 – 4,72 (m, 2 H), 4,82 (d, J=11 Гц, 1 H), 4,87 (d, J=11,2 Гц, 1 H), 5,10 (d, J=11,1 Гц, 1 H), 6,74 – 6,79 (m, 2 H), 6,81 – 6,85 (m, 2 H), 7,11 (dd, J=7,0, 2,5 Гц, 2 H), 7,17 – 7,41 (m, 17 H).

35

(2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-амід (I-1g) та/або (3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-2-(метокси-метил-аміно)-тетрагідро-піран-2-ол (I-1f):

40

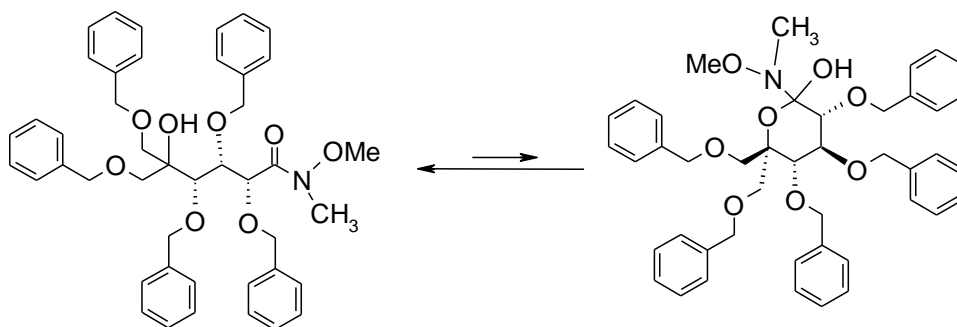


(I-1g) (I-1f)

До розчину лактон ((3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ону (I-1e: 10,4 г, 14,5 ммоль) та N,O-диметил-гідроксиамін гідрогенхлориду (1,77 г, 29,0 ммоль) у дихлорометані (100 мл) при 0°C додавали краплями 2,0 М розчин триметил алюмінію у гексанах (14,5 мл, 29,0 ммоль), та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили повільним додаванням 1N водного розчину хлоридної кислоти. Отримані суміші дозволяли перемішуватися протягом 1 год. Органічну фазу відокремлювали та промивали 1N водним розчином хлоридної кислоти, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали хроматографією середнього тиску (градієнт 5 – 40% етилацетату у гептані), що дало 6,5 г (58%) продукту.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн $^{-1}$ 2,62 (br. s, 1 H), 2,94 (br. s., 3 H), 3,23 (br. s., 3 H), 3,42 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 4,20 (dd, J=6,9, 3,3 Гц, 1 H), 4,31 - 4,44 (m, 5 H), 4,46 - 4,51 (m, 2H), 4,53 (d, J=12 Гц, 1 H), 4,66 (d, J=12 Гц, 1 H), 4,80 (br. d, J=11,5 Гц, 1 H), 4,87 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 6,77 - 6,83 (m, 4 H), 7,15 - 7,35 (m, 19 H). $[\text{M}+\text{H}^+]$ 780,8, позитивний режим; $[\text{M}+\text{HCO}_2^-]$ 824,7, негативний режим). МС-ВР розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{NO}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 780,3742, знайдено 780,3708.

(2R,3S,4S)-2,3,4,6-тетракіс-бензилокси-5-бензилоксиметил-5-гідрокси-гексанової кислоти метокси-метил-амід (I-6g) та/або (3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-бензилоксиметил-2-(метокси-метил-аміно)-тетрагідро-піран-2-ол (I-6f):

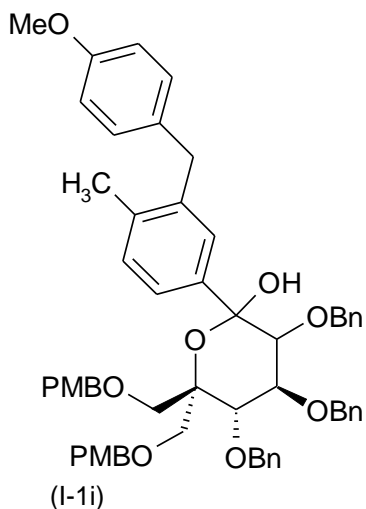


(I-6g) (I-6f)

Цю сполук отримували, починаючи із [(3S,4S,5R)-6-алілокси-3,4,5-трис-бензилокси-2-гідроксиметил-тетрагідро-піран-2-іл)-метанолу (I-1b), застосовуючи процедуру, подібну описаній для синтезу (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) та/або (3R,4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-2-(метокси-метил-аміно)-тетрагідро-піран-2-олу (I-1f) за виключенням того, що засобом алкілювання, застосованим в експериментальній частині, де описано конверсію (I-1b) до (I-1c), був бензилбромід замість параметоксибензилброміду.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта млн $^{-1}$ 2,66 (br. s, 1 H), 2,94 (br. s., 3 H), 3,23 (br. s., 3 H), 3,48 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 3 H), 4,05 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 4,21 (dd, J=6,9, 3,3 Гц, 1 H), 4,36 (d, 1H, J = 11,7 Гц), 4,41 - 4,58 (m, 7 H), 4,68 (d, J=11,9 Гц, 1 H), 4,81 (br. d, J=11,5 Гц, 1 H), 4,89 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 7,15 - 7,35 (m, 25 H). МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 720,7, позитивний режим; $[\text{M}+\text{HCO}_2^-]$ 764,7, негативний режим).

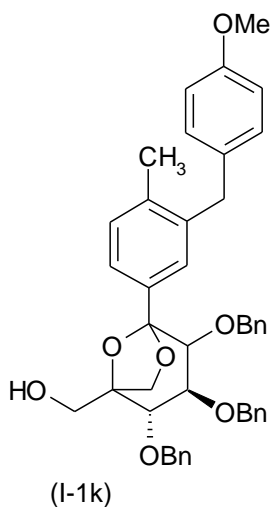
(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-1i):



н-Бутил літій (0,97 мл, 2,5 М/гексани, 3,15 еквіваленти) додавали краплями (1 крапля кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 4-бромо-2-(4-метокси-бензил)-1-метил-бензолу (690 мг, 3 еквіваленти) у безводному тетрагідрофурані (2,7 мл) при -78°C, та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом додаткової години. Потім додавали краплями розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (608 мг) у безводному тетрагідрофурані (1,35 мл) протягом 1,5 год., застосовуючи шприцевий насос, та отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. перед нагріванням до -20°C протягом 14 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Додавали діетилетер та реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолон, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Хроматографія на силікагелі із застосуванням градієнту 20 – 50% етилацетату у гептані дало продукт як суміш ізомерів (440 мг, 61% вихід).

МС-ВР розраховано для $C_{59}H_{62}O_{10}Na$ ($M+Na^+$) 953,4235, знайдено 953,4236.

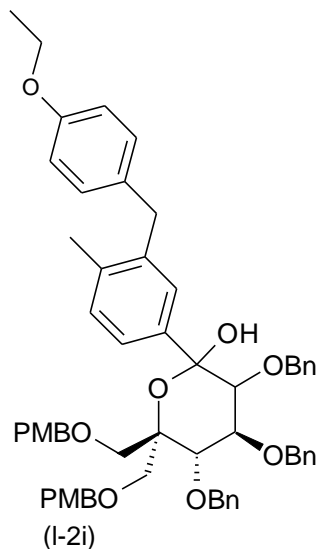
{(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-1k):



До розчину інтермедіату I-1i (150 мг) у дихлорометані (3 мл) додавали анізол (90 мкл, 5 еквівалентів), а потім – 3 мл розчину 20% трифлуорооцтової кислоти у дихлорометані, та

отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом, приблизно, 1 год. Суміш концентрували та сире хроматографували через силікагель (застосовуючи градієнт 10 – 30% етилацетату у гептані), що дало бажаний продукт як суміш ізомерів (66 мг, 61% вихід). МС (PXMC) 673,9 ($M+H^+$; позитивний режим).

5 (4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-2i):

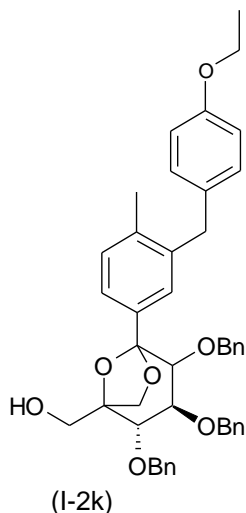


10

н-Бутил літій (0,312 мл, 2,5 М/гексани, 3,05 еквівалентів) додавали краплями (1 краплі кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 4-бromo-2-(4-етокси-бензил)-1-метил-бензолу (238 мг, 3,05 еквіваленти) у безводному тетрагідрофурані (0,9 мл) при -78°C, та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом додаткової години. Потім додавали краплями розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (200 мг) у безводному тетрагідрофурані (0,6 мл) протягом 1,5 год., застосовуючи шприцевий насос, та отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. перед нагріванням до кімнатної температури протягом 16 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Додавали діетилетер, та реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолон, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Сирий матеріал хроматографували, застосовуючи Автоматичний хроматографічний прилад Biotage™ (дві колонки з 10 г силікагелю; елювання з градієнтом 0 – 60% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (136 мг, 56% вихід). МС (PXMC) 968 ($M+Na^+$; позитивний режим).

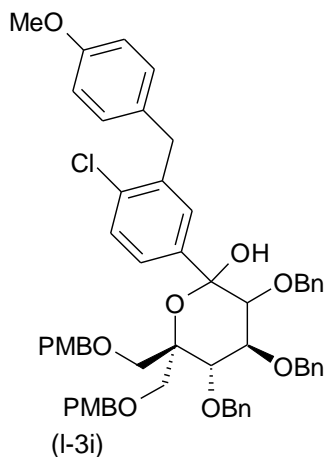
30

{(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-2k):



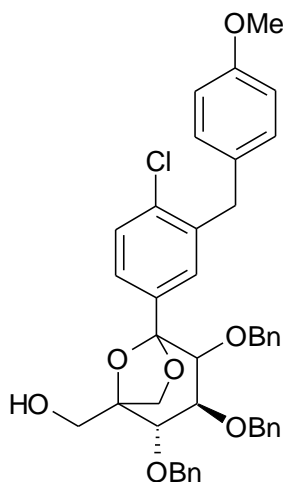
До розчину інтермедіата I-2i (136 мг, 0,145 ммоль) у дихлорометані (4 мл) додавали анізол (310 мкл, ~5 еквівалентів), а потім – 4 мл розчину 20% трифлуороцтової кислоти у дихлорометані, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш концентрували та сирий продукт хроматографували, застосовуючи автоматичний хроматографічний прилад ISCO™ combiflash® companion® (колонка з 4 г силікагелю) та елюючи з градієнтом 0 – 70% етилацетату у гептані, що дало бажаний продукт як суміш ізомерів (85 мг, 85% вихід). МС (РХМС) 687,7 (M+H⁺; позитивний режим).

(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-3i):



н-Бутил літій (0,97 мл, 2,5 М/гексани, 3,15 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 4-бromo-1-хлоро-2-(4-метокси-бензил)-бензолу (725 мг, 2,95 еквівалентів) у безводному тетрагідрофурані (2,7 мл) при -78°C, та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом додаткової години. Потім додавали краплями розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (616 мг) у безводному тетрагідрофурані (1,35 мл) протягом 1,5 год., застосовуючи шприцевий насос, та отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1 години перед нагріванням до -20°C протягом 14 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Додавали діетилетер, та реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолон, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Хроматографія на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 40% етилацетату у гептані дала продукт як суміш ізомерів (530 мг, 71% вихід).

{{(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-3k):

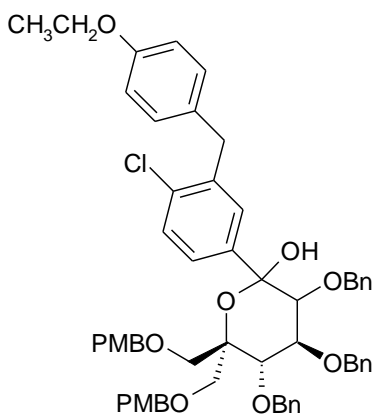


5 (I-3k)

До розчину інтермедіата I-3i (530 мг) у дихлорометані (11 мл) додавали анізол (300 мкл, 5 еквівалентів), а потім – 11 мл розчину 20% трифлуороцтової кислоти у дихлорометані, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували та сирий продукт хроматографували на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 40% етилацетату у гептані, що дало продукт як суміш ізомерів (229 мг, 59% вихід).

МС (PXMC) 693,6 (M+H⁺; позитивний режим).

(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-4i):



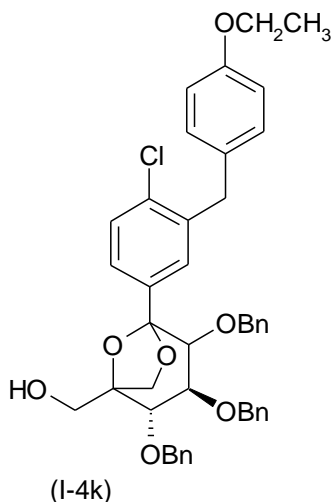
15 (I-4i)

н-Бутил літій (1,0 мл, 2,5 М/гексани, 3,25 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 4-бромо-1-хлоро-2-(4-етокси-бензил)-бензолу (815 мг, 3,25 еквівалентів) у безводному тетрагідрофурані (2,9 мл) при -78°C, та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом додаткової години. Потім додавали краплями розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (600 мг) у безводному тетрагідрофурані (1,45 мл) протягом 1,3 год., застосовуючи шприцевий насос, та отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1 години перед нагріванням до -25°C протягом 14 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Додавали діетилетер, та реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсоллом, сушили над магній сульфатом, фільтрували та

концентрували. Хроматографія на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 40% етилацетату у гептані дала продукт як суміш ізомерів (280 мг, 38% вихід).

MC-BP розраховано для $C_{59}H_{61}O_{10}ClNa$ ($M+Na^+$) 987,3845, знайдено 987,3840.

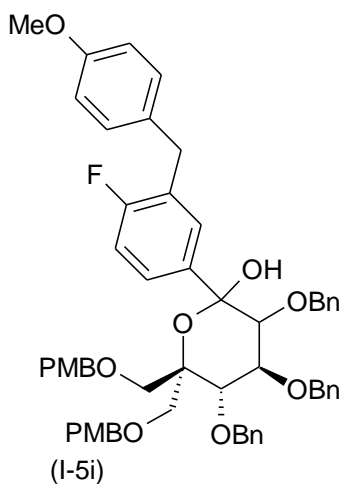
5 {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-4k):



10 До розчину інтермедіата I-4i (1,46 г) у дихлорометані (31 мл) додавали анізол (900 мкл, ~5 еквівалентів), а потім – 31 мл розчину 20% трифлуороцтової кислоти у дихлорометані, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували та сирий продукт хроматографували на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 30% етилацетату у гептані, що дало продукт як суміш ізомерів (670 мг, 63% вихід).

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

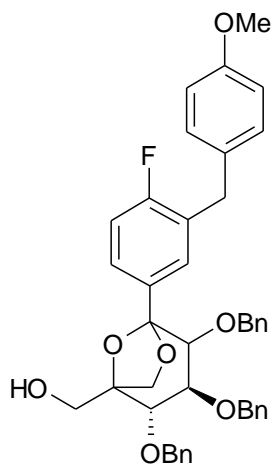
(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,6-біс-(4метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-5i):



20 н-Бутил літій (462 мкл, 2,5 М/гексани, 3,0 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 4-бromo-1-флуоро-2-(4-метокси-бензил)-бензолу (341 мг, 3 еквівалентів) у безводному тетрагідрофурані (1,4 мл) при -78 °C під азотом. Отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 1 год. Тоді додавали краплями дуже повільно розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (300 мг, 0,385 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (0,70 мл) (1 крапля кожні 5 сек.), та отриману суміш перемішували при -78°C протягом додаткової години перед нагріванням до -10 °C протягом 12 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Реакцію розбавляли

діетилетером та гасили додаванням краплями 1N водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолем, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 40% етилацетату у гептані), що дало

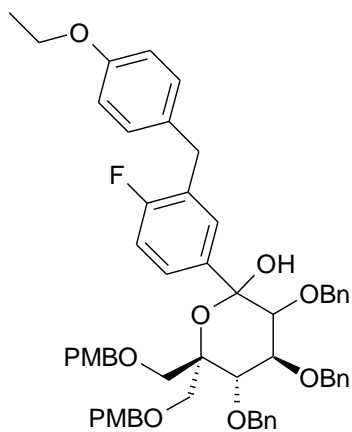
продукт як суміш ізомерів (199 мг, 55 % вихід).
 {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-5k):



(I-5k)

До розчину (4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-олу (I-5i; 191 мг, 0,204 ммоль) у дихлорометані (3,75 мл) додавали анізол (0,178 мл, 1,63 ммоль), а потім – 20% розчин трифлуороцтової кислоти у дихлорометані (3,75 мл) при кімнатній температурі під азотом. Після перемішування протягом 1 год. при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 30% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (115 мг, 83% вихід). МС (РХМС) 677,7 (M+H⁺; позитивний режим).

(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-10i)



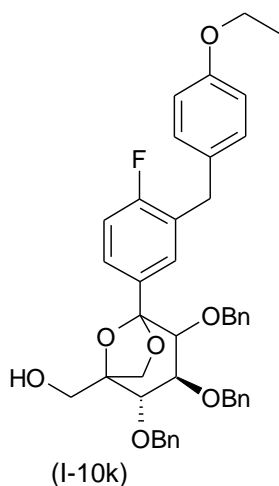
(I-10i)

н-Бутил літій (508 мкл, 2,5 М/гексани, 3,0 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину 4-бромо-2-(4-етокси-бензил)-1-флуоро-бензолу (392,0 мг, 1,27 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1,5 мл) при -78°C під азотом. Отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 1 год. Тоді додавали краплями дуже повільно розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду I-1g (330,0 мг, 0,423 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (0,75 мл) (1 краплю кожні 5 сек.), та отриману суміш

перемішували при -78°C протягом додаткової години перед нагріванням до -10°C протягом 12 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури). Реакцію розбавляли діетилетером та гасили додаванням краплями 1N водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній

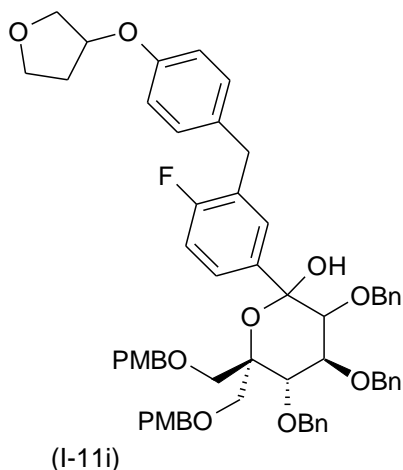
температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолем, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 40% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (180 мг, 44% вихід).

{(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-10k)



До розчину інтермедіата I-10i (180,0 мг, 0,19 ммоль) у дихлорометані (2,0 мл) додавали анізол (0,175 мл, 1,60 ммоль), а потім – 20% розчин трифлуороцтової кислоти у дихлорометані (2,0 мл) при кімнатній температурі під азотом. Після перемішування протягом 1 год., реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 30% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (85,0 мг, 64% вихід).

(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-{4-флуоро-3-[4-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-11i)

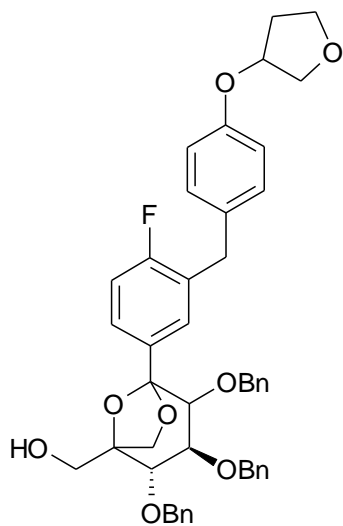


н-Бутил літій (1,0 мл, 2,5 М/гексани, 3,0 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину 3-[4-(5-бромо-2-флуоро-бензил)-фенокси]-тетрагідро-фурану (878 мг, 2,50 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (3,0 мл) при -78°C , та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 1 год. Потім додавали краплями дуже повільно розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду I-1g (650 мг, 0,833 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1,5 мл) (0,9 мл/год.), та отриману суміш перемішували при -78°C

протягом додаткової години перед нагріванням до -10°C протягом 12 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури). Реакцію розбавляли діетилетером та гасили додаванням краплями 1N водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолон, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 40% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (287 мг, 34% вихід)

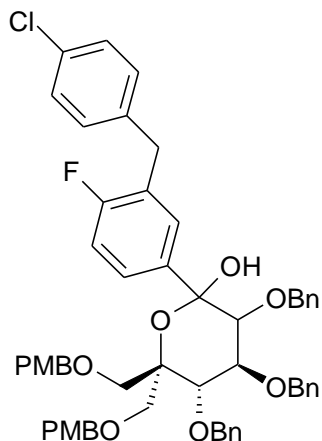
((2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-{4-флуоро-3-[4-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл)-метанол (I-11k)



(I-11k)

До розчину (4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-{4-флуоро-3-[4-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-олу I-11i (275 мг, 0,28 ммоль) у дихлорометані (2,0 мл) додавали анізол (0,250 мл, 2,29 ммоль), а потім – 20% розчин трифлуорооцтової кислоти у дихлорометані (8,0 мл) при кімнатній температурі під азотом. Після перемішування протягом 1 год. реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 30% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (168 мг, 83% вихід).

(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[3-(4-хлоро-бензил)-4-флуоро-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-12i):



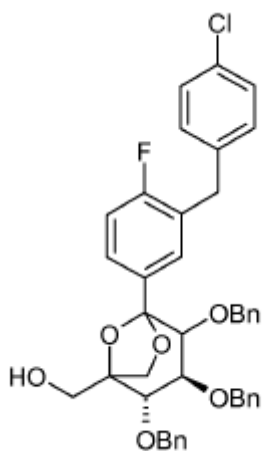
(I-12i)

н-Бутил літій (1,0 мл, 2,5 М/гексани, 3,1 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 4-бromo-2-(4-

хлоро-бензил)-1-флуоро-бензолу (702 мг, 2,9 еквівалентів) у безводному тетрагідрофурані (3,0 мл) при -78°C , та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 25 хвил. Потім додавали краплями, застосовуючи шприцевий насос (0,9 мл/год.), розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової

кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (621 мг) у безводному тетрагідрофурані (1,5 мл), та отриману суміш перемішували при низькій температурі протягом додаткових 17 год. (розміщено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти (1,5 мл). Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Суміш розбавляли насиченим водним амоній хлоридом (15 мл) та екстрагували етилацетатом (15 мл \times 3). Поєднаний органічний розчин промивали розсолон (30 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Хроматографія на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 40% етилацетату у гептані дала продукт як суміш ізомерів (477 мг, 64% вихід).

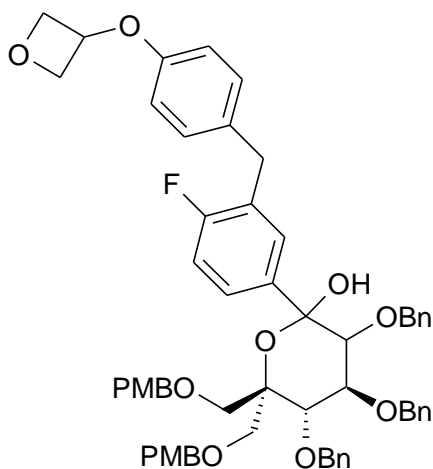
{(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-хлоро-бензил)-4-флуоро-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанол (I-12k):



(I-12k)

До розчину інтермедіата I-12i (243 мг) у дихлорометані (9 мл) додавали анізол (0,15 мл, 5,3 еквівалентів), а потім – трифлуороцтову кислоту (1,0 мл, 50 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували та сирий продукт хроматографували на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 30% етилацетату у гептані, що дало продукт як суміш ізомерів (102 мг, 58% вихід).

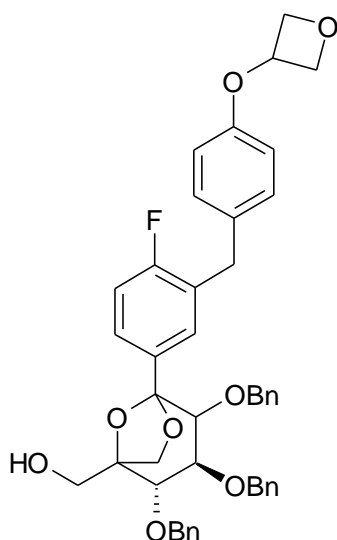
(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-[4-флуоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл]-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-13i)



(I-13i)

н-Бутил літій (1,12 мл, 2,5 М/гексани, 3,0 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину 3-[4-(5-бromo-2-флуоро-бензил)-фенокси]-оксетану (942,0 мг, 2,79 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (3,0 мл) при -78°C, та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 1 год. Потім додавали краплями дуже повільно (0,9 мл/год.) розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду I-1g (725,0 мг, 0,930 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1,5 мл), та отриману суміш перемішували при -78°C протягом додаткової години перед нагріванням до -10°C протягом 12 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури). Реакцію розбавляли діетилетером та гасили додаванням краплями 1N водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолем, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 40% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (535 мг, 59 % вихід).

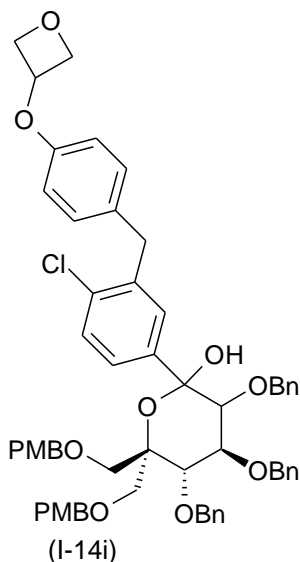
((2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-{4-флуоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл)-метанол (I-13k)



(I-13k)

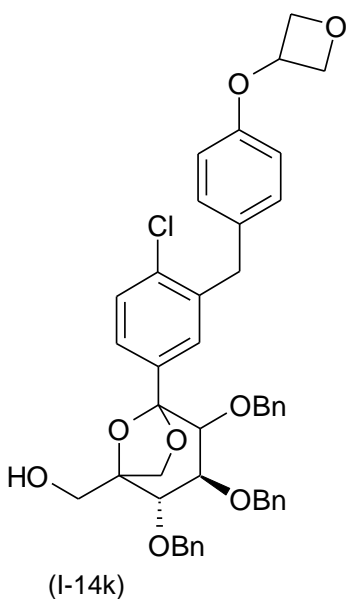
До розчину (4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-{4-флуоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-олу I-13i (535 мг, 0,548 ммоль) у дихлорометані (2,0 мл) додавали анізол (0,480 мл, 4,38 ммоль), а потім – 20% розчин трифлуорооцтової кислоти у дихлорометані (8,0 мл) при кімнатній температурі під азотом. Після перемішування протягом 1 год., реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 10 – 30% етилацетату у гептані), що дало продукт як суміш ізомерів (300 мг, 76% вихід).

(4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-{4-хлоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-ол (I-14i):



н-Бутил літій (0,97 мл, 2,5 М/гексани, 3,15 еквівалентів) додавали краплями (1 краплю кожні 5 сек.) до дегазованого від кисню розчину (розміщено у попередньо висушену герметизовану 10-20 мл посудину у мікрохвильову Biotage™ та розміщено під потоком газу азоту) 3-(4-(5-бromo-2-хлоробензил)фенокси)оксетану (824 мг, 2,95 еквівалентів) у безводному тетрагідрофурані (2,7 мл) при -78°C, та отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом додаткової години. Потім додавали краплями розчин (2R,3S,4S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-гідрокси-6-(4-метокси-бензилокси)-5-(4-метокси-бензилоксиметил)-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-1g) (616 мг) у безводному тетрагідрофурані (1,35 мл) протягом 1,5 год., застосовуючи шприцевий насос, та отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1 години перед нагріванням до -20°C протягом 14 год. (вставлено у глибоку посудину Дьюара, покриту алюмінієвою фольгою для підтримання низької температури; величина зовнішнього діаметру посудини Дьюара 10 см, внутрішнього діаметру 8 см, висота 9 см). Додавали діетилетер, та реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Хроматографія на силікагелі із застосуванням градієнту 0-50% етилацетату у гептані, що дало продукт як суміш ізомерів (563 мг, 72% вихід).

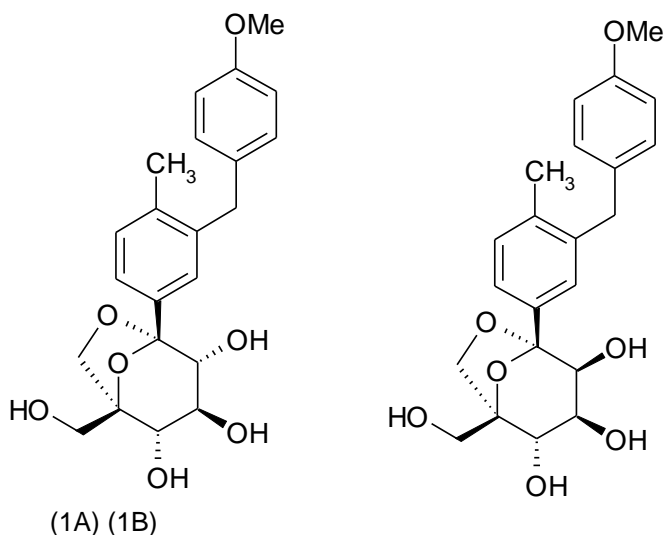
(2S,3S)-2,3,4-Трис-бензилокси-5-[4-хлоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл]-6,8-діокси-біцкло[3.2.1]окт-1-іл)-метанол (I-14k):



До розчину інтермедіата (4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-2-{4-хлоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,6-біс-(4-метокси-бензилоксиметил)-тетрагідро-піран-2-олу I-14i (282 мг) у дихлорометані (2,84 мл) додавали анізол (200 мкл, ~7 еквівалентів), а потім – 3,07 мл розчину 20% трифлуорооцтової кислоти у дихлорометані, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш концентрували та сирий продукт хроматографували на силікагелі із застосуванням градієнту 10 – 50% етилацетату у гептані, що дало продукт як суміш ізомерів (186 мг, 89% вихід).

Приклад 1

(1S,2S,3S,4R,5S)-1-гідроксиметил-5-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (1A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-1-гідроксиметил-5-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (1B):



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-метокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанолу (I-1k: 236 мг) в етанолі/тетрагідрофурані (7 мл, 4/1 об'єм) додавали послідовно мурашину кислоту (270 мкл, 19 еквівалентів) та паладій чорний (150 мг, 4 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Паладій фільтрували та сиру суміш, отриману після випаровування розчинника очищали хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 85 – 100% етилацетату у гептані. Отриману суміш продуктів очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 phenomenex, мікрометр Luna 5 150 x 21,20 мм, 20 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти:води/0,1% мурашиної кислоти; 20 – 60% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти за 20 хвил. Визначення УФ: 254 нм. ВТРХ вказано співвідношення діастереоізомерів 3:1 (1A:1B).

1A: (55 мг, 39% вихід); $R_t = 10,9$ хвил.; фракції, що містять продукт концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском. МС (PXMS) 403,3 ($M+H^+$; позитивний режим) 447,3 ($M+HCO_2^-$, негативний режим).

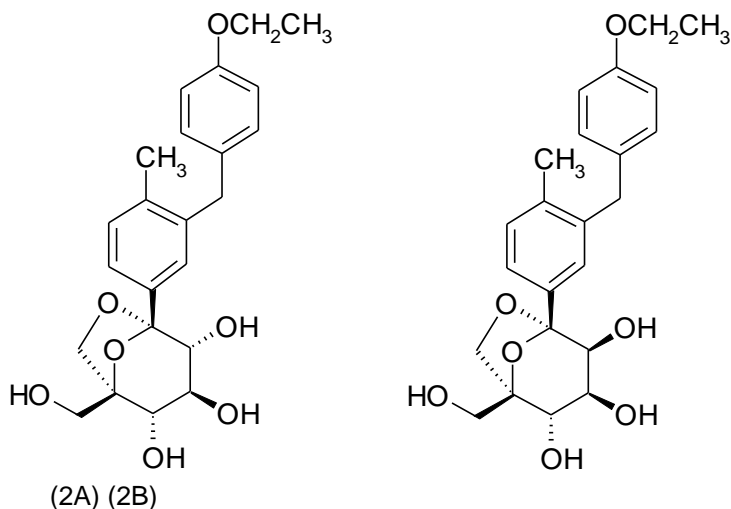
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта 7,33 (d, 1H, $J = 1,6$ Гц), 7,30 (dd, 1H, $J = 7,6$ та 1,6 Гц), 7,10 (d, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,13 (d, 1H, $J = 7,4$ Гц), 3,90 (s, 2H), 3,82 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,77 (dd, 1H, $J = 8,2$ та 1,2 Гц), 3,72 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,65 (t, 1H, $J = 8,0$ Гц), 3,59 (d, 1H, $J = 7,8$ Гц), 3,58 (dd, 1H, $J = 7,5$ та 1,5 Гц), 2,16 (s, 3H). МС-ВР розраховано для $C_{22}H_{27}O_7$ ($M+H^+$) 403,1751, знайдено 403,1737.

1B: (20 мг, 14% вихід); $R_t = 11,5$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском. МС (PXMS) 403 ($M+H^+$; позитивний режим) 447 ($M+HCO_2^-$, негативний режим).

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта 7,38 (d, 1H, $J = 1,8$ Гц), 7,33 (dd, 1H, $J = 7,9$ та 1,8 Гц), 7,10 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 2H), 4,02 (d, 1H, $J = 7,4$ Гц), 3,93 (t, 1H, $J = 2,2$ Гц), 3,91 (br. s, 2H), 3,88 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,84 (d, 2H, $J = 2,4$ Гц), 3,75 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,71 (s, 3H), 3,49 (d, 1H, $J = 7,4$ Гц), 2,16 (s, 3H).

Приклад 2

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (2A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (2B)



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-метил-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанолу (I-2к: 85 мг, 0,12 ммоль) в етанолі/тетрагідрофурані (7 мл, ~4/1 об'єм) додавали послідовно мурашину кислоту (95 мкл, 19 еквівалентів) та паладій чорний (53 мг, 4 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Паладій фільтрували та сиру суміш, отриману після випаровування розчинника, очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 phenomenex, Luna 5 мікрометрів 150 x 21,20 мм, 20 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти:води/0,1% мурашиної кислоти; 20 – 60% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти за 20 хвил. Визначення УФ: 254 нм. ВТРХ вказано співвідношення діастереоізомерів 4:1 (2A:2B).

2A: (20 мг; 38% вихід) $R_t = 12,7$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском.

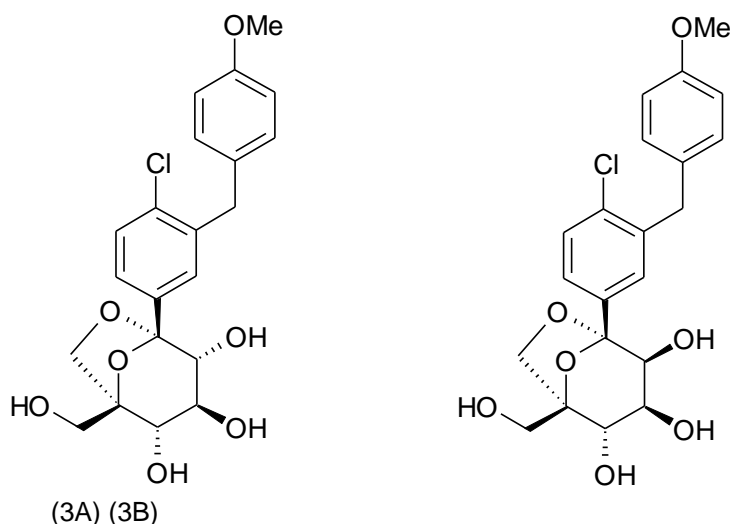
МС (РХМС) 417,3 ($M+H^+$; позитивний режим); 461,4 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта $млн^{-1}$ 1,34 (t, $J=6,9$ Гц, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,60 (d, $J=8$ Гц, 2 H), 3,66 (t, $J=8$ Гц, 1 H), 3,68 (d, $J=12,5$ Гц, 1 H), 3,78 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 3,84 (d, $J=12,4$ Гц, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,97 (q, $J=7$ Гц, 2 H), 4,15 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 7,12 (d, $J=7,7$ Гц, 1 H), 7,31 (dd, $J=7,9$ та 1,4 Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H).

2B: (5 мг; 9% вихід) $R_t = 13,2$; хвил. фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском.

МС (РХМС) 417,3 ($M+H^+$; позитивний режим); 461,4 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта $млн^{-1}$ 1,34 (t, $J=6,9$ Гц, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,52 (d, 1H, $J=7,4$ Гц), 3,77 (d, $J=12,5$ Гц, 1 H), 4,00-3,84 (m, 8 H), 4,04 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,79-6,75 (m, 2 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 7,12 (d, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,35 (dd, $J=7,7$ та 1,9 Гц, 1 H), 7,39 (d, $J=1,9$ Гц, 1 H).

Приклад 3

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (3A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (3B):



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанолу (I-3к: 229 мг) в етанолі/тетрагідрофурані (7 мл, 4/1 об'єм) додавали послідовно мурашину кислоту (270 мкл, 20 еквівалентів) та паладій чорний (140 мг, 4 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 1 год. додавали додатково мурашину кислоту (270 мкл, 20 еквівалентів) та паладій чорний (140 мг, 4 еквівалентів), та суміш перемішували протягом додаткової години при кімнатній температурі. Паладій фільтрували та сиру суміш, отриману після випаровування розчинника, очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 phenomenex, Luna 5 мікрометрів 150 x 21,20 мм, 20 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти:води/0,1% мурашиної кислоти; 20 – 60% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти за 20 хвил. Визначення УФ: 254 нм. ВТРХ вказано співвідношення діастереоізомерів 1,4:1 (3A:3B).

3A: (50 мг; 36% вихід) $R_t = 12,1$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та концентрували під зниженим тиском.

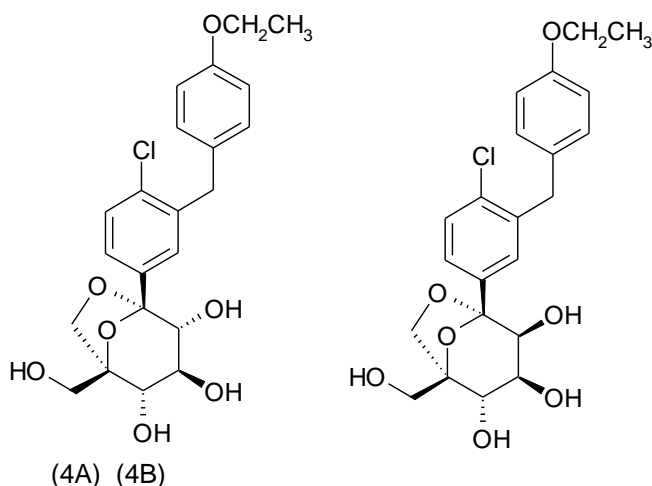
МС (РХМС) 423,3 ($M+H^+$; позитивний режим); 467,3 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта 7,43 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Гц), 4,01 (s, 2H), 3,81 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Гц), 3,73 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 11,7$ Гц), 3,63 (t, 1H, $J = 8,2$ Гц), 3,57 (d, 1H, $J = 7,4$ Гц), 3,52 (d, 1H, $J = 7,8$ Гц). МС-ВР розраховано для $C_{21}H_{24}O_7Cl$ ($M+H^+$) 423,1205, знайдено 423,1192.

3B: (37 мг; 27% вихід) $R_t = 12,8$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та концентрували під зниженим тиском.

МС (РХМС) 423,3 ($M+H^+$; позитивний режим) 467,3 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта 7,50 (d, 1H, $J = 1,9$ Гц) 7,42 (dd, 1H, $J = 8,3$ та 1,9 Гц), 7,35 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,83-6,78 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 3H), 3,91-3,83 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,51 (d, 1H, $J = 7,5$ Гц).

Приклад 4

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (4A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (4B):



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанолу (I-4k: 335 мг) в етанолі/тетрагідрофурані (10 мл, 4/1 об'єм) додавали послідовно мурашину кислоту (420 мкл, 22 еквіваленти) та паладій чорний (208 мг, 4 еквіваленти), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 1 год. додавали додатково мурашину кислоту (420 мкл, 22 еквіваленти) та паладій чорний (208 мг, 4 еквіваленти) та суміш перемішували протягом додаткової години при кімнатній температурі. Паладій фільтрували та сиру суміш, отриману після випаровування розчинника, очищали препаративною ВТРХ.

ВТРХ препаративна: реверсно-фазова колонка C18 Gemini 5 мікрометрів 30 x 100 мм, 40 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти : води/0,1% мурашиної кислоти; 25 – 50% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти протягом 18 хвил.; визначення УФ: 220 нм. ВТРХ вказано співвідношення діастереоізомерів 1,1:1 (4A:4B).

4A: (60 мг, 29% вихід); $R_t = 12,4$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском.

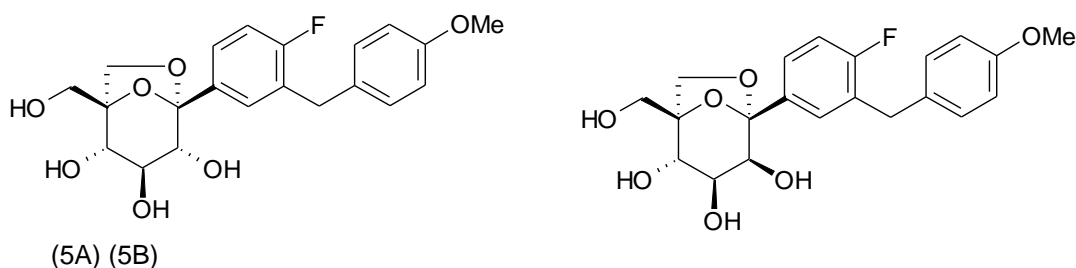
МС (РХМС) 437,3 ($M+H^+$; позитивний режим); 481,3 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта 7,43 (d, 1H, $J = 1,9$ Гц), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,3$ та 2 Гц), 7,32 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Гц), 4,00 (s, 2H), 3,96 (q, 2H, $J = 7,0$ Гц), 3,81 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,75 (dd, 1H, $J = 8,3$ та 1,3 Гц), 3,65 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,63 (t, 1H, $J = 8,2$ Гц), 3,57 (dd, 1H, $J = 7,5$ та 1,3 Гц), 3,52 (d, 1H, $J = 8,0$ Гц), 1,33 (t, 3H, $J = 6,9$ Гц). МС-ВР розраховано для $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, знайдено 437,1360.

4B: (30 мг, 15% вихід); $R_t = 13,2$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском.

МС (РХМС) 437,3 ($M+H^+$; позитивний режим) 481,3 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта 7,48 (d, 1H, $J = 1,9$ Гц) 7,40 (dd, 1H, $J = 8,1$ та 1,9 Гц), 7,32 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,95 (q, 2H, $J = 7$ Гц), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,73 (d, 1H, $J = 12,5$ Гц), 3,49 (d, 1H, $J = 7,3$ Гц), 1,32 (t, 3H, $J = 7$ Гц). МС-ВР розраховано для $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, знайдено 437,1358.

Приклад 5

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (5A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (5B):



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[4-флуоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанолу (115 мг, 0,170 ммоль) у розчині 4:1 етанолу/тетрагідрофурану (10 мл) додавали послідовно мурашину кислоту (137 мкл, 3,42 ммоль) та паладій чорний (73 мг, 0,687 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 3 год. додавали додатково мурашину кислоту (137 мкл, 3,42 ммоль) та паладій чорний (73 мг, 0,687 ммоль). Після 18 год. реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отриманий сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 15% метанолу у дихлорометані), що дало 64 мг білої твердої речовини. Суміш ізомерів очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 phenomenex, Luna 5 мікрметрів 150 x 21,20 мм, 20 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти:води/0,1% мурашиної кислоти; 20 – 80% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти за 20 хвил.). Визначення УФ: 254 нм. ВТРХ вказано співвідношення діастереоізомерів 1:1 (5A:5B).

5A: (6 мг; 9% вихід) $R_t = 8,5$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском.

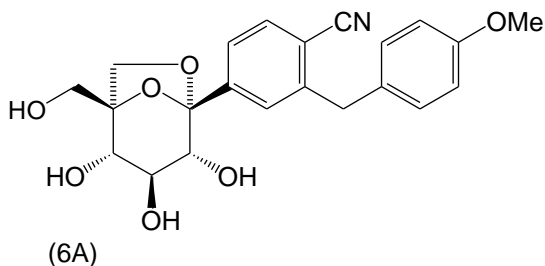
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн^{-1} 3,55 (d, $J=7,8$ Гц, 1 H), 3,58 (dd, $J=7,5$, 1,2 Гц, 1 H), 3,64 (t, $J=8,2$ Гц, 1 H), 3,67 (d, $J=12,5$ Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (dd, $J=8,3$, 1,2 Гц, 1 H), 3,83 (d, $J=12,5$ Гц, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,76 – 6,84 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,9$, 8,3 Гц, 1 H), 7,09 – 7,13 (m, 2 H), 7,37 – 7,44 (m, 2 H); МС: 407,4 ($M+H^+$; позитивний режим); 451,3 ($M+HCO_2^-$; негативний режим)

5B: (12 мг; 17% вихід) $R_t = 9$ хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал осаджували із етилацетату та гептану. Отриману білу тверду речовину промивали гептаном 2 рази та сушили під зниженим тиском.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн^{-1} 3,51 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,75 (d, 1H, $J = 13$ Гц), 3,83 – 3,93 (m, 6 H), 4,03 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,78 – 6,82 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,9$, 8,5 Гц, 1 H), 7,09 – 7,13 (m, 2 H), 7,42 – 7,49 (m, 2 H); МС: 407,4 ($M+H^+$; позитивний режим); 451,3 ($M+HCO_2^-$; негативний режим)

Приклад 6

2-(4-метоксибензил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-(гідроксиметил)-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-5-іл)-бензонітрил (6A):



н-Бутил літій (1,04 мл, 2,6 ммоль, 2,5 М у гексані) додавали до розчину ізопропіл магній броміду (1,27 мл, 1,27 ммоль, 1 М у тетрагідрофурані) при 0 °С. Після перемішування протягом 30 хвил., отриману суміш охолоджували до -78°С та додавали розчин 4-бromo-2-(4-етокси-бензил)-бензонітрилу (380 мг, 1,20 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1 мл). Зеленувату суміш перемішували протягом 1 год. при -78°С та додавали дуже повільно (за 20 хвил., 1 краплю кожні 5 сек.) розчин (2R,3S,4S)-2,3,4,6-тетракіс-бензилокси-5-бензилоксиметил-5-гідрокси-гексанової кислоти метокси-метил-аміду (I-6g) (700 мг, 0,972 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (2 мл). Розчин перемішували при -78°С протягом 1 год. та повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 3 год. Реакцію гасили додаванням краплями 1М водного розчину хлоридної кислоти і тоді розбавляли етилацетатом. Отриману двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсоллом, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували, що дало сирий продукт. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 0 – 20% етилацетату у гептані що дало бажаний інтермедіат 2-(4-етокси-бензил)-4-((4S,5S)-3,4,5-трис-бензилокси-6,6-біс-бензилоксиметил-2-гідрокси-тетрагідро-піран-2-іл)-бензонітрил (300 мг; 34% вихід). МС 918,8 ($M+Na^+$, позитивний режим). Бор трихлорид (4,18 мл, 4,18 ммоль, 1 М розчин у гексані) додавали до розчин вищезгаданого інтермедіату (250 мг, 0,279 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвил. і тоді нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували

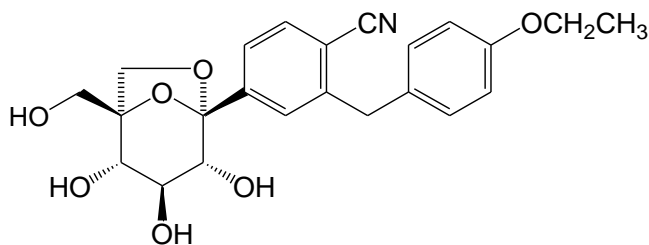
етилацетатом (50 мл). Органічний шар сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюювання метанолом у дихлорометані : 1 – 9 в об'ємі), що дало бажаний інтермедіат 2-(4-гідрокси-бензил)-4-

5 бензонітрил (35 мг, 30% вихід). Калій карбонат (28 мг, 0,2 ммоль) додавали до розчину вищезгаданого інтермедіату (34 мг, 0,077 ммоль) в ацетоні (0,4 мл), а потім – іодометан (7 мкл, 0,11 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 45°C протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (60 мл) та промивали водою. Органічний шар сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Очищення препаративною тонкошаровою

10 хроматографією на силікагелі (елюювання метанолом у дихлорометані : 1 – 9 в об'ємі) дозволяло виділити бажаний продукт 6А (18 мг; 57% вихід).
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) дельта 7,69 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 4,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,86 (d, J = 12,7 Гц, 1H); 3,81 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,67 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,61 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 8 Гц, 1H); МС 458,4 (M+HCO₂⁻; негативний режим).

Приклад 7

2-(4-Етоксibenзил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-(гідроксиметил)-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-5-іл)-бензонітрил (7A):



(7A)

Калій карбонат (8 мг, 0,058 ммоль) додавали до розчину інтермедіата 2-(4-гідрокси-бензил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-5-іл)-

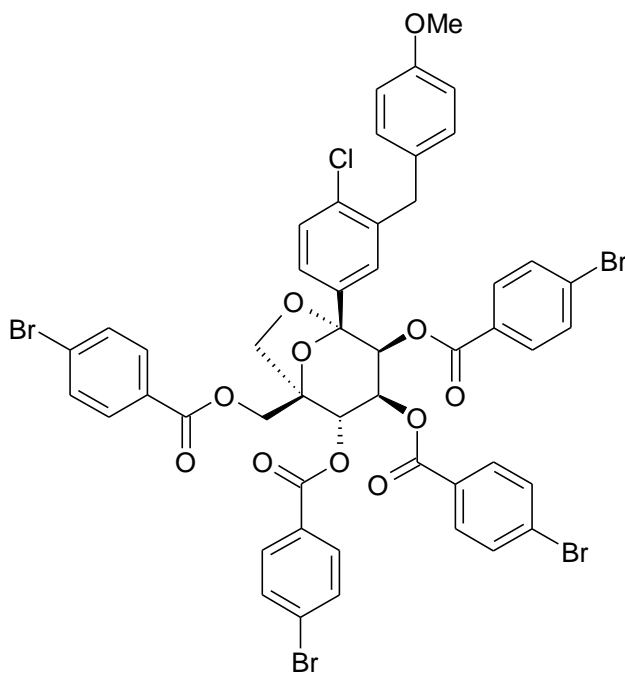
25 бензонітрилу (дивись приклад 6; 8,9 мг, 0,022 ммоль) в ацетоні (0,4 мл), а потім – іодоетан (4 мкл, 0,044 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 45°C протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (60 мл) та промивали водою. Органічний шар сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Очищення препаративною тонкошаровою

30 дозволяло виділити бажаний продукт 7А (2,4 мг; 26% вихід).
¹H ЯМР (метанол-d₄) дельта 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 4,18 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Гц, 2H); 3,86 (d, J = 12,5 Гц, 1H); 3,80 (dd, J = 8,0 та 1,2 Гц, 1H), 3,70 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 7,5 та 1,2 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 1,37 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС 472,1 (M+HCO₂⁻; негативний режим).

35 Приклад 8 ілюструє отримання кристалічного похідного сполуки прикладу 3В для того, щоб підтвердити структуру та стереохімію прикладу 3В.

Приклад 8

Через 4-бромобензоїлування (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (3В), що дало (8А):



(8A)

До розчину (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-метокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (3В) (11 мг, 0,026 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (600 мкл) додавали при кімнатній температурі N,N-діізопропілетиламін (32 мкл, 7 еквівалентів) та 4-диметиламінопіридин (3 мг, 0,9 еквівалентів), а потім – пара-бромобензоїлхлорид (35 мг, 6 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 62 год. Додавали етилацетат та воду, і органічну фазу послідовно промивали 0,5М водним розчином хлоридної кислоти та розсоллом. Органічну фазу сушили над магній сульфатом, фільтрували, концентрували та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 15 – 30% етилацетату у гептані, що дало 27 мг продукту (90% вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта 7,82 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 4H), 7,58-7,46 (m, 8H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,29 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H, J = 9,6 та 1 Гц), 5,98 (dd, 1H, J = 9,6 та 4,4 Гц), 5,89 (d, 1H, J = 4,4 Гц), 4,70 (d, 1H, J = 12,4 Гц), 4,65 (d, 1H, J = 12,4 Гц), 4,60 (d, 1H, J = 8 Гц), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,73 (s, 3H).

Монокристали отримували способами дифузії з парової фази, застосовуючи гептан та етилацетат як розчинники. Точка плавлення = 191° С. Рентгенографічний аналіз монокристалу. Досліджували типовий кристал та збирали сукупність даних 1 Å (максимум $\sin \theta / \lambda = 0,5$) на дифрактометрі Bruker APEX II/R. Пари Фриделя збирали для полегшення визначення абсолютної конфігурації. Атомні фактори розсіювання брали із міжнародної таблиці для кристалографії. Дивись, International Tables for Crystallography, Vol. C, pp. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Усі кристалографічні розрахунки робили за системою SHELXTL. Дивись, SHELXTL, Version 5,1, Bruker AXS, (1997). Усі дифрактометричні дані збирали при кімнатній температурі. Придатний кристал, сукупність даних та уточнення підсумовано нижче у таблиці 1.

Таблиця 1

Дані кристалу та уточнення структури для прикладу 8A.	
Емпірична формула	C ₄₉ H ₃₅ O ₁₁ Br ₄ Cl
формула маси	1154,86
Температура	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна система	Моноклінна
Просторова група	C2
Розміри елементарної комірки	a = 23,7485(6) Å α = 90°.
	b = 6,3175(2) Å β = 104,4910(10)°.
	c = 32,3167(8) Å γ = 90°.
Об'єм	4694,3(2) Å ³
Z	4
Щільність (розраховано)	1,634 мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	5,216 мм ⁻¹
F(000)	2296
Розмір кристалу	0,12 x 0,03 x 0,02 мм ³
Діапазон тета для сукупності даних	3,75 – 50,43°.
Зібрані відбиття	8339
Незалежні відбиття	3932 [R(інт) = 0,0491]
Завершеність щодо тета = 50,43	89,7 %
Корекція поглинання	Емпірична корекція поглинання
Спосіб уточнення Повно-матричний спосіб найменших квадратів на F ²	
Дані / обмеження / параметри	3932 / 1 / 587
Ступінь узгодження на F ²	0,967
Індекси кінцевих R [I>2сигма (I)] R1 = 0,0371, wR2 = 0,0854	
Абсолютний структурний параметр	-0,03(2)
Коефіцієнт поглинання	0,00011(3)

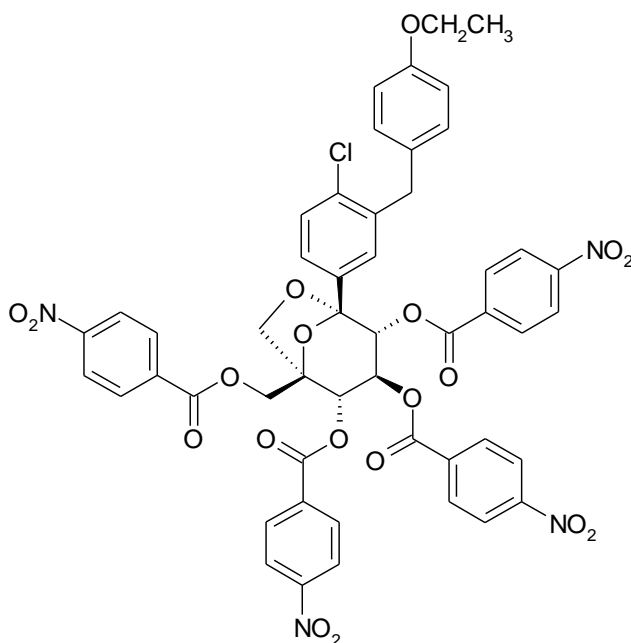
Найбільший дифракційний пік та вакансія 0,297 та -0,294 е.Å⁻³

Досліджувану структуру отримували прямими способами. Цю досліджувану структуру звичайно уточнювали. Позиції гідрогену розраховували де це можливо. Гідроцени метилу виявляли способами неузгодженості Фур'є і тоді уточнювали. Параметри гідрогену додавали до розрахунків структурного фактору але не уточнювали. Відхилення, розраховані у фінальному циклі уточнення способом найменших квадратів усі були менше 0,1 відповідних стандартних відхилень. Кінцевий R-індекс дорівнював 3,71%. Кінцеві відхилення Фур'є виявляло відсутність недостатності або невідповідності електронної щільності. Уточнену структуру креслили, застосовуючи пакет програми SHELXTL (Фігура 1). Абсолютну конфігурацію визначали способом Флека. Дивись, Flack, H.D., Acta Crystallogr., A39, 876, (1983).

Приклад 9 ілюструє отримання кристалічного похідного сполуки прикладу 4A для того, щоб підтвердити структуру та стереохімію прикладу 4A.

Приклад 9

Через 4-нітробензоїлування (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (4A), що дало (9A):



(9A)

До розчину (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (4A: 10,6 мг, 0,024 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (300 мкл), охолоджену до 0°C, додавали N,N-діізопропілетиламін (30 мкл, 7 еквівалентів) та 4-диметиламінопіридин (3 мг, 1 еквівалентів), а потім – пара-нітробензоїл хлорид (27 мг, 6 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при 60°C протягом 6 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат та воду та органічну фазу послідовно промивали 0,5М водним розчином хлоридної кислоти та розсолу. Органічну фазу сушили над магній сульфатом, фільтрували, концентрували та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 10 – 50% етилацетату у гептані, що дало 18 мг продукту (73% вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) дельта 8,33 (m, 2H), 8,28-8,12 (m, 8H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 6,87 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,13 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 6,06 (t, 1H, J = 8,3 Гц), 5,86 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 4,81 (d, 1H, J = 8,3 Гц), 4,75 (d, 1H, J = 12,7 Гц), 4,60 (d, 1H, J = 12,8 Гц), 4,06 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 3,98-3,90 (m, 4H), 1,39 (t, 3H, J = 7 Гц).

Монокристали отримували повільною перекристалізацією із ацетонітрилу/ізопропанолу як розчинників. Точка плавлення = 211°C. Характерний кристал досліджували та набір даних 0,88 Å (максимум sinθ/λ=0,57) збирали на дифрактометрі Bruker APEX II/R. Пари Фріделя збирали для полегшення визначення абсолютної конфігурації. Атомні фактори розсіювання брали із міжнародної таблиці для кристалографії. Дивись, International Tables for Crystallography, Vol. C, pp. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Усі кристалографічні розрахунки робили за системою SHELXTL. Дивись, SHELXTL, Version 5,1, Bruker AXS, (1997). Усі дифрактометричні дані збирали при кімнатній температурі. Придатний кристал, сукупність даних та уточнення підсумовано нижче у таблиці 2.

Таблиця 2

Дані кристалу та уточнення структури для прикладу 9A.	
Емпірична формула	C ₅₀ H ₃₇ N ₄ O ₁₉ Cl
маса формули	1033,29
Температур	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна система	Моноклінна
Просторова група	P2(1)
Розміри елементарної комірки	a = 17,5050(4) Å α = 90°.
	b = 6,2303(2) Å β = 97,6580(10)°.
	c = 21,9545(5) Å γ = 90°.
Об'єм	2373,03(11) Å ³

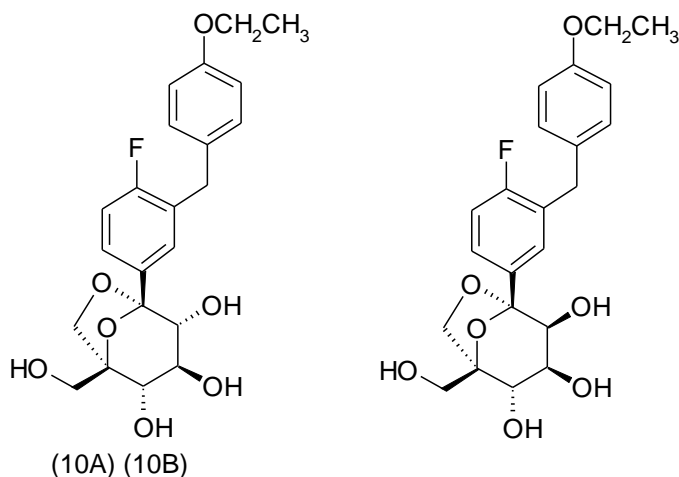
Z	2
Щільність (розраховано)	1,446 мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	1,452 мм ⁻¹
F(000)	1068
Розмір кристалу	0,18 x 0,02 x 0,01 мм ³
Діапазон тета для сукупності даних	2,55 – 61,76°
Зібрані відбиття	8972
Незалежні відбиття	5062 [R(інт) = 0,0236]
Завершеність щодо тета = 61,76°	85,8 %
Корекція поглинання	Емпірична корекція поглинання
Макс та мін. проходження	0,9856 та 0,7801
Спосіб уточнення	Повно-матричний спосіб найменших квадратів на F ²
Дані / обмеження / параметри	5062 / 1 / 668
Ступінь узгодження на F ²	1,009
Індекси кінцевих R [$\sum \sigma(I)$]	R1 = 0,0436, wR2 = 0,1090
Абсолютний структурний параметр	0,02(3)
Коефіцієнт поглинання	0,0015(2)
Найбільший дифракційний пік та вакансія	0,217 та -0,173 е.Å ⁻³

Досліджувану структур отримували прямими способами. Цю досліджувану структуру звичайно уточнювали. Позиції гідрогену розраховували де це можливо. Гідрогени метилу виявляли різними способами Фур'є і тоді уточнювали. Параметри гідрогену додавали до розрахунків структурного фактору але не уточнювали. Відхилення, розраховані у фінальному циклі уточнення способом найменших квадратів, усі були менше 0,1 відповідних стандартних відхилень. Кінцевий R-індекс дорівнював 4,36%. Кінцеве відхилення Фур'є виявляло відсутність недостатності або невідповідності електронної щільності.

Уточнену структуру креслили, застосовуючи пакет програми SHELXTL (Фігура 2). Абсолютну конфігурацію визначали способом Флека Дивись, Flack, H.D., Acta Crystallogr., A39, 876, (1983).

Приклад 10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (10A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (10B)



До розчину {(2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-[3-(4-етокси-бензил)-4-флуоро-феніл]-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл}-метанолу I-10k (80,0 мг, 0,120 ммоль) у 4:1 розчині етанолу/тетрагідрофурану (10 мл) додавали послідовно мурашину кислоту (93 мкл, 2,32 ммоль) та паладій чорний (62 мг, 0,580 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 3 год. додавали додаткову мурашину кислоту (93 мкл, 2,32 ммоль) та паладій чорний (62 мг, 0,580 ммоль). Після 5 год. реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отриманий сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 15% метанолу у дихлорометані), що

дало 35,0 мг білої твердої речовини (суміші ізомерів). Суміш ізомерів очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 Gemini, 5 мікрометрів 30x100мм, швидкість потоку 40 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти: 5
води/0,1% мурашиної кислоти; 25 – 50% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти протягом 18
хвил.; визначення УФ: 220 нм.

Спосіб аналітичної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 Gemini, 5 мкм 4,6x150мм, швидкість потоку 1 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% трифлуорооцтової кислоти : води/0,1%
трифлуорооцтової кислоти; 5 – 100% ацетонітрилу/0,1% трифлуорооцтової кислоти протягом 12
хвил.; визначення УФ: 220 нм.

10A: (2,2 мг, 4,5% вихід) $R_t = 7$ хвил. (аналітичний спосіб); фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском.

МС (РХМС) 421,4 ($M+H^+$; позитивний режим) 465,3 ($M+HCO_2^-$, негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта $млн^{-1}$ 1,33 (t, $J=7,0$ Гц, 3 H), 3,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H), 3,57 (dd, $J=7,5$,
1,5 Гц, 1 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 3,75 (dd, $J=8,3$, 1,3 Гц, 1 H), 3,81 (d, $J=12,5$ Гц, 1 H), 3,89 (s, 2 H),
3,96 (q, $J=6,9$ Гц, 2 H), 4,12 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 7,00 (dd, $J=9,4$, 8,2 Гц, 1 H), 7,08 (m, 2
H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H).

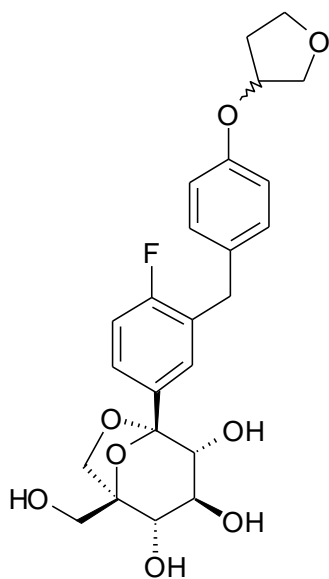
10B: (1,8 мг, 3,7% вихід) $R_t = 7,13$ хвил. (аналітичний спосіб); фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском.

МС (РХМС) 421,4 ($M+H^+$; позитивний режим) 465,3 ($M+HCO_2^-$, негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта $млн^{-1}$ 1,34 (t, $J=7,0$ Гц, 3 H), 3,51 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 3,75 (d, 1 H, $J =$
12,5 Гц), 3,82 - 4,01 (m, 8 H), 4,03 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,8$, 8,4 Гц, 1 H),
7,10 (m, 2 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H).

Примітка: після препаративної ВТРХ, фракцію, що містить ці продукти концентрували та знов очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 10% метанолу у дихлорометані).

Приклад 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-флуоро-3-[4-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензил]-феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (11A)



(11A)

До розчину ((2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-{4-флуоро-3-[4-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл)-метанолу I-11k (160,0 мг, 0,218 ммоль) у 4:1 розчині етанолу/тетрагідрофурану (10 мл) додавали послідовно мурашину кислоту (185 мкл, 4,64 ммоль) та паладій чорний (148 мг, 1,39 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 3 год. додавали додатково мурашину кислоту (185 мкл, 4,64 ммоль) та паладій чорний (148 мг, 1,39 ммоль). Після 5 год. реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отриманий сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 15% метанолу у дихлорометані), що

дало 100 мг білої твердої речовини (суміші ізомерів). Суміш ізомерів очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 Gemini, 5 мікрметрів 30x100мм, швидкість потоку 40 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти :
5 води/0,1% мурашиної кислоти; 25 – 50% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти протягом 18 хвил.; визначення УФ: 220 нм.

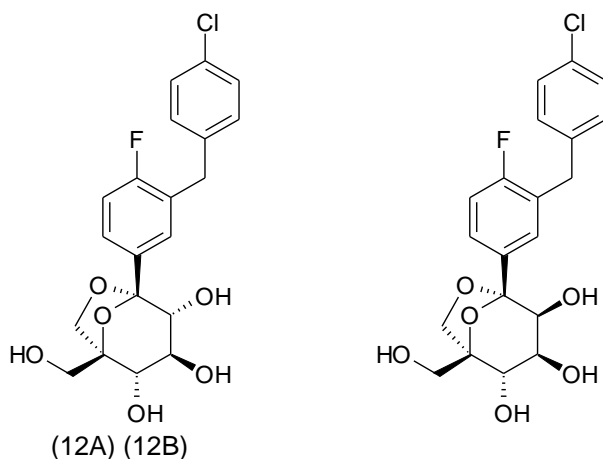
Спосіб аналітичної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 Gemini, 5 мікрметрів 4,6x150мм, швидкість потоку 1 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% трифлуорооцтової кислоти : води/0,1%
10 трифлуорооцтової кислоти; 5 – 100% ацетонітрилу/0,1% трифлуорооцтової кислоти протягом 12 хвил.; визначення УФ: 220 нм.

11A: (19 мг, 19% вихід) $R_t = 6,43$ хвил. (аналітичний спосіб); фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн^{-1} 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 3,55 (d, 1 H, $J = 8$ Гц), 3,59 (dd, 1 H, $J = 7,4$ та 1 Гц), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,77 (dd, $J=8,2$ та 1 Гц, 1 H), 3,81 -
15 3,96 (m, 7 H), 4,14 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 4,94 - 4,98 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 7,02 (dd, $J=9,9$, 8,5 Гц, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H).

Приклад 12

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-хлоробензил)-4-флуорофеніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (12A) та (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-хлоробензил)-4-
20 флуорофеніл]-1-гідроксиметил-6,8-діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (12B)



25 До суміші інтермедіату I-12k (102 мг) та паладій чорного (98 мг, 6,1 еквівалентів) в етанолі/тетрагідрофурані (2 мл, 4/1 об'єм) додавали мурашину кислоту (0,9 мл), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 1 год. додавали додатковий паладій чорний (67 мг, 4,2 еквівалентів), та суміш перемішували протягом додаткової години при кімнатній температурі. Паладій видаляли фільтруванням через Celite®, та фільтрат
30 концентрували, що дало суміш продукту. Цей матеріал поєднували з другою порцією сирого матеріалу (отриману із інтермедіату I-12k (80 мг) за процедурою, описаною вище) для очищення препаративною ВТРХ.

Умови препаративної ВТРХ: реверсно-фазова колонка C18 Gemini, 5 мікрметрів 30 x 100 мм, швидкість потоку 40 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти : води/0,1%
35 мурашиної кислоти; 25 – 50% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти протягом 18 хвил.), визначення УФ: 220 нм.

Спосіб аналітичної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 Gemini, 5 мкм 4,6x150мм, швидкість потоку 1 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% трифлуорооцтової кислоти : води/0,1%
40 трифлуорооцтової кислоти; 5 – 100% ацетонітрилу/0,1% трифлуорооцтової кислоти протягом 12 хвил.; визначення УФ: 220 нм.

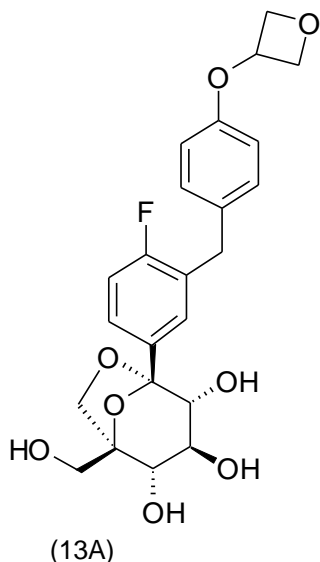
12A: (18 мг, 16% вихід) $R_t = 7,11$ хвил. (аналітичний спосіб); МС (PXMC) 411,3 ($\text{M}+\text{H}^+$; позитивний режим); 409,2 ($\text{M}-\text{H}^+$; негативний режим). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн^{-1} 7,45-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,6$, 9,2 Гц, 1H),
45 4,15 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,84 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,78 (dd, $J = 8,4$, 1,2 Гц, 1H), 3,68 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,66 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,60 (dd, $J = 7,4$, 1,4 Гц, 1H), 3,56 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H).

12B: (12 мг, 11% вихід) $R_t = 7,25$ хвил. (аналітичний спосіб); МС (PXMC) 411,3 ($\text{M}+\text{H}^+$; позитивний режим); 409,1 ($\text{M}-\text{H}^+$; негативний режим). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн^{-1} 7,52-7,45 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,8$, 8,6 Гц, 1H),

4,05 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,76 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H).

Приклад 13

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-флуоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (13A)



До розчину ((2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-{4-флуоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл)-метанолу I-13k (300 мг, 0,417 ммоль) у 4:1 розчині етанолу/тетрагідрофурану (10 мл) додавали послідовно мурашину кислоту (333 мкл, 8,34 ммоль) та паладій чорний (266 мг, 2,50 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 3 год. додавали додаткову мурашину кислоту (333 мкл, 8,34 ммоль) та паладій чорний (266 мг, 2,50 ммоль). Після 5 год. реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отриманий сирий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи з градієнтом 0 – 15% метанолу у дихлорометані), що дало 153,0 мг білої твердої речовини (суміші ізомерів). Суміш ізомерів очищали препаративною ВТРХ.

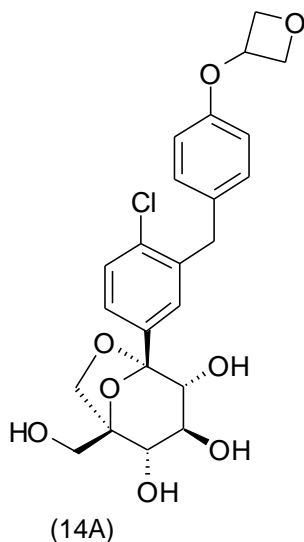
Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ, колонка C18 Gemini, 5 мікрометрів 30x100мм, швидкість потоку 40 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти : води/0,1% мурашиної кислоти; 25 – 50% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти протягом 18 хвил.; визначення УФ: 220 нм.

13A: (23 мг, 12% вихід) R_t = 7,9 хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн^{-1} 3,52 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 3,57 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 3,60 - 3,68 (m, 2 H), 3,75 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 3,81 (d, J=12,5 Гц, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,12 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=7,3, 4,8 Гц, 2 H), 4,95 (t, J=6,5 Гц, 2 H), 5,16 - 5,23 (m, 1 H), 6,63 (m, 2 H), 7,00 (dd, J=9,7, 8,5 Гц, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H).

Приклад 14

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-хлоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол (14A)



До розчину інтермедіата ((2S,3S)-2,3,4-трис-бензилокси-5-{4-хлоро-3-[4-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-феніл}-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]окт-1-іл)-метанолу I-14k (182 мг) в етанолі/тетрагідрофурані (14 мл, 4/1 об'єм) додавали послідовно мурашину кислоту (190 мкл, 20 еквівалентів) та паладій чорний (106 мг, 4 еквівалентів), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 2 год. додавали додатково 1 мл тетрагідрофурану, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткової години. У цей момент додавали додаткову мурашину кислоту (190 мкл, 20 еквівалентів) та паладій чорний (106 мг, 4 еквівалентів), та суміш перемішували протягом додаткової години при кімнатній температурі. Паладій фільтрували та сиру суміш, отриману після випаровування розчинника (що містила суміш ізомерів), очищали препаративною ВТРХ.

Спосіб препаративної реверсно-фазової ВТРХ колонка C18 Xbridge, 5 мікрометрів 100 x 30 мм, швидкість потоку 40 мл/хвил., градієнт ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти : води/0,1% мурашиної кислоти; 30 – 55% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти, протягом 11 хвил.; визначення УФ: 220 нм.

14A: (20 мг, 17% вихід); R_t = 4,43 хвил.; фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском, що дало білу тверду речовину.

МС (РХМС) 465,3 ($M+H^+$; позитивний режим); 509,2 ($M+HCO_2^-$; негативний режим). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) дельта млн $^{-1}$ 3,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H), 3,58 (dd, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1 H), 3,64 (t, $J=8,2$ Гц, 1 H), 3,67 (d, $J=12,4$ Гц, 1 H), 3,77 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1 H), 3,83 (d, $J=12,6$ Гц, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,14 (d, $J=7,4$ Гц, 1 H), 4,65 (m, 2 H), 4,97 (t, $J=6,6$ Гц, 2 H), 5,22 (m, 1 H), 6,65 (m, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 7,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,38 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1 H), 7,45 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H).

Приклад 15

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-проліном, що дало (15):

L-пролін розчиняли у воді (приблизно 480 мг/мл) додавали до сполуки 4A прикладу (приблизно 80 молей L-проліну на моль (сполуки 4A прикладу)). Об'єм подвоювали з етанолом та розчин закривали та перемішували протягом, приблизно, 12 год. Об'єм зменшували наполовину випаровуванням. Об'єм подвоювали, застосовуючи етанол та об'єм розчину знов зменшували наполовину, застосовуючи випаровування. Тверду речовину виділяли, застосовуючи фільтрування на центрифугі.

Приклад 16

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-проліном, що дало (16):

L-пролін розчиняли у воді (приблизно 480 мг/мл) додавали до сполуки 4A прикладу (приблизно 59 молей L-проліну на моль сполуки 4A прикладу). Об'єм подвоювали з метанолом, і розчин був прозорим. Об'єм збільшували на 25%, застосовуючи ацетон. Розчин закривали та перемішували протягом, приблизно, 12 год. Об'єм зменшували, приблизно, на 60% після випаровування на печі. Об'єм подвоювали, застосовуючи метанол та розчинник випаровували, що дало твердий білий осад.

Приклад 17

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-проліном, що дало (17):

Насичений розчин етанолу з L-проліном додавали до сполуки 4A прикладу (приблизно 2,2 молей L-проліну на моль сполуки 4A прикладу) у скляній посудині. Прозорий розчин закривали та перемішували протягом, приблизно, 72 год. Об'єм зменшували наполовину випаровуванням при кімнатній температурі. Спостерігали осад, та посудину закривали та перемішували протягом, приблизно, 12 год. Білу тверду речовину збирали, застосовуючи фільтрування на центрифугі.

Приклад 18

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-проліном, що дало (18):

Розчинений у воді L-пролін (330 мг/мл) капали, приблизно, в 2 мл сполуки прикладу 4A, розчиненої в ізопропанолі (98 мг/мл) до помутніння розчину. Через 15-20 хвил. спостерігали осадження, і суспензія ставала в'язкою, тоді додавали, приблизно, 8 мл води і розчин закривали та перемішували протягом ночі. Збирали білу тверду речовину, застосовуючи вакуумне фільтрування та сушили у вакуумному термостаті при 50°C протягом, приблизно, 2 год.

Приклад 19

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-піроглутаміною кислотою, що дало (19):

153 мкл Сполуки (4A) в ізопропіловому спирті (97,97 мг/мл) капали піпеткою в 500 мкл L-піроглутамінової кислоти у воді (213,0 мг/мл). Розчин закривали та перемішували протягом ночі., додавали, приблизно, додатково 5-10 мг твердої L-піроглутамінової кислоти. Додавали 100 мкл етанолу. Розчин закривали та перемішували протягом ночі. Етанол додавали до регулювання загального об'єму, приблизно, до 2 мл. Розчин відкривали та залишали під ковпаком протягом ночі. Додавали ще, приблизно, 10-30 мг сполуки прикладу 4A. Розчин закривали та перемішували протягом, приблизно, 2 діб. Спостерігали білий осад. Суспензію капали піпеткою у трубку мікроцентрифуги Co-star, оснащеної нейлоною фільтрувальною мембранною вставкою 0,45 мікрон. Розчин центрифугували до відокремлення твердої речовини з розчину. Отримували співкристал (19).

Приклад 20

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-піроглутаміною кислотою, що дало (20):

Розчин 1:1 етанолу/води 4-5 мл насичували L-піроглутаміною кислотою (412,1 мг/мл). Додавали 730 мг сполуки прикладу 4A до 3,2 мл розчину L-піроглутамінової кислоти. Приблизно, через 1 хвил. спостерігали осадження. Розчин був занадто в'язким для перемішування, отже, додавали 2 мл розчину 1:1 етанолу/воду. Розчин перемішували протягом ночі. Тверду речовину збирали, застосовуючи вакуумне фільтрування на нейлоновій мембрані фільтру 0,45 мікрон. Тверду речовину сушили у вакуумному термостаті при 50 °C протягом, приблизно, 2 год., отримували приблизно, 960 мг співкристалічного комплексу (20). Стехіометричне співвідношення сполуки прикладу 4A до L-піроглутамінової кислоти визначали, застосовуючи кількісний ЯМР, що дало 1:1,63. Надлишок L-піроглутамінової кислоти видаляли суспендуванням матеріалу в етанолі, що дало співкристал 1:1 (20).

Приклад 21

Співкристалізація (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) з L-піроглутаміною кислотою, що дало (21):

494 мг сполуки прикладу 4A розчиняли у 1,5 мл розчин ізопропанолу та етанолу (4:1 відповідно). Розчиняли 917,2 мг L-піроглутамінової кислоти у 3 мл води. Обидва розчини нагрівали до 40°C. До розчину сполуки прикладу 4A додавали кожної хвилини 200 мкл розчину L-піроглутамінової кислоти поки увели весь розчин (обидва розчини закривали поки вводили розчин). Посудину з розчином L-піроглутамінової кислоти промивали 200 мкл етанолу та розчин переносили до розчину сполуки прикладу 4A. Розчин перемішували протягом 5 хвил. і тоді тепло відключали (розчин охолоджували, приблизно, на 1 градус Цельсія кожні 3 хвил.). При 30°C, розчин розміщували на мішалці при температурі навколишнього середовища та перемішували при 20°C протягом 20 хвил. Розчин ставав прозорим, додавали, приблизно, 2 мл сухих затравок. Суспензія ставала в'язкою, приблизно, за 2 год. Розчин перемішували протягом ночі. Тверду речовину отримували, застосовуючи вакуумне фільтрування на фільтрі з пористого скла Ругех 2 мл 10-15M. Тверду речовину сушили протягом 24 год. у вакуумній сушильній шафі при 50°C.

Приклад 22

Співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполуки прикладу 4A) та L-проліну та співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) та L-піроглутамінової кислоти:

Аналіз способом рентгенівської дифракції на порошку: рентгенівські дифрактограми на порошку співкристалу сполуки прикладу 4A з L-проліном та співкристалу сполуки прикладу 4A з L-піроглутаміновою кислотою робили на дифрактометрі Bruker D5000, застосовуючи випромінювання купруму (довжина хвилі: 1,54056Å). Напругу лампи та напругу електричного струму задавали до 40 кВ та 40мА, відповідно. Відхилення та розсіювальні діафрагми задавали при 1 мм, та приймальну діафрагму задавали при 0,6 мм. Дифраговане випромінювання визначали детектором Kevex PSI. Застосовували безперервне сканування тета-два тета – $2,4^\circ$ за хвилину. (1 секунда на крок $0,04^\circ$) із $3,0 - 40^\circ 2\theta$. Стандарт алюміній оксиду аналізували для регулювання інструменту контролю. Дані збирали та аналізували, застосовуючи програму Bruker axis software Version 7,0. Зразки готували розміщенням їх у кварцовий утримувач. Слід звернути увагу, що прилади Bruker закуплено від Siemens; отже, прилад Bruker D5000 є по суті таким, як Siemens D5000. Застосовували програму Eva Application 13,0,0,3 для виявлення та розрахунку спектру рентгенівської дифрактограми на порошку (PXRD). Дані файлів PXRD (.сирого) не обробляли до пошуку піку. Звичайно застосовували граничну величину 2 та величину ширини 0,3 щоб робити попередні віднесення піків. Вхід автоматичних віднесення контролювали візуально для гарантування надійності, та віднесення робили вручну, якщо потрібно.

Для вимірювання рентгенівської дифракції на приладі Bragg-Brentano, подібному системі Bruker, застосованій для наведених тут вимірювань, зразок типово розміщували у тримач, який має порожнину. Порошок зразку прижимали предметним склом або подібним для забезпечення неупорядкованої поверхні та коректної висоти зразка. Тоді тримач зразку розміщували у приладі. Пучок рентгенівських променів, що падає, спрямовували на зразок, спочатку під малим кутом стосовно площини тримачу, і тоді переміщували через дугу, що постійно збільшує кут між пучком рентгенівських променів, що падає, та площиною тримачу. Відмінності виміру, асоційовані з рентгенівськими аналізами порошку виникають внаслідок різноманітних факторів, охоплюючи: (а) помилки при готуванні зразку (наприклад, висота зразку), (b) помилки приладу (наприклад, помилки у площині зразку), (c) калібрування помилки, (d) помилки оператора (охоплюючи помилки при визначенні локалізації піку), та (e) природа матеріалу (наприклад, переважні помилки орієнтації та прозорості). Калібрування помилки та помилки висоти зразку часто призводять до зсуву усіх піків утому ж напрямі. Малі відмінності у висоті зразку при застосуванні плоского тримачу призводить до великих зсувів позицій піку XRPD. Систематичне дослідження показало, що при застосуванні Shimadzu XRD-6000 у типовій конфігурації Bragg-Brentano, відмінність висоти зразку 1 мм призводить до зсувів піку до величини $1^\circ 2\theta$ (Chen et al.; J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26,63). Ці зсуви можна пізнавати з рентгенівської дифрактограми та усуваючи компенсацією зсуву (застосовуючи систематичний поправочний коефіцієнт до усіх величин позиції піку) або перекалібруванням приладу. Як указано вище, можна виправляти виміри на різних приладах застосуванням систематичного поправочного коефіцієнту щоб приводити позиції піку у відповідність. Взагалі, цьому поправочному коефіцієнту слід приводити виміряні позиції піку на Bruker у відповідність із очікуваними позиціями піку, та вони можуть бути у діапазоні градусів $0 - 0,2^\circ 2\theta$.

Точність величини рентгенівської дифракції на порошку звичайно є $\pm 0,2$ 2-тета, внаслідок незначних варіацій приладу та іспитового режиму.

Співкристал сполуки прикладу 4A та L-проліну із прикладу 18, охарактеризовано наступною рентгенівською дифрактограмою порошку, приведеною на Фіг. 3, зображеною у градусах 2θ та відповідних інтенсивностях із відносною інтенсивністю $\geq 2,7\%$, виміряною на дифрактометрі Bruker D5000 з випромінюванням $\text{CuK}\alpha$:

Кут (Градус 2 θ)	Відносна інтенсивність* ($\geq 2,7\%$)
4,6	5,1
5,5	12,8
7,6	40,2
8,5	11,9
10,3	9,1
11,0	4,5
12,1	22,3
12,6	13,5
14,4	13,1
14,8	16,1
15,3	2,7
15,9	10,4
16,5	3,0
16,8	8,2
17,0	16,6
17,4	33,9
18,1	2,9
18,4	10,3
18,9	16,8
19,5	12,2
20,3	100,0
21,0	6,5
22,0	5,5
22,2	7,1
22,6	11,5
22,9	29,3
23,5	4,5
24,3	13,8
24,8	14,2
25,4	14,7
25,7	23,2
26,0	6,9
26,8	5,9
27,0	5,8
27,5	21,2
28,8	15,5
29,4	6,5
29,8	8,2
30,2	5,3
30,7	14,1
31,7	5,2
32,1	7,4
32,5	7,7
33,0	9,9
33,3	7,5
33,8	5,5
34,4	5,8
35,5	3,4
35,8	4,0
36,9	3,1
37,4	2,9
38,2	4,7

38,3	6,0
39,3	8,0

*Відносні інтенсивності можуть змінюватися залежно від розміру та морфології кристалу .
Характеристики піків 2 θ або комбінацій співкристалу сполуки прикладу 4A та L-проліну:

Кут (Градус 2 θ)
7,6
12,1
20,3
28,8

5

Співкристал сполуки прикладу 4A та L-піроглутамінової кислоти із прикладу 20 охарактеризовано наступною рентгенівською дифрактограмою порошку, приведеною на Фіг. 4, вираженою у термінах градусу 2 θ та відносних інтенсивностях з відотною інтенсивністю $\geq 2,7\%$, визначеною на дифрактометрі Bruker D5000 із випромінюванням CuK α :

10

Кут (Градус 2 θ)	Відносна інтенсивність* ($\geq 4,3\%$)
6,4	31,0
7,6	5,9
11,8	4,3
12,3	8,8
12,7	11,0
13,5	10,4
14,2	31,3
14,4	24,0
15,2	13,9
16,7	66,8
17,4	57,1
18,3	10,5
18,7	53,3
19,1	24,2
19,3	32,0
19,8	9,2
20,3	75,6
21,1	100,0
22,5	9,2
23,6	11,7
24,3	18,7
24,7	22,2
25,0	14,2
26,2	53,4
27,2	4,6
27,9	10,0
28,3	26,3
29,0	14,5
29,5	31,3
30,7	16,2
31,5	5,4
32,0	23,2
33,0	9,9
34,2	19,9
35,2	5,4
35,9	13,6
37,3	8,3
37,9	9,5
38,4	6,1
39,2	10,3

*Відносні інтенсивності можуть змінюватися залежно від розміру та морфології кристалу .

Характеристики піків 2 θ або комбінацій співкристалу сполуки прикладу 4A та L-піроглутамінової кислоти:

Кут (Градус 2 θ)
6,4
16,7
17,4
21,1

5 Приклад 23

Співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) та L-проліну та співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) та L-піроглутамінової кислоти:

10 Аналіз термограми диференційної сканувальної калориметрії:

Термограми отримували на ТА-приладах Q1000 Differential Scanning

Калориметр (диференційна сканувальна калориметрія (DSC)). Розміщували 1-2 мг зразку в алюмінієві кювети для зразку і тоді закривали проколотою кришкою. Енергію вимірювали у порівнянні з пустою кюветою як температуру, підвищену з 25°C до 200-300°C при 10°C за хвилину. Температура початку ендотермічного плавлення надавали як температуру плавлення. Температура початку ендотермічного плавлення залежить серед інших факторів від швидкості нагрівання, чистоти зразку, величини кристалу та зразку. Типово, DSC отримували з точністю, приблизно, від $\pm 2^\circ\text{C}$ до $\pm 1,5^\circ\text{C}$.

Результати DSC прикладу 18 співкристалу сполуки прикладу 4A та L-проліну показано на Фіг. 5.

Результати DSC прикладу 20 співкристалу сполуки прикладу 4A та L-піроглутамінової кислоти DSC показано на Фіг. 6.

Приклад 24

Співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) та L-проліну

Рентгенографічний аналіз монокристалу. Характерний кристал досліджували, застосовуючи фільтрат із прикладу 17 та концентруючи після повільного випаровування та збирали на дифрактометрі Bruker APEX набір даних 0,85 Å (максимум $\sin\Theta/\lambda=0,60$). Пари Фріделя збирали для полегшення визначення абсолютної конфігурації. Атомні фактори розсіювання брали із міжнародної таблиці для кристалографії, Vol. C, pp. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Усі кристалографічні розрахунки робили за системою SHELXTL, Version 5,1, Bruker AXS, 1997. Усі дифрактометричні дані збирали при кімнатній температурі. Придатний кристал, сукупність даних та уточнення підсумовано нижче у таблиці 24-1.

Досліджувану структуру отримували прямими способами. Цю досліджувану структуру звичайно уточнювали за виключення непередбаченої молекули води та конфірмаційної неупорядкованості з L-проліном. L-Пролін моделювали із заповненням $\sim 60/40$ у конформаціях "напівкрісло" та "оболонка". Дуже подібний розлад спостерігали в H. D. Flack, Acta Crystallogr., A39, 876, 1983.

Атоми гідрогену, зв'язані з N1, O6 та O7 виявляли різними способами Фур'є та дозволяли уточнювати з обмеженням відстаней. Відповідні атоми гідрогену, зв'язані з O5, виявляли способами Фур'є, але їх виключали та розміщували до уточнення локалізації (HFIX 83). Відповідний атом гідрогену, зв'язаний з O4, не можна знаходити способами Фур'є, та його розміщували до уточнення локалізації (HFIX 83). Атоми гідрогену на молекулі води не можна локалізувати, та їх залишали поза рішенням. Параметри гідрогену додавали до розрахунків структурного фактору але не уточнювали. Усі відхилення, розраховані у фінальному циклі уточнення способом найменших квадратів, були менше 0,1 відповідних стандартних відхилень. Кінцевий R-індекс дорівнював 5,15%. Кінцеве відхилення Фур'є виявляло відсутність недостатності або невідповідності електронної щільності.

Уточнену структуру креслили, застосовуючи пакет програми SHELXTL (Фігура 7). Абсолютну конфігурацію визначали способом Флека⁴. Координати, анізотропні температурні фактори, відстані та кути є доступними як додатковий матеріал (Таблиці 24-2 – 24-5).

Таблиця 24-1

Дані щодо кристалу та уточнення структури прикладу 24

Емпірична формула	$C_{22} H_{25} Cl O_7 C_5 H_9 N O_2, H_2O$	
Маса формули	570,02	
Температура	298(2) K	
Довжина хвилі	1,54178 Å	
Кристалічна система	Моноклінна	
Просторова група	C2	
Розміри елементарної комірки	$a = 32,8399(16) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7,2457(4) \text{ Å}$	$\beta = 101,268(5)^\circ$
	$c = 11,8023(6) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Об'єм	2754,2(2) Å ³	
Z	4	
Щільність (розраховано)	1,375 мг/м ³	
Коефіцієнт поглинання	1,729 мм ⁻¹	
F(000)	1208	
Розмір кристалу	0,08 x 0,16 x 0,92 мм ³	
Діапазон тета для сукупності даних	2,74 ° 65,58°	
Діапазон індексів	-38 ≤ h ≤ 37, -8 ≤ k ≤ 6, -13 ≤ l ≤ 13	
Зібрані відбиття	6261	
Незалежні відбиття	2922 [R(int) = 0,0526]	
Завершеність щодо тета = 65,58°	74,9 %	
Корекція поглинання	немає	
Спосіб уточнення	Повно-матричний спосіб найменших квадратів на F ²	
Дані / обмеження / параметри	2922 / 5 / 380	
Ступінь узгодження на F ²	0,953	
Індекси кінцевих R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0515, wR2 = 0,1304	
Індекси R (усі дані)	R1 = 0,0581, wR2 = 0,1334	
Абсолютний структурний параметр	0,02(3)	
Коефіцієнт поглинання	0,0027(2)	
Найбільший дифракційний пік та вакансія	0,252 та -0,210 е Å ⁻³	

Таблиця 24-2

Координати атомів ($\times 10^4$) та параметри еквівалентного ізотропного зміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) прикладу 24. $U(\text{eq})$ визначено як одна третя сліду ортогоналізованого тензору U_{ij}

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(01)	7251(1)	14669(2)	1220(1)	73(1)
N(1)	5586(1)	4836(6)	1285(3)	52(1)
O(1)	6821(1)	9986(6)	5726(3)	66(1)
C(1)	6691(2)	13136(9)	6328(5)	78(2)
O(2)	6311(1)	7637(5)	-1948(2)	50(1)
C(2)	6929(2)	11374(9)	6600(4)	66(1)
O(3)	5936(1)	10106(4)	-2723(2)	46(1)
C(3)	6973(1)	10182(7)	4725(4)	55(1)
O(4)	5415(2)	10596(7)	-4969(4)	89(1)
C(4)	7278(2)	11410(8)	4564(4)	62(1)
C(5)	7411(2)	11447(8)	3506(4)	59(1)
O(5)	5145(1)	6652(5)	-3818(3)	66(1)
C(6)	7237(1)	10299(7)	2618(4)	53(1)
O(6)	5092(1)	7027(5)	-1397(3)	63(1)
O(7)	5878(1)	7968(5)	33(3)	54(1)
C(7)	6932(2)	9079(7)	2793(4)	59(1)
O(8)	5009(1)	2361(6)	1421(4)	78(1)
C(8)	6804(2)	8992(8)	3838(5)	59(1)
O(9)	5409(1)	-82(6)	1265(4)	76(1)
C(9)	7365(1)	10429(8)	1443(4)	59(1)
C(10)	7014(1)	11175(7)	533(4)	51(1)
C(11)	6926(1)	13040(7)	382(4)	52(1)
C(12)	6592(2)	13693(7)	-395(4)	58(1)
C(13)	6331(1)	12460(7)	-1057(3)	52(1)
C(14)	6401(1)	10583(6)	-950(3)	44(1)
C(15)	6744(1)	9959(7)	-151(3)	49(1)
C(16)	6104(1)	9260(6)	-1659(4)	47(1)
C(17)	6125(1)	7179(7)	-3112(4)	51(1)
C(18)	5775(1)	8575(6)	-3448(4)	49(1)
C(19)	5720(2)	9220(7)	-4695(4)	59(1)
C(20)	5363(1)	8012(7)	-3103(4)	51(1)

C(21)	5455(1)	7344(7)	-1843(4)	50(1)
C(22)	5739(1)	8727(6)	-1085(4)	46(1)
C(23)	5335(2)	1609(8)	1299(4)	62(1)
C(24)	5698(2)	2825(8)	1186(5)	63(1)
C(25)	6072(2)	2583(12)	2141(9)	105(3)
C(26)	5826(2)	5594(10)	2391(5)	74(2)
C(35A)	6000(5)	4000(30)	3036(13)	126(7)
C(35B)	6229(4)	4430(20)	2538(15)	71(5)
O(99A)	5382(2)	3257(7)	6727(5)	101(2)

Таблиця 24-3

Довжини зв'язків [Å] та кути [°] для прикладу 24

Cl(01)-C(11)	1,761(4)
N(1)-C(26)	1,492(7)
N(1)-C(24)	1,513(7)
N(1)-H(98A)	0,977(18)
N(1)-H(98B)	1,00(2)
O(1)-C(3)	1,377(5)
O(1)-C(2)	1,434(7)
C(1)-C(2)	1,499(8)
C(1)-H(03C)	0,9600
C(1)-H(03D)	0,9600
C(1)-H(03E)	0,9600
O(2)-C(17)	1,430(5)
O(2)-C(16)	1,434(5)
C(2)-H(03F)	0,9700
C(2)-H(03G)	0,9700
O(3)-C(16)	1,409(5)
O(3)-C(18)	1,437(5)
C(3)-C(4)	1,379(7)
C(3)-C(8)	1,386(7)
O(4)-C(19)	1,405(7)
O(4)-H(4A)	0,8200
C(4)-C(5)	1,401(7)
C(4)-H(025)	0,9300
C(5)-C(6)	1,371(7)
C(5)-H(2)	0,9300
O(5)-C(20)	1,400(6)

O(5)-H(5)	0,8200
C(6)-C(7)	1,383(7)
C(6)-C(9)	1,528(6)
O(6)-C(21)	1,413(5)
O(6)-H(99A)	0,95(2)
O(7)-C(22)	1,420(5)
O(7)-H(99B)	0,93(2)
C(7)-C(8)	1,380(7)
C(7)-H(026)	0,9300
O(8)-C(23)	1,235(7)
C(8)-H(033)	0,9300
O(9)-C(23)	1,251(7)
C(9)-C(10)	1,513(7)
C(9)-H(02A)	0,9700
C(9)-H(02B)	0,9700
C(10)-C(11)	1,386(7)
C(10)-C(15)	1,392(7)
C(11)-C(12)	1,369(7)
C(12)-C(13)	1,373(7)
C(12)-H(027)	0,9300
C(13)-C(14)	1,381(7)
C(13)-H(021)	0,9300
C(14)-C(15)	1,394(6)
C(14)-C(16)	1,501(6)
C(15)-H(030)	0,9300
C(16)-C(22)	1,536(6)
C(17)-C(18)	1,526(6)
C(17)-H(02C)	0,9700
C(17)-H(02D)	0,9700
C(18)-C(19)	1,520(6)
C(18)-C(20)	1,540(6)
C(19)-H(03H)	0,9700
C(19)-H(03I)	0,9700
C(20)-C(21)	1,537(6)
C(20)-H(4)	0,9800
C(21)-C(22)	1,533(6)

C(21)-H(015)	0,9800
C(22)-H(013)	0,9800
C(23)-C(24)	1,510(7)
C(24)-C(25)	1,506(10)
C(24)-H(029)	0,9800
C(25)-C(35B)	1,479(17)
C(25)-C(35A)	1,52(2)
C(25)-H(34A)	0,9700
C(25)-H(34B)	0,9700
C(26)-C(35A)	1,440(19)
C(26)-C(35B)	1,548(14)
C(26)-H(03A)	0,9700
C(26)-H(03B)	0,9700
C(35A)-H(35A)	0,9700
C(35A)-H(35B)	0,9700
C(35B)-H(35C)	0,9700
C(35B)-H(35D)	0,9700
C(26)-N(1)-C(24)	109,1(4)
C(26)-N(1)-H(98A)	107(2)
C(24)-N(1)-H(98A)	109(3)
C(26)-N(1)-H(98B)	97(3)
C(24)-N(1)-H(98B)	119(3)
H(98A)-N(1)-H(98B)	114(4)
C(3)-O(1)-C(2)	117,7(4)
C(2)-C(1)-H(03C)	109,5
C(2)-C(1)-H(03D)	109,5
H(03C)-C(1)-H(03D)	109,5
C(2)-C(1)-H(03E)	109,5
H(03C)-C(1)-H(03E)	109,5
H(03D)-C(1)-H(03E)	109,5
C(17)-O(2)-C(16)	106,6(3)
O(1)-C(2)-C(1)	113,4(5)
O(1)-C(2)-H(03F)	108,9
C(1)-C(2)-H(03F)	108,9
O(1)-C(2)-H(03G)	108,9
C(1)-C(2)-H(03G)	108,9

H(03F)-C(2)-H(03G)	107,7
C(16)-O(3)-C(18)	103,3(3)
O(1)-C(3)-C(4)	125,4(4)
O(1)-C(3)-C(8)	115,1(4)
C(4)-C(3)-C(8)	119,4(4)
C(19)-O(4)-H(4A)	109,5
C(3)-C(4)-C(5)	119,7(5)
C(3)-C(4)-H(025)	120,2
C(5)-C(4)-H(025)	120,2
C(6)-C(5)-C(4)	121,0(5)
C(6)-C(5)-H(2)	119,5
C(4)-C(5)-H(2)	119,5
C(20)-O(5)-H(5)	109,5
C(5)-C(6)-C(7)	118,6(4)
C(5)-C(6)-C(9)	120,7(4)
C(7)-C(6)-C(9)	120,7(4)
C(21)-O(6)-H(99A)	105(3)
C(22)-O(7)-H(99B)	108(3)
C(8)-C(7)-C(6)	121,2(4)
C(8)-C(7)-H(026)	119,4
C(6)-C(7)-H(026)	119,4
C(7)-C(8)-C(3)	120,0(4)
C(7)-C(8)-H(033)	120,0
C(3)-C(8)-H(033)	120,0
C(10)-C(9)-C(6)	111,2(3)
C(10)-C(9)-H(02A)	109,4
C(6)-C(9)-H(02A)	109,4
C(10)-C(9)-H(02B)	109,4
C(6)-C(9)-H(02B)	109,4
H(02A)-C(9)-H(02B)	108,0
C(11)-C(10)-C(15)	116,7(4)
C(11)-C(10)-C(9)	123,4(4)
C(15)-C(10)-C(9)	119,8(4)
C(12)-C(11)-C(10)	122,9(4)
C(12)-C(11)-Cl(01)	117,6(4)
C(10)-C(11)-Cl(01)	119,5(4)

C(11)-C(12)-C(13)	119,1(5)
C(11)-C(12)-H(027)	120,5
C(13)-C(12)-H(027)	120,5
C(12)-C(13)-C(14)	121,0(4)
C(12)-C(13)-H(021)	119,5
C(14)-C(13)-H(021)	119,5
C(13)-C(14)-C(15)	118,6(4)
C(13)-C(14)-C(16)	119,9(4)
C(15)-C(14)-C(16)	121,4(4)
C(10)-C(15)-C(14)	121,8(5)
C(10)-C(15)-H(030)	119,1
C(14)-C(15)-H(030)	119,1
O(3)-C(16)-O(2)	105,4(3)
O(3)-C(16)-C(14)	108,5(4)
O(2)-C(16)-C(14)	111,6(3)
O(3)-C(16)-C(22)	107,4(3)
O(2)-C(16)-C(22)	110,3(4)
C(14)-C(16)-C(22)	113,2(3)
O(2)-C(17)-C(18)	104,8(3)
O(2)-C(17)-H(02C)	110,8
C(18)-C(17)-H(02C)	110,8
O(2)-C(17)-H(02D)	110,8
C(18)-C(17)-H(02D)	110,8
H(02C)-C(17)-H(02D)	108,9
O(3)-C(18)-C(19)	107,4(4)
O(3)-C(18)-C(17)	100,7(3)
C(19)-C(18)-C(17)	113,4(4)
O(3)-C(18)-C(20)	106,7(3)
C(19)-C(18)-C(20)	113,1(4)
C(17)-C(18)-C(20)	114,3(4)
O(4)-C(19)-C(18)	112,7(4)
O(4)-C(19)-H(03H)	109,0
C(18)-C(19)-H(03H)	109,0
O(4)-C(19)-H(03I)	109,0
C(18)-C(19)-H(03I)	109,0
H(03H)-C(19)-H(03I)	107,8

O(5)-C(20)-C(21)	110,0(4)
O(5)-C(20)-C(18)	113,5(4)
C(21)-C(20)-C(18)	108,9(3)
O(5)-C(20)-H(4)	108,1
C(21)-C(20)-H(4)	108,1
C(18)-C(20)-H(4)	108,1
O(6)-C(21)-C(22)	110,6(3)
O(6)-C(21)-C(20)	113,1(4)
C(22)-C(21)-C(20)	109,9(4)
O(6)-C(21)-H(015)	107,7
C(22)-C(21)-H(015)	107,7
C(20)-C(21)-H(015)	107,7
O(7)-C(22)-C(21)	109,7(4)
O(7)-C(22)-C(16)	111,8(3)
C(21)-C(22)-C(16)	110,3(3)
O(7)-C(22)-H(013)	108,3
C(21)-C(22)-H(013)	108,3
C(16)-C(22)-H(013)	108,3
O(8)-C(23)-O(9)	127,9(5)
O(8)-C(23)-C(24)	118,1(5)
O(9)-C(23)-C(24)	114,1(5)
C(25)-C(24)-C(23)	114,1(5)
C(25)-C(24)-N(1)	103,3(5)
C(23)-C(24)-N(1)	110,3(4)
C(25)-C(24)-H(029)	109,6
C(23)-C(24)-H(029)	109,6
N(1)-C(24)-H(029)	109,6
C(35B)-C(25)-C(24)	108,3(8)
C(35B)-C(25)-C(35A)	42,4(8)
C(24)-C(25)-C(35A)	103,1(8)
C(35B)-C(25)-H(34A)	70,3
C(24)-C(25)-H(34A)	111,2
C(35A)-C(25)-H(34A)	111,2
C(35B)-C(25)-H(34B)	137,2
C(24)-C(25)-H(34B)	111,2
C(35A)-C(25)-H(34B)	111,1

H(34A)-C(25)-H(34B)	109,1
C(35A)-C(26)-N(1)	104,8(9)
C(35A)-C(26)-C(35B)	42,5(9)
N(1)-C(26)-C(35B)	101,1(7)
C(35A)-C(26)-H(03A)	110,8
N(1)-C(26)-H(03A)	110,8
C(35B)-C(26)-H(03A)	73,1
C(35A)-C(26)-H(03B)	110,8
N(1)-C(26)-H(03B)	110,8
C(35B)-C(26)-H(03B)	144,0
H(03A)-C(26)-H(03B)	108,9
C(26)-C(35A)-C(25)	105,8(10)
C(26)-C(35A)-H(35A)	110,6
C(25)-C(35A)-H(35A)	110,6
C(26)-C(35A)-H(35B)	110,6
C(25)-C(35A)-H(35B)	110,6
H(35A)-C(35A)-H(35B)	108,7
C(25)-C(35B)-C(26)	102,7(8)
C(25)-C(35B)-H(35C)	111,2
C(26)-C(35B)-H(35C)	111,2
C(25)-C(35B)-H(35D)	111,2
C(26)-C(35B)-H(35D)	111,2
H(35C)-C(35B)-H(35D)	109,1

Таблиця 24-4

Параметри анізотропного зміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для прикладу 24. Показник фактору анізотропного зміщення приймає форму: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl(01)	77(1)	69(1)	69(1)	-11(1)	1(1)	-27(1)
N(1)	56(2)	40(2)	60(2)	0(2)	12(2)	0(2)
O(1)	70(2)	70(3)	62(2)	2(2)	23(2)	-3(2)
C(1)	80(3)	76(4)	77(3)	-2(3)	13(3)	8(3)

O(2)	47(1)	52(2)	49(1)	-1(1)	3(1)	12(1)
C(2)	63(3)	84(4)	52(2)	1(2)	13(2)	7(3)
O(3)	46(1)	43(2)	45(1)	2(1)	3(1)	-1(1)
C(3)	48(2)	59(3)	57(2)	5(2)	12(2)	8(2)
O(4)	111(3)	83(3)	62(2)	8(2)	-10(2)	23(3)
C(4)	59(3)	72(4)	53(2)	-10(2)	10(2)	-12(2)
C(5)	54(2)	66(3)	55(2)	-6(2)	4(2)	-11(2)
O(5)	69(2)	59(2)	59(2)	2(2)	-12(2)	-8(2)
C(6)	41(2)	55(3)	59(2)	-2(2)	4(2)	4(2)
O(6)	58(2)	47(2)	87(2)	-6(2)	25(2)	-9(1)
O(7)	62(2)	49(2)	51(2)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(7)	54(2)	59(3)	58(2)	-11(2)	-4(2)	-2(2)
O(8)	63(2)	63(3)	116(3)	-22(2)	36(2)	-12(2)
C(8)	52(2)	57(3)	69(3)	-1(2)	12(2)	-7(2)
O(9)	90(2)	52(3)	98(2)	-8(2)	44(2)	-7(2)
C(9)	45(2)	72(4)	58(2)	-12(2)	5(2)	1(2)
C(10)	45(2)	61(3)	46(2)	-4(2)	11(2)	-3(2)
C(11)	57(2)	48(3)	50(2)	-8(2)	11(2)	-16(2)
C(12)	75(3)	43(3)	57(2)	2(2)	12(2)	-1(2)
C(13)	50(2)	54(3)	49(2)	7(2)	4(2)	-2(2)
C(14)	48(2)	44(2)	41(2)	1(2)	10(2)	0(2)
C(15)	47(2)	54(3)	45(2)	-5(2)	8(2)	5(2)
C(16)	45(2)	49(3)	47(2)	-1(2)	8(2)	3(2)
C(17)	54(2)	47(3)	52(2)	-10(2)	8(2)	-2(2)
C(18)	52(2)	44(3)	47(2)	-6(2)	1(2)	0(2)
C(19)	63(3)	60(3)	50(2)	-7(2)	1(2)	-3(2)
C(20)	45(2)	45(3)	56(2)	-3(2)	-3(2)	4(2)
C(21)	51(2)	37(2)	60(2)	-1(2)	11(2)	3(2)
C(22)	48(2)	40(2)	50(2)	-2(2)	10(2)	5(2)
C(23)	79(3)	46(3)	65(3)	-12(2)	24(2)	-3(2)
C(24)	63(3)	49(3)	84(3)	3(2)	30(2)	4(2)
C(25)	70(4)	63(5)	176(8)	13(5)	8(4)	14(3)
C(26)	68(3)	79(4)	68(3)	-3(3)	-3(3)	8(3)
C(35A)	104(11)	178(19)	79(8)	29(10)	-26(8)	-30(11)
C(35B)	43(6)	73(10)	90(9)	-3(7)	-1(6)	4(6)
O(99A)	130(4)	76(4)	95(3)	14(2)	18(3)	9(3)

Таблиця 24-5

Координати гідрогену ($\times 10^4$) та параметри
ізотропного зміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) для прикладу 24

	x	y	z	U(eq)
H(98A)	5291(6)	4930(60)	1320(30)	33(9)
H(98B)	5680(13)	5750(50)	760(30)	51(12)
H(03C)	6764	13698	5659	117
H(03D)	6757	13962	6973	117
H(03E)	6398	12877	6176	117
H(03F)	7223	11637	6698	80
H(03G)	6878	10893	7327	80
H(4A)	5481	11497	-4553	134
H(025)	7394	12210	5155	74
H(2)	7619	12262	3404	71
H(5)	5097	7017	-4489	98
H(99A)	4974(16)	8220(40)	-1350(50)	64(15)
H(99B)	5744(13)	8610(60)	540(30)	54(13)
H(026)	6810	8302	2195	71
H(033)	6604	8136	3947	71
H(02A)	7604	11232	1504	71
H(02B)	7443	9215	1214	71
H(027)	6544	14955	-474	70
H(021)	6103	12894	-1584	62
H(030)	6793	8697	-74	59
H(02C)	6017	5929	-3159	61
H(02D)	6325	7285	-3614	61
H(03H)	5982	9696	-4830	71
H(03I)	5643	8173	-5204	71
H(4)	5187	9111	-3149	61
H(015)	5605	6171	-1818	59
H(013)	5578	9843	-1009	55
H(029)	5776	2606	438	76
H(34A)	6327	2839	1870	126
H(34B)	6084	1342	2453	126

H(03A) 6044	6414	2248	89
H(03B) 5645	6267	2805	89
H(35A) 5809	3518	3496	152
H(35B) 6259	4310	3548	152
H(35C) 6415	4913	2066	85
H(35D) 6372	4404	3339	85

Приклад 25

Співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу з прикладу 20 (сполука прикладу 4A) та L-піроглутамінової кислоти:

Рентгенографічний аналіз монокристалу. Досліджували характерний кристал зразку з прикладу 20 та набір даних 0,90 Å (максимум $\sin \Theta/\lambda = 0,56$) збирали на дифрактометрі Bruker APEX. Пари Фріделя збирали для полегшення визначення абсолютної конфігурації. Стереохімію визначено з параметру флека і також із відомої хіральності коформера (L-піроглутамінової кислоти). Атомні фактори розсіювання брали із міжнародної таблиці для кристалографії, Vol. C, pp. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Усі кристалографічні розрахунки полегшували системою SHELXTL Version 5,1, Bruker AXS, 1997. Усі дифрактометричні дані збирали при кімнатній температурі. Придатний кристал, сукупність даних та уточнення підсумовано нижче у таблиці 25-1.

Досліджувану структуру отримували прямими способами. Цю досліджену структуру звичайно уточнювали, за винятком слабого залишкового піку, що уточнювали як стехіометричну воду 0,1. Стехіометрію води знаходили по-перше видаленням гідроксильної групи на молекулі, очищенням та вимірюванням отриманого q-піку; тоді співставленням цього піку залишкового піку від молекули води, застосовуючи цей спосіб, оцінювали співвідношення 1 – 0,1 (молекули до води). Крім того, видалення з розчину молекули води та дослідження об'єму пор у кристалі за допомогою Матеріал Studio, Platon, та Mercury виявляло прийнятний об'єм молекули води у 33 кубічних ангстремів (вода типово має об'єм, приблизно, 40 кубічних ангстремів). Атоми гідрогену на нітрогені та киснені виявляли різними способами Фур'є, що дозволяло легко уточнювати без обмежень. Кілька протонів, зв'язаних із гетероатомами (H97a, H97b, H97c, та H97c), показують злегка скорочені довжини зв'язку (~0,8 ангстремів знайдено проти очікуваних ~0,96), крім того, відстані залишали необмеженими. Атоми гідрогену на O99 (вода) не знаходили із відмінності відображення та виключали вирішення структури. Параметри гідрогену додавали до розрахунків структурного фактору але не уточнювали. Відхилення, розраховані у фінальному циклі уточнення способом найменших квадратів усі були менше ніж 0,2 відповідних стандартних відхилень. Кінцевий R-індекс дорівнював 3,58%. Кінцеве відхилення Фур'є виявляло відсутність недостатності або невідповідності електронної щільності. Щодо лівих залишків, то один є у прийнятній позиції для протона, зв'язаного з O39 (карбонова кислота). Цей залишок може бути додатковим місцем заселення для протону H98a (протон, зв'язаний із O39), але по суті не був уточненим

Уточнену структуру креслили, застосовуючи пакет програми SHELXTL (Фігура 8). Абсолютну конфігурацію визначали способом Флека (H. D. Flack, Acta Crystallogr., A39, 876, 1983). Координати, анізотропні температурні фактори, відстані та кути є доступними як додатковий матеріал (таблиці 25-2 – 25-5).

Таблиця 25-1

Дані кристалу та уточнення структури для прикладу 25

Емпірична формула	$C_{22} H_{25} C_{11} O_7 \cdot C_5 H_7 N_1 O_3 \cdot 0,1(H_2O)$	
Маса формули	567,79	
Температур	570(2) K	
Довжина хвилі	1,54178 Å	
Кристалічна система	Ромбічна	
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)	
Розміри елементарної комірки	$a = 7,4907(10) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 12,8626(15) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 28,029(4) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Об'єм	2700,6(6) Å ³	
Z	4	
Щільність (розраховано)	1,396 мг/м ³	
Коефіцієнт поглинання	1,767 мм ⁻¹	
F(000)	1196	
Розмір кристалу	0,03 x 0,2 x 0,2 мм ³	
Діапазон тета для сукупності даних	3,15 – 59,28°	
Діапазон індексів	-6 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 14, -31 ≤ l ≤ 29	
Зібрані відбиття	9116	
Незалежні відбиття	3759 [R _(int) = 0,0275]	
Завершеність щодо тета = 59,28°	96,5 %	
Корекція поглинання	Емпірична	
Спосіб уточнення	Повно-матричний спосіб найменших квадратів на F ²	
Дані / обмеження / параметри	3759 / 0 / 387	
Ступінь узгодження на F ²	1,032	
Індекси кінцевих R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0358, wR2 = 0,0885	
Індекси R (усі дані)	R1 = 0,0418, wR2 = 0,0920	
Абсолютний структурний параметр	0,010(18)	
Коефіцієнт поглинання	0,00067(17)	
Найбільший дифракційний пік та вакансія	0,171 та -0,136 е.Å ⁻³	

Таблиця 25-2

Координати атомів ($\times 10^4$) та параметри еквівалентного ізотропного зміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) прикладу 25. $U(\text{eq})$ визначено як одна третя сліду ортогоналізованого тензору U_{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	1385(7)	9812(3)	634(2)	89(1)
C(2)	1302(6)	8776(3)	399(2)	81(1)
O(3)	2546(3)	8104(1)	625(1)	55(1)
C(4)	2553(4)	7080(2)	489(1)	43(1)
C(5)	1555(5)	6676(2)	117(1)	54(1)
C(6)	1669(4)	5630(2)	13(1)	50(1)
C(7)	2745(4)	4966(2)	268(1)	42(1)
C(8)	3723(4)	5385(2)	639(1)	50(1)
C(9)	3643(4)	6423(2)	749(1)	49(1)
C(10)	2839(5)	3807(2)	157(1)	49(1)
C(11)	2248(4)	3159(2)	577(1)	40(1)
C(12)	467(4)	3074(2)	708(1)	44(1)
Cl(13)	-1197(1)	3652(1)	362(1)	59(1)
C(14)	-56(4)	2535(2)	1112(1)	46(1)
C(15)	1219(4)	2055(2)	1391(1)	44(1)
C(16)	3014(4)	2095(2)	1265(1)	36(1)
C(17)	3502(4)	2652(2)	864(1)	38(1)
C(18)	4335(3)	1493(2)	1560(1)	36(1)
O(19)	3862(2)	420(1)	1544(1)	38(1)
C(20)	5478(4)	-95(2)	1690(1)	39(1)
C(21)	5397(4)	-1208(2)	1525(1)	50(1)

O(22)	4012(4)	-1782(2)	1739(1)	62(1)
C(23)	5592(4)	18(2)	2233(1)	40(1)
O(24)	7085(3)	-534(2)	2419(1)	52(1)
C(25)	5750(4)	1168(2)	2361(1)	43(1)
O(26)	5536(3)	1267(2)	2861(1)	61(1)
C(27)	4393(4)	1816(2)	2086(1)	39(1)
O(28)	4750(3)	2904(2)	2136(1)	50(1)
O(29)	6093(3)	1545(1)	1363(1)	44(1)
C(30)	6903(4)	529(2)	1425(1)	47(1)
O(31)	8289(3)	3646(2)	2167(1)	62(1)
C(32)	8567(4)	4451(3)	1935(1)	50(1)
C(33)	7407(5)	4857(3)	1544(1)	60(1)
C(34)	8309(7)	5813(3)	1364(2)	100(2)
C(35)	10008(5)	5962(3)	1666(1)	60(1)
N(36)	9939(4)	5092(2)	1990(1)	62(1)
C(37)	10097(5)	7035(3)	1889(1)	62(1)
O(38)	10174(4)	7793(2)	1636(1)	94(1)
O(39)	10136(4)	7059(2)	2353(1)	72(1)
O(99)	470(40)	9300(20)	1968(10)	97(10)

Таблиця 25-3

Довжини зв'язків [Å] та кути [°] для прикладу 25

C(1)-C(2)	1,486(5)
C(2)-O(3)	1,419(4)
O(3)-C(4)	1,371(3)
C(4)-C(9)	1,382(4)
C(4)-C(5)	1,385(4)
C(5)-C(6)	1,379(4)
C(6)-C(7)	1,375(4)
C(7)-C(8)	1,381(4)
C(7)-C(10)	1,525(4)
C(8)-C(9)	1,371(4)
C(10)-C(11)	1,509(4)
C(11)-C(12)	1,388(4)
C(11)-C(17)	1,398(4)
C(12)-C(14)	1,382(4)
C(12)-Cl(13)	1,746(3)

C(14)-C(15)	1,381(4)
C(15)-C(16)	1,391(4)
C(16)-C(17)	1,381(4)
C(16)-C(18)	1,504(4)
C(18)-O(19)	1,426(3)
C(18)-O(29)	1,430(3)
C(18)-C(27)	1,532(4)
O(19)-C(20)	1,440(3)
C(20)-C(21)	1,507(4)
C(20)-C(23)	1,529(4)
C(20)-C(30)	1,529(4)
C(21)-O(22)	1,408(4)
C(23)-O(24)	1,424(3)
C(23)-C(25)	1,527(4)
C(25)-O(26)	1,418(3)
C(25)-C(27)	1,523(4)
C(27)-O(28)	1,430(3)
O(29)-C(30)	1,452(3)
O(31)-C(32)	1,239(4)
C(32)-N(36)	1,327(4)
C(32)-C(33)	1,494(4)
C(33)-C(34)	1,491(5)
C(34)-C(35)	1,539(5)
C(35)-N(36)	1,443(4)
C(35)-C(37)	1,517(5)
C(37)-O(38)	1,206(4)
C(37)-O(39)	1,301(4)
O(3)-C(2)-C(1)	108,8(3)
C(4)-O(3)-C(2)	117,8(2)
O(3)-C(4)-C(9)	116,4(3)
O(3)-C(4)-C(5)	124,5(2)
C(9)-C(4)-C(5)	119,1(3)
C(6)-C(5)-C(4)	119,5(3)
C(7)-C(6)-C(5)	122,1(3)
C(6)-C(7)-C(8)	117,4(3)
C(6)-C(7)-C(10)	121,9(3)

C(8)-C(7)-C(10)	120,7(3)
C(9)-C(8)-C(7)	121,8(3)
C(8)-C(9)-C(4)	120,1(3)
C(11)-C(10)-C(7)	111,6(2)
C(12)-C(11)-C(17)	117,2(2)
C(12)-C(11)-C(10)	122,1(3)
C(17)-C(11)-C(10)	120,6(3)
C(14)-C(12)-C(11)	121,9(3)
C(14)-C(12)-Cl(13)	117,8(2)
C(11)-C(12)-Cl(13)	120,4(2)
C(15)-C(14)-C(12)	119,5(3)
C(14)-C(15)-C(16)	120,5(3)
C(17)-C(16)-C(15)	118,8(3)
C(17)-C(16)-C(18)	122,7(2)
C(15)-C(16)-C(18)	118,4(2)
C(16)-C(17)-C(11)	122,2(3)
O(19)-C(18)-O(29)	105,1(2)
O(19)-C(18)-C(16)	108,5(2)
O(29)-C(18)-C(16)	111,6(2)
O(19)-C(18)-C(27)	107,5(2)
O(29)-C(18)-C(27)	109,5(2)
C(16)-C(18)-C(27)	114,1(2)
C(18)-O(19)-C(20)	103,16(19)
O(19)-C(20)-C(21)	108,4(2)
O(19)-C(20)-C(23)	106,7(2)
C(21)-C(20)-C(23)	113,5(2)
O(19)-C(20)-C(30)	101,9(2)
C(21)-C(20)-C(30)	112,1(2)
C(23)-C(20)-C(30)	113,3(2)
O(22)-C(21)-C(20)	113,3(3)
O(24)-C(23)-C(25)	109,6(2)
O(24)-C(23)-C(20)	111,2(2)
C(25)-C(23)-C(20)	109,3(2)
O(26)-C(25)-C(27)	112,1(2)
O(26)-C(25)-C(23)	108,1(2)
C(27)-C(25)-C(23)	111,1(2)

O(28)-C(27)-C(25)	111,2(2)
O(28)-C(27)-C(18)	111,4(2)
C(25)-C(27)-C(18)	110,9(2)
C(18)-O(29)-C(30)	107,28(19)
O(29)-C(30)-C(20)	103,8(2)
O(31)-C(32)-N(36)	126,0(3)
O(31)-C(32)-C(33)	125,4(3)
N(36)-C(32)-C(33)	108,6(3)
C(34)-C(33)-C(32)	105,9(3)
C(33)-C(34)-C(35)	106,9(3)
N(36)-C(35)-C(37)	116,5(3)
N(36)-C(35)-C(34)	102,8(3)
C(37)-C(35)-C(34)	112,1(3)
C(32)-N(36)-C(35)	115,8(3)
O(38)-C(37)-O(39)	124,4(4)
O(38)-C(37)-C(35)	119,8(3)
O(39)-C(37)-C(35)	115,8(3)

Таблиця 25-4

Параметри анізотропного зміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для прикладу 25.

Показник фактору анізотропного зміщення приймає форму:

$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	115(4)	49(2)	104(3)	-20(2)	-54(3)	31(2)
C(2)	95(3)	52(2)	95(3)	-12(2)	-47(2)	23(2)
O(3)	62(1)	36(1)	68(1)	-3(1)	-17(1)	6(1)
C(4)	45(2)	35(2)	49(2)	1(1)	1(1)	0(1)
C(5)	61(2)	43(2)	59(2)	4(2)	-16(2)	9(2)
C(6)	61(2)	43(2)	47(2)	2(1)	-13(1)	0(2)
C(7)	50(2)	36(2)	41(1)	6(1)	7(1)	-2(1)
C(8)	58(2)	44(2)	49(2)	9(1)	-9(2)	7(2)
C(9)	54(2)	43(2)	50(2)	2(1)	-12(1)	3(1)
C(10)	63(2)	40(2)	43(2)	6(1)	5(1)	6(1)

C(11)	52(2)	27(1)	41(1)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(12)	50(2)	29(2)	52(2)	0(1)	-4(1)	-4(1)
Cl(13)	59(1)	51(1)	66(1)	7(1)	-16(1)	4(1)
C(14)	40(2)	35(2)	64(2)	7(1)	4(1)	-2(1)
C(15)	44(2)	39(2)	50(2)	11(1)	7(1)	-4(1)
C(16)	41(2)	25(1)	42(1)	3(1)	2(1)	-3(1)
C(17)	36(2)	31(2)	45(2)	0(1)	5(1)	-3(1)
C(18)	36(2)	28(1)	43(1)	3(1)	4(1)	-7(1)
O(19)	40(1)	28(1)	45(1)	2(1)	-5(1)	-5(1)
C(20)	40(2)	30(2)	47(2)	1(1)	-6(1)	2(1)
C(21)	57(2)	33(2)	60(2)	-3(2)	-12(2)	6(1)
O(22)	77(2)	37(1)	73(2)	6(1)	-21(1)	-14(1)
C(23)	42(2)	32(2)	47(2)	2(1)	-8(1)	-2(1)
O(24)	58(1)	37(1)	62(1)	8(1)	-18(1)	-3(1)
C(25)	52(2)	36(2)	42(2)	0(1)	-7(1)	-8(1)
O(26)	100(2)	40(1)	43(1)	-1(1)	-9(1)	-9(1)
C(27)	45(2)	28(1)	43(1)	-2(1)	0(1)	-6(1)
O(28)	55(2)	28(1)	69(1)	-6(1)	-7(1)	-3(1)
O(29)	36(1)	39(1)	56(1)	8(1)	7(1)	-4(1)
C(30)	48(2)	38(2)	56(2)	2(1)	-1(1)	8(1)
O(31)	62(2)	56(1)	70(1)	7(1)	-9(1)	-12(1)
C(32)	48(2)	45(2)	57(2)	-9(2)	-3(2)	1(2)
C(33)	57(2)	64(2)	58(2)	-7(2)	-12(2)	2(2)
C(34)	135(4)	78(3)	87(3)	18(2)	-58(3)	-19(3)
C(35)	55(2)	61(2)	64(2)	5(2)	7(2)	-3(2)
N(36)	53(2)	61(2)	72(2)	11(2)	-22(2)	-9(2)
C(37)	49(2)	65(2)	72(2)	5(2)	-1(2)	6(2)
O(38)	116(2)	70(2)	95(2)	19(2)	-2(2)	-11(2)
O(39)	79(2)	69(2)	70(2)	2(1)	0(1)	3(1)
O(99)	90(20)	110(20)	89(19)	-60(18)	-2(15)	29(17)

Таблиця 25-5

Координати гідрогену ($\times 10^4$) та параметри ізотопного
зміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) з прикладу 25

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1080	9742	965	134
H(1B)	557	10275	482	134
H(1C)	2571	10087	606	134
H(2A)	107	8492	427	97
H(2B)	1587	8843	63	97
H(5)	813	7106	-61	65
H(6)	998	5365	-239	60
H(8)	4455	4952	819	60
H(9)	4323	6685	999	59
H(10A)	2083	3655	-115	58
H(10B)	4055	3623	73	58
H(14)	-1256	2497	1194	56
H(15)	875	1701	1665	53
H(17)	4703	2691	782	45
H(21A)	5235	-1219	1181	60
H(21B)	6528	-1543	1595	60
H(97D)	3240(80)	-1700(40)	1620(20)	120(20)
H(23)	4498	-261	2375	48
H(97C)	6720(50)	-1040(30)	2557(13)	78(14)
H(25)	6950	1407	2275	52
H(97B)	5570(50)	1910(30)	2942(14)	79(13)
H(27)	3214	1680	2224	46
H(97A)	5800(50)	2990(30)	2137(12)	60(12)
H(30A)	7992	577	1611	57
H(30B)	7175	214	1119	57
H(33A)	7294	4347	1291	71
H(33B)	6226	5021	1664	71
H(34A)	7528	6411	1397	120
H(34B)	8616	5735	1030	120
H(35)	11047	5874	1457	72
H(99)	10740(50)	4950(20)	2171(11)	49(10)
H(98A)	9670(60)	6410(30)	2507(15)	95(14)

Приклад 26

Співкристал (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) та L-піроглутамінової кислоти:

5 ЯМР твердого стану:

Отримані, приблизно, 80 мг співкристалу (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлоро-3-(4-етокси-бензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-діокса-біцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолу (сполука прикладу 4A) та L-піроглутамінової кислоти, застосовуючи спосіб, описаний у схемі 2 щільно пакували у 4 мм ротор ZrO₂. Спектр знімали при кімнатній температурі та тиск – на Bruker-Biospin 4 мм BL CPMAS, пробу поміщували у широкому отворі спектрометру ЯМР Bruker-Biospin DSX 500 МГц (частота ¹H). Упакований ротор орієнтували при магічному куті та спині при 15,0 КГц. Спектр твердої ¹³C-речовини отримували, застосовуючи експеримент крос-поляризаційного обертання магічного кута відщепленого протону (CPMAS). Час крос-поляризаційного контакту виставляли до 2,0 мс. Область відщеплення протону, приблизно, 85 КГц застосовували. Збирали 1448 сканувань з повторною затримкою 14 сек. Спектр карбону надавали у вигляді таблиць, застосовуючи зовнішній стандарт кристалічного адамантану, встановлюючи область підвищеного резонансу до 29,5 млн⁻¹. Дані хімічного зсуву залежать серед інших факторів від умов тестування (тобто швидкості обертання та тримачу зразка), зразку матеріалу, та параметри обробки даних. Типово, точність результатів ss-ЯМР є, приблизно, ±0,2 млн⁻¹.

20 Спостережені хімічні зсуви карбону.

Характеристики головних піків.

Усі піки є (± 0,2 млн⁻¹)

¹³ C Хімічні зсуви [млн ⁻¹] ^a	інтенсивність ^b
16,5*	9,3
23,1	4,8
30,5	4,5
42,5	4,9
56,7	4,5
61,0	6,2
63,0	7,6
69,4	8,0
70,0	7,2
74,7	8,4
80,2	6,0
85,3	11,4
110,1	10,0
110,4	7,9
117,7	7,1
127,9	5,7
128,7	6,2
130,0	6,9
131,1*	12,0
132,2	6,5
134,4	0,8
137,8	5,9
140,3	5,3
158,7*	7,9
174,7	4,5
181,5*	5,0

(a) Стосовно зовнішнього зразку твердої фази адамантану при 29,5 млн⁻¹.

(b) визначено як інтенсивності піків. можуть змінюватися залежно від фактичної наладки експериментальних параметрів CPMAS та теплового минулого зразку. Інтенсивності CPMAS необов'язково є кількісними.

Спектр прикладу 26 SS-¹³C-ЯМР CPMAS показано на Фіг. 9. Піки, позначені зірочками на фігурі 9, є боковими смугами обертання.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ

Практичне застосування цього винаходу для лікування хвороб, регульованих інгібуванням SGLT2 можна доказати описаною нижче дієвістю, принаймні, в одному з протоколів.

Біологічні аналізи

Аналіз in-vitro

Функціональний аналіз SGLT2 розробляли для визначення інгібування поглинання метил-альфа-D глюкопіранозиду (AMG – не здатна до перетворення в обмін речовин форма глюкози) через транспортер SGLT2. Транспортер SGLT2 повертає глюкозу з проксимальних каналців нирок; результатом цього інгібування є видалення цукру з сечі. Сполука позитивного контролю флоридин відома як інгібітор поглинання глюкози для SGLT2 та її застосовували для співставлення високого процента дії сполук тесту на інгібування SGLT2.

Клітини стабільного експресування SGLT2 людини (pcDNA5/FRT) CHO-FlpIn (Invitrogen, Carlsbad, CA) розміщували в 96-коміркові планшети Iso-TC (Perkin Elmer, Waltham, MA) при щільності 100 000 клітин/комірку в 100 мкл середовища росту (1:1 F-12/середовище DMEM (Gibco, Carlsbad, CA), 10% FBS (Sigma, St. Louis MO), 1X Pen/Strep (Gibco, Carlsbad, CA), 600 мкг/мл гідроміцину (Invitrogen, Carlsbad, CA)). Перед обробкою сполукою тесту конфлюентні клітини позбавляли сироватки протягом 2 год. при 37°C у 1:1 F-12/Середовищі DMEM, заміщуючи свіжим F-12/середовищем DMEM через 1 год. Сполуки тесту у диметилсульфоксиді (Sigma, St. Louis, MO) розбавляли 100-кратно буфером поглинання (140мМ NaCl (Promega, Madison, WI), 2мМ KCl (Teknova, Hollister, CA), 1мМ CaCl₂ (Teknova, Hollister, CA), 1мМ MgCl₂ (Teknova, Hollister, CA), та 10мМ HEPES (Gibco, Carlsbad, CA) до клітинних планшетів, попередньо промитих буфером поглинання. Клітини попередньо інкубували зі сполукою тесту протягом 15 хвил. перед додаванням 50 мкл AMG (40 nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) у неміченому AMG (Aldrich, St. Louis, MO)) на комірку, що дало кінцеву концентрацію 11,33 мкМ AMG. Клітини планшети тоді інкубували протягом 3 год. при 37°C для поглинання AMG. Після інкубації клітини промивали двічі охолодженим льодом промивним буфером (буфер поглинання, що містить 200 мкл філоризину (Sigma), сушили на повітрі та лізували в 30 мкл NaOH 200 ммоль та 1% буфері SDS на епіциклічному струшувачі. До лізованих клітин додавали Microscint 40 (Perkin Elmer, Waltham, MA) (що дало кінцевий об'єм 200 мкл) та змішували на епіциклічному струшувачі протягом 30 хвил. Планшети зберігали у темряві протягом ночі та піддавали кількісному аналізу в 1540 Microbeta Trilux (Wallac, Waltham, MA), застосовуючи нормований протокол для виявлення ¹⁴C. Дію сполук тестів у процентах на інгібування поглинання AMG розраховували, застосовуючи наступний спосіб розрахунку:

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

де "ZPE" – уточнені відліки за хвилину (CCPM) у комірках контролю, що містять 0,5% ДМСО, Т – CCPM у комірках, що містять сполуку тесту різних концентрацій калібрувальної кривої, та HPE – високий процент дії стосовно CCPM у комірках контролю, що містять 10 мкМ філоризину. Величини IK₅₀ розраховували, застосовуючи рівняння дози відгуку та підсумовували для атестованих сполук у таблиці 3.

Скорочення, застосовані в описі тестування in vitro охоплюють:

SGLT2співтранспортер натрію/глюкози типу 2

AMGметил-α-D глюкопіранозид

DMEM середовище Ігла, модифіковане Дубекко

IK₅₀концентрування 50% інгібування

FBSфетальна коров'яча сироватка

ДМСОдиметилсульфоксид

SDSNатрій додецилсульфат

CHO-FlpInклітини яєчника китайського хом'як, що містять ділянку FRT

Таблиця 3

Сполука тесту	No.Run	hSGLT1 IK ₅₀ нМ	hSGLT2 IK ₅₀ нМ
1A	1	1080	1,55
	2	454	1,15
	3	327	0,779
	4	562	0,715
	5	262	0,654

Таблиця 3

Сполука тесту	No.Run	hSGLT1 IK ₅₀ нМ	hSGLT2 IK ₅₀ нМ
	6	359	1,61
2A	1	1240	0,827
	2	>1000	1,53
	3	>1000	0,942
	4	>1000	0,741
	5	679	1,58
	6	Не визначено	1,05
3A	1	543	0,479
	2	397	0,972
	3	550	1,39
	4	757	0,811
	5	523	0,602
	6	672	0,588
	7	380	1,35
3B	1	>10000	41,6
	2	>10000	40,8
	3	>10000	27,9
	4	Не визначено	62,2
4A	1	1590	1,27
	2	1010	0,816
	3	1750	0,57
	4	>1000	0,922
	5	>1000	1,85
	6	2090	0,812
	7	1810	0,7
	8	2860	0,737
	9	2480	0,846
	10	2840	0,768
4B	1	>1000	122
	2	>10000	66,8
	3	Не визначено	81,7
5A	1	>10000	4,5
	2	>1000	81,7
	3	5790	2,42
	4	Не визначено	1,77
5B	1	>10000	186
6A	1	>10000	18,7
	2	>1000	9,99
	3	>1000	13,5
	4	>1000	13,4
	5	8930	5,71
	6	Не визначено	7,67
7A	1	>1000	10,6
	2	>10000	6,38
	3	>1000	5,88
	4	Не визначено	6,11
10A	1	>10000	4,08
	2	>3330	33,4
	3	>3160	2,54
10B	1	>10000	127
	2	>10000	103
11A	1	>10000	9,6
	2	>10000	11,9
	3	>10000	19,8

Таблиця 3

Сполука тесту	No.Run	hSGLT1 IK ₅₀ нМ	hSGLT2 IK ₅₀ нМ
	4	>10000	7,13
12A	1	>10000	11,1
	2	5780	7,41
	3	>10000	8,85
	4	>10000	0,802
	5	>10000	10,7
	6	>10000	14,1
12B	1	>3160	32,3
13A	1	>10000	14,9
	2	>10000	17,8
14A	1	>10000	2,28
	2	>10000	3,12
	3	>10000	2,39
	4	>10000	2,87

Аналіз in-vivo

Приклади 1A та 4A тестували на щурах для оцінки інгібування транспорту глюкози після екскреції глюкози сечею. Самців щурів Sprague Dawley (~300 г) по черзі розміщували у метаболічні клітки для збору сечі. Щури мали вільний доступ до стандартної лабораторної їжі та води. Щури (n=2 – 5/групу) отримували наповнювач або сполуку перорально через зонд. Розчини дозування дорівнювали 0,03 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,9 мг/мл, 3 мг/мл, 9 мг/мл та 18 мг/мл для 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг та 60 мг/кг, відповідно. Об'єм дозування був 1 мл/300 г маси тіла для усіх доз. Одна група отримувала дозу 10 мг/кг прикладу 1A та інші отримували дозу 0,1, 1, 3, 10, 30 або 60 мг/кг прикладу 4A. Наповнювач був 20% об'ємн.% PEG400 та 24% об'ємн.% гідроксипропіл-бета-циклодекстрин; HPBCD. Після перорального застосування сечу збирали протягом 24 год. Концентрацію глюкози визначали у сечі УФ-поглинальною спектрофотометрією при 340 нм, застосовуючи спектрофотометр Roche Hitachi 917 (Diamond Diagnostics, Holliston, MA). Загальну кількість екскретованої глюкози сечі розраховували як концентрацію у сечі продукту та об'єм сечі, застосовуючи нижче вказану формулу:

Екскретована в сечі глюкоза (мг)/200г маси тіла = концентрація глюкози у сечі (мг/ дл) x об'єм сечі (дл) x 200/ маси тіла щура (г). Кількості екскретованої в сечі глюкози (UGE) отримували із щурів для прикладу 1A та прикладу 4A способом, описаним вище, та це показано у таблиці 4. Для отримання плазми кров (0,1 мл) збирали із РК супутньої групи тварин через 1, 2, 4, 7, 24 год. після дози та аналізували РХ-МС/МС. Середні параметри РК при різних дозах тестування показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Сполука	Доза (мг/кг)	Середня UGE (мг/200г маси тіла) ± SEM (n=5)	Середні параметри РК (n=2)		
			Cмакс.(нг/мл)	tмакс. (год.)	AUC(0-24) (нг*год./мл)
Приклад 1A	10	2049 ± 382,2	1260	1,00	6630
Приклад 4A	0,1	389,0 ± 62,54	43,4	1,50	188
Приклад 4A	1	1519 ± 52,02	372	1,00	2000
Приклад 4A	3	1937 ± 101,1	1320	1,00	7080
Приклад 4A	10	2145 ± 132,3	3100	2,50	26400
Приклад 4A	30	2554 ± 141,1	10500	1,00	10700
Приклад 4A	60	2437 ± 116,7	25300	2,00	233000

SEM: середньоквадратична похибка.

Фармакокінетичне тестування у щурів

Приклади 1А, 2А, 4А, 12А, та 14А тестували у щурів для оцінки фармакокінетичних параметрів, охоплюючи максимум концентрування (Смакс.), площі під кривою часу концентрування плазми (AUC), кліренс (CL), об'єм стаціонарної фази розподілення (Vss), напівперіод життя ($t_{1/2}$) та біонакопичення (F). Застосовували самців щурів Sprague Dawley (~ 300 г). Щури отримували сполуку внутрішньовенно (IV) або перорально через зонд (PO), застосування та дози тестування, охоплюючи наповнювач для створення розчинів дозування, вказано у таблиці 5.

Після застосування IV або PO відбирали 0,2 мл крові з яремної вени при різних моментах часу (таблиця 5). Двадцять мкл аліквот зразків плазми та стандартів обробляли ацетонітрилом, що містить внутрішній стандарт, для осадження білку. Зразки струшували та центрифугували для отримання надосаду, який аналізували PX-MC/MC. Аналітик застосовував (Version 1,4,1) для вимірювання площі піків та розраховували співвідношення площі піку аналізованої речовини до внутрішнього стандарту. Умови PX-MC/MC: мас-спектрометр + тип випромінювачу – Sciex API 4000 – Turbo Spray; насос BTPX – Shimadzu; автоматичний вбирач проби – CTC PAL Autosampler; об'єм уведення – 3,0 – 10 мкл; застосовували наступний градієнт мобільної фази А: 10 ммоль амоній ацетату та 1% Ізопропіловий спирт у воді; В: ацетонітрил; швидкість потоку 0,300 мл за хвилину. (колонка 2,0 x 30 мм 5 мікрон LUNA C18 (phenomenex)). Режим детектування був негативним.

Калібрувальну криву будували із співвідношень площі піку стандартів до внутрішнього стандарту застосуванням зваженої лінійної ($1/x$ або $1/x^2$) регресії. Динамічний діапазон калібрувальної кривої був 5,00 нг/мл – 5000 нг/мл.

Фармакокінетичні параметри визнали із даних окремої тварини, застосовуючи некомпартментний аналіз на Watson (version 7,2). Для застосування у розрахунках концентрації нижче межі кількісного визначення (BLQ) реєстрували як 0 нг/мл.

Застосовували наступні розрахунки:

$AUC(0-\tau)$ = визначено із застосуванням лінійного трапецієподібного способу

$AUC(0-\alpha)$ = $AUC(0-\tau)$ полюс екстрапольована площа, визначена розділенням концентрації плазми при τ нахилом термінальної логарифмічної фази

CL = доза/ $AUC(0-\alpha)$

V_{dss} = $CL \times MRT$

Смакс. = зареєстровано безпосередньо із кривої часу концентрування плазми

Макс. = зареєстровано безпосередньо із кривої часу концентрування плазми

$t_{1/2} = y(0,5)/\text{нахилу термінальної логарифмічної фази}$

$F\% = AUC(0-\alpha)PO \text{ на дозу} / AUC(0-\alpha)IV \text{ на дозу}$

$C(0)$ = екстрапольовано лінійною регресією із фази видимого розподілення після IV застосування

$MRT = AUMC(AUC(0-\alpha)/AUC(0-\alpha))$

Таблиця 5

Приклад	Доза (мг/кг)	Шлях (n)	Композиція	Точки часу (год.)	Смакс. (мкг/мл)	AUC_{inf} (мкг*год./мл)	CL (мл/хвил./кг)	V_{ss} (л/кг)	$t_{1/2}$ (год.)	F (%)
4А	2	IV (n=2)	ДМСО/ PEG400/ 30%SBECD (10/30/60)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8,	-	8,48	4,04	1,1	4,1	-

			об'ємн. %/v)	20							
	2	PO (n=3)	/ Tween 80/ 0,5% MC (0,1/99,9 об'ємн. %)	0,5, 1, 2, 4, 7, 20	0,772	5,65	-	-	3,7	67	
	5	PO (n=5)	/ 20% PEG / 24% HBCD	1, 4, 7, 24	1,19	16,8	-	-	-	79	
2A	2	IV (n=2)	/ ДМСО/ PEG400/ 30%SBECD (5/10/85 об'ємн. %/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 20	-	2,20	15,9	3,68	3,90	-	
1A	2	IV (n=2)	/ DMA/ PG/ 50 ммоль Tris Основ (5/10/85 об'ємн. %/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	0,947	37,1	1,71	0,962	-	
	1	PO (n=2)	/ PEG200/ 0,5%MC (5/ 95 об'ємн. %)	0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 20	1,65	2,68	-	-	2,82	56, 5	
14A	2	IV (n=2)	/ ДМСО/ PEG400/ 30%SBECD (5/10/85 об'ємн. %/v)	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 20, 22	-	1,06	31,7	1,6 9	1,36	-	
	1	PO (n=2)	/ PEG200/ 0,5%MC (5/ 95 об'ємн. %)	0,5, 1, 2, 4, 7, 20, 22	0,551	2,29	-	-	1,71	43, 5	
2A	2	IV (n=2)	/ DMA/ PG/ 50 ммоль Tris Основ (5/10/85 об'ємн. %/v)	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	1,34	27,7	1,03	0,94	-	

3A	2	IV/ (n=2)	DMA/ 50 Tris Основ (5/10/85 об'ємн. %/v)	PG/ ммоль Основ	0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	1,41	23,8	1,8 2	1,58	-
- = Дані не доступні або не придатні; ДМСО = Диметилсульфоксид; HBCD = Гідроксипропіл бета циклодекстрин; PEG = Поліетиленгліколь; PG = Пропіленгліколь; SBECD = Сульфобутилестер бета циклодекстрин; МС = Метилцелюлоза; DMA = Диметиланілін											

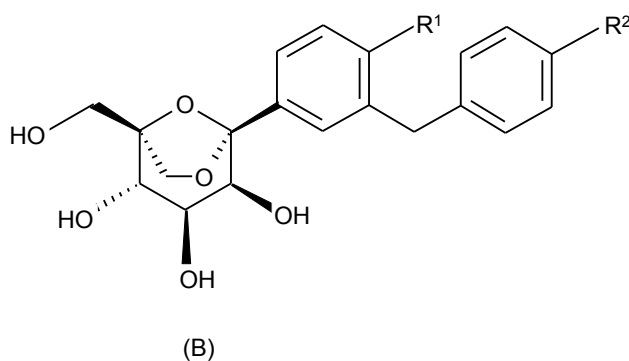
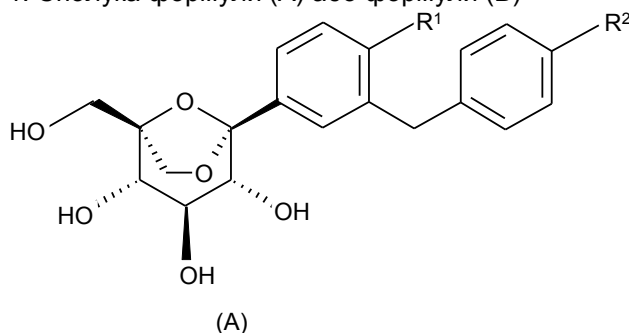
Для усіх цих застосувань різні публікації охоплено посиланнями. Розкриття цих публікацій повністю, таким чином, охоплено посиланнями щодо застосування для усіх цілей.

5 Спеціалісту у рівні техніки зрозуміло, що різні модифікації та зміни можна робити у заявленому винаході без відхилення від меж або сутності винаходу. Спеціалісту у рівні техніки слід розуміти інші утілення винаходу з розгляду опису винаходу та застосування розкритого тут винаходу. Це означає, що опис винаходу, охоплюючи приклади, слід вважати тільки ілюстративними, дійсні межі та сутність винаходу вказано наступною формулою винаходу.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (A) або формули (B)



15

де

R^1 - (C_1-C_4) алкіл, Cl, F або ціано;

R^2 - (C_1-C_4) алкоксил, 3-оксетанілоксил, 3-тетрагідрофуранілоксил або Cl.

2. Сполука за п. 1, де названа сполука є сполукою формули (A).

20

3. Сполука за п. 1 або 2, де

R^1 - метил, F, Cl або ціано;

R^2 - метоксил, етоксил, Cl, 3-оксетанілоксил або 3-тетрагідрофуранілоксил.

4. Сполука за п. 3, де

R^1 - метил, F, Cl або ціано;

25

R^2 - метоксил або етоксил.

5. Сполука за п. 4, де

R^1 - метил, F або Cl;

R^2 - метоксил або етоксил.

6. Сполука за п. 5, де

5 R^1 - метил або Cl;

R^2 - метоксил або етоксил.

7. Сполука, вибрана з наступної групи:

(1S,2S,3S,4R,5S)-1-гідроксиметил-5-[3-(4-метоксибензил)-4-метилфеніл]-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

10 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-етоксибензил)-4-метилфеніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-метоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

15 діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-флуор-3-(4-метоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

2-(4-метоксибензил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-(гідроксиметил)-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]окт-5-ил)бензонітрил;

20 2-(4-етоксибензил)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-тригідрокси-1-(гідроксиметил)-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]окт-5-ил)бензонітрил;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-етоксибензил)-4-флуорфеніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-флуор-3-[4-(тетрагідрофуран-3-ілокси)бензил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-

25 діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-(4-хлорбензил)-4-флуорфеніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-флуор-3-[4-(оксетан-3-ілокси)бензил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

30 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-хлор-3-[4-(оксетан-3-ілокси)бензил]феніл}-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол.

8. Сполука, яка є (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріолом.

9. Сполука, вибрана з наступної групи:

35 (1S,2S,3S,4S,5S)-1-гідроксиметил-5-[3-(4-метоксибензил)-4-метилфеніл]-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-етоксибензил)-4-метилфеніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлор-3-(4-метоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

40 діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)-феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-флуор-3-(4-метоксибензил)феніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

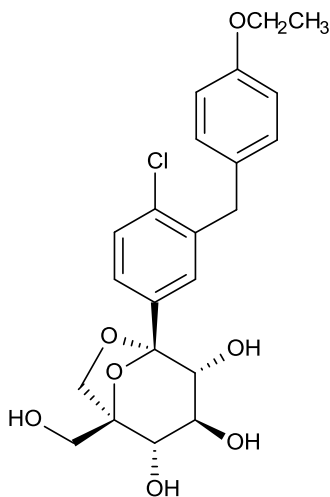
45 (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-етоксибензил)-4-флуорфеніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол;

(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[3-(4-хлорбензил)-4-флуорфеніл]-1-гідроксиметил-6,8-

діоксабіцикло[3,2,1]октан-2,3,4-тріол.

10. Композиція, яка містить сполуку, що має формулу (4A):



, (4A)

та додатково містить L-пролін або L-піроглутамінову кислоту.

11. Кристалічна форма композиції, яка містить сполуку, що має формулу (4A), та L-піроглутамінову кислоту та має одну або більше характеристик, вибраних з наступного:

- а) просторова група - $P2(1)2(1)2(1)$ та параметри елементарної комірки, дорівнюють наступному:

$$a = 7,4907(10) \text{ \AA } \alpha = 90^\circ,$$

$$b = 12,8626(15) \text{ \AA } \beta = 90^\circ,$$

$$c = 28,029(4) \text{ \AA } \gamma = 90^\circ;$$

- б) порошкова рентгенівська дифрактограма, зі значеннями 2-тета $6,4 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$ та $21,1 \pm 0,2$ (випромінювання з довжиною хвилі $1,54056 \text{ \AA}$, CuK_α); або

с) спектр ^{13}C -ЯМР речовини у твердому стані, з положеннями сигналів $16,5 \pm 0,2$, $131,1 \pm 0,2$, $158,7 \pm 0,2$ та $181,5 \pm 0,2$ м. ч., як визначено на спектрометрі 500 МГц відносно кристалічного адамантину - 29,5 м. ч.,

- де стехіометричне співвідношення сполуки формули (4A) та L-піроглутамінової кислоти становить 1:1.

12. Кристалічна форма композиції, яка містить сполуку, що має формулу (4A), та L-пролін та має одну або більше характеристик, вибраних з наступного:

а) просторова група $C2$ та параметри елементарної комірки, дорівнюють наступному:

$$a = 32,8399(16) \text{ \AA } \alpha = 90^\circ,$$

$$b = 7,2457(4) \text{ \AA } \beta = 101,268(5)^\circ,$$

$$c = 11,8023(6) \text{ \AA } \gamma = 90^\circ; \text{ або}$$

б) порошкова рентгенівська дифрактограма, зі значеннями 2-тета $7,6 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ та $28,8 \pm 0,2$ (випромінювання з довжиною хвилі $1,54056 \text{ \AA}$, CuK_α);

- де стехіометричне співвідношення сполуки формули (4A) та L-проліну становить 1:1.

13. Фармацевтична композиція, яка містить (i) сполуку за будь-яким із пп. 1-9 або композицію за будь-яким з пп. 10-12; та (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач або носій.

14. Спосіб лікування ожиріння та споріднених з ожирінням розладів у тварин, за яким тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-9 або терапевтично ефективну кількість композиції за будь-яким з пп. 10-12.

15. Спосіб лікування або затримки розвитку або початку діабету 2 типу та споріднених із діабетом розладів у тварин, за яким тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-9 або терапевтично ефективну кількість композиції за будь-яким з пп. 10-12.

16. Спосіб лікування ожиріння та споріднених з ожирінням розладів у тварин, за яким тварині, що потребує такого лікування, вводять фармацевтичну композицію за п. 13.

17. Спосіб лікування або затримки розвитку або початку діабету 2 типу та споріднених із діабетом розладів у тварин, за яким тварині, що потребує такого лікування, вводять фармацевтичну композицію за п. 13.

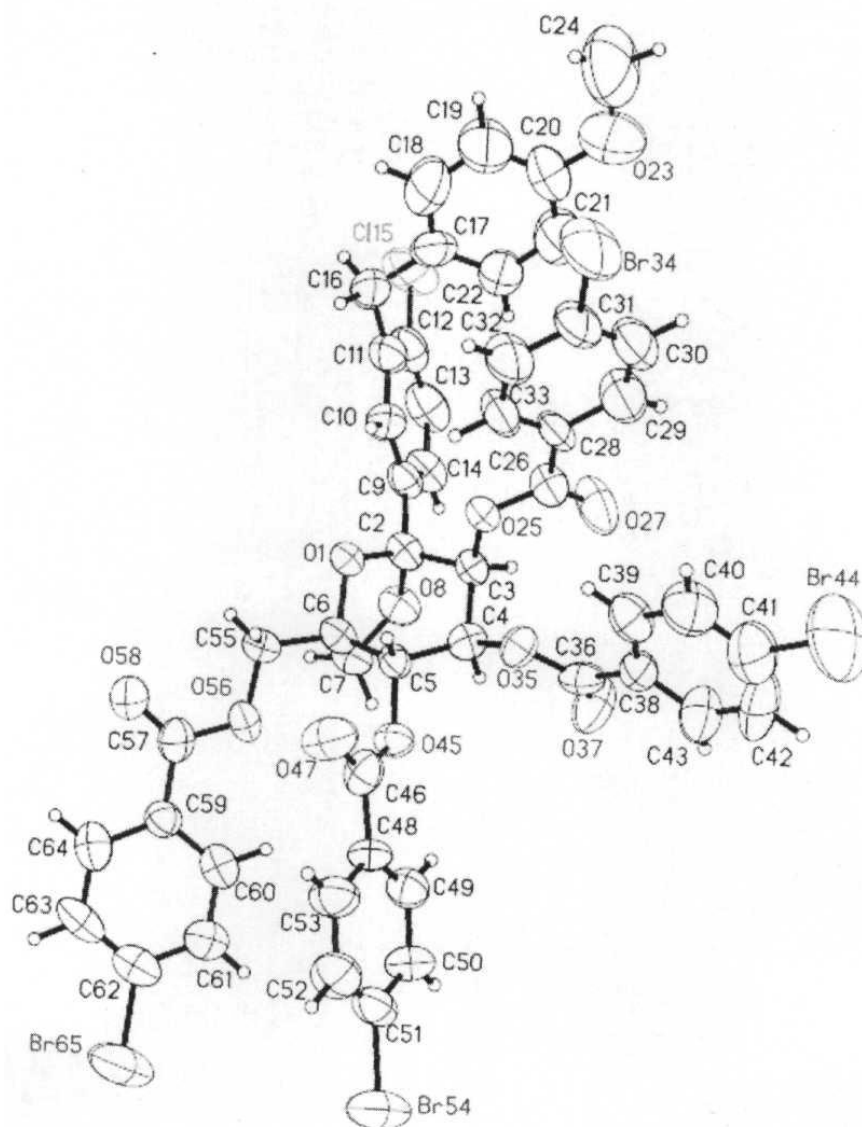


Fig. 1

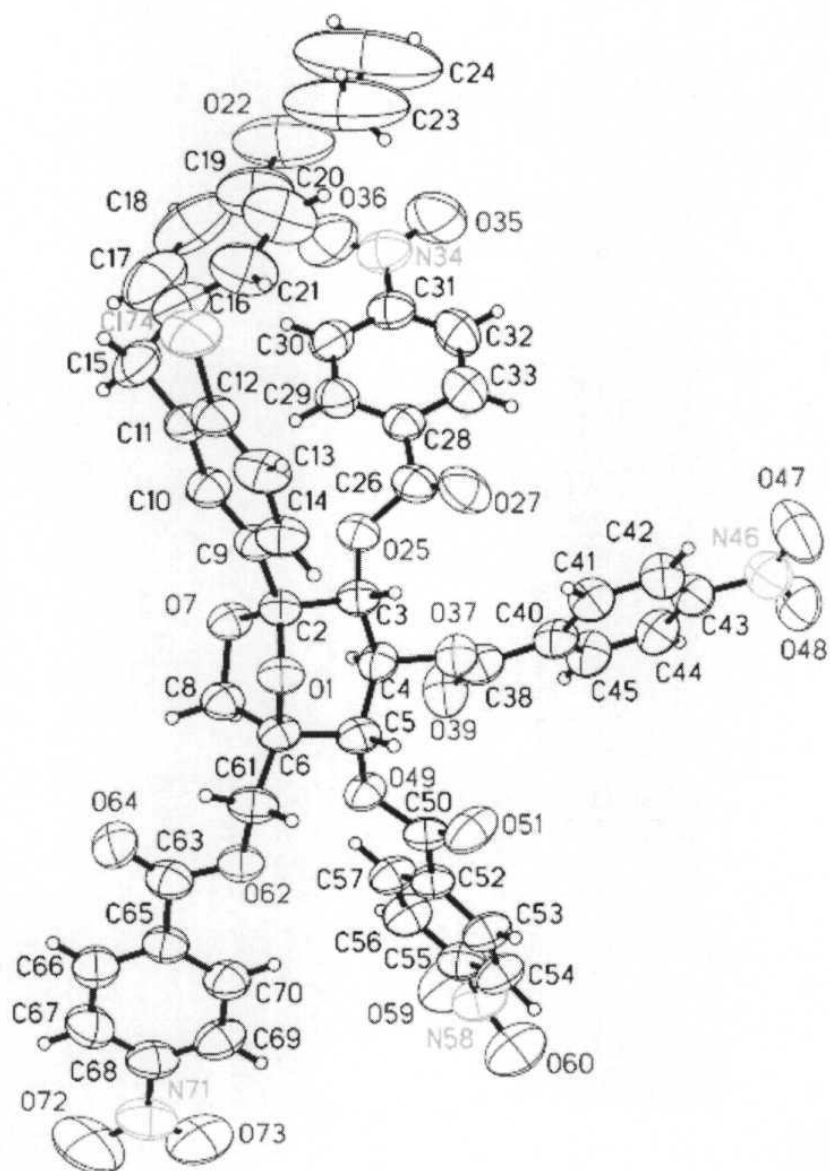


Fig. 2

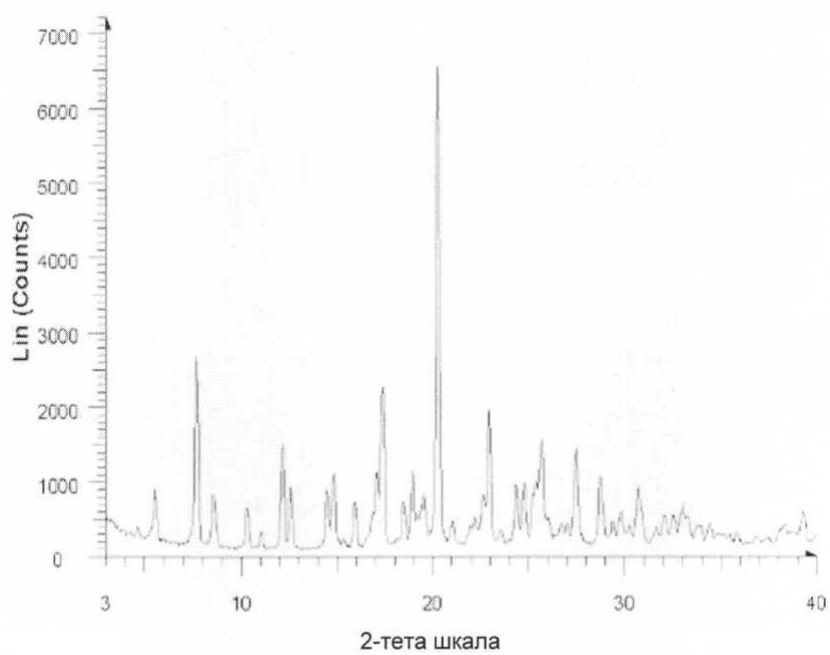


Fig. 3

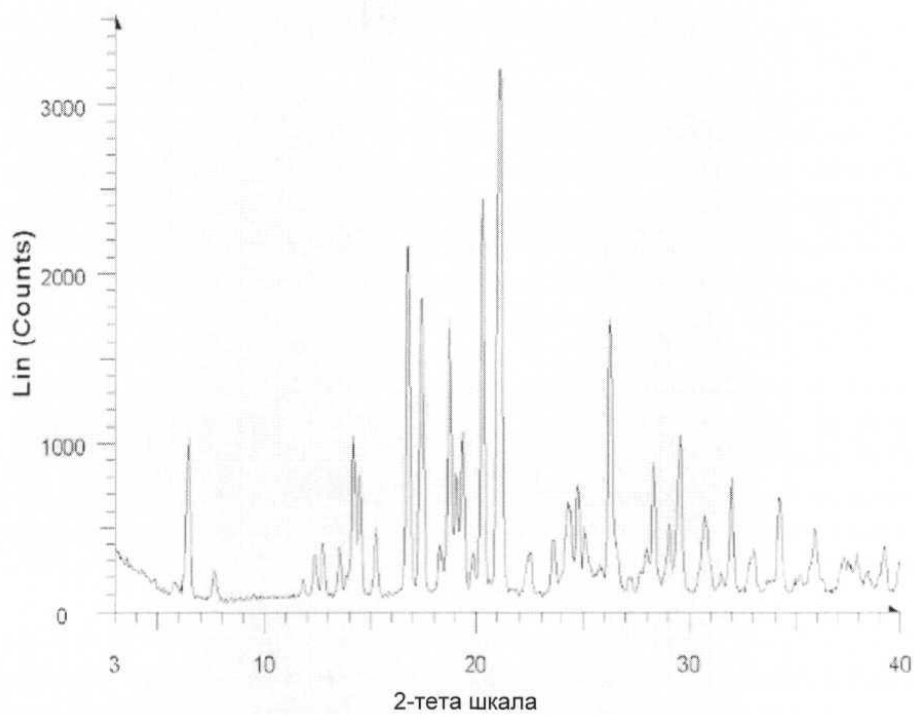
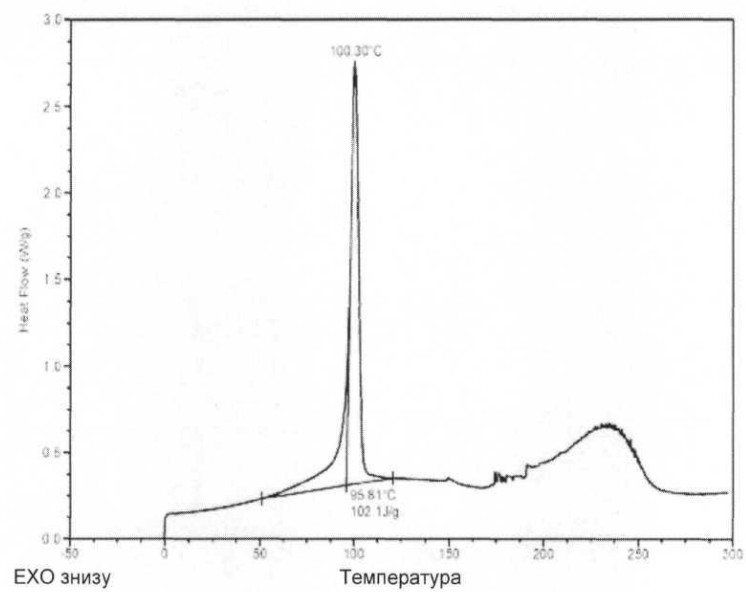
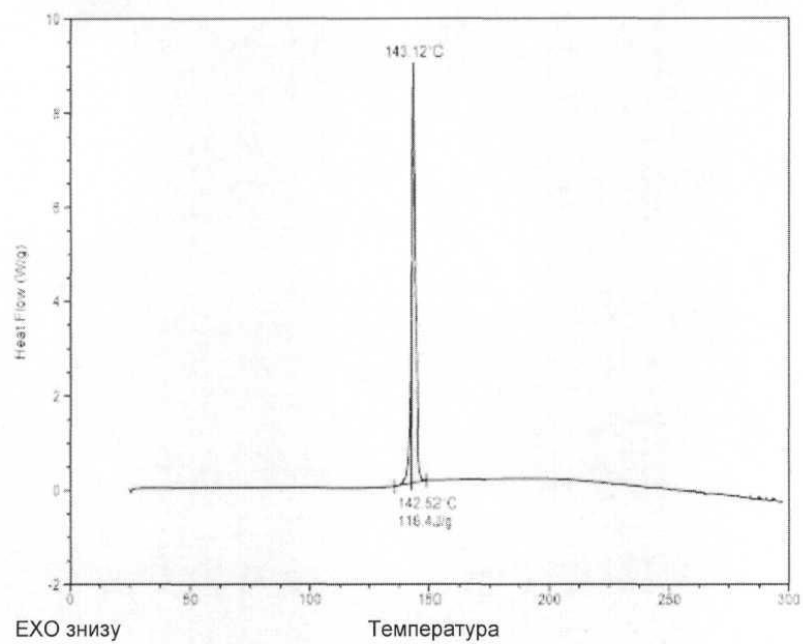


Fig. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

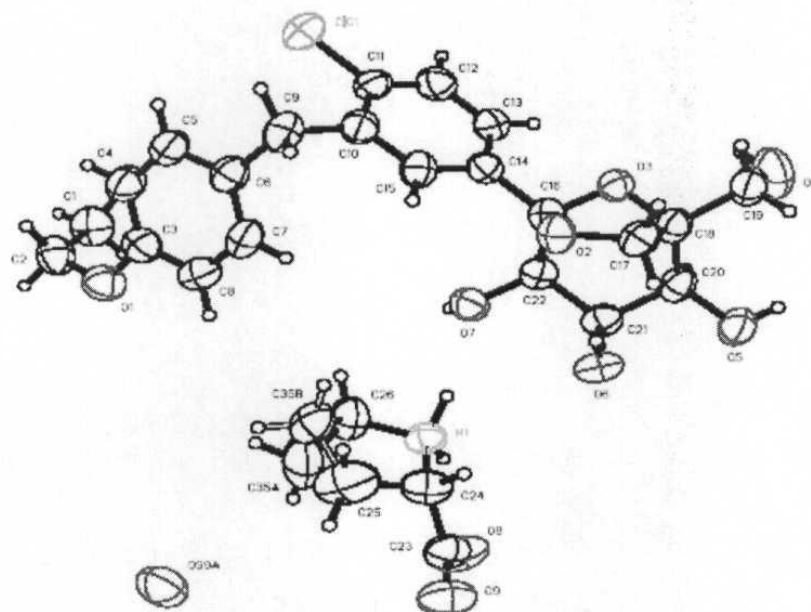


Fig. 7

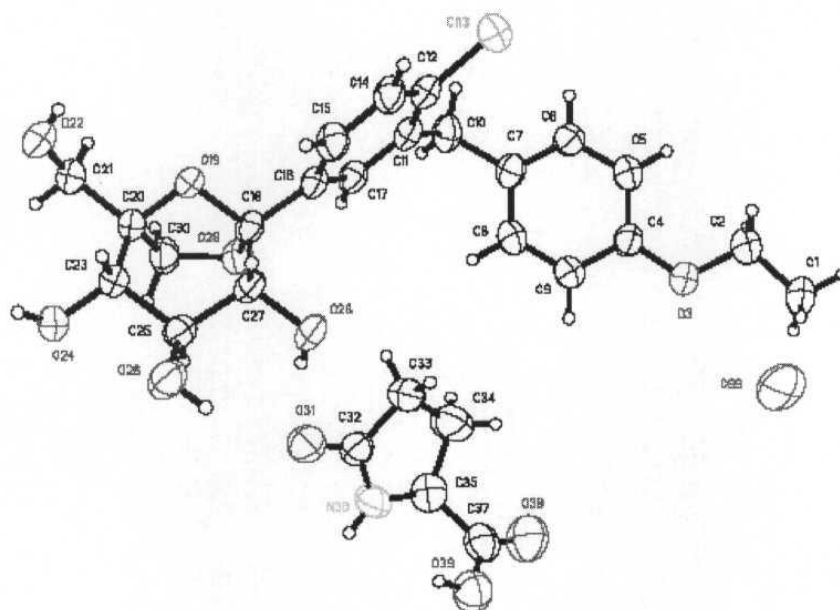


Fig. 8

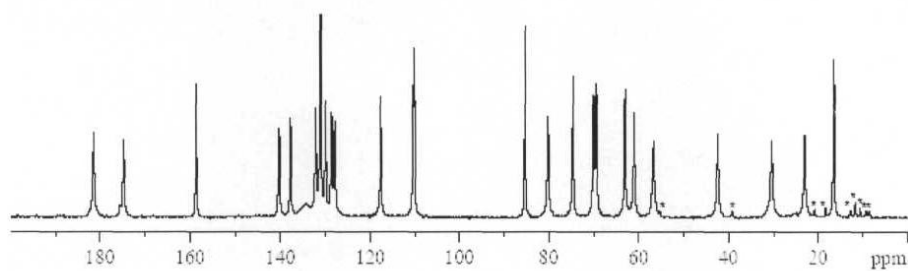


Fig. 9

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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