



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91531** (13) **C2**

(51) МПК (2009)  
**C07D 335/00**  
**A61K 31/382**  
**A61K 45/00**  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 3/12** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 7/10** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 11/00**  
**A61P 3/02** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 17/00**  
**A61P 19/04** (2006.01)  
**A61P 19/06** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 43/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1-ТІО-D-ГЛЮЦИТОЛУ

1

2

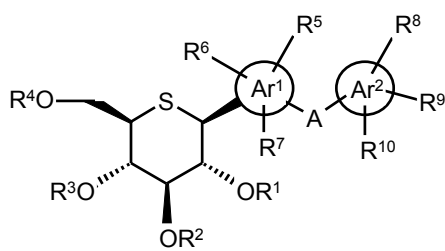
(21) a200709048  
(22) 10.01.2006  
(24) 10.08.2010  
(86) PCT/JP2006/300135, 10.01.2006  
(31) 2005-002913  
(32) 07.01.2005  
(33) JP  
(31) 2005-233912  
(32) 12.08.2005  
(33) JP  
(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.  
(72) КАКІНУМА ХІРОЮКІ, JP, ХАСІМОТО ЮКО, JP,  
ОІ ТАКАХІРО, JP, ТАКАХАСІ ХІТОМІ, JP  
(73) ТАЙСО ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., JP  
(56) JP 8-277243 A (American Cyanamid Co.),  
22.10.1996  
US 5773663 A (American Cyanamid Co.), 30.06.1998  
JP-9-221458 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG),  
26.08.1997  
JP 54-95563 A (Hoechst AG.), 28.07.1979

WO 2004/014930 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.,  
Ltd), 19.02.2004  
WO 2004/014931 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.,  
Ltd), 19.02.2004  
WO 2004/089967 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.,  
Ltd), 21.10.2004  
WO 01/27128 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.),  
19.04.2001  
WO 2004/013118 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical  
Cj., Ltd.), 12.02.2004  
BOZO, Eva et al., Synthesis of 4-cyanophenyl 1,5-  
dithio-?-D-glucopyranoside and its 6-deoxy, as well  
as 6-deoxy-5-ene derivatives as oral antithrombotic  
agents, Carbohydrate Research, 1997, Vol. 304, p.  
271-280  
(57) 1. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної  
формули I або її фармацевтично прийнятна сіль  
або гідрат сполуки, або гідрат солі:

(13) **C2**

(11) **91531**

(19) **UA**



I

[де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні і кожний являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і  $-OMe$  (де  $R^{a2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу),

A являє собою  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CONH(CH_2)_n-$ ,  $-NHCO(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  або  $-(CH_2)_nCH=CH-$  (де n означає ціле число від 0 до 3),

$Ar^1$  являє собою ариленову групу, гетероариленову групу або гетероциклоалкіленову групу,

$Ar^2$  являє собою арильну групу, гетероарильну групу або гетероциклоалкільну групу, і

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  однакові або різні і кожний являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv)  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-(CH_2)_m-Q$  {де m означає ціле число від 0 до 4, і Q являє собою  $-CHO$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a4}$ ,  $-CONR^{a5}R^{a5}$ ,  $-COR^{d1}$ ,  $-OCOR^{d2}$ ,  $-SR^{e1}$ ,  $-SOR^{e2}$ ,  $-SO_2R^{e3}$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHCOR^{d3}$ ,  $-NHCO_2R^{d4}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCO_2R^{e4}$ ,  $-NHR^{a6}$  або  $-NR^{a7}R^{a7}$  (де кожний з  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  і  $R^{a7}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з  $R^{d1}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{d3}$  і  $R^{d4}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і кожний з  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$  і  $R^{e4}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толілну групу)},

(vi)  $-O-(CH_2)_m-Q'$  {де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де кожний з  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і  $R^{d5}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу)},

(vii)  $-OR^1$  (де  $R^1$  являє собою  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a13}$  (де  $R^{a13}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксиль-

ної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a14}$  (де  $R^{a14}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a15}$  (де  $R^{a15}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a16}$  (де  $R^{a16}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)), (viii)  $-NHR^9$  {де  $R^9$  являє собою  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a17}$  (де  $R^{a17}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)},

(ix)  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a18}$  (де  $R^{a18}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xi)  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a20}$  (де  $R^{a20}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

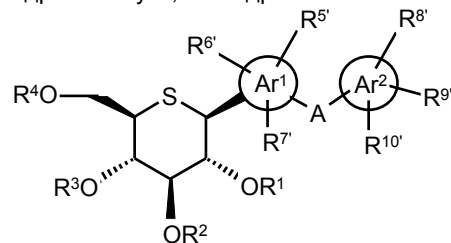
(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a21}$  (де  $R^{a21}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xiv)  $C_{2-6}$ -алкенільну групу, або

(xv)  $C_{2-6}$ -алкінільну групу}.

2. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули IA або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі:



IA

[де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні і кожний з них являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і  $-OMe$  (де  $R^{a2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу),

А являє собою  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CONH(CH_2)_n-$ ,  $-NHCO(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  або  $-(CH_2)_nCH=CH-$  (де  $n$  означає ціле число від 0 до 3),

$Ar^1$  являє собою ариленову групу, гетероариленову групу або гетероциклоалкіленову групу,

$Ar^2$  являє собою арильну групу, гетероарильну групу або гетероциклоалкільну групу, і

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  однакові або різні і кожний з них являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv)  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-(CH_2)_m-Q$  {де  $m$  означає ціле число від 0 до 4, і  $Q$  являє собою  $-CHO$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a4}$ ,  $-CONR^{a5}R^{a5}$ ,  $-COR^{d1}$ ,  $-OCOR^{d2}$ ,  $-SR^{e1}$ ,  $-SOR^{e2}$ ,  $-SO_2R^{e3}$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHCOR^{d3}$ ,  $-NHCO_2R^{d4}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCO_2R^{a4}$ ,  $-NHR^{a6}$  або  $-NR^{a7}R^{a7}$  (де кожний з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з  $R^{d1}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{d3}$  і  $R^{d4}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і кожний з  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$  і  $R^{e4}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толільну групу)},

(vi)  $-O-(CH_2)_m-Q'$  {де  $m'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $Q'$  являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де кожний з  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і  $R^{d5}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу)},

(vii)  $-OR^f$  {де  $R^f$  являє собою  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a13}$  (де  $R^{a13}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a14}$  (де  $R^{a14}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); або  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a15}$  (де  $R^{a15}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)};

(viii)  $-NHR^g$  {де  $R^g$  являє собою  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a17}$  (де  $R^{a17}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)};

(ix)  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідрокси-

льної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a18}$  (де  $R^{a18}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xi)  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a20}$  (де  $R^{a20}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a21}$  (де  $R^{a21}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу), або

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)].

3. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 2, де  $Ar^1$  являє собою ариленову групу.

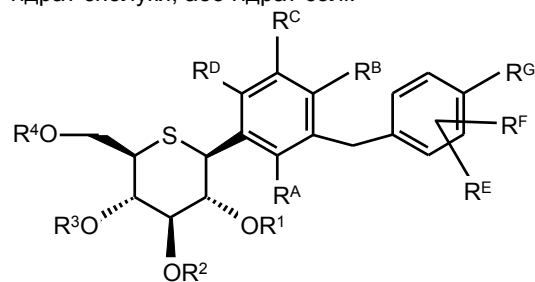
4. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 2, де  $Ar^1$  являє собою фенільну групу або нафтиленову групу.

5. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 4, де А являє собою  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CONH(CH_2)_n-$ ,  $-O-$  або  $-(CH_2)_nCH=CH-$  (де  $n$  означає ціле число від 0 до 3).

6. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 4, де А являє собою  $-CH_2-$ .

7. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за будь-яким з пп. 1-6, де  $Ar^2$  являє собою фенільну групу, тієнільну групу, бензо[b]тієфенільну групу, тієно[2,3-b]тієфенільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу, індолільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, піразолільну групу, піридинільну групу, піримідинільну групу, піразинільну групу або ізоксазолільну групу.

8. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули II або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі:



II

{де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні і кожний з них являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома гало-

(ix) C<sub>3-7</sub>-циклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a18</sup> (де R<sup>a18</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкілну групу),

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xi) С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a20</sup> (де R<sup>a20</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a22</sup> (де R<sup>a22</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xiv) С<sub>2-6</sub>-алкенільну групу, або

(xv) С<sub>2-6</sub>-алкінільну групу).

9. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 8, де

кожний з R<sup>A</sup> і R<sup>C</sup> являє собою атом водню, R<sup>B</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-8</sub>-алкільну групу, -O-(CH<sub>2</sub>)<sup>m'</sup>-Q' {де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу, -CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>c2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a8</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a9</sup>, -CONR<sup>a10</sup>R<sup>a10</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a11</sup>, -NR<sup>a12</sup>R<sup>a12</sup> або -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d5</sup> (де кожний з R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і R<sup>d5</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, феноільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу)} або -OR<sup>f1</sup> {де R<sup>f1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)},

R<sup>D</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-8</sub>-алкільну групу або -OR<sup>f2</sup> {де R<sup>f2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)},

R<sup>E</sup> і R<sup>F</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, атом галогену, С<sub>1-8</sub>-алкільну групу або -OR<sup>c3</sup> (де R<sup>c3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і R<sup>G</sup> являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) С<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sup>m</sup>-Q {де m означає ціле число від 0 до 4, і Q являє собою -CHO, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OR<sup>c1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a4</sup>, -CONR<sup>a5</sup>R<sup>a5</sup>, -COR<sup>d1</sup>, -OCOR<sup>d2</sup>, -SR<sup>e1</sup>, -SOR<sup>e2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e3</sup>, -NHC(=O)H, -NHCOR<sup>d3</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d4</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>e4</sup>, -NHR<sup>a6</sup> або -NR<sup>a7</sup>R<sup>a7</sup> (де кожний з R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> і R<sup>a7</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з R<sup>d1</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> і R<sup>d4</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, феноільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, і кожний з R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup> і R<sup>e4</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, феноільну групу або топільну групу)},

(vi) -O-(CH<sub>2</sub>)<sup>m'</sup>-Q {де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу, -CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>c2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a8</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a9</sup>, -CONR<sup>a10</sup>R<sup>a10</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a11</sup>, -NR<sup>a12</sup>R<sup>a12</sup> або -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d5</sup> (де кожний з R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і R<sup>d5</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, феноільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу)},

(vii) -OR<sup>f</sup> {де R<sup>f</sup> являє собою С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a14</sup> (де R<sup>a14</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a16</sup> (де R<sup>a16</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)},

(viii) -NHR<sup>g</sup> {де R<sup>g</sup> являє собою С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a17</sup> (де R<sup>a17</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)},

(ix) С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a18</sup> (де R<sup>a18</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xi) С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a20</sup> (де R<sup>a20</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу), або

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a22</sup> (де R<sup>a22</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу).

10. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 9, де

R<sup>B</sup> являє собою атом водню, C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, -OR<sup>f1</sup> (де R<sup>f1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену) або атом галогену, і

R<sup>D</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або -OR<sup>f1</sup> (де R<sup>f1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу)).

11. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 9 або 10, де

R<sup>G</sup> являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -CO<sub>2</sub>H,

(vi) -OR<sup>c1</sup>,

(vii) -CO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>,

(viii) -CONH<sub>2</sub>,

(ix) -CONHR<sup>a4</sup>,

(x) -CONR<sup>a5</sup>R<sup>a5</sup>,

(xi) -COR<sup>d1</sup>,

(xii) -OCOR<sup>d2</sup>,

(xiii) -SR<sup>e1</sup>,

(xiv) -SOR<sup>e2</sup>,

(xv) -SO<sub>2</sub>R<sup>e3</sup>,

(xvi) -NHR<sup>a6</sup>,

(xvii) -NR<sup>a7</sup>R<sup>a7</sup> (де кожний з R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> і R<sup>a7</sup>

являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з R<sup>d1</sup> і R<sup>d2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу або C<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, і кожний з R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> і R<sup>e3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, фенільну групу або толільну групу),

(xviii) -O-(CH<sub>2</sub>)<sup>m</sup>-Q' (де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу, -CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>c2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a8</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a9</sup>, -CONR<sup>a10</sup>R<sup>a10</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a11</sup> або NR<sup>a12</sup>R<sup>a12</sup> (де кожний з R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, і R<sup>c2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)),

(xix) -OR<sup>f</sup> (де R<sup>f</sup> являє собою C<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше

замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу);

арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a14</sup> (де R<sup>a14</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу); C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу);

або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a16</sup> (де R<sup>a16</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу)),

(xx) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xxi) C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a20</sup> (де R<sup>a20</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xxii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу), або

(xxiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a22</sup> (де R<sup>a22</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу).

12. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 11, де

R<sup>G</sup> являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -CO<sub>2</sub>H,

(vi) -OR<sup>c1</sup>,

(vii) -CO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>,

(viii) -CONH<sub>2</sub>,

(ix) -CONHR<sup>a4</sup>,

(x) -CONR<sup>a5</sup>R<sup>a5</sup>,

(xi) -COR<sup>d1</sup>,

(xii) -OCOR<sup>d2</sup>,

(xiii) -SR<sup>e1</sup>,

(xiv) -SOR<sup>e2</sup>,

(xv) -SO<sub>2</sub>R<sup>e3</sup>,

(xvi) -NHR<sup>a6</sup>,

(xvii) -NR<sup>a7</sup>R<sup>a7</sup> (де кожний з R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> і R<sup>a7</sup>

являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з R<sup>d1</sup> і R<sup>d2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, феніль-

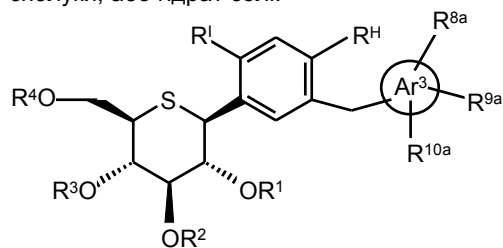
ну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкілну групу, і кожний з R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> і R<sup>e3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, фенільну групу або толілну групу),

(xviii) -O-(CH<sub>2</sub>)m'-Q' {де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу, -CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>c2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a8</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a9</sup>, -CONR<sup>a10</sup>R<sup>a10</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a11</sup> або NR<sup>a12</sup>R<sup>a12</sup> (де кожний з R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, і R<sup>c2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)},

(xix) -OR<sup>f2</sup> {де R<sup>f2</sup> являє собою С<sub>3-7</sub>-циклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу); або гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a16</sup> (де R<sup>a16</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу)}, або

(xx) гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a22</sup> (де R<sup>a22</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу).

13. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу наступної формули III або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі:



III

[де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, -CO<sub>2</sub>R<sup>a2</sup>, -COR<sup>b1</sup> або С<sub>7-12</sub>-аралкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, -NO<sub>2</sub> і -OMe (де R<sup>a2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, і R<sup>b1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкілну групу або фенільну групу),

R<sup>H</sup> і R<sup>I</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-8</sub>-алкілну групу або -OR<sup>f1</sup> {де R<sup>f1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або С<sub>7-10</sub>-аралкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу)},

Ar<sup>3</sup> являє собою тінільну групу, бензо[б]тіофенільну групу, тієно[2,3-б]тіофенільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу, індолільну групу, піролілну групу, імідазолільну групу, піразолільну групу, піридилну групу, піримідинільну групу, піразинільну групу або ізоксазолільну групу,

R<sup>8a</sup> і R<sup>9a</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-</sub>

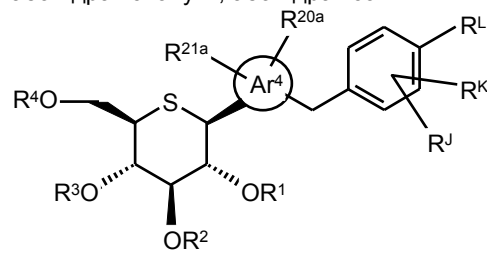
8-алкілну групу або -OR<sup>c3</sup> (де R<sup>c3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

R<sup>10a</sup> являє собою атом водню або арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу) або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу)].

14. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 1 або 2, де Ar<sup>1</sup> являє собою гетероарилєнову групу.

15. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 14, де A являє собою -(CH<sub>2</sub>)n- (де n означає ціле число від 0 до 3).

16. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули IV або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі:



IV

[де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, атом галогену, С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, -CO<sub>2</sub>R<sup>a2</sup>, -COR<sup>b1</sup> або С<sub>7-12</sub>-аралкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, -NO<sub>2</sub> і -OMe (де R<sup>a2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, і R<sup>b1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкілну групу або фенільну групу), Ar<sup>4</sup> являє собою тінільну групу, бензо[б]тіофенільну групу або піридилєнову групу, R<sup>20a</sup> і R<sup>21a</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-8</sub>-алкілну групу або -OR<sup>c3</sup> (де R<sup>c3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

R<sup>J</sup> і R<sup>K</sup> однакові або різні і кожний являє собою атом водню, атом галогену, С<sub>1-8</sub>-алкілну групу або -OR<sup>c3</sup> (де R<sup>c3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкілну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

R<sup>L</sup> являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) С<sub>1-8</sub>-алкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -CO<sub>2</sub>H,

(vi) -OR<sup>c1</sup>,

(vii) -CO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>,

(viii) -CONH<sub>2</sub>,

(ix) -CONHR<sup>a4</sup>,

(x)  $-\text{CONR}^{a5}\text{R}^{a5}$ ,  
 (xi)  $-\text{COR}^{d1}$ ,  
 (xii)  $-\text{OCOR}^{d2}$ ,  
 (xiii)  $-\text{SR}^{e1}$ ,  
 (xiv)  $-\text{SOR}^{e2}$ ,  
 (xv)  $-\text{SO}_2\text{R}^{e3}$ ,  
 (xvi)  $-\text{NHR}^{a6}$ ,  
 (xvii)  $-\text{NR}^{a7}\text{R}^{a7}$  (де кожний з  $\text{R}^{a3}$ ,  $\text{R}^{a4}$ ,  $\text{R}^{a5}$ ,  $\text{R}^{a6}$  і  $\text{R}^{a7}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{R}^{c1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з  $\text{R}^{d1}$  і  $\text{R}^{d2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і кожний з  $\text{R}^{e1}$ ,  $\text{R}^{e2}$  і  $\text{R}^{e3}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толільну групу),  
 (xviii)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}'$  {де  $m'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $\text{Q}'$  являє собою гідроксильну групу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OR}^{c2}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{a8}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^{a9}$ ,  $-\text{CONR}^{a10}\text{R}^{a10}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{a11}$  або  $\text{NR}^{a12}\text{R}^{a12}$  (де кожний з  $\text{R}^{a8}$ ,  $\text{R}^{a9}$ ,  $\text{R}^{a10}$ ,  $\text{R}^{a11}$  і  $\text{R}^{a12}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, і  $\text{R}^{c2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)},  
 (xix)  $-\text{OR}^{f2}$  {де  $\text{R}^{f2}$  являє собою  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{a13}$  (де  $\text{R}^{a13}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{a16}$  (де  $\text{R}^{a16}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу)}, або

(xx) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{a22}$  (де  $\text{R}^{a22}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу)].

17. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 16, в яких  $\text{R}^L$  являє собою атом водню, атом галогену,  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу або  $-\text{OR}^{c3}$  (де  $\text{R}^{c3}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену).

18. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за п. 1, де сполука вибрана з групи, яка складається з

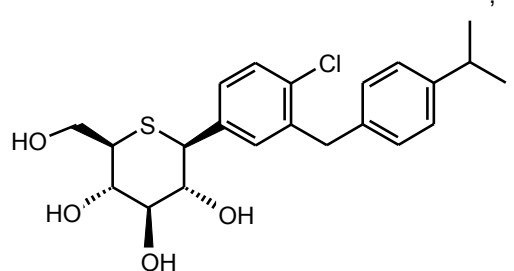
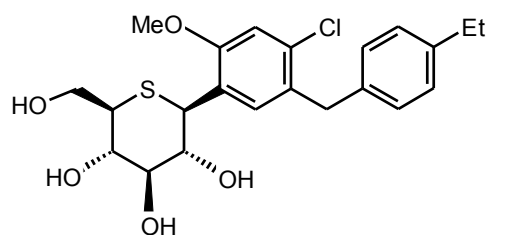
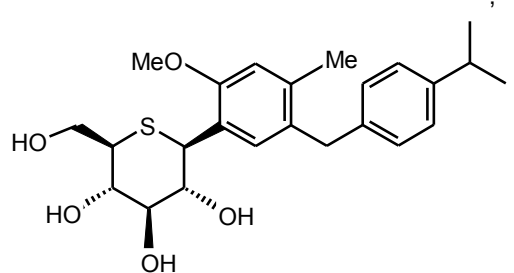
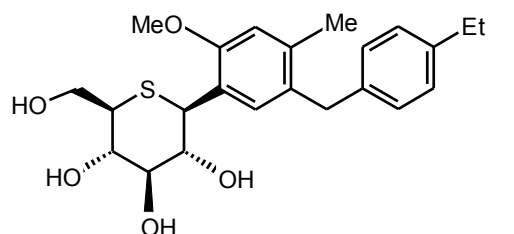
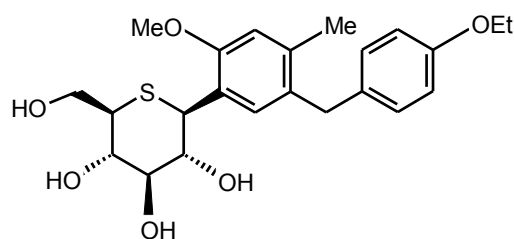
(1S)-1,5-ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-6-метокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитолу;

(1S)-1,5-ангідро-1-[4-хлор-3-(4-метилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу;

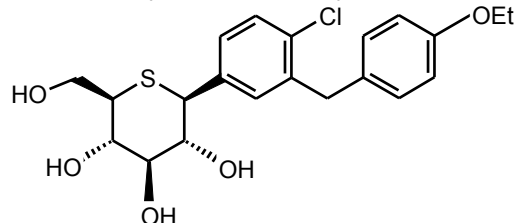
(1S)-1,5-ангідро-1-[4-хлор-3-(4-метилтіобензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу;

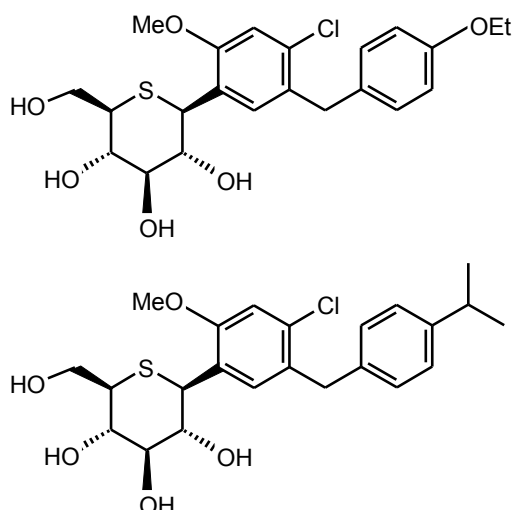
(1S)-1,5-ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу.

19. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки або солі за п. 1, де сполука вибрана із групи, що складається з



20. Сполука 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат сполуки або солі за п. 1, де сполука вибрана із групи, що складається з





21. Фармацевтичний засіб, що містить сполуку 1-тіо-D-глюцитолу, її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за будь-яким з пп. 1-20.

22. Фармацевтичний засіб за п. 21, який є інгібітором активності натрійзалежного котранспортера-2 глюкози.

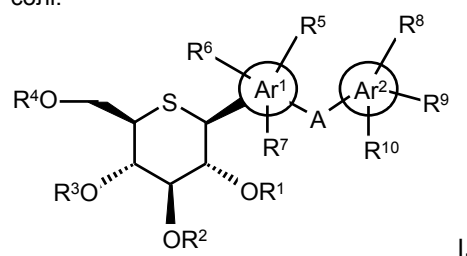
23. Фармацевтичний засіб за п. 22, який є фармацевтичним засобом для профілактики або лікування діабету, пов'язаного з діабетом захворювання або ускладнення, викликаного діабетом.

24. Фармацевтичний засіб, що містить сполуку 1-тіо-D-глюцитолу, її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за будь-яким з пп. 1-20, у поєднанні щонайменше з одним фармацевтичним засобом, вибраним з групи, яка складається з агентів, що підвищують чутливість до інсуліну, які вибрані з групи, що складається з PPAR- $\gamma$ -агоністів, PPAR- $\alpha/\gamma$ -агоністів, PPAR- $\delta$ -агоністів і PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ -агоністів; інгібіторів глікози-

дази; бігуанідів; речовин, які прискорюють секрецію інсуліну; препаратів інсуліну; та інгібіторів дипептидилпептидази IV.

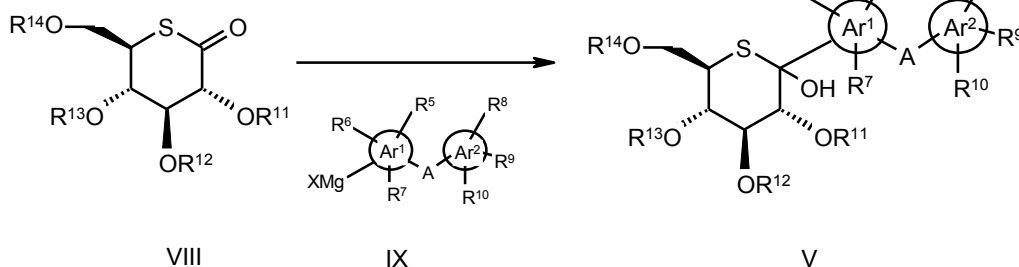
25. Фармацевтичний засіб, що містить сполуку 1-тіо-D-глюцитолу, її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат сполуки, або гідрат солі за будь-яким з пп. 1-20, у поєднанні щонайменше з одним з фармацевтичних засобів, вибраних з групи, яка складається з інгібіторів гідроксиметилглутарил-CoA-редуктази, фібратних сполук, інгібіторів синтази сквалену, інгібіторів ацил-CoA:холестеринацилтрансферази, підсилювачів рецепторів ліпопротеїдів низької щільності, інгібіторів мікросомального білка-переносника тригліцеридів і аноректиків.

26. Спосіб одержання сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули I або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки, або гідрату солі:



де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , A і  $R^1$ - $R^{10}$  визначені в п. 1, що включає наступні стадії:

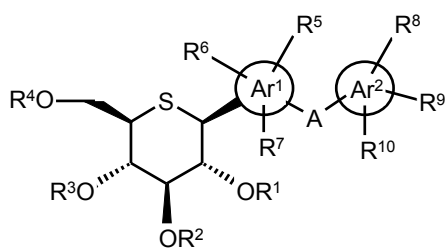
додавання тіолактону нижченаведеної формули VIII до більше ніж одного еквівалента реактиву Гриньяра нижченаведеної формули IX, з одержанням сполуки V;  
відновлення сполуки V; і  
якщо необхідно, зняття захисту з одержаної в результаті сполуки, відповідно до наступної схеми:



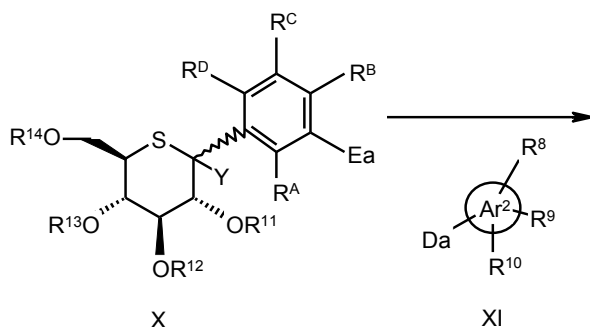
де  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  однакові або різні і кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-SiR^{a1}_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і OMe (де  $R^{a1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу), X являє собою атом галогену, і  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являють собою значення, які визначені в п. 1.

27. Спосіб за п. 26, в якому до стадії додавання реактиву Гриньяра формули IX до тіолактону формули VIII для одержання сполуки V, додавали приблизно від 0,8 до 1,2 еквівалентів  $R^{30}MgX$  ( $R^{30}$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і X являє собою атом галогену) до тіолактону формули VIII.

28. Спосіб одержання сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули I або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або солі:



де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $A$  і  $R^1-R^{10}$  визначені в п. 1, що включає наступні стадії:



де Y являє собою атом водню або гідроксильну групу (за умови, що, якщо Y являє собою атом водню, то 1-положення має S-конфігурацію), де  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  однакові або різні і кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-SiR^{a13}_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і OMe (де  $R^{a1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),  $Ar^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  мають ті ж значення, що і в п. 1. i

$R^A, R^B, R^C$  і  $R^D$  мають ті ж значення, що і в п. 8, Аа являє собою  $-CH(W)(CH_2)n'-$ ,  $-CONH(CH_2)n-$  або  $-CH=CH-$  (де  $W$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,  $n$  означає ціле число від 0 до 3, і  $n'$  означає ціле число від 0 до 2),

Еа являє собою  $-CHO$ ,  $-CO_2H$  або  $-CH_2X$ , і

Да являє собою  $-(CH_2)_nLi$ ,  $-(CH_2)_nMgX$ ,  $-CH_2PPh_3^+X^-$ ,  $-CH_2PO(OR^{a23})$ ,  $-(CH_2)_nNH_2$  або  $-SnBu_4$  (де  $X$  являє собою атом галогену,  $R^{a23}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіліну групу,  $n$  означає ціле число від 0 до 3, і  $n'$  означає ціле число від 0 до 2).

за умови, що, якщо Еа являє собою  $-\text{CHO}$ , то сполука X, в якій Да являє собою  $-(\text{CH}_2)_n\text{Li}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{MgX}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PPh}_2^+\text{X}^-$  або  $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})^{a23}$  вза-

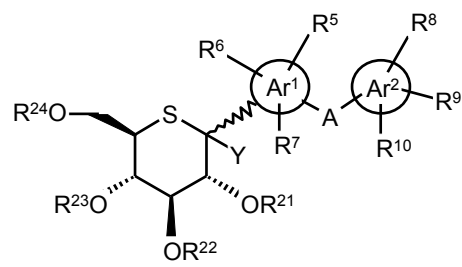
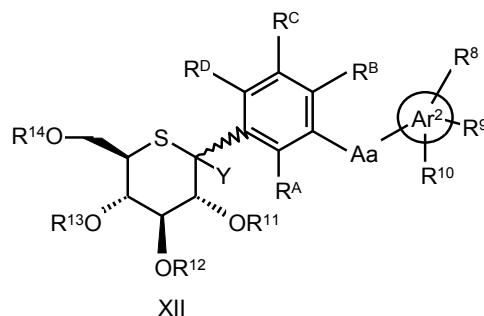
$(CH_2)_nMgX$ ,  $(CH_2)_{n+1}X$  або  $(CH_2)_nO(CR^1)_2$ , взаємодіє з реагентом XI, з одержанням сполуки XII, в якій Аа являє собою  $-CH(OH)(CH_2)_n$ - або  $-CH=CH-$ , якщо Еа являє собою  $-CO_2H$ , то сполука Х конденсована з реагентом XI, в якому Да являє собою  $-(CH_2)_nNH_2$ , з одержанням сполуки XII, в якій Аа являє собою  $-CONH(CH_2)_n-$ , або якщо Еа являє собою  $-CH_2X$ , то сполука Х конденсована з реагентом XI, в якому Да являє собою  $-SnBu_4$ , з одержанням сполуки XII, в якій Аа являє собою  $-CH_2$ .

29. Сполука нижченаведеної формули XIII або її сіль, або гідрат сполуки, або гідрат солі:

(1) додавання до сполуки формули X реагенту формули XI, з одержанням сполуки XII; і

(2) додаткове відновлення сполуки XII, якщо Y є гідроксильною групою, з одержанням β-стереоселективної сполуки, в якій Y являє собою водень. і

у випадку необхідності, подальше зняття захисту зі сполуки, одержаної на стадіях (1) або (2), згідно з наступною схемою:



XIII

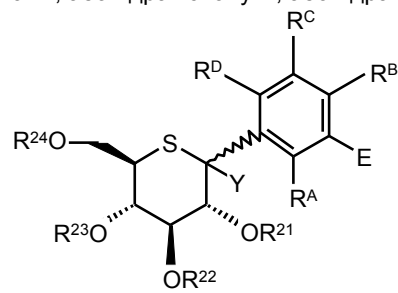
[де Y являє собою атом водню або гідроксильну групу (за умови, що, якщо Y являє собою атом водню, то положення 1 має S-конфігурацію)]. i

водню, то положення і має S-конфігурацію),  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  і  $R^{24}$  однакові або різні і кожний з них являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-SiR^{a1}_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну

групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і  $-OMe$  (де кожний з  $R^{a1}$  і  $R^{a2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну групу, і  $R^{b1}$  являє собою

С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу або фенільну групу), за умови, що, якщо Y являє собою атом водню, то R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> не є одночасно атомом водню, при цьому інші позначення відповідають позначенням, наведеним в п. 1).

30. Сполука нижченаведеної формули XIV або її сіль, або гідрат сполуки, або гідрат солі:



XIV

[де Y являє собою атом водню або гідроксильну групу (за умови, що, якщо Y являє собою атом водню, то положення 1 має S-конфігурацію), і

Е являє собою  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}24}$  (де  $\text{R}^{\text{a}24}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкілну групу),  $-\text{CH}_2\text{M}^{\text{a}}$  (де  $\text{M}^{\text{a}}$  являє собою гідроксильну групу або атом галогену), 1,3-діоксолан-2-ільну групу або 1,3-діоксан-2-ільну групу,

$\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$  і  $\text{R}^{24}$  мають ті ж значення, що і в п. 29, і  $\text{R}^{\text{A}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{R}^{\text{C}}$  і  $\text{R}^{\text{D}}$  мають ті ж значення, що і в п. 8].

Даний винахід стосується похідних 1-тіо-D-глюцитолу, які інгібують активність натрій-залежного ко-транспортера глюкози (SGLT2), який зв'язаний з реабсорбцією глюкози в нирках.

Вважається, що при хронічній гіперглікемії зменшується секреція інсуліну, і крім того, знижується чутливість до інсуліну, що додатково спричиняє підвищення рівнів глюкози в крові і призводить до погіршення стану при діабеті. Гіперглікемія вважається основним фактором ризику при ускладненнях діабету. Таким чином, вважається, що підтримка нормальних рівнів цукру в крові сприяє поліпшенню чутливості до інсуліну і гальмує початок розвитку ускладнень при діабеті. До даною часу в терапії діабету використовуються бігуаніди, сульфонілсечовини, інгібітори глікозидази і агенти, які поліпшують чутливість до інсуліну. Однак є повідомлення про небажані реакції або побічні ефекти, такі як молочний ацидоз, при використанні бігуанідів, гіпоглікемію при використанні сульфонілсечовин, а також діарею і серйозні порушення функції печінки при використанні інгібіторів глікозидази. Отже, відчувається гостра необхідність в розвитку лікарських засобів для лікування діабету, які мали б механізм дії, який відрізняється від механізмів дії звичайних лікарських препаратів, які використовуються для цього.

Було показано, що флоризин, який є похідним глюкози, виділеним з природних продуктів, інгібує реабсорбцію надмірних рівнів глюкози в нирках і ініціює екскрецію глюкози, з проявом антигіперглікемічної дії (непатентні документи 1 і 2). Далі, така реабсорбція глюкози приписується натрій-залежному ко-транспортеру глюкози 2 (SGLT2), присутньому на ділянці S1 проксимального ниркового каналця (непатентний документ 3). Оскільки було показано, що введення флоризину специфічного інгібітора SGLT. шурам з діабетом посилює виділення глюкози з сечею і викликає антигіперглікемічну дію, SGLT2-специфічні інгібітори розглядаються як нові молекули-мішені для терапевтичного впливу при діабеті.

На цьому фоні досліджували цілий ряд споріднених до флоризину сполук, і були описані О-арилглюкозиди (патентні документи 1-11). Однак при пероральному введенні О-арилглюкозидів їх глікозидний зв'язок гідролізується під дією  $\beta$ -глікозидази, присутньої в тонкому кишечнику, а в незміненому вигляді вони відрізняються низькою ефективністю абсорбції. Таким чином, їх пролікарські форми перебувають зараз на стадії вивчення.

Було опубліковано повідомлення про сполуки, які являють собою О-арилглюкозиди, перетворені на хімічно стабільні С-арилглюкозиди (патентний документ 12). С повідомлення також і про сполуки,

в яких цукровий залишок безпосередньо зв'язаний з арилом або гетероарилом, як описано вище (патентні документи 13-15). Однак С-арилглюкозиди, які описані у вказаних документах (патентні документи 12-15), в багатьох випадках являють собою аморфні речовини, і, таким чином, їх фармацевтичне виробництво є проблематичним (патентний документ 12). З цієї причини вказані сполуки потребують того, щоб їх піддавали кристалізації з відповідними амінокислотами, такими як фенілаланін і пролін (патент США US6774112). Відповідно, існує потреба в сполуках, які відрізняються винятковою кристалічністю, і очищення, зберігання і фармацевтичне виробництво яких полегшене і які легко включати до складу лікарських препаратів.

Існують повідомлення про способи продукування похідних арил-5-тіо- $\beta$ -D-глюкопіранозиду (О-арил-5-тіо- $\beta$ -D-глюкозиду) або гетероарил-5-тіо- $\beta$ -D-глюкопіранозиду (О-гетероарил-5-тіо- $\beta$ -D-глюкозиду), в яких 5-тіоглюкоза і арил або гетероарил зв'язані через  $\beta$ -глюкозид (патентні документи 16-17). Є повідомлення також і про SGLT-інгібувальну дію цих сполук (патентні документи 18-19). Однак, згідно з публікацією (патентний документ 16), характер реакції глікозилювання дуже сильно залежить від типу цукру, і умови реакції, які сприяють глікозилюванню з глюкози, сильно відрізняються і не можуть бути використані відносно тіоглюкози.

Таким чином, відсутні способи продукування похідних 1-тіо-D-глюцитолу, в яких 5-тіоглюкоза і арил або гетероцикл безпосередньо зв'язані один з одним, і відсутні публікації про похідні 1-тіо-D-глюцитолу. Деякі зі сполук, наведених в патентних документах 1-15, вже були піддані клінічним випробуванням, і є певна імовірність, що в майбутньому з'являться нові лікарські засоби для лікування діабету, які будуть комерційно доступні. Однак в процесі клінічних випробувань на людині розробка таких засобів з декількох причин може виявитися складною, і в зв'язку з цим залишається потреба в цілій групі сполук, які мають однаковий механізм дії, але при цьому які мають нову, раніше невідому, структуру кістяка.

Непатентний документ 1: Rossetti, L., et al. J. Clin. Invest., vol.80. 1037, 1987

Непатентний документ 2: Rossetti, L., et al. J. Clin. Invest., vol.79, 1510, 1987

Непатентний документ 3: Kanai, Y., et al. J. Clin. Invest., vol.93, 397, 1994

Патентний документ 1: Публікація Європейської патентної заявки No.0850948

Патентний документ 2: Публікація Європейської патентної заявки No.0598359

Патентний документ 3: Міжнародна публікація No.WO 01/068660

Патентний документ 4: Міжнародна публікація No.WO 01/016147

Патентний документ 5: Міжнародна публікація No.WO 01/074834

Патентний документ 6: Міжнародна публікація No.WO 01/074835

Патентний документ 7: Міжнародна публікація No.WO 02/053573

Патентний документ 8: Міжнародна публікація No.WO 02/068439

Патентний документ 9: Міжнародна публікація No.WO 02/068440

Патентний документ 10: Міжнародна публікація No.WO 02/036602

Патентний документ 11: Міжнародна публікація No.WO 02/088157

Патентний документ 12: Міжнародна публікація No.WO 01/027128

Патентний документ 13: Публікація патентної заявки США No.US2001/0041674

Патентний документ 14: Міжнародна публікація No.WO 04/013118

Патентний документ 15: Міжнародна публікація No.WO 04/080990

Патентний документ 16: Міжнародна публікація No.WO 04/014930

Патентний документ 17: Міжнародна публікація No.WO 04/089966

Патентний документ 18: Міжнародна публікація No.WO 04/014931

Патентний документ 19: Міжнародна публікація No.WO 04/089967

Проблеми, які підлягають вирішенню за допомогою даного винаходу

Один з об'єктів даного винаходу пов'язаний із забезпеченням нових, невідомих раніше сполук 1-тіо-D-глюцитолу, яких інгібують активність натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (SGLT2), пов'язану з реабсорбцією глюкози в нирках, стимулюють виділення цукру з сечею і мають антигіперглікемічну дію. Інший об'єкт даного винаходу пов'язаний із забезпеченням виключно селективного інгібітора активності SGLT2. Ще одним об'єктом даного винаходу є забезпечення сполуки, яка має виняткову кристалічність і очищення, зберігання і фармацевтичне виробництво якого полегшені і яке легко зазнає включення до складу лікарських препаратів. Ще один об'єкт даного винаходу пов'язаний із забезпеченням способу отримання сполуки 1-тіо-D-глюцитолу та отримання її похідних.

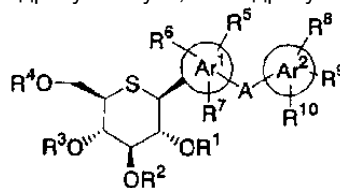
#### Підходи до розв'язання проблем

Автори даного винаходу провели ретельний пошук і дослідження в спробі знайти розв'язання вказаних вище проблем. У результаті вони винайшли спосіб отримання прямого зв'язування арилу або гетероциклу з 5-тіо-D-глюкозою і виявили, що похідне 1-тіо-D-глюцитолу, отримане цим способом, має виняткову інгібувальну дію відносно SGLT2. Це відкриття дозволило завершити даний винахід. Було виявлено також, що похідне 1-тіо-D-глюцитолу згідно з винаходом має задовільну кристалічність. Таким чином, це похідне не вимагає

спільної кристалізації з амінокислотою або ін., не вимагає очищення, зберігання, і фармацевтичне виробництво цього похідного є легким, а крім того, воно є придатним для використання як лікарського засобу.

Втілення похідного 1-тіо-D-глюцитолу згідно з винаходом (яке називається надалі "сполука згідно з даним винаходом") будуть описані нижче.

Одне з втілень даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки, або гідрату солі:



[де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і  $-OMe$  (де  $R^{a2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу),

$A$  являє собою  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CONH(CH_2)_n-$ ,  $-HCO(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  або  $-(CH_2)_nCH=CH-$  (де  $n$  означає ціле число від 0 до 3).

$Ar^1$  являє собою ариленову групу, гетероариленову групу або гетероциклоалкільнену групу,

$Ar^2$  являє собою арильну групу, гетероарильну групу або гетероциклоалкільнену групу, і

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  однакові або різні, і кожний являє собою:

- (i) атом водню,
- (ii) атом галогену,
- (iii) гідроксильну групу,
- (iv)  $C_{1-8}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-(CH_2)_m-Q$  {де  $m$  означає ціле число від 0 до 4, і  $Q$  являє собою  $-CHO$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a4}$ ,  $-CONR^{a5}R^{a5}$ ,  $-COR^{d1}$ ,  $-OCOR^{d2}$ ,  $-SR^{e1}$ ,  $-SOR^{e2}$ ,  $-SO_2R^{e3}$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHCOR^{d3}$ ,  $-NHCO_2R^{d4}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCO_2R^{e4}$ ,  $-NHR^{a6}$  або  $-NR^{a7}R^{a7}$  (де  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  і  $R^{a7}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену,  $R^{d1}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{d3}$  і  $R^{d4}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$  і  $R^{e4}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толілну групу)},

(vi)  $-O-(CH_2)_m'-Q'$  {де  $m'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $Q'$  являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і  $R^{d5}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -

аралкільну групу, фенільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу)),

(vii) -OR<sup>1</sup> {де R<sup>1</sup> являє собою С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a14</sup> (де R<sup>a14</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a16</sup> (де R<sup>a16</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу))},

(viii) -NHR<sup>9</sup> {де R<sup>9</sup> являє собою С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a17</sup> (де R<sup>a17</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу))},

(ix) С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a18</sup> (де R<sup>a18</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xi) С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a20</sup> (де R<sup>a20</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу).

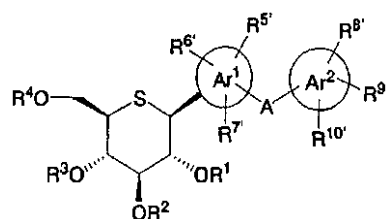
(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу).

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a22</sup> (де R<sup>a22</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу).

(xiv) С<sub>2-6</sub>-алкенільну групу або

(xv) С<sub>2-6</sub>-алкінільну групу}.

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули IA або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі:



IA

[де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, -CO<sub>2</sub>R<sup>a2</sup>, -COR<sup>b1</sup> або С<sub>7-12</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, -NO<sub>2</sub> і -OMe (де R<sup>a2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, і R<sup>b1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу або фенільну групу),

A являє собою -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -HCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S-, -NH- або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CH- (де n означає ціле число від 0 до 3).

Ar<sup>1</sup> являє собою ариленову групу, гетероариленову групу або гетероциклоалкіленову групу,

Ar<sup>2</sup> являє собою арильну групу, гетероарильну групу або гетероциклоалкільну групу, і

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> однакові або різні, і кожний являє собою:

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q {де m означає ціле число від 0 до 4, і Q являє собою -CHO, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OR<sup>c1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a4</sup>, -CONR<sup>a5</sup>R<sup>a5</sup>, -COR<sup>d1</sup>, -OCOR<sup>d2</sup>, -SR<sup>e1</sup>, -SOR<sup>e2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e3</sup>, -NHC(=O)H, -NHCOR<sup>d3</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d4</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>e4</sup>, -NHR<sup>a6</sup> або -NR<sup>a7</sup>R<sup>a7</sup> (де R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> і R<sup>a7</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, R<sup>d1</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> і R<sup>d4</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, і R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup> і R<sup>e4</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, фенільну групу або толілну групу)),

(vi) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-Q' {де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу, -CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>c2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a8</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a9</sup>, -CONR<sup>a10</sup>R<sup>a10</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a11</sup>, -NR<sup>a12</sup>R<sup>a12</sup> або -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d5</sup> (де R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і R<sup>d5</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу)),

(vii) -OR<sup>1</sup> {де R<sup>1</sup> являє собою С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a14</sup> (де R<sup>a14</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a16</sup> (де R<sup>a16</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу))},

ляє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); або  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a15}$  (де  $R^{a15}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);

(viii)  $-NHR^9$  {де  $R^9$  являє собою  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a17}$  (де  $R^{a17}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)};

(ix)  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a18}$  (де  $R^{a18}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);

(xi)  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a20}$  (де  $R^{a20}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);

(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a21}$  (де  $R^{a21}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); або

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)}.

Перші конкретні втілення даного винаходу відносяться до сполук 1-тіо-D-глюцитолу формул I або IA, де  $Ar^1$  являє собою ариленову групу або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати солей.

Одне з вищезгаданих втілень даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу формул I або IA, де  $Ar^1$  являє собою фенільну групу або нафтиленову групу, або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солей.

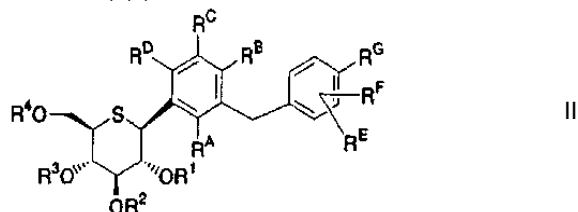
Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі, де A являє собою  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CONH(CH_2)_n-$ ,  $-O-$  або  $-(CH_2)_nCH=CH-$  (де n означає ціле число від 0 до 3).

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі, де A являє собою  $-CH_2-$ .

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі, де Ar являє собою фенільну групу, тієнільну групу, бензо[b]тієфенільну групу, тієно[2,3-b]тієфенільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу, індолільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, піразолільну групу, пі-

ридилльну групу, піримідилільну групу, піразинільну групу або ізоксазолільну групу.

Перше конкретне втілення даного винаходу стосується, зокрема, сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули II або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки, або гідрату солі (яка називається надалі як "перше конкретне втілення (1)"):



{де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню,  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і  $-OMe$  (де  $R^{a2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу), щонайменше один з  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$  і  $R^D$  являє собою атом водню, та інші з них однакові або різні, і кожний являє собою:

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv)  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-(CH_2)_m-Q^A$  {де m означає ціле число від 0 до 4, і  $Q^A$  являє собою  $-NH_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a4}$ ,  $-CONR^{a5}R^{a5}$ ,  $-COR^{d1}$ ,  $-OCOR^{d2}$ ,  $-SR^{e1}$ ,  $-SOR^{e2}$ ,  $-SO_2R^{e3}$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHCOR^{d3}$ ,  $-NHCO_2R^{d4}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCO_2R^{e4}$ ,  $-NHR^{a6}$  або  $NR^{a7}R^{a7}$  (де  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  і  $R^{a7}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену,  $R^{d1}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{d3}$  і  $R^{d4}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і кожний  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$  і  $R^{e4}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толільну групу)};

(vi)  $-O-(CH_2)_m'-Q'$  {де m' означає ціле число від 1 до 4, і  $Q'$  являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і  $R^{d5}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу)};

(vii)  $-OR^f$  {де  $R^f$  являє собою  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -групи і  $-OR^{a13}$  (де  $R^{a13}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка скла-

дається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a14}$  (де  $R^{a14}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a15}$  (де  $R^{a15}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу));

(viii)  $-NHR^9$  {де  $R^9$  являє собою  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a17}$  (де  $R^{a17}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)},

(ix) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу), або

(x) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу), і

$R^E$ ,  $R^F$  і  $R^G$  однакові або різні, і кожний являє собою:

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv)  $C_{1-8}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-(CH_2)_m-Q$  {де  $m$  означає ціле число від 0 до 4, і  $Q$  являє собою  $-CHO$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a4}$ ,  $-CONR^{a5}R^{a5}$ ,  $-COR^{d1}$ ,  $-OCOR^{d2}$ ,  $-SR^{e1}$ ,  $-SOR^{e2}$ ,  $-SO_2R^{e3}$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHCOR^{d3}$ ,  $-NHCO_2R^{d4}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCO_2R^{e4}$ ,  $-NHR^{a6}$  або  $-NR^{a7}R^{a7}$  (де  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  і  $R^{a7}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену,  $R^{d1}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{d3}$  і  $R^{d4}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і кожний  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$  і  $R^{e4}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толілну групу)},

(vi)  $-O-(CH_2)_m-Q'$  {де  $m'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $Q'$  являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і  $R^{d5}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу)},

(vii)  $-OR^f$  {де  $R^f$  являє собою  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a13}$  (де  $R^{a13}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a14}$  (де  $R^{a14}$  яв-

ляє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу);  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a15}$  (де  $R^{a15}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a16}$  (де  $R^{a16}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)}.

(viii)  $-NHR^9$  {де  $R^9$  являє собою  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a17}$  (де  $R^{a17}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу)},

(ix)  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a18}$  (де  $R^{a18}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(x) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xi)  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a20}$  (де  $R^{a20}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),

(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a21}$  (де  $R^{a21}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу).

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $-OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу).

(xiv)  $C_{2-6}$ -алкенільну групу або

(xv)  $C_{2-6}$ -алкінільну групу].

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу формули II або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі (що називається надалі як "перше конкретне втілення (1)-1"), в якій

$R^A$  і  $R^C$  кожний являє собою атом водню,

$R^B$  являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-8}$ -алкільну групу,  $-O-(CH_2)_m-Q'$  {де  $m'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $Q'$  являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де кожний  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і  $R^{d5}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу)}, або  $-OR^{f1}$  {де  $R^{f1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або  $C_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,

С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>d15</sup> (де R<sup>d15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

R<sup>D</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-8</sub>-алкільну групу або -OR<sup>f2</sup> (де R<sup>f2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

R<sup>E</sup> і R<sup>F</sup> однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, С<sub>1-8</sub>-алкільну групу або -OR<sup>c3</sup> (де R<sup>c3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

R<sup>G</sup> являє собою:

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) С<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q (де m означає ціле число від 0 до 4, і Q являє собою -CHO, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OR<sup>c1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a4</sup>, -CONR<sup>a5</sup>R<sup>a5</sup>, -COR<sup>d1</sup>, -OCOR<sup>d2</sup>, -SR<sup>e1</sup>, -SOR<sup>e2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e3</sup>, -NHC(=O)H, -NHCOR<sup>d3</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d4</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>e4</sup>, -NHR<sup>a6</sup> або -NR<sup>a7</sup>R<sup>a7</sup> (де R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> і R<sup>a7</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, R<sup>d1</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> і R<sup>d4</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, і кожний R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup> і R<sup>e4</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, фенільну групу або толільну групу),

(vi) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-Q' (де m' означає ціле число від 1 до 4, і Q' являє собою гідроксильну групу, -CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>c2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a8</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a9</sup>, -CONR<sup>a10</sup>R<sup>a10</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a11</sup>, -NR<sup>a12</sup>R<sup>a12</sup> або -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d5</sup> (де R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> кожний являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c2</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, і R<sup>d5</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу або С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу),

(vii) -OR<sup>f</sup> (де R<sup>f</sup> являє собою С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); арилну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a14</sup> (де R<sup>a14</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома гало-

гену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a16</sup> (де R<sup>a16</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)),

(viii) -NHR<sup>g</sup> (де R<sup>g</sup> являє собою С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>d17</sup> (де R<sup>d17</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)),

(ix) С<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a18</sup> (де R<sup>a18</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(x) арилну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xi) С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a20</sup> (де R<sup>a20</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

(xii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу), або

(xiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a22</sup> (де R<sup>a22</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу).

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі (що називається надалі як "перше конкретне втілення (1)-2"), в якій

R<sup>B</sup> являє собою атом водню, С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, -OR<sup>f1</sup> (де R<sup>f1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), або атом галогену і

R<sup>D</sup> являє собою атом водню, гідроксильну групу або -OR<sup>f1</sup> (де R<sup>f1</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або С<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, С<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>-алкільну групу)).

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки, або гідрату солі згідно з першим конкретним втіленням (1)-1 або першим конкретним втіленням (1)-2, в якій

R<sup>G</sup> являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv) С<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v) -CO<sub>2</sub>H,

(vi) -OR<sup>c1</sup>,

(vii)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}3}$ ,  
 (viii)  $-\text{CONH}_2$ ,  
 (ix)  $-\text{CONHR}^{\text{a}4}$ ,  
 (x)  $-\text{CONR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}5}$ ,  
 (xi)  $-\text{COR}^{\text{d}1}$ ,  
 (xii)  $-\text{OCOR}^{\text{d}2}$ ,  
 (xiii)  $-\text{SR}^{\text{e}1}$ ,  
 (xiv)  $-\text{SOR}^{\text{e}2}$ ,  
 (xv)  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}3}$ ,  
 (xvi)  $-\text{NHR}^{\text{a}6}$ ,  
 (xvii)  $-\text{NR}^{\text{a}7}\text{R}^{\text{d}7}$  (де кожний  $\text{R}^{\text{a}3}$ ,  $\text{R}^{\text{a}4}$ ,  $\text{R}^{\text{a}5}$ ,  $\text{R}^{\text{a}6}$  і  $\text{R}^{\text{a}7}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{R}^{\text{c}1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену,  $\text{R}^{\text{d}1}$  і  $\text{R}^{\text{d}2}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і  $\text{R}^{\text{e}1}$ ,  $\text{R}^{\text{e}2}$  і  $\text{R}^{\text{e}3}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толільну групу),

(xviii)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)\text{m}'-\text{Q}'$  {де  $\text{m}'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $\text{Q}'$  являє собою гідроксильну групу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OR}^{\text{c}2}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$ ,  $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{a}11}$  або  $\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$  (де  $\text{R}^{\text{a}8}$ ,  $\text{R}^{\text{a}9}$ ,  $\text{R}^{\text{a}10}$ ,  $\text{R}^{\text{a}11}$  і  $\text{R}^{\text{a}12}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, і  $\text{R}^{\text{c}2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)},

(xix)  $-\text{OR}$  {де  $\text{R}^{\text{i}}$  являє собою  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{a}13}$  (де  $\text{R}^{\text{a}13}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу); арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $-\text{OR}^{\text{a}14}$  (де  $\text{R}^{\text{a}14}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу);  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{a}15}$  (де  $\text{R}^{\text{a}15}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{d}16}$  (де  $\text{R}^{\text{a}16}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу)},

(xx) арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{a}19}$  (де  $\text{R}^{\text{a}19}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу),

(xxi)  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $-\text{OR}^{\text{a}20}$  (де  $\text{R}^{\text{a}20}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу),

(xxii) гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $-\text{OR}^{\text{a}21}$  (де  $\text{R}^{\text{a}21}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу), або

(xxiii) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,

гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{a}22}$  (де  $\text{R}^{\text{a}22}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу).

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі згідно з першим конкретним втіленням (1)-1 або першим конкретним втіленням (1)-2. в якій

$\text{R}^{\text{G}}$  являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену.

(iii) гідроксильну групу,

(i v)  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,

(vi)  $-\text{OR}^{\text{c}1}$ ,

(vii)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}3}$ ,

(viii)  $-\text{CONH}_2$ ,

(ix)  $\text{CONHR}^{\text{a}4}$ ,

(x)  $-\text{CONR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}5}$ ,

(xi)  $-\text{COR}^{\text{d}1}$ ,

(xii)  $-\text{OCOR}^{\text{d}2}$ ,

(xiii)  $-\text{SR}^{\text{e}1}$ ,

(xiv)  $-\text{SOR}^{\text{e}2}$ ,

(xv)  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}3}$ ,

(xvi)  $-\text{NHR}^{\text{a}6}$ ,

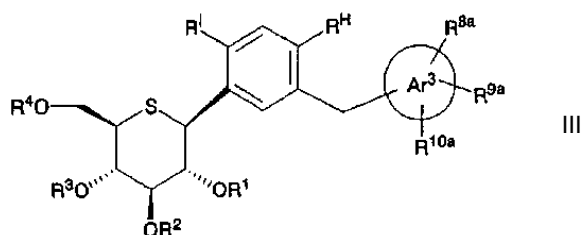
(xvii)  $\text{NR}^{\text{a}7}\text{R}^{\text{d}7}$  (де кожний  $\text{R}^{\text{a}3}$ ,  $\text{R}^{\text{a}4}$ ,  $\text{R}^{\text{a}5}$ ,  $\text{R}^{\text{a}6}$  і  $\text{R}^{\text{a}7}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{R}^{\text{c}1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену,  $\text{R}^{\text{d}1}$  і  $\text{R}^{\text{d}2}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і  $\text{R}^{\text{e}1}$ ,  $\text{R}^{\text{e}2}$  і  $\text{R}^{\text{e}3}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толільну групу),

(xviii)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)\text{m}'-\text{Q}'$  {де  $\text{m}'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $\text{Q}'$  являє собою гідроксильну групу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OR}^{\text{c}2}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$ ,  $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{a}11}$  або  $\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$  (де  $\text{R}^{\text{a}8}$ ,  $\text{R}^{\text{a}9}$ ,  $\text{R}^{\text{a}10}$ ,  $\text{R}^{\text{a}11}$  і  $\text{R}^{\text{a}12}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, і  $\text{R}^{\text{c}2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)},

(xix)  $-\text{OR}^{\text{i}2}$  {де  $\text{R}^{\text{i}2}$  являє собою  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{a}13}$  (де  $\text{R}^{\text{a}13}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{\text{a}16}$  (де  $\text{R}^{\text{a}16}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу)}, або

(xx) гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $-\text{OR}^{\text{a}22}$  (де  $\text{R}^{\text{a}22}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу).

Перше конкретне втілення даного винаходу також стосується, зокрема, сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули III або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки, або гідрату солі (що називається надалі як "перше конкретне втілення (2)"):



III

[де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, Стадіальну групу,  $-\text{CO}_2R^{a2}$ ,  $-\text{COR}^{b1}$  або  $\text{C}_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-\text{NO}_2$  і  $-\text{OMe}$  (де  $R^{a2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу),

$R^H$  і  $R^I$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу або  $-\text{OR}^{f1}$  (де  $R^{f1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, або  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{a15}$  (де  $R^{a15}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу)),

$\text{Ar}$  являє собою тієнільну групу, бензо[b]тієфенільну групу, тієно[2,3-b]тієфенільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу, індолільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, піразолільну групу, піридинільну групу, піримідилільну групу, піразинільну групу або ізоксазолільну групу,

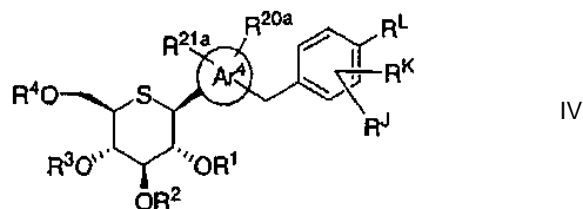
$R^{8a}$  і  $R^{9a}$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу або  $-\text{OR}^{c3}$  (де  $R^{c3}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

$R^{10a}$  являє собою атом водню або арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу) або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної групи і  $\text{OR}^{a21}$  (де  $R^{a21}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу)).

Друге конкретне втілення даного винаходу стосується сполуки і-тіо-D-глюцитолу формул I або IA, в яких  $\text{Ar}^1$  являє собою гетероарилєнову групу, або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі.

Друге конкретне втілення даного винаходу, крім того, стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки, або гідрату солі, де  $A$  являє собою  $-(\text{CH}_2)_n-$  (де  $n$  означає ціле число від 0 до 3).

Друге конкретне втілення даного винаходу стосується, зокрема, сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули IV або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату сполуки або гідрату солі:



IV

[де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $-\text{CO}_2R^{a2}$ ,  $-\text{COR}^{b1}$  або  $\text{C}_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-\text{NO}_2$  і  $-\text{OMe}$  (де  $R^{a2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу),

$\text{Ar}^4$  являє собою тієнільну групу, бензо[b]тієфенільну групу або піридинєнову групу,

$R^{20a}$  і  $R^{21a}$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу або  $-\text{OR}^{c3}$  (де  $R^{c3}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

$R^J$  і  $R^K$  однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену,  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу або  $-\text{OR}^{c3}$  (де  $R^{c3}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і

$R^1$  являє собою

(i) атом водню,

(ii) атом галогену,

(iii) гідроксильну групу,

(iv)  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи,

(v)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,

(vi)  $-\text{OR}^{c1}$ ,

(vii)  $-\text{CO}_2R^{a3}$ ,

(viii)  $-\text{CONH}_2$ ,

(ix)  $-\text{CONHR}^{a4}$ ,

(x)  $-\text{CONR}^{a5}R^{a5}$ ,

(xi)  $-\text{COR}^{d1}$ ,

(xii)  $-\text{OCOR}^{d2}$ ,

(xiii)  $-\text{SR}^{e1}$ ,

(xiv)  $-\text{SOR}^{e2}$ ,

(xv)  $-\text{SO}_2R^{e3}$ ,

(xvi)  $-\text{NHR}^{a6}$ ,

(xvii)  $\text{NR}^{a7}R^{a7}$  (де кожний  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{a6}$  і  $R^{a7}$

являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $R^{c1}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену,  $R^{d1}$  і  $R^{d2}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{7-10}$ -аралкільну групу, фенільну групу або  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$  і  $R^{e3}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, фенільну групу або толільну групу),

(xviii)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}'$  (де  $m'$  означає ціле число від 1 до 4, і  $\text{Q}'$  являє собою гідроксильну групу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OR}^{c2}$ ,  $-\text{CO}_2R^{a8}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^{a9}$ ,  $-\text{CONR}^{a10}R^{a10}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{a11}$  або  $\text{NR}^{a12}R^{a12}$  (де  $R^{a8}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$ ,  $R^{a11}$  і  $R^{a12}$  кожний являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{c2}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)),

(xix)  $-OR^{f2}$  {де  $R^{f2}$  являє собою  $C_{3-7}$ -циклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $(R^{a13})$  (де  $R^{d13}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну групу); або гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a16}$  (де  $R^{a16}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну групу)}, або

(xx) гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну групу)].

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули IV або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки, або гідрату солі, в яких  $R^L$  являє собою атом водню, атом галогену, Стадіальну групу або  $-OR^{c3}$  (де  $R^{c3}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену).

Наступні втілення фармацевтичних засобів включають в себе сполуки згідно з даним винаходом:

Одне з втілень даного винаходу включає в себе будь-яку зі сполук 1-тіо-D-глюцитолу, їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати сполук або гідрати солей, описані вище.

Інше втілення даного винаходу пов'язане з інгібітором активності натрій-залежного ко-транспортера-2 глюкози, інгібітором, який містить сполуку 1-тіо-D-глюцитолу, її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат сполуки або гідрат солі.

Іншим втіленням даного винаходу є інгібітор, який містить будь-яку з описаних вище сполук 1-тіо-D-глюцитолу, їх фармацевтично прийнятних солей або гідратів сполук або гідратів солей і такий, що використовується як лікарський засіб для профілактики або лікування діабету, пов'язаного із захворюванням діабетом або ускладненням, викликаним діабетом.

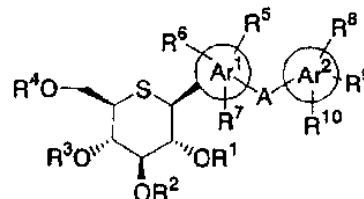
Інше втілення даного винаходу пов'язане з фармацевтичним препаратом, який містить будь-

яку з описаних вище сполук 1-тіо-D-глюцитолу, їх фармацевтично прийнятних солей або їх гідратів у поєднанні щонайменше з одним фармацевтичним засобом, вибраним з групи, яка складається з агентів, які підвищують чутливість до інсуліну, що вибрані з групи, яка складається з PPAR- $\gamma$  агоністів, PPAR- $\alpha/\gamma$  агоністів, PPAR- $\delta$  агоністів і PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$  агоністів; інгібіторів глікозидази; бігуанідів; речовин, які прискорюють секрецію інсуліну; препаратів інсуліну; і інгібіторів дипептидилпептидази IV.

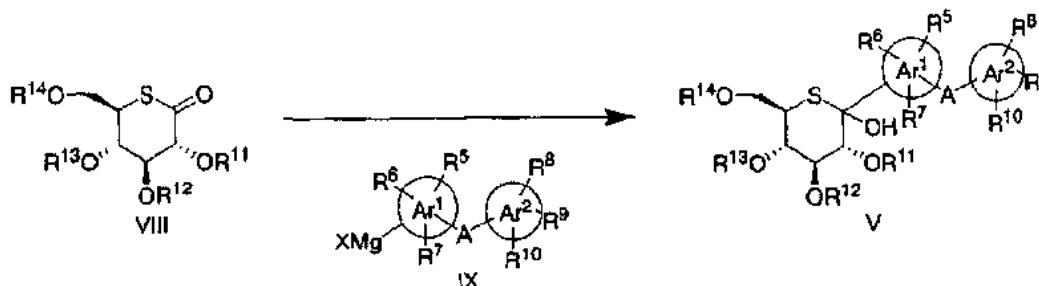
Інше втілення даного винаходу пов'язане з фармацевтичним препаратом, який містить будь-яку з описаних вище сполук 1-тіо-D-глюцитолу, їх фармацевтично прийнятних солей або їх гідратів у поєднанні щонайменше з одним з фармацевтичних засобів, вибраних з групи, яка складається з інгібіторів гідроксиметилглутарил-CoA-редуктази, фібратних сполук, інгібіторів синтази сквалону, інгібіторів ацил-CoA:холестеринацилтрансферази, підсилювачів рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, інгібіторів мікросомного білка-переносника тригліцеридів і аноректиків.

Наступні втілення є модифікаціями способу отримання сполуки згідно з винаходом.

Одне з втілень даного винаходу стосується способу отримання сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки, або гідрату солі:



що включає в себе наступні стадії: додавання тіолактону нижченаведеної формули VIII до більш ніж одного еквівалента реактиву Гріньяра нижченаведеної формули IX, з отриманням сполуки V, відновлення сполуки V і, якщо необхідно, то зняття захисту з отриманої в результаті сполуки, відповідно до наступної схеми:



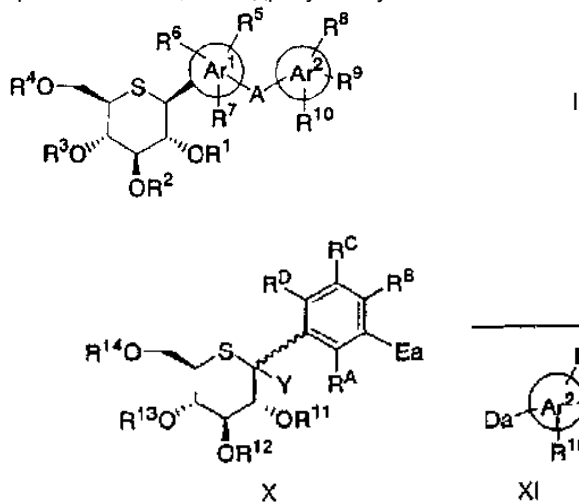
[де  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  однакові або різні, і кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну групу,  $-SiR^{a13}$ ,  $-CH_2CH=CH_2$  або  $C_{7-12}$ -аралкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $NO_2$  і  $OMe$  (де  $R^{a1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкілну

групу),  $X$  являє собою атом галогену, і  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являють собою значення, які визначені в формулі I.

Інше втілення даного винаходу пов'язане з подібним до описаного вище способом, в якому до стадії додавання реактиву Гріньяра формули IX до

тіолактону формули VIII для отримання сполуки V, додавали приблизно від 0,8 до 1,2 еквівалентів  $R^{30}MgX$  ( $R^{30}$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкільну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкільну групу, і X являє собою атом галогену) до тіолактону формули VIII.

Інше втілення даного винаходу стосується способу отримання сполуки 1-тіо-D-глюцитолу нижченаведеної формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату сполуки або солі:



де Y являє собою атом водню або гідроксильну групу (за умови, що якщо Y являє собою атом водню, то 1-положення має S-конфігурацію),  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  однакові або різні, і кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-SiR^{a13}$ ,  $-CH_2CH=CH_2$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $NO_2$  і  $OMe$  (де  $R^{a1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу),  $AR^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  мають ті ж значення, що і в формулі I, і  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$  і  $R^D$  мають ті ж значення, що і в формулі II,

Aa являє собою  $-CH(W)(CH_2)n'$ ,  $-CONH(CH_2)n$  або  $-CH=CH-$  (де W являє собою атом водню або гідроксильну групу, n означає ціле число від 0 до 3, і n' означає ціле число від 0 до 2),

Ea являє собою  $-CHO$ ,  $-CO_2H$  або  $-CH_2X$ , і

Da являє собою  $-(CH_2)n'Li$ ,  $-(CH_2)n'MgX$ ,  $-CH_2PPh_3^+X^-$ ,  $-CH_2PO(OR^{a23})$ ,  $-(CH_2)nNH_2$  або  $-SnBu_4$  (де X являє собою атом галогену,  $R^{a23}$  являє собою Смалкільну групу, n означає ціле число від 0 до 3, і n' означає ціле число від 0 до 2),

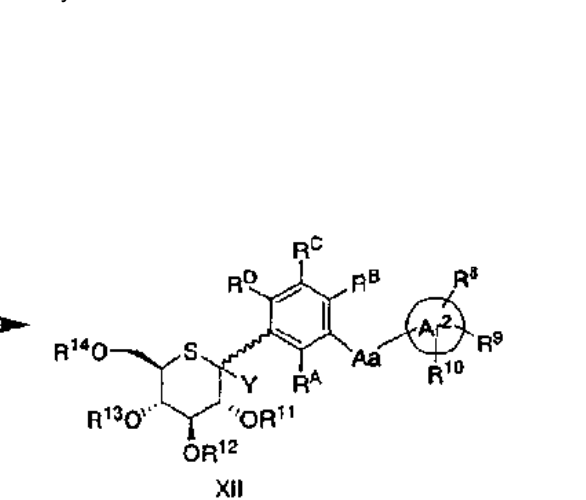
за умови, що якщо Ea являє собою  $-CHO$ , то сполука X, в якій Da являє собою  $-(CH_2)n'Li$ ,  $-(CH_2)n'MgX$ ,  $-CH_2PPh_3^+X^-$  або  $-CH_2PO(OR^{a23})$ , взаємодіє з реагентом XI, для отримання сполуки XII, в якій Aa являє собою  $-CH(W)(CH_2)n'$  або  $-CH=CH-$ ,

якщо Ea являє собою  $-CO_2H$ , то сполука X конденсована з реагентом XI, в якому Da являє собою  $-(CH_2)nNH_2$ , для отримання сполуки XII, в якій Aa являє собою  $-CONH(CH_2)n-$  або

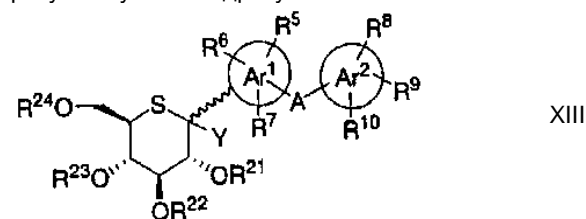
якщо Ea являє собою  $-CH_2X$ , то сполука X конденсована з реагентом XI, в якому Da являє собою  $-SnBu_4$ , для отримання сполуки XII, в якій Aa являє собою  $-CH_2$ .

Наступні втілення являють собою проміжні сполуки, отримані в процесі отримання сполук згідно з даним винаходом.

де вказаний спосіб включає в себе стадію (1) додавання до сполуки формули X реагенту формули XI для отримання сполуки XII, і стадію (2) додаткового відновлення сполуки XII, якщо Y є гідроксильною групою, для отримання  $\beta$ -стереоселективної сполуки, в якій Y являє собою водень, і стадію зняття захисту зі сполуки, отриманої на стадіях (1) або (2), якщо необхідно, згідно з наступною схемою:



Втілення даного винаходу стосується сполуки нижченаведеної формули XIII або її солі, або гідрату сполуки або гідрату солі:

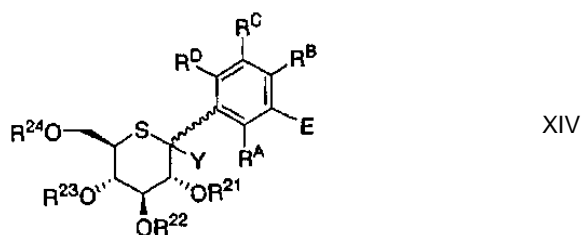


[де Y являє собою атом водню або гідроксильну групу (за умови, що якщо Y являє собою атом водню, то положення 1 має S-конфігурацію) і

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  і  $R^{24}$  однакові або різні, і кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $-SiR^{a13}$ ,  $-CH_2CH=CH_2-CO_2R^{a2}$ ,  $-COR^{b1}$  або  $C_{7-12}$ -аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-NO_2$  і  $-OMe$  (де кожний з  $R^{a1}$  і  $R^{a2}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу, і  $R^{b1}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу,  $C_{7-10}$ -аралкільну групу або фенільну групу), за умови, що якщо Y являє собою атом водню, то  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  і  $R^{24}$  не є одночасно атомом водню; та інші позначення такі ж, як у вищезгаданій формулі I]. Сполука формули XIII, де Y являє собою атом водню, і  $R^{21}$  -  $R^{24}$  є замісниками, які відрізняються від  $-SiR^{d13}$  або  $-CH_2CH=CH_2$ , частково співпадає з вищезгаданою сполукою даного винаходу. Тому що попередня сполука функціонує не тільки як проміжна сполука, але також і як кінцевий продукт, який є активною сполукою або її лікарською формою.

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки нижченаведеної формули

XIV або її солі або гідрату сполуки або гідрату солі:



XIV

[де Y являє собою атом водню або гідроксильну групу (за умови, що якщо Y являє собою атом водню, то положення 1 має S-конфігурацію), і

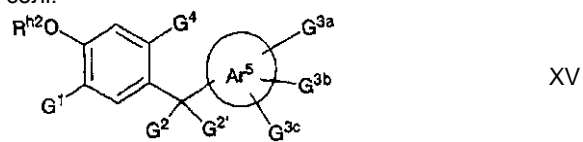
E являє собою -CHO, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>a24</sup> (де R<sup>a24</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу), -CH<sub>2</sub>M<sup>a</sup> (де M<sup>a</sup> являє собою гідроксильну групу або атом галогену), 1,3-діоксолан-2-ільну групу або 1,3-діоксан-2-ільну групу,

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> мають ті ж значення, що і в формулі XIII, і

R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> і R<sup>D</sup> мають ті ж значення, що і в формулі II].

Інше втілення даного винаходу стосується сполуки нижченаведеної формули

XV або її солі або гідрату сполуки або гідрату солі:



XV

[де AR<sup>5</sup> являє собою тієнільну групу, бензо[b]тієнільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу, піридинільну групу або фенільну групу,

G<sup>1</sup> являє собою атом галогену

G<sup>2</sup> являє собою атом галогену або гідроксильну групу, і G<sup>2</sup> являє собою атом галогену або разом з G<sup>2</sup> утворює оксогрупу,

G<sup>3a</sup> являє собою атом водню; атом галогену; гідроксильну групу; C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи; SR<sup>a25</sup>, -SOR<sup>a25</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a25</sup>, -OR<sup>h1</sup> (де R<sup>a25</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, і R<sup>h1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу або C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену); арилїну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу); або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і -OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу),

G<sup>3b</sup> і G<sup>3c</sup> однакові або різні, і кожний являє собою являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, C<sub>1-8</sub>-алкільну групу або -OR<sup>c3</sup> (де R<sup>c3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену),

G<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомами галогену або атомом галогену, і

R<sup>h2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу або C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, в якій кожний із замісників необов'язково заміщений атомом(ами) галогену.

Далі іде більш докладний опис даного винаходу, однак приклади, які наведені з метою ілюстрації винаходу, не обмежують обсяг винаходу.

Визначення термінів, які використовуються у винаході, і приклади для пояснення цих термінів призначені, але без обмеження, для ілюстрації опису і обсягу даного винаходу.

Термін "арильна група" використовується для позначення моноциклічної або конденсованої поліциклічної ароматичної групи вуглеводнів, що має від 6 до 15 атомів вуглецю, і прикладами такої групи є фенільна група, нафтильна група (включаючи 1-нафтильну групу і 2-нафтильну групу), пенталенільна група, інданільна група, інданільна група, азуленільна група, гепталенільна група і флуоренільна група. Переважними є фенільна група, нафтильна група, інданільна група, інданільна група та азуленільна група, і більш переважними є нафтильна група і фенільна група.

Термін "гетероарильна група" використовується для позначення моноциклічної або ароматичної гетероциклічної групи конденсованих кілець, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з O, S і N. Якщо ароматична гетероциклічна група має конденсоване кільце, то вона включає в себе частково гідрогенізовану моноциклічну групу. Прикладами такої гетероарильної групи є піразолільна група, тіазолільна група, ізотіазолільна група, тіадіазолільна група, імідазолільна група, фурильна група, тієнільна група, оксазолільна група, ізоксазолільна група, піроліньна група, імідазолільна група, (1,2,3)- і (1,2,4)-триазолільна група, тетразолільна група, піранільна група, піридинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, піридазинільна група, хіноліньна група, ізохіноліньна група, бензофуранільна група, ізобензофуранільна група, індолільна група, ізоіндолільна група, індазолільна група, бензоімідазолільна група, бензотриазолільна група, бензоксазолільна група, бензотіазолільна група, бензо[b]тієнільна група, тієно[2,3-b]тієнільна група, (1,2)- і (1,3)-бензоксатіольна група, хроменільна група, 2-оксохроменільна група, бензотіадіазолільна група, хінолізинільна і руна, фталазінільна група, нафтиридинільна група, хіноксалінільна група, хіназолінільна група, цинолініньна група і карбазолільна група.

Термін "гетероциклоалкільна група" використовується для позначення і етероциклоалкільної групи, яка має від 3 до 12 атомів і яка містить один або більше гетероатомів, вибраних з O, S і N. Ця група також стосується, наприклад, циклічної аміногрупи, яка містить один або більше атомів азоту в кільці, і необов'язково яка містить один або більше атомів кисню і атомів сірки. Приклади гетероциклоалкільної групи включають морфоліногрупу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, 1-піролідинільну групу, азепінільну групу, тіоморфоліногрупу, оксоланільну групу, оксанільну групу, діоксоланільну групу і діоксанільну групу.

Термін "ариленова група" використовується для позначення двовалентної ароматичної цикліч-

ної групи, зв'язаної з 5-тіоцукровим залишком з одного боку і зв'язаної з -А- з іншого боку. Прикладами ариленової групи є фенільна група, нафтиленова група (включаючи 1-нафтиленову групу і 2-нафтиленову групу), пенталеніленова група, інденіленова група, азуленіленова група, гепталеніленова група і фтореніленова група. Переважними групами є феніленова група, нафтиленова група, інденіленова група, інданіленова група і азуленіленова група, і більш переважними є нафтиленова група і феніленова група.

Термін "гетероариленова група" використовується для позначення двовалентної ароматичної гетероциклічної групи, зв'язаної з 5-тіоцукровим залишком з одного боку і зв'язаної з -А- з іншого боку. Прикладами гетероариленової групи є піразоліленова група, тiazоліленова група, іzотiazоліленова група, тіадiazоліленова група, імідазоліленова група, фуриленова група, тієніленова група, оксазоліленова група, ізоксазоліленова група, піроліленова група, імідазоліленова група, (1,2,3)- і (1,2,4)-триазоліленова група, тетразоліленова група, піраніленова група, піридиліленова група, піримідиліленова група, піразиніленова група, піридазиніленова група, хіноліленова група, ізохіноліленова група, бензофураніленова група, ізобензофураніленова група, індоліленова група, ізоіндоліленова група, індазоліленова група, бензоімідазоліленова група, бензотриазоліленова група, бензоксазоліленова група, бензотіазоліленова група, бензо[b]тіофеніленова група, хроменіленова група, 2-оксохроменіленова група, бензотіадiazоліленова група, хінолізиніленова група, фталазиніленова група, нафтиридиніленова група, хіноксалініленова група, хіназолініленова група, цинолініленова група і карбазоліленова група.

Термін "гетероциклоалкіленова група" використовується для позначення двовалентної гетероциклоалкіленової кільцевої групи, зв'язаної з 5-тіоцукровим залишком з одного боку і зв'язаної з -А- з іншого боку. Приклади такої гетероциклоалкільної групи включають в себе морфолініленову групу, піперидиніленову групу, піперазиніленову групу, піролідиніленову групу, азепініленову групу, тіоморфолініленову групу, оксоланіленову групу, оксаніленову групу, діоксоланіленову групу і діоксаніленову групу.

У сполуці даного винаходу, яка залежить від типу  $Ag^1$ , не всі з трьох замісників  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  можуть бути включені до цієї групи.

Термін " $C_{1-6}$ -алкільна група" використовується для позначення алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, і прикладами такої групи є метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група, н-бутильна група, ізобутильна група, трет-бутильна група, втор-бутильна група, н-пентильна група, трет-амільна група, 3-метилбутильна група, неоиентильна група і н-гексильна група.

Термін " $C_{2-6}$ -алкенільна група" використовується для позначення аліфатичної вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, і прикладами такої групи є етенільна група, пропенільна група і бутенільна група.

Термін " $C_{2-6}$ -алкінільна група" використовується для позначення аліфатичної вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має потрібний зв'язок і від 2 до 6 атомів вуглецю, і прикладами такої групи є етинільна група, пропінільна група і бутинільна група.

Термін "атом галогену" означає атом фтору, атом хлору, атом броду або атом йоду.

Термін " $C_{7-10}$ -аралкільна група" використовується для позначення арилалкільної групи, що має від 7 до 10 атомів вуглецю, і прикладами такої групи є бензильна група і фенілетильна група.

Термін " $C_{7-12}$ -аралкільна група, необов'язково заміщена", що використовується у визначеннях  $R^1$  -  $R^4$ ,  $R^{11}$  -  $R^{14}$  і  $R^{21}$  -  $R^{24}$ , стосується заміщеної або незаміщеної аралкільної групи, що має від 7 до 12 атомів вуглецю. Замісниками для  $C_{7-12}$ -аралкільної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену, - $NO_2$  і - $OMe$ . Переважними замісниками є атом хлору, - $NO_2$  і - $OMe$ . Приклади заміщеної  $C_{7-12}$ -аралкільної групи включають 4-метоксипропильну групу, 3,4-диметоксипропильну групу, 4-хлорпропильну групу і 4-нітропропильну групу.

Термін " $C_{1-8}$ -алкільна група, необов'язково заміщена" використовується для позначення заміщеної або незаміщеної алкільної групи, що має від 1 до 8 атомів вуглецю. Замісниками  $C_{1-8}$ -алкільної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи. Переважною кількістю заміщувальних атомів галогену є від 1 до 6, більш переважно від 1 до 4. Переважними атомами галогену є атом хлору, атом фтору, а більш переважним є атом фтору. Переважною кількістю заміщувальних гідроксильних груп є від 1 до 6, більш переважно від 1 до 3. Приклади заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи включають в себе трифторметильну групу, дифторметильну групу, 1,1,1-трифторетильну групу, 1,1,1-трифторпропильну групу, 1,1,1-трифторбутильну групу, 1,3-дифторпроп-2-ильну групу, гідроксиметильну групу, гідроксіетильну групу (таку як 1-гідроксіетильну групу), гідроксипропильну групу і гідроксибутильну групу. Переважними групами є трифторметильна група, дифторметильна група, 1,1,1-трифторетильна група, 1,3-дифторпроп-2-ильна група, гідроксиметильна група і гідроксіетильна група. Більш переважними групами є трифторметильна група, дифторметильна група, 1,1,1-трифторетильна група, гідроксиметильна група і гідроксіетильна група.

Термін " $C_{3-7}$ -циклоалкільна група" використовується для позначення циклічної алкільної групи, що має від 3 до 7 атомів вуглецю, і прикладами такої групи є циклопропильна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група і циклогептильна група. Циклопропильна група, циклобутильна група, циклопентильна група і циклогексильна група є переважними, а циклопропильна група і циклобутильна група є більш переважними.

Термін " $C_{1-6}$ -алкільна група, необов'язково заміщена атомом(ами) галогену" стосується заміщеної або незаміщеної алкільної групи, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Кількість заміщувальних ато-

мів галогену становить 1 або більше атомів. Переважною кількістю заміщувальних атомів галогену є від 1 до 6, більш переважно від 1 до 4. Переважними атомами галогену є атоми хлору і фтору, і більш переважним є атом фтору. Приклади заміщеної  $C_{1-6}$ -алкільної групи включають трифторметильну групу, дифторметильну групу і 1,1,1-трифторетильну групу.

Термін " $C_{3-7}$ -циклоалкільна група, необов'язково заміщена" стосується заміщеної або незаміщеної циклоалкільної групи, що має від 3 до 7 атомів вуглецю. Замісниками для циклоалкільної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a13}$  (або  $OR^{a18}$ ) ( $R^{a13}$  і  $R^{a18}$  кожний являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу).

Термін "арильна група, необов'язково заміщена" використовується для позначення заміщеної або незаміщеної арильної групи. Замісниками для арильної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a14}$  (або  $OR^{a19}$ ) (кожний з  $R^{a14}$  і  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу). Переважними замісниками є атом галогену, гідроксильна група,  $C_{1-4}$ -алкільна група, метоксигрупа і етоксигрупа. Приклади заміщеної арильної групи включають 4-хлорфенільну групу, 4-фторфенільну групу, 4-гідроксифенільну групу і 4-метоксифенільну групу.

Термін " $C_{7-10}$ -аралкільна група, необов'язково заміщена" використовується для позначення заміщеної або незаміщеної аралкільної групи, що має від 7 до 10 атомів вуглецю. Замісниками для аралкільної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a15}$  (або  $OR^{a17}$ , або  $OR^{a20}$ ) (кожний з  $R^{a15}$ ,  $R^{a17}$  і  $R^{a20}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу). Переважними замісниками є атом галогену, гідроксильна група,  $C_{1-4}$ -алкільна група, метоксигрупа і етоксигрупа. Приклади заміщеної  $C_{7-10}$ -аралкільної групи включають в себе 4-метоксибензильну групу, 3,4-диметоксибензильну групу, 4-хлорбензильну групу і 4-хлорфенілетильну групу.

Термін "гетероарильна група, необов'язково заміщена" використовується для позначення заміщеної або незаміщеної гетероарильної групи. Замісниками для гетероарильної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a21}$  ( $R^{a21}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу). Переважними замісниками є атом галогену,  $C_{1-4}$ -алкільна група, метоксигрупа та етоксигрупа. Більш переважними замісниками є метильна група та етильна група. Приклади заміщеної гетероарильної групи включають 4-метилтіазол-2-ільну групу, 2-метилпіридин-5-ільну групу, 1-метилпіразол-4-ільну групу, 1-етилпіразол-4-ільну групу, 1-метилпіролілільну групу, 2-метилімідазолільну групу і 4-метоксіндолільну групу.

Термін "гетероциклоалкільна група, необов'язково заміщена" використовується для позначення заміщеної або незаміщеної гетероциклоалкільної групи. Замісниками для гетероциклоалкільної групи є один або більше замісників, вибраних з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a22}$  (кожний з  $R^{a16}$  і  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу). Переважними замісниками є атом галогену і  $C_{1-4}$ -алкільна група, більш переважними є метильна група і етильна група. Прикладами заміщеної гетероциклоалкільної групи є 4-метилпіперазин-1-ільна група і 4-етилпіперазин-1-ільна група.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" використовується для позначення солей лужних металів, лужноземельних металів, амонію або алкіламонію, солей мінеральних кислот або солей органічних кислот. Приклади таких солей включають сіль натрію, сіль калію, сіль кальцію, сіль амонію, сіль алюмінію, сіль триетиламонію, ацетат, пропіонат, бутират, формат, трифторацетат, малеат, тартарат, цитрат, стеарат, сукцинат, етилсукцинат, лактобіонат, глюконат, глюкогептонат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, 2-гідроксietансульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, лаурилсульфонат, малат, аспарат, глютамат, адипат, сіль цистеїну, сіль N-ацетилцистеїну, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, сульфат, гідройодид, нікотинат, оксалат, пікрат, тіоціанат, ундеканат, сіль акрилового полімеру, сіль карбоксивінілового полімеру.

Термін "сіль" використовується для позначення солей лужних металів, лужноземельних металів, амонію або алкіламонію, солей мінеральних кислот або солей органічних кислот, але, крім фармацевтично прийнятних солей, включає й інші солі.

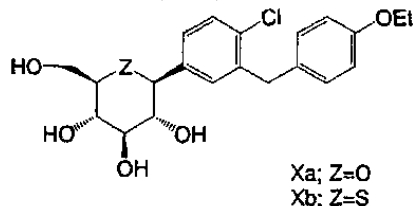
Оскільки деякі зі сполук і проміжних сполук згідно з даним винаходом можуть мати хіральний центр, то вони можуть бути представлені як діастереомери або енантіомери. Деякі зі сполук і проміжних сполук згідно з даним винаходом також можуть бути представлені, наприклад, як кетоенольні таутомери. Більш того деякі зі сполук і проміжних сполук згідно з даним винаходом можуть бути представлені як геометричні ізомери (E-форма, Z-форма). Таким чином, сполуки і проміжні сполуки згідно з даним винаходом включають всі вищевказані індивідуальні ізомери та їх суміші.

Як буде показано в тестових прикладах, представлених нижче, сполуки згідно з даним винаходом здатні до інгібування активності натрій-залежного ко-транспортера-2 глюкози (SGLT2), пов'язаної з реабсорбцією глюкози в нирках, і можуть забезпечити отримання виняткового фармацевтичного засобу, ефективного для профілактики або лікування діабету, захворювання, пов'язаного з діабетом, або ускладнення, викликаного діабетом.

Крім того, сполуки згідно з винаходом, як буде показано детальніше нижче, виняткові в тому відношенні, що мають високу кристалічність, легко очищаються, зручні в зберіганні, виробництві фармацевтичного препарату і є придатними у використанні як лікарського засобу. Що стосується сполук даного винаходу, то сполуки формул I, IA, II, III і IV, в яких  $R^1$   $R^4$  є воднем, мають високу кристалічність.

Багато зі звичайних сполук глюколізу являють собою аморфні речовини, які в процесі виробництва фармацевтичного засобу потребують кристалізації разом з придатними амінокислотами, такими як фенілаланін і пролін, (патентна заявка США US6774112). Проте, сполуки згідно з винаходом, які містять глюкозол, що перетворюється на 1-тіо-глюкозол, мають високу кристалічність і не потребують спільної кристалізації з амінокислотами.

Наприклад, глюкозол-сполуки Xa, представлені в патентній заявці США US6515117, у вигляді склоподібної речовини, мають низьку кристалічність. З іншого боку, сполуки Xb згідно з винаходом є сполуками 1-тіо-глюколізу і являють собою безбарвний кристалічний порошок, що має точку плавлення 79,0-83,0°C.



Переважні втілення сполук даного винаходу перераховані нижче. У формулах I і IA переважними прикладами для A є  $-(CH_2)_n-$  (де n означає ціле число від 0 до 3, переважно, n=1 або 2),  $-CONH(CH_2)_n-$  (де n означає ціле число від 0 до 3, переважно n=0) або  $-(CH_2)_nCH=CH-$  (де n означає ціле число від 0 до 3, переважно n=0 або 1) і  $-O-$ .

Більш переважним прикладом A є  $-CH_2-$ .

У формулах I і IA переважним положенням для зв'язку A-Ar<sup>2</sup> є мета-положення для тіоцукру.

Переважні втілення сполук формули II згідно з даним винаходом будуть представлені нижче.

У формулі (II) R<sup>A</sup> і R<sup>C</sup> переважно є атомами водню.

Переважним замісником для R<sup>B</sup> є атом водню, атом галогену, гідроксильна група, C<sub>1-8</sub>-алкільна група або  $-O-(CH_2)_{m'}-Q'$  (де m' означає ціле число від 1 до 4, переважно, m'=1, і Q' являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$ ,  $-NR^{a12}R^{a12}$  або  $-NHCO_2R^{d5}$  (де кожний з R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом (атомами) галогену, і R<sup>d5</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу, або C<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу)); або

$-OR^{f1}$  (де R<sup>f1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом (атомами) галогену; або C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу)).

R<sup>B</sup> переважно являє собою атом водню, C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, атом галогену, C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу або  $-O-CH_2-Q'$  (де Q' являє собою  $-CO_2H$  або  $-CO_2R^{a8}$  (R<sup>a8</sup> визначений вище)), і особливо переважні метална група, атом хлору або метоксигрупа.

Переважним замісником для R<sup>D</sup> є атом водню, атом галогену, гідроксильна група, C<sub>1-8</sub>-алкільна

група, або  $-OR^{f2}$  (де R<sup>f2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену; або C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a15</sup> (де R<sup>a15</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу)).

R<sup>D</sup> переважно являє собою атом водню, гідроксильну групу або C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу і, особливо переважно, гідроксильну групу або метоксигрупу.

Переважні замісники для R<sup>E</sup> і R<sup>F</sup> однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-8</sub>-алкільну групу або  $-OR^{c3}$  (де R<sup>c3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену.)

Переважно, R<sup>E</sup> і R<sup>F</sup> є атомами водню або атомами фтору.

Переважним замісником для R<sup>G</sup> є атом водню, атом галогену, гідроксильна група або C<sub>1-8</sub>-алкільна група, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи.

Переважними з них є атом галогену, гідроксильна група або C<sub>1-8</sub>-алкільна група, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи. Особливо переважними є метильна група, етильна група, ізопропільна група або гідроксиметильна група.

Іншими переважними замісниками для R<sup>G</sup> є  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a4}$ ,  $-CONR^{a5}R^{a5}$ ,  $-COR^{d1}$ ,  $-OCOR^{d2}$ ,  $-SR^{e1}$ ,  $SOR^{e2}$ ,  $-SO_2R^{e3}$ ,  $-NHR^{a6}$  або  $NR^{a7}R^{a7}$  (де кожний з R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup> і R<sup>a7</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, R<sup>c1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену, кожний з R<sup>d1</sup> і R<sup>d2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, фенільну групу або C<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, і кожний з R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> і R<sup>e3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, фенільну групу або толілну групу).

Переважними з них є  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c1}$ ,  $-CO_2R^{a3}$ ,  $-SR^{e1}$  і  $NR^{a7}R^{a7}$  (де R<sup>c1</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>e1</sup> і R<sup>a7</sup> такі, як визначено вище). Особливо переважними є метоксигрупа, етоксигрупа, ізопропілоксигрупа, метитіогрупа і  $-CO_2Me$ .

Іншим переважним замісником для R<sup>G</sup> є  $-O-(CH_2)_{m'}-Q'$  (де m' означає ціле число від 1 до 4, переважно m'=1 або 2, і Q' являє собою гідроксильну групу,  $-CO_2H$ ,  $-OR^{c2}$ ,  $-CO_2R^{a8}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^{a9}$ ,  $-CONR^{a10}R^{a10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a11}$  або  $NR^{a12}R^{a12}$  (де кожний з R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup> і R<sup>a12</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, і R<sup>c2</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену)).

Переважними з них є  $-O-CH_2CO_2Me$ ,  $-O-CH_2CO_3H$ ,  $-O-CH_2CONMe_2$ ,  $-O-CH_2CH_2OH$  і  $-O-CH_2CH_2NMe_2$ .

Іншим переважним замісником для R<sup>G</sup> є  $-OR^{f2}$  (де R<sup>f2</sup> являє собою C<sub>3-7</sub>-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a13</sup> (де R<sup>a13</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу)); або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними

з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a16}$  (де  $R^{a16}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу) або гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a22}$  (де  $R^{a22}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу).

Переважаючими з них є -O- $C_{3-7}$ -циклоалкільна група, -O-гетероциклоалкільна група і гетероциклоалкільна група. Особливо переважаючими є тетрагідропіранілоксигрупа, цикlopентилоксигрупа і морфоліногрупа.

Переважні втілення сполуки формули III згідно з даним винаходом представлені нижче.

У формулі (III),  $Ar^3$  переважно являє собою тієнільну групу, бензо[b]тієнільну групу, тієно[2,3-b]тієнільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу, індолільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, піразолільну групу, піридилільну групу, піримідилільну групу, піразинільну групу або ізоксазолільну групу.

$R^{8a}$ ,  $R^{9a}$  і  $R^{10a}$ , що є замісниками для  $Ar^3$  групи, однакові або різні, і кожний переважно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-8}$ -алкільну групу або  $C_{1-6}$ -алкоксигрупу.

Якщо  $Ar^3$  являє собою тієнільну групу, то переважно, щоб щонайменше один з  $R^{8a}$ ,  $R^{9a}$  і  $R^{10a}$  являє собою арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a19}$  (де  $R^{a19}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу), або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкільної групи і  $OR^{a21}$  (де  $R^{a21}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкільну групу), і кожний з двох інших являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-8}$ -алкільну групу або  $C_{1-6}$ -алкоксигрупу.

Переважні втілення сполуки формули (IV) згідно з даним винаходом представлені нижче.

У формулі (IV)  $Ar^4$  переважно являє собою тієнільну групу, бензо[b]тієнільну групу або піридилєнову групу. Переважно, щоб кожний з  $R^{20a}$ ,  $R^{21a}$ ,  $R^J$  і  $R^K$ , що є замісниками для  $Ar^4$  групи, являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-8}$ -алкільну групу або  $C_{1-6}$ -алкоксигрупу. Переважно,  $R^L$  є тим же, як і будь-який з перерахованих переважних замісників  $R^G$ .

Переважні конкретні сполуки для даного винаходу представлені нижче.

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[(1-бензотієн-2-іл)метил]-4-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-4-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[(1-бензотієн-2-іл)метил]-4-хлорфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[(1-бензотієн-2-іл)метил]феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-6-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[(1-бензотієн-2-іл)метил]-6-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-6-гідроксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4,6-диметокси-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-4-фторфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-4-гідроксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(2,5-дифтор-4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(3-фтор-4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(3-хлор-4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензоил)-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(3,4-диметоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-метоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-6-метокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-трет-бутилбензил)-4-хлорфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(2-фтор-4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[(1-бензотієн-2-іл)метил]-4,6-диметоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-метилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-метилтіобензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-ізопропілбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етоксиметилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-6-гідрокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[(1-бензофуран-2-іл)метил]-4-хлорфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)-6-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-4,6-дигідроксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етилбензил)-6-метокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етилбензил)-6-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-ізопропілбензил)-6-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-метилбензил)-6-метокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитол

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-ізопропілбензил)-6-метокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитол.

Проміжні сполуки формули XV згідно з даним винаходом характерні тим, що мають замісник -OR<sup>h2</sup>. Існування такого замісника створює перевагу в тому, що вихід і селективність при синтезі такої проміжної сполуки вище, ніж у випадку сполук, позбавлених такого замісника.

Зокрема, у способі отримання проміжних сполук формули XV (наприклад, у схемі 8, представленої нижче), реакція Фріделя-Крафтса дає високий вихід. Якщо необхідний продукт є сполукою формули XV, в якій AR<sup>5</sup> є фенільною групою в пара-положенні для лінкера, то утворюються тільки пара-заміщені продукти і декілька позиційних ізомерів (орто-заміщені продукти), які утворюються при використанні цього методу.

Крім того, такі проміжні сполуки формули XV згідно з даним винаходом, як сполука, в якій G<sup>2</sup> являє собою оксогрупу разом з G<sup>2</sup> (відповідає сполуці IIo на Схемі 8), і сполука, в якій G<sup>2</sup> та G<sup>2</sup> є атомами галогену (відповідає сполуці IIa на Схемі 8), має хорошу кристалізованість в багатьох випадках, і може бути легко перекристалізована на безбарвні порошки.

Переважні втілення сполуки формули XV згідно з даним винаходом представлені нижче.

Якщо AR<sup>5</sup> являє собою фенільну групу, то G<sup>3a</sup> переважно являє собою гідроксильну групу; C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену і гідроксильної групи; -SR<sup>a25</sup>, -SOR<sup>a25</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a25</sup>; або -OR<sup>h1</sup> (де R<sup>a25</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, і R<sup>h1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу або C<sub>7-10</sub>-аралкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), і більш переважно являє собою C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену), -SMe, -SOMe, -SO<sub>2</sub>Me або C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу, необов'язково заміщену атомом галогену, або бензилксигрупу, необов'язково заміщену атомом галогену. Переважним положенням заміщення G<sup>3a</sup> є пара-положення для лінкера. Інші позначення ті ж, що і в формулі XV, але більш переважно, якщо G<sup>3b</sup> і G<sup>3c</sup> однакові або різні, і кожний являє собою атом водню або атом фтору.

Якщо AR являє собою бензо[*b*]тіофенільну групу, бензофуранільну групу, бензотіазолільну групу або піридилільну групу, то кожний з G<sup>3a</sup>, G<sup>3b</sup> і

G<sup>3c</sup> переважно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, C<sub>1-8</sub>-алкільну групу або C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу.

Якщо AR<sup>5</sup> являє собою тієнільну групу, то G<sup>a3</sup> переважно являє собою арильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a19</sup> (де R<sup>a19</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу); або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкільної групи і OR<sup>a21</sup> (де R<sup>a21</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкільну групу), і G<sup>3b</sup> і G<sup>3c</sup> однакові або різні, і кожний являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-8</sub>-алкільну групу або C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу.

AR<sup>5</sup> переважно є фенільною групою.

Різні способи отримання сполук згідно з даним винаходом будуть детально описані нижче на прикладах, які наведені з метою ілюстрації винаходу, але не для його обмеження. Існує повідомлення про те, що похідні D-глюцитолу можуть бути синтезовані з використанням С-арилглюкопіранозиду, який може бути отриманий внаслідок додавання одного еквівалента ариллітію або арильного реактиву Гріньяра до похідних глюколактону (патентний документ 12). Проте 1-тіо-глюцитол згідно з винаходом не вдалося отримати в умовах, описаних вище. Заявники внаслідок ретельних досліджень виявили, що 1-тіо-глюцитол можна отримати в наступних умовах.

Спосіб 1 отримання сполуки згідно з даним винаходом

Сполуку формули V отримували зі сполуки формули IIa (аглікон) і сполуки формули VIII (тіолактон) за допомогою способів, представлених на схемах 1-3. Потім сполуку формули V відновлювали і, якщо було необхідно, знімали захист, як показано на схемі 4, відповідно до якої отримували сполуку формули I. Спосіб синтезу сполуки формули IIa (аглікон) представлений на схемах 5-8, і спосіб синтезу сполуки формули VIII (тіолактон) представлений на схемі 9.

Схема 1: Реакція утворення вуглець-вуглецевого зв'язку між агліконом і 5-тіоцукром

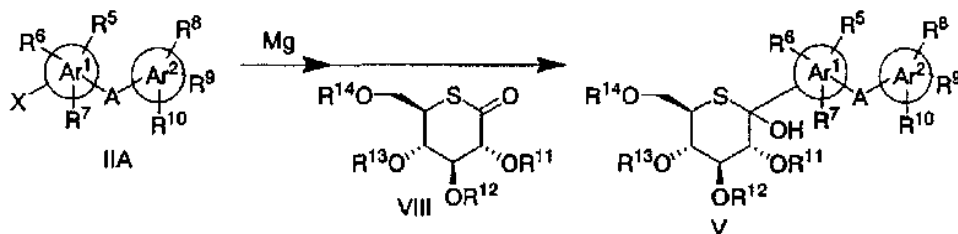


Схема 1

де X являє собою атом галогену, зокрема атом бром, йоду або хлору, Ar<sup>1</sup> являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалкільну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Як показано на схемі 1, сполука може бути отримана шляхом додавання тіолактону (сполука

VIII) до реактиву Гріньяра, отриманого з галогеніду арилу, галогеніду гетероарилу або галогеніду гетероциклоалкілу (сполука IIa) і магнію. Деяку кількість реактиву Гріньяра додавали до приблизно 2 або більше еквівалентів тіолактону, більш переважно, від приблизно 2 еквівалентів до приблизно 2,2 еквівалентів, для отримання приблизно 1 еквівалента необхідної сполуки V. Для цієї реакції пе-

реважна температура реакції від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ . Для отримання реактиву Грін'єра як розчинник використовували діетиловий ефір, тетрагідрофуран або диметилловий ефір діетиленгліколю (diglyme). Як каталізатор може бути використаний йод або 1,2-диброметан. Необхідна температура реакції в цьому випадку від  $25^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $40^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

Ариллітій, гетероариллітій або гетероциклоалкіллітій, синтезовані за допомогою взаємодії сполуки IIA і літієвого реактиву, вибраного з н-бутиллітію, трет-бутиллітію і мезитиллітію (2,4,6-

триметилфеніллітій) при температурі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $-20^{\circ}\text{C}$ , не можуть взаємодіяти зі сполукою VIII. Тому, для отримання реактиву Грін'єра, який може взаємодіяти зі сполукою VIII, додавали бромід магнію ( $\text{MgBr}^2$ ) до ариллітію, гетероариллітію або гетероциклоалкіллітію. У цій реакції як розчинник використовували діетиловий ефір, тетрагідрофуран або подібні до них, і переважною температурою реакції є від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

Схема 2: Реакція 2 утворення вуглець-вуглецевого зв'язку між агліконом і 5-тіоцукром

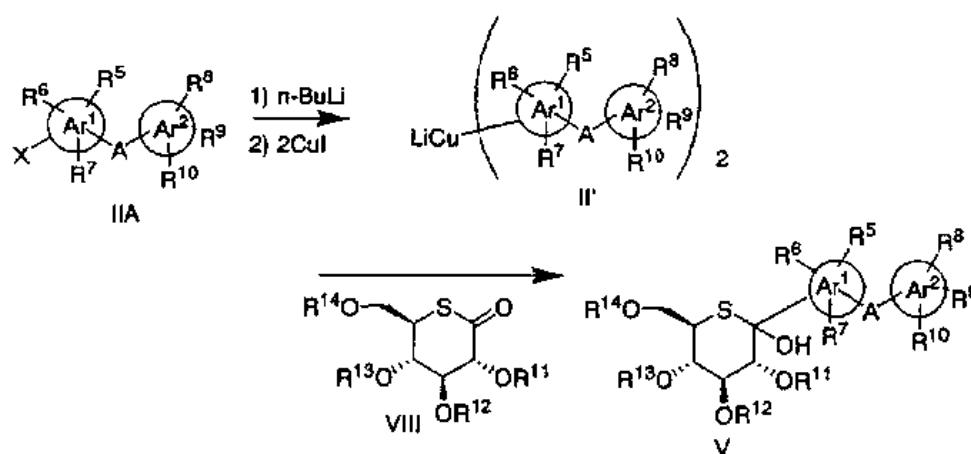


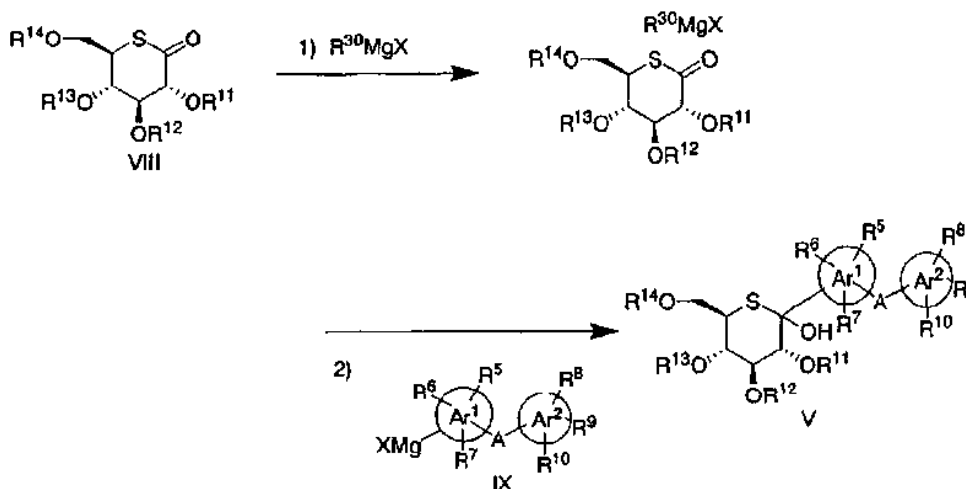
Схема 2

де Ar<sup>1</sup> являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалкільну групу та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Як показано на схемі 2, сполука V також може бути синтезована шляхом додавання галогеніду металу, наприклад, йодиду міді (I) або хлориду цезію до ариллітію, гетероариллітію або гетероциклоалкіллітію, які можна отримати способом, описаним вище, з утворенням комплексу (сполука II'), за допомогою переметалювання, і взаємодії цього комплексу зі сполукою VIII. Переважною температурою реакції в процесі отримання такого літієвого

реагенту є температура від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Як розчинник в цій реакції використовували діетиловий ефір, тетрагідрофуран або інші. Потім отриманий літієвий реагент додавали по краплях до суспензії йодиду міді або хлориду цезію і діетилового ефіру, в результаті отримували комплекс II'. Підтримували температуру реакції від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $25^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ . Потім додавали тіолактон VIII за тих самих умов, що і на схемі 1, або комплекс II' додавали до тіолактону VIII, в результаті отримували сполуку V.

Схема 3: Реакція 3 утворення вуглець-вуглецевого зв'язку між агліконом і 5-тіоцукром



## Схема 3

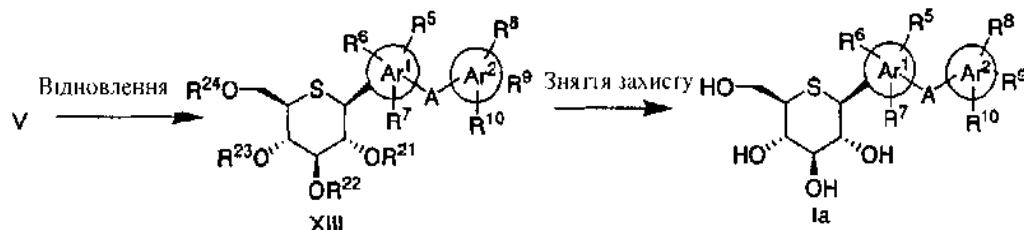
де  $Ar$  являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалкілну групу,  $R^{30}$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілну групу або  $C_{3-7}$ -циклоалкілну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Спосіб, показаний на схемі 3, дозволяє зменшити кількість еквівалентів сполуки  $HA$ , що необхідно у разі реакції з тіолактоном VIII. Приймаючи до уваги той факт, що тіолактон VIII не може взаємодіяти з 1 еквівалентом реактиву Гріньяра, то додавали приблизно від 0,8 до приблизно 1,2 еквівалента, переважно додавали від приблизно 0,9 до приблизно 1,0 еквівалента  $R^{30}MgX$  до тіолактону VIII. Як галогенід  $C_{1-8}$ -алкілмагнію в цьому випадку використовували хлорид ізопропілмагнію, бромід ізопропілмагнію або хлорид трет-бутилмагнію. Як галогенід  $C_{3-7}$ -циклоалкілмагнію використовували, наприклад, хлорид циклогексилмагнію. Як розчинники використовували діетиловий ефір, тетрагідрофуран або інші. Переважною

температурою реакції є від  $-20^{\circ}C$  до  $25^{\circ}C$ . Потім додавали реактив Гріньяра IX, отриманий зі сполуки IIA, після чого тіол акт он вибірково вступав в реакцію з реактивом Гріньяра IX, не взаємодіючи з  $R^{30}MgX$ , доданим спочатку, внаслідок чого отримували необхідну сполуку V. Кількість використаного реактиву Гріньяра IX регулювали залежно від необхідної кількості сполуки V. Використання приблизно 1 еквівалента реактиву Гріньяра IX достатньо для отримання приблизно 1 еквівалента необхідної сполуки. Переважним розчинником в цьому випадку є діетиловий ефір або тетрагідрофуран, і переважною температурою реакції є від  $-20^{\circ}C$  до  $25^{\circ}C$ .

Відповідно до способу, описаного вище, кількість еквівалентів сполуки IIA, яка дорого коштує, може бути зменшена, що дозволяє синтезувати 1-тіоглюцитол більш ефективно.

Схема 4: Реакція відновлення і реакція зняття захисту



## Схема 4

де позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Далі, як показано на схемі 4, сполуку V заздалегідь відновлювали для можливості здійснення  $\beta$ -стереоселективного синтезу сполуки XIII згідно з винаходом. Придатними відновлювальними агентами для цієї реакції є  $Et_3SiH$ ,  $i-Ph_3SiH$  або  $Ph_2SiHCl$ ,  $i-BF_3-Et_2O$ ,  $CF_3COOH$  або  $InCl_3$ , так звана кислота Льюїса. Як розчинник використовували хлороформ, дихлорметан, ацетонітрил, етилацетат, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран або суміш цих розчинників.  $\alpha$ -Сполуки, отримані внаслідок цієї реакції відновлення, утворюються у вигляді побічних продуктів, з виходом від декількох процентів до 15%. Однак, комбінуючи реагенти або розчинники, можна збільшити вихід побічних продуктів. Переважними відновлювальними агентами для цієї реакції є  $Et_3SiH$  або  $i-Pr_3SiH$ , більш переважним  $Et_3SiH$ . Переважним реагентом є кислота Льюїса, така як  $BF_3-Et_2O$  або  $CF_3COOH$ , більш переважною є  $BF_3-Et_2O$ . Необхідною температурою є температура реакції від  $-60^{\circ}C$  до  $25^{\circ}C$ , переважно від  $-40^{\circ}C$  до  $0^{\circ}C$ . Крім того, важливий вибір розчинника, і придатним розчинником для цієї реакції є ацетонітрил або суміш, що включає ацетонітрил, така як ацетонітрил-хлороформ або ацетонітрил-дихлорметан.

$R^{21} - R^{24}$  видаляли з  $-OR^{21} - -OR^{24}$  сполуки XIII згідно з винаходом за допомогою відповідних способів, де замісники перетворювали на гідроксильні групи для подальшого отримання сполуки Ia згідно з винаходом.

Якщо  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  і  $R^{24}$  є бензильними групами або 4-метоксibenзильними групами,  $R^{21} - R^{24}$  можна видалити, наприклад, шляхом каталітичного гідронування в атмосфері водню, з використанням такого каталізатора як паладієвого каталізатора на активованому вугіллі, гідроксид паладію або платини-паладію на активованому вугіллі. Як розчинник в цій реакції використовували метанол, етанол, ізопропанол, етилацетат і оцтову кислоту. Альтернативно,  $R^{21} - R^{24}$  можна видалити з використанням таких кислот Льюїса як  $BCl_3$ ,  $BCl_3-Me_2S$ ,  $BBr_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $CF_3COOH$  або  $TfOH$ . Прикладами розчинників, що використовуються в цій реакції, є хлороформ, дихлорметан, ацетонітрил, діетиловий ефір, тетрагідрофуран та анізол. Рекомендованою температурою реакції є від  $-78^{\circ}C$  до  $40^{\circ}C$ .

Якщо  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  і  $R^{24}$  є алільними групами ( $-CH_2CH=CH_2$ ),  $t-BuOK$  в диметилсульфоксиді викликає їх ізомеризацію ( $-CH=CHCH_3$ ), після чого ізомеризовані групи можна видалити за допомогою соляної кислоти або  $HgCl_2/HgO$ . Альтернативно,  $R^{21} - R^{24}$  можна видалити, використовуючи, наприклад,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2$  або паладій на активованому вугіллі, в присутності органічної кислоти, такої як оцтова кислота, гідрат птолуолсульфонової кислоти, або  $N,N'$ -диметилбарбітурова кислота. Як розчинники в цій реакції використовували ацетонітрил, діетиловий ефір або тетрагідрофуран. Рекомендованою температурою реакції є від  $25^{\circ}C$  до  $100^{\circ}C$ .

Схема 5: Спосіб 1 синтезу агліконової частини

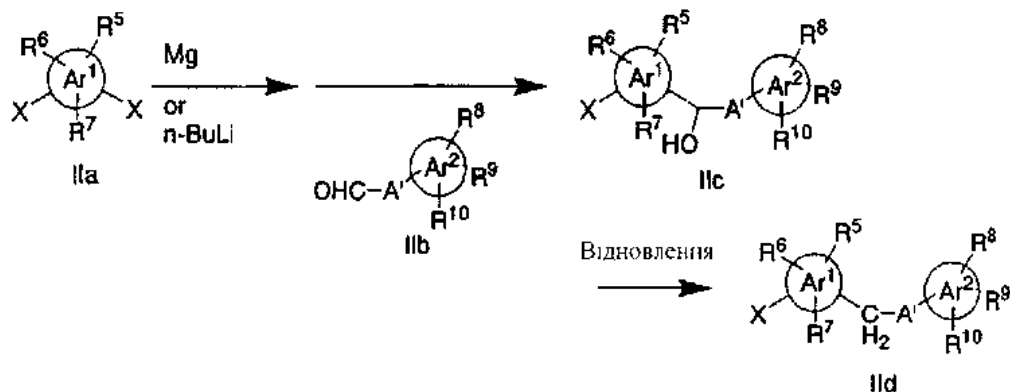


Схема 5

де A' являє собою  $-(CH_2)n'-$  ( $n'$  означає ціле число від 0 до 2),  $-CH=CH-$ , або  $-C=C-$ ,  $Ar^1$  являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалкільну групу та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Якщо A являє собою  $-(CH_2)n-$  ( $n$  означає ціле число від 1 до 3) і є проміжною сполукою сполуки IIA, то ця сполука може бути синтезована, як описано в міжнародній патентній публікації WO 0127128. Альтернативно, проміжна сполука IId може бути отримана згідно зі схемою 5.

Сполуку IIA перетворювали на реактив Грін'єра, використовуючи 1 еквівалент магнію згідно зі способом, описаним вище. Альтернативно, сполуку IIA перетворювали на моноариллітій, використовуючи 1 еквівалент *n*-бутиллітію або трет-бутиллітію. Потім, комерційно доступну сполуку IIb додавали до реактиву Грін'єра або до моноарил-

літію, внаслідок чого отримували сполуку IIc. Як розчинник в цій реакції використовували діетиловий ефір або тетрагідрофуран. Переважною температурою реакції є температура від  $-78^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ .

Потім сполуку IIc відновлювали, а саме за допомогою реакції з  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$  або  $\text{Ph}_2\text{SiHCl}$ , наприклад, в присутності кислоти Льюїса, внаслідок чого отримували сполуку IId. Як кислоту Льюїса в цій реакції використовували  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  або  $\text{InCl}_3$ . Як розчинник використовували хлороформ, дихлорметан, ацетонітрил або суміш цих розчинників. Переважна суміш розчинників, що містить ацетонітрил, така як ацетонітрил-хлороформ або ацетонітрил-дихлорметан. Температурою реакції в цій реакції є від  $-60^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ , переважно від  $-30^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ .

Схема 6: Спосіб 2 синтезу агліконової частини

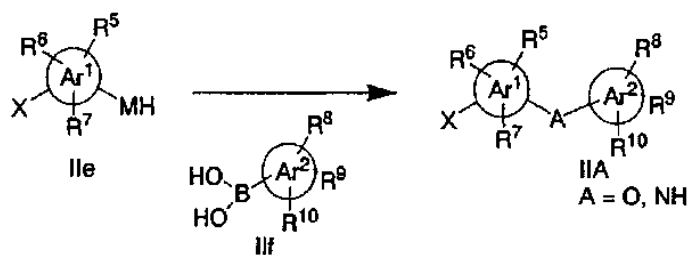


Схема 6

де M являє собою  $-O-$  або  $-NH-$ ,  $Ar^1$  являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалкільну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Сполуку IIe з'єднували з арилборною кислотою, гетероарилборною кислотою або з похідним гетероциклоалкілборної кислоти IIIf, з використанням палладієвого каталізатора або мідного каталізатора, в присутності основи, внаслідок чого мож-

на отримати сполуку IIA, де A є  $-O-$  або  $-NH-$ . Як палладієвий каталізатор наприклад, використовували  $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , паладій на активованому вугіллі, еба;добензиліденацетон або  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Як мідний каталізатор переважний  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Як основу використовували, наприклад,  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$ , піридин або триетиламін. Як розчинник в цій реакції використовували хлороформ, дихлорметан, *N,N*-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан або диметоксіетан.

Схема 7: Спосіб 3 синтезу агліконової частини

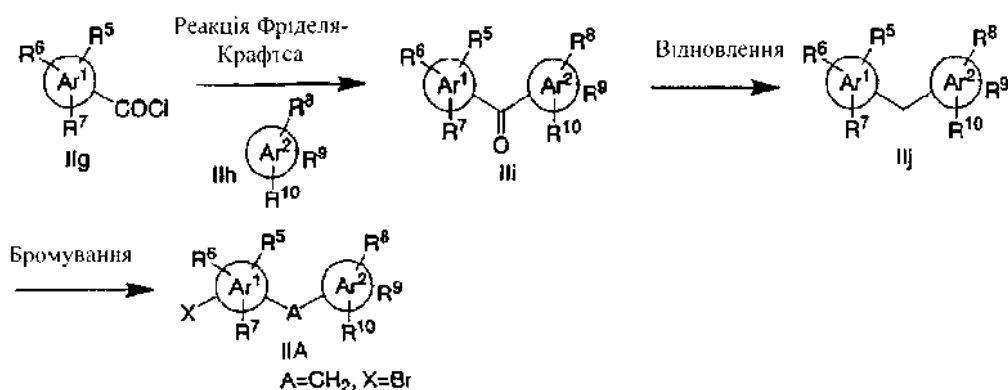


Схема 7

де Ar<sup>1</sup> являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалکیلну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Реакцію Фріделя-Крафтса виконували, використовуючи сполуку IIg і IIh, в результаті отримували сполуку III. Як кислоту Льюїса використовували в цій реакції AlCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>COOH або EtAlCl<sub>2</sub>. Як розчинник використовували хлороформ, дихлорметан або толуол. Підтримували температуру реакції від -30°C до 60°C, переважно від -15°C до

25°C. Далі сполука IIj може бути отримана з використанням способу відновлення згідно зі схемою 5. Потім здійснювали селективне за положенням бромовання сполуки IIj, використовуючи бром, бромід натрію, бромід калію, бромід водню або N-бромсукцинімід (NBS), внаслідок чого отримували сполуку IIA. Як розчинник для цієї реакції переважні хлороформ, дихлорметан, CF<sub>3</sub>COOH або оцтова кислота. Більш переважна суміш розчинників NBS-CF<sub>3</sub>COOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Схема 8: Спосіб 3 синтезу агліконової частини

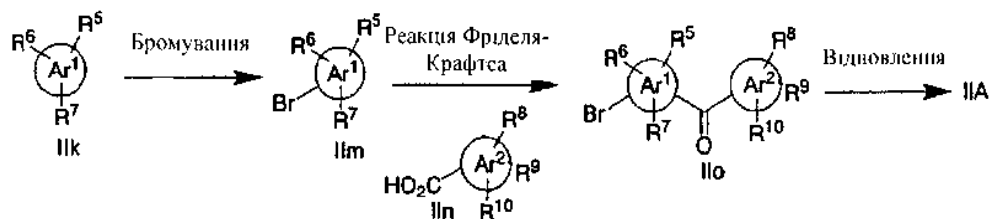


Схема 8

де Ar являє собою арильну, гетероарильну або гетероциклоалکیلну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Якщо замісники R<sup>5</sup> і R<sup>9</sup> вихідних матеріалів IIk або IIln є, наприклад, алкоксигрупами, то реакція згідно зі схемою 7, може призвести в результаті до погіршення селективного за положенням бромовання, що знижує ефективність отримання необ-

хідного продукту. У цьому випадку, як показано на схемі 8, на першій стадії виконували процес галогенування, далі мали місце реакція Фріделя-Крафтса і реакція відновлення. Цей спосіб переважний, тому що дозволяє забезпечити високий вихід сполуки IIA. Умови для кожної реакції співпадають з умовами реакції згідно зі схемою 7.

Схема 9: Синтез тіолакгону

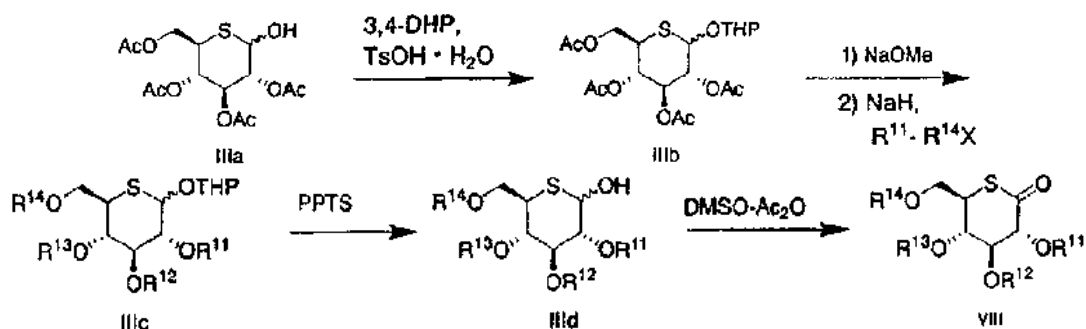


Схема 9

де позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Сполука VIII може бути синтезована згідно зі способами, описаними в Yuasa, H., et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763, 1990. Альтернативно,

сполука VIII може бути синтезована згідно зі схемою 9, вказаною нижче.

Гідроксильну групу в 1-положенні сполуки IIIa (яка може бути отримана згідно з міжнародною Публікацією WO 04/106352) захищали, використовуючи захисну групу, яка стійка в основних умовах і здатна до зняття захисту в нейтральних і кислотних умовах. Наприклад, для синтезу сполуки IIIb цю гідроксильну групу захищали тетрагідропіранільною групою з використанням 3,4-дигідро-2H-пірану (3,4-DHP) і моногідрату п-толуолсульфонової кислоти або піридиніпаратолуолсульфонату (PPTS). Як розчинник в цій реакції використовували N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан, хлороформ, дихлорметан або толуол.

Потім ацетильні групи сполуки IIIb видаляли. Видалення ацетильної групи виконували з використанням основ, таких як метоксид натрію, гідроксид натрію, гідроксид літію, карбонат калію, карбонат цезію або триетиламін. Як розчинник використовували метанол, етанол або водний метанол. Потім, внаслідок взаємодії  $R^{11}$ - $R^{14}X$  і, наприклад, бензилброміду, бензилхлориду, алілброміду або метилйодиду, в присутності відповідної основи, отримували сполуку IIIc. Прикладами придатних основ є триетиламін, N-етил-N,N-діізопропіламін, піридин, карбонат калію, карбонат

кальцію, карбонат цезію, гідрид натрію, гідрид калію, метоксид натрію і t-BuOK. Переважними для цієї реакції основами є карбонат калію, карбонат кальцію, карбонат цезію і гідрид натрію. Як розчинник в цій реакції використовували N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан або диметоксіетан. Підтримували температуру реакції від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

Потім захисну групу в положенні 1 сполуки IIIc видаляли, отримуючи сполуку IIId. Наприклад, THP групу можна видалити за допомогою впливу сполуки IIIc на PPTS в метанолі або етанолі. І, нарешті, сполуку IIId обробляли придатним окислювальним агентом, отримуючи в результаті тіолактон VIII. Переважним окислювальним агентом для цієї реакції є диметилсульфоксидоцетовий ангідрид, періодинан Дес-Мартина, або IBX, і температура реакції складає від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $40^{\circ}\text{C}$ .

Спосіб 2 отримання сполуки згідно з даним винаходом

Сполуку I згідно з даним винаходом, де A являє собою  $-(\text{CH}_2)_n-$  (n означає ціле число від 1 до 3), можна також синтезувати за допомогою способу, показаного на схемі 10. Інший спосіб отримання синтетичної проміжної сполуки VA на схемі 10 показаний на схемі 11.

Схема 10: Спосіб 2 отримання сполуки формули I

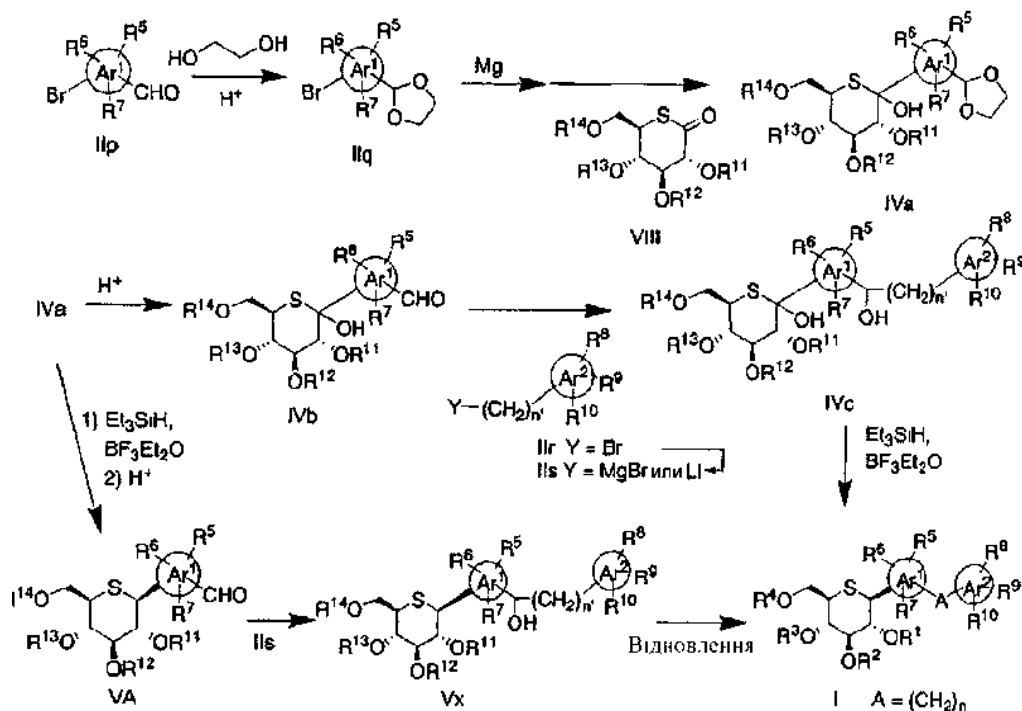


Схема 10

де Ar являє собою арильну або гетероарильну групу, Y являє собою атом бром у сполуці IIr або MgBr, або Li в сполуці IIss, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Комерційно доступну сполуку IIp разом з етиленглюколем і моногідратом п-толуолсульфонової кислоти кип'ятили зі зворотним холодильником в толуолі або бензолі, отримуючи сполуку IIq. Три-

валість реакції складає від 1 до 24 годин, і бажано провести операцію дегідратації з використанням в процесі кип'ятіння приладу Dean-Stark або подібних йому. Потім отримували реактив Грін'єра сполуки IIq способом, аналогічним способу, описаному у вищезазначеному Прикладі отримання 1, і далі додавали тіолактон VIII, отримуючи в результаті сполуку IVa.

Подальші пояснення стосуються одного зі способів отримання сполуки I згідно з даним винаходом зі сполуки IVa. Спочатку видаляли етиленацетальну групу сполуки IVa з використанням кислоти, отримуючи сполуку IVb. Як кислоту в реакції використовували соляну кислоту, моногідрат п-толуолсульфонової кислоти, оцтову кислоту, хлорну кислоту або  $\text{Ph}_3\text{CBF}_4$ . Як розчинник використовували метанол, етанол, ацетон, дихлорметан, воду або суміш цих розчинників. Переважною температурою реакції є від  $25^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ .

Далі сполуку IVb додавали до реактиву Гріньяра або до органолітію IIs, який може бути отриманий з комерційно доступного похідного брому IIg за допомогою способу, описаного у вищезгаданому Прикладі отримання 1, в схемі 4, в результаті отримуючи сполуку IVc. Як розчинник використовували в цій реакції діетиловий ефір, тетрагідрофуран або диметоксіетан. Підтримували температуру реакції від  $-78^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ .

Потім відновлювали гідроксильну групу в сполуці IVc способом, подібним до способу, описаному у вищезазначеному Прикладі отримання 1, схема 4, отримуючи сполуку I згідно з даним винаходом.

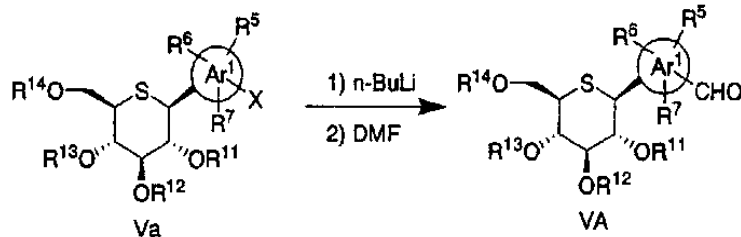


Схема 11

де  $\text{Ar}^1$  являє собою арильну або гетероарильну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Проміжна сполука VA може бути також синтезована за допомогою обробки сполуки Va  $n\text{-BuLi}$ , і подальшого додавання  $N,N$ -диметилформаміду, як показано на схемі 11. Як розчинник в цій реакції використовували тетрагідрофуран або простий ефір. Переважною температурою реакції є від  $-78^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ .

Сполуку I згідно з даним винаходом можна також синтезувати зі сполуки IVa іншим шляхом. Спочатку відновлювали гідроксильну групу тіоцукру сполуки IVa, і потім видаляли етиленацетальну групу сполуки IVa, отримуючи в результаті сполуку VA. Умови реакції для цих реакцій співпадають зі способами, описаними вище. Потім сполуку VA додавали до сполуки IIs, яка є реактивом Гріньяра або органолітієм, отримуючи сполуку Vx. Потім для відновлення гідроксильної групи проводили реакцію сполуки Vx з  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$  або  $\text{Ph}_2\text{SiHCl}$ , в присутності кислоти Льюїса, отримуючи в результаті сполуку I. Як кислоту Льюїса в цій реакції використовували  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  або  $\text{InCl}_3$ . Як розчинник використовували хлороформ, дихлорметан, ацетонітрил або суміш цих розчинників. Переважною є суміш розчинників, що містить ацетонітрил, така як ацетонітрил-хлороформ або ацетонітрил-дихлорметан. Підтримували температуру реакції від  $-60^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ , переважно від  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ .

Схема 11: Спосіб синтезу проміжної сполуки VA

Спосіб 3 отримання сполуки згідно з даним винаходом

Сполуку I згідно з даним винаходом, де A являє собою  $-\text{CH}_2-$ , і  $\text{R}^8$  являє собою функціональну групу, таку як  $-\text{COR}^d$  або  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ , зокрема, може бути синтезована за допомогою способу сполуки Стілле (Espinat, P., et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* vol.43, 4704, 2004; Stille, J.K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* vol.25, 508, 1986), як показано для сполуки Vb на Схемі 12 або як показано для проміжної сполуки IVf на Схемі 13.

Схема 12: Спосіб 3 отримання сполуки формули I

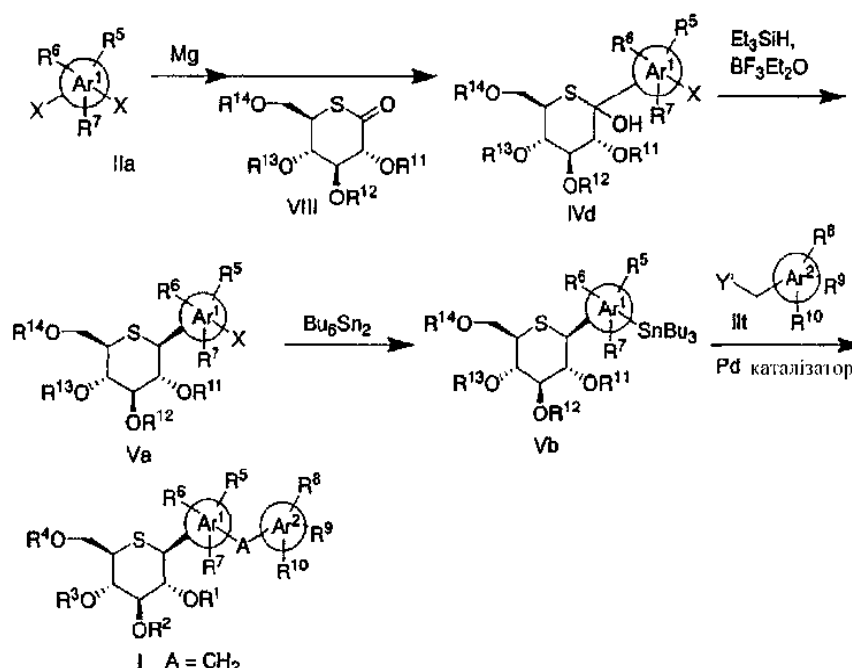


Схема 12

де Ar<sup>1</sup> являє собою арильну або гетероарильну групу, Y' являє собою атом хлору або атом бром, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Комерційно доступну IIa перетворювали на реактив Грін'єра за допомогою способу, описаного у вищезазначеному способі отримання 1, Схема 5, з використанням 1 еквівалента магнію. Альтернативно, сполуку IIa перетворювали на комплекс ate, використовуючи i-PrMgCl-LiCl (Kitagawa, K., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. vol.39, 2481, 2000; Knochel, P., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. vol.43, 3333, 2004). Сполуку VIII додавали до отриманого реактиву, отримуючи в результаті сполуку IVd. Потім гідроксильну групу сполук IVd відновлювали способом, аналогічним описаному в способі отримання 1, схема 4, в результаті отримували сполуку Va. Далі сполуку Va обробляли Bu<sub>3</sub>Sn<sub>2</sub> і паладієвим каталізатором таким чином, щоб можна було отримати сполуку Vb. Як паладієвий каталізатор використовували в цій реакції Pd<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> або Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Переважним розчинником є толуол, і реакцію проводили при температурі від 60°C до 120°C.

Потім сполуку Vb і сполуку III обробляли паладієвим каталізатором, і в результаті отримували сполуку I даного винаходу. Як паладієвий каталізатор використовували в цій реакції Pd<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> або PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Як розчинник використовували толуол, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, і підтримували температуру реакції від 40°C до 120°C.

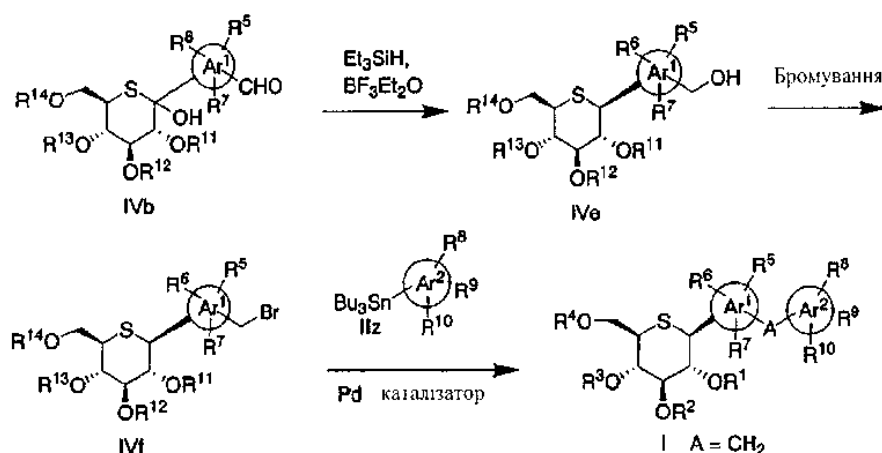


Схема 13

де Ar<sup>1</sup> являє собою арильну або гетероарильну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Сполука I згідно з винаходом може бути також отримана внаслідок реакції Стілле проміжної сполуки IVf і оловоорганічної сполуки IIz, як показано на схемі 13.

Проміжна сполука IVf може бути отримана таким чином:

Спочатку гідроксильну групу сполуки IVb відновлювали в тих же умовах, як і на схемі 4, отримуючи в результаті сполуку IVe. Потім гідроксиметильну групу сполуки IVe бромували, отримуючи таким чином проміжну сполуку IVf. У процесі бромовання використовували такі складки як  $\text{PPh}_3\text{-CBr}_4$  або  $\text{PPh}_3\text{-N-бромсукцинімід}$ . Альтернативно, гідроксиметильну групу сполуки IVe сульфували хлоридом метансульфонілу, хлоридом п-толуолсульфонілу або хлоридом трифторметансульфонілу, в присутності основи, і потім бромували, використовуючи  $\text{NaBr}$  або  $\text{LiBr}$ . Як розчинник використовували в цій реакції хлороформ, дихло-

рметан, ацетонітрил, діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан. Переважними для використання в цій реакції основами є  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$ , піридин або триетиламін.

Спосіб 4 отримання сполуки згідно з даним винаходом

Сполука I згідно з даним винаходом, де A являє собою  $-(\text{CH}_2)_n-$  (n означає ціле число від 0 до 2), -O- або -NH-, може бути синтезована з використанням способу сполуки Suzuki (Bellina, F., et al. Synthesis, vol.15, 2419, 2004, Miyaura, N., et al. Chem. Rev., vol.95, 2457, 1995), як показано на схемі 14 для випадку зі сполукою Vc.

Схема 14: Спосіб 4 отримання сполуки формули I

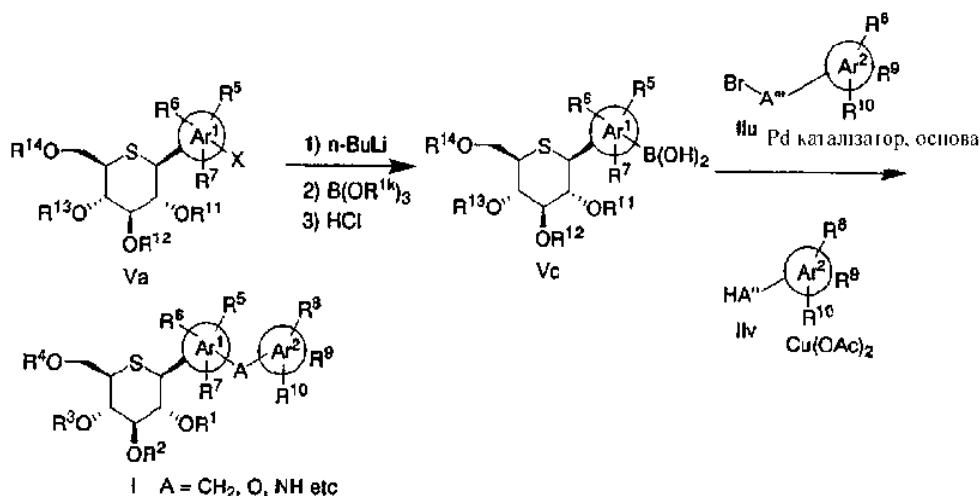


Схема 14

де  $\text{Ar}^1$  являє собою арильну або гетероарильну групу,  $\text{A}''$  являє собою -O- або -NH-,  $\text{A}'''$  являє собою зв'язок,  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{R}^{1k}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ -алкільну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

До сполуки Va в тетрагідрофурані додавали н-бутиллітій, і потім отриману суміш піддавали впливу три( $\text{C}_{1-6}$ -алкокси)борану ( $\text{B}(\text{OR}^{1k})_3$ ) при температурі реакції  $-78^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ . Потім обробляли соляною або подібною до неї кислотою і отримували внаслідок похідне Vc борної кислоти.

Далі сполуку Vc і сполуку IIu обробляли паладієвим каталізатором, в присутності відповідної основи, в результаті отримували сполуку I згідно з даним винаходом. Прикладами розчинників, що використовуються в реакції, є діоксан, ацетонітрил, толуол, диметоксітан, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, диметоксітан/вода, етанол/вода і толуол/етанол. Як основа для цієї реакції переважні  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$ , піридин або триетиламін.

Як паладієвий каталізатор можна використовувати в цій реакції паладій на активованому вугіллі,  $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  і  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . У випадку, якщо в реакції бере участь сполука IIu, в якій  $\text{A}'''$  являє собою  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , то отриманий продукт реакції може бути перетворений на сполуку формули I, де A являє собою  $-\text{C}_2\text{H}_4-$ , за допомогою способу, заснованого на каталітичному гідруванні, описаному в способі отримання 1, схема 4.

Використовуючи спосіб, описаний в способі отримання 1, схема 6, можна отримати сполуку I згідно з даним винаходом ( $\text{A}''=\text{O}-$  або  $-\text{NH}-$ ) зі сполуки Vc і сполуки IIv.

Спосіб 5 отримання сполуки згідно з даним винаходом

Сполуку I згідно з даним винаходом, де A є  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$  або  $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n-$  (n означає ціле число від 0 до 3). отримували з використанням проміжної сполуки Vd, показаної на схемі 15, або проміжної сполуки Vf, показаної на схемі 16.

Схема 15: Спосіб 5 отримання сполуки формули I

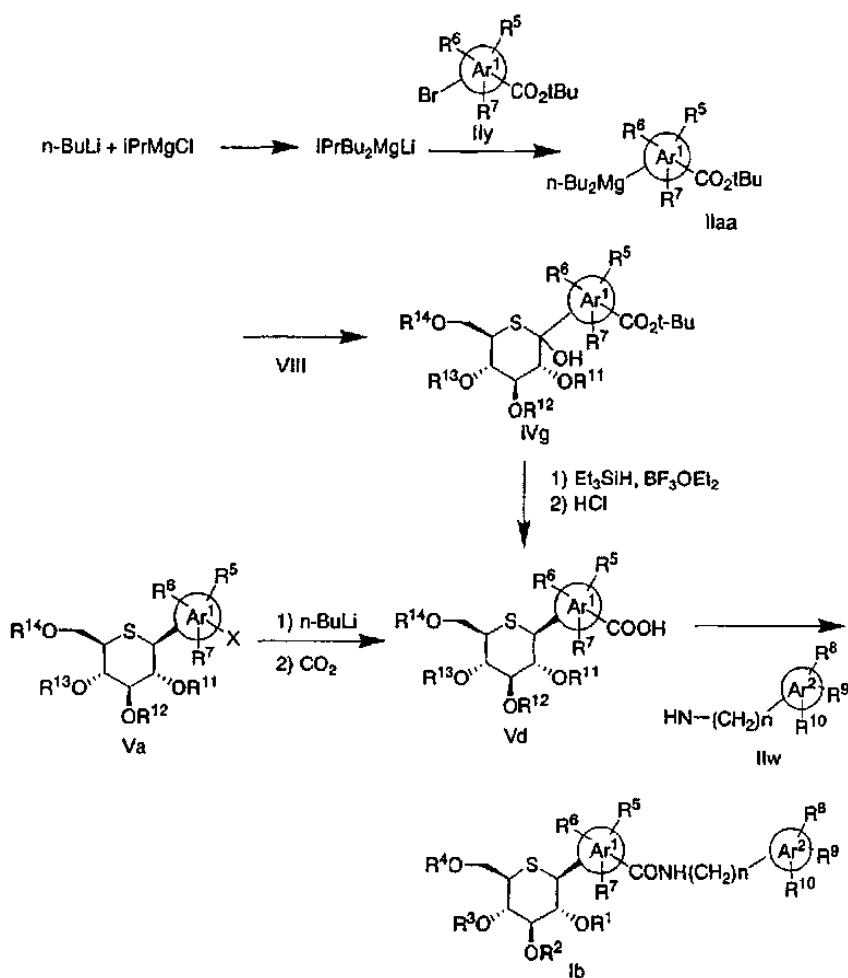


Схема 15

де  $\text{Ar}^1$  являє собою арильну або гетероарильну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Сполуку IIy обробляли, використовуючи комплекс  $\text{ate } i\text{-PrBu}_2\text{MgLi}$ , який отримували з  $n\text{-BuLi}$  і  $i\text{-PrMgCl}$  або  $i\text{-PrMgBr}$ , отримуючи в результаті органометалічний реагент IIaa. Цей реагент IIaa додавали до тіолактону VIII, внаслідок чого отримували сполуку IVg. Потім гідроксильну групу відновлювали згідно з умовами, описаними в схемі 4, і потім трет-бутиловий складний ефір піддавали кислотному гідролізу, отримуючи похідне карбонової кислоти Vd. Як розчинник в цій реакції використовували діоксан, ацетонітрил, толуол, диметоксіетан, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, диметоксіетан/вода, етанол/вода або толуол/етанол. Як кислоту використовували мурашину кислоту, соляну кислоту або  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Альтернативно, похідне карбонової

кислоти Vd можна синтезувати шляхом впливом  $n\text{-BuLi}$  на сполуку Va, а потім барботування вуглекислим газом. Як розчинник в цій реакції використовували тетрагідрофуран або діетиловий ефір, і підтримували температуру реакції від  $-78^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ .

Далі сполуку Vd та амін IIw піддавали конденсації-дегідратації, в результаті отримували сполуку Ib згідно з даним винаходом. Як розчинник в цій реакції використовували хлороформ, дихлорметан або N,N-диметилформамід. Переважними агентами для конденсації-дегідратації є N,N-дициклокарбодіїмід (DCC), N-етил-N'-3-диметиламінопропілкарбодіїмід гідрохлорид (WSC), N,N-карбонілдіїмідазол (CDI) або WSC/1-гідроксибензотриазол моногідрат. Підтримували температуру реакції від  $0^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ .

Схема 16: Спосіб 5' отримання сполуки формули I

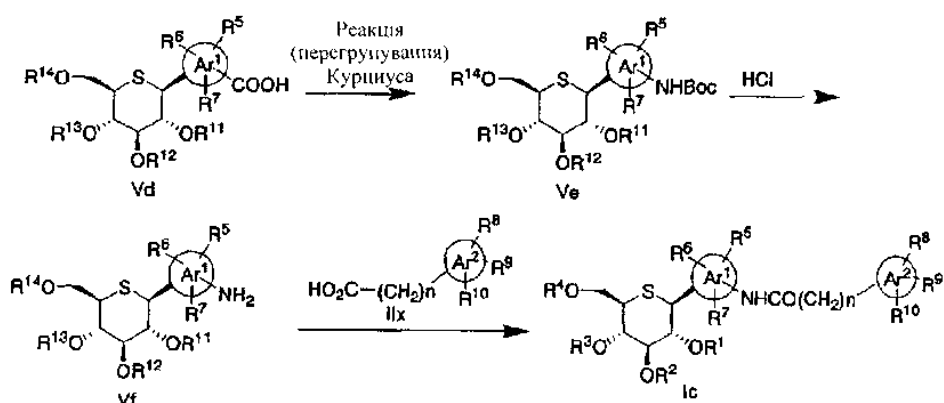


Схема 16

де  $Ar^1$  являє собою арильну або гетероарильну групу, та інші позначення відповідають значенням, які вказані для них вище.

Як показано на схемі 16, сполуку Vd в розчиннику піддавали впливу  $SOCl_2$  або  $(COCl)_2$  для отримання хлорангідриду сполуки Vd. Як розчинник в цій реакції використовували хлороформ або дихлорметан. У присутності  $n-Bu_4NBr$  на хлорангідрид впливали азидом натрію, отримуючи похідне азиду кислоти сполуки Vd. Це похідне разом трет-бутанолом кип'ятили зі зворотним холодильником, в результаті отримували сполуку Ve. Хлороформ або толуол є переважними розчинниками для цієї реакції. Трет-бутоксикарбонільну групу (Boc) сполуки Ve видаляли шляхом обробки придатною кислотою, отримуючи в результаті сполуку Vf. Переважною кислотою для використання в цій реакції є соляна кислота або  $CF_3COOH$ .

Потім сполуку Vf і карбонову кислоту IIx піддавали конденсації-дегідратації, отримуючи в результаті сполуку Ic згідно з винаходом. Переважними розчинниками для цієї реакції є хлороформ, дихлорметан або N,N-диметилформамід. Переважними агентами для конденсації-дегідратації є N,N-дициклокарбодіїмід (DCC), N-етил-N'-3-диметиламінопропілкарбодіїмід гідрохлорид

(WSC), N,N-карбонілдіїмідазол (CDI) або WSC/1-гідроксибензотриазол моногідрат. Температуру реакції підтримували в інтервалі від  $0^\circ C$  до  $60^\circ C$ .

Якщо замісники  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  або  $R^{10}$  на арильному, гетероарильному або гетероциклоалкільному кільці сполуки згідно з винаходом є гідроксильною групою або аміногрупою, то перетворення шляхом заміщення може бути здійснене за допомогою їх алкілювання або ацилювання. Приклад, в якому замісник є гідроксильною групою, показаний на схемі 17. Внаслідок реакції гідроксильної групи з метилбромацетатом, в присутності основи, отримували сполуку Id. Як розчинник в цій реакції використовували діоксан, ацетонітрил, толуол, диметоксіетан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід. Для використання як основи в цій реакції переважні  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , KOH, піридин або триетиламін.

Потім метоксикарбонільну групу гідролізували за допомогою способу, відомого в даній галузі, перетворюючи сполуку Id на карбонову кислоту. Альтернативно, сполуку Id піддавали конденсації-дегідратації, використовуючи первинний або вторинний амін, в результаті сполуку Id перетворювали на похідне аміду. Крім того, альтернативно, карбонільну групу сполуки Id відновлювали, в результаті перетворюючи сполуку Id на спирт.

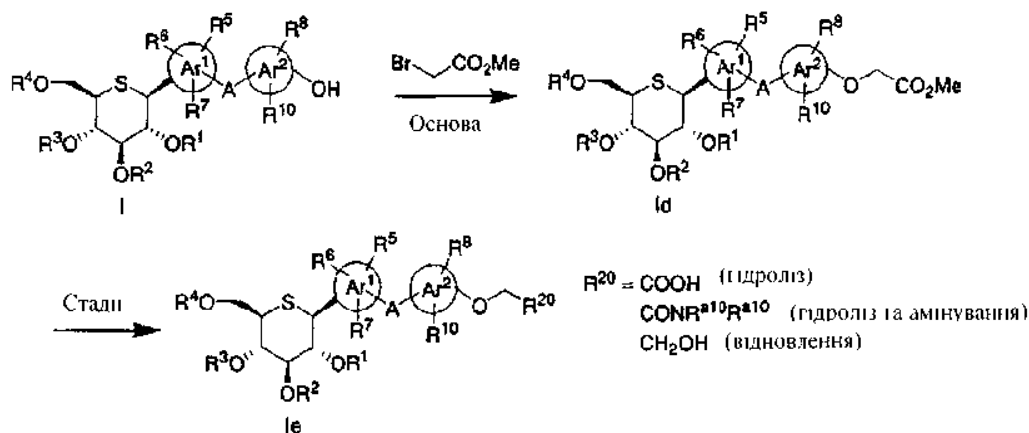


Схема 17

Сполука згідно з даним винаходом має здатність інгібувати активність натрій-залежного ко-транспортера-2 глюкози (SGLT2) (J. Clin. Invest.,

vol.93, 397, 1994), пов'язану з реабсорбцією глюкози в нирках.

Інгібуючи SGLT2, сполука згідно з даним винаходом може пригнічувати реабсорбцію цукру, і виводити надлишок цукру з організму, що дозво-

ляє лікувати діабет. Таким чином, ця сполука може бути використана для корекції гіперглікемії без виснаження  $\beta$ -клітин підшлункової залози, викликаного токсичністю глюкози, і поліпшення резистентності до інсуліну.

Отже, даний винахід стосується лікарського засобу для профілактики або лікування захворювань або станів, які можуть поліпшуватися при інгібуванні активності (SGLT2), наприклад, діабету, захворювання, пов'язаного з діабетом, або ускладнення, викликаного діабетом.

Термін "діабет", що використовується тут, включає в себе діабет 1 типу, діабет 2 типу та інші типи діабету, зумовлені іншими причинами.

Термін "захворювання, пов'язані з діабетом" включає в себе ожиріння, гіперінсулінемію, аномальний обмін цукру, гіперліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, аномальний обмін ліпідів, гіпертонію, гостру серцеву недостатність, водянку, гіперурікемію і подагру.

Термін "ускладнення, викликане діабетом", що використовується тут, поділяється на гостре ускладнення і хронічне ускладнення.

Термін "гостре ускладнення" включає в себе гіперглікемію (діабетичний кетоацидоз та ін.) та інфекції (інфекційна шкіряна хвороба, інфекція м'яких тканин, інфекція жовчних шляхів, інфекція дихальних шляхів та інфекція сечових шляхів).

Термін "хронічне ускладнення" включає в себе мікроангіопатію (нефропатія, ретинопатія), артеріосклероз (атеросклероз, інфаркт міокарда, церебральний інфаркт, що закупорює артеріосклероз нижніх кінцівок та ін.), ураження нервів (чутливого нерва, відцентрового нерва, вегетативного нерва та ін.) і гангрену ноги.

Основними ускладненнями є діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія і діабетична невропатія.

Сполука згідно з даним винаходом може бути також використана в комбінації з лікарськими засобами, які відрізняються від інгібіторів активності SGLT2, які мають різні механізми дії, такі як лікарський засіб для лікування діабету, лікарський засіб для лікування ускладнення, викликаного діабетом, лікарський засіб для лікування гіперліпідемії і лікарський засіб для лікування гіпертонії. Поєднуючи сполуку згідно з винаходом з іншими лікарськими засобами, можна чекати додаткового результату, зумовленого комбінованим застосуванням, в порівнянні з результатами, отриманими при індивідуальному застосуванні для лікування вказаних вище захворювань.

Терміни "лікарський засіб для лікування діабету і лікарський засіб для лікування ускладнень, викликаних діабетом", які можуть бути використані спільно, включають в себе інсулінсенситивізуючі агенти (PPAR $\gamma$  агоністи, PPAR $\alpha/\gamma$  агоністи, PPAR $\delta$  агоністи і PPAR $\alpha/\gamma/\delta$  агоністи та ін.), інгібітори глікозидази, бігуаніди, речовини, які прискорюють секрецію інсуліну, препарати інсуліну, антагоністи рецептора глюкагону, прискорювачі інсулінового рецептора кінази, інгібітори трипептидилпептидази II, інгібітори дипептидилпептидази IV, білкові інгібітори тирозинфосфатази 1B, інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори глюкозо-6-

фосфатази, інгібітори глюконеогенезу, інгібітори фруктозобісфосфатази, інгібітори піруватдегідрогенази, активатори глюкостероїдази, D-каїроїнозит, інгібітори глікогенсинтази-кінази 3, глюкагоноподібний пептид-1, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, амірин, аналоги амірину, агоністи амірину, антагоністи глюкостероїдного рецептора, інгібітори 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, інгібітори альдозоредуктази, інгібітори протеїнкінази C, антагоністи рецептора  $\gamma$ -амінобутирової кислоти, антагоністи натрієвого каналу, інгібітори фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, IKK $\beta$ -інгібітори, інгібітори рідкої пероксидази, інгібітори N-ацетильованої  $\alpha$ -зв'язаної кислоти депіптидази, інсуліноподібний фактор росту-I, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), аналоги тромбоцитарного фактора росту (PDGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту нервів, похідні карнітину, уридин, 5-гідрокси-1-метилгідантоїн, EGB-761, вимохромор, сулодексид, Y-128 і TAK-428.

Наступні фармацевтичні засоби є прикладами лікарського засобу для лікування діабету і лікарського засобу для лікування ускладнень, викликаних діабетом:

Прикладами "бігуанідів" є метформін гідрохлорид і фенформін.

З "прискорювачів секреції інсуліну" до сульфонілсечовин відносяться глібурид (глібенкламід), гліпізид, гліклазид і хлорпропамід, а до несульфонілсечовин відносяться натеглілід, репаглілід і мітиглілід.

"Препарати інсуліну" включають в себе людський інсулін, створений методами генетичної інженерії, та інсулін тваринного походження. Ці препарати поділяються на три типи, залежно від тривалості їх дії, а саме, на швидкодіючий тип (людський інсулін, людський нейтральний інсулін), тип проміжного впливу (суспензія інсуліну та інсулін-ізофану людини, суспензія нейтрального інсуліну з ізофан-інсуліном людини, цинкова суспензія людського інсуліну, цинкова суспензія інсуліну) і тип пролонгованої дії (цинкова суспензія людського кристалічного інсуліну).

Термін "інгібітори глікозидаз" включає акарбозу, воглібозу і міглітол.

Термін "інсулін сенситивізуючі агенти" стосується агоністів PPAR- $\gamma$ , таких як троглітазон, піоглітазон і розиглітазон, подвійних агоністів PPAR- $\alpha/\gamma$ , таких як, МК-767 (KRP-297), тезаглітазар, LM4156, LY510929, DRF-4823 і TY-51501, і PPAR- $\delta$  агоністів, таких як GW-501516 та ін.

До "інгібіторів трипептидилпептидази II" відносяться UCL-139 та ін.

До "інгібіторів дипептидилпептидази IV" відносяться NVP-DPP728A, LAF-237, P32/98 і TSL-225.

До "інгібіторів альдозоредуктази" відносяться аскорбілгамолонат, толрестат, епалрестат, фідарестат, сорбініл, поналрестат, рисарестат і зенарестат.

До "антагоністів рецептора  $\gamma$ -амінобутирової кислоти" відносяться топірамаат та ін.

До "антагоністів натрієвого каналу" відносяться мексилетин гідрохлорид та ін.

До "інгібіторів фактора транскрипції NF-κB" відносяться дексепітам та ін.

До "інгібіторів рідкої пероксидази" відносяться тирілазад месилат та ін.

До "інгібіторів N-ацетильованої α-зв'язаної кислоти дипептидази" відносяться GPI-5693 та ін.

До "похідних карнітину" відносяться карнітин, левасекарніну гідрохлорид та ін.

Прикладами лікарського засобу для лікування гіперліпідемії і лікарського засобу для лікування гіпертонії, які можна використовувати як супутній лікарський засіб, є інгібітори гідроксиметилглутарил-CoA редуктази, фібратні сполуки, агоністи β<sub>3</sub>-адренергічного рецептора, активатори AMPK, інгібітори ацил-CoA:холестеринацилтрансферази, пробукол, агоністи рецепторів гормону щитовидної залози, інгібітори абсорбції холестерину, інгібітори ліпази, інгібітори мікросомального білка-переносника тригліцеридів, інгібітори ліпоксигенази, інгібітори карнітинпальмітоїлтрансферази, інгібітори синтази сквалену, підсилювачі рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, похідні нікотинової кислоти, адсорбенти жовчної кислоти, інгібітори переносника натрійзв'язаних жовчних кислот, інгібітори білків-переносників складного ефіру холестерилу, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, інгібітори ендотелінперетворювального ферменту, антагоністи рецепторів ендотеліну, сечогінні засоби, антагоністи кальцію, антигіпертензивні засоби, симпатикоблокувальні засоби, антигіпертензивні агенти центральної дії, агоністи α<sub>2</sub>-адренергічних рецепторів, антитромбоцитарні засоби, інгібітори урикогенезу, стимулятори екскреції сечової кислоти, агенти підлужнювання сечі, аноректики, AGE-інгібітори, агоністи рецепторів адипонектину, агоністи GPR40 і антагоністи GPR40.

Лікарський засіб для лікування гіперліпідемії і лікарський засіб для лікування гіпертонії представлені наступними прикладами фармацевтичних засобів.

До "інгібіторів гідроксиметилглутарил-CoA редуктази" відносяться флувастатин, ловастатин, правастатин, церивастатин і пітавастатин.

До "фібратних сполук" відносяться безафібрат, беклобрат і бініфібрат.

До "інгібіторів синтази сквалену" відносяться TAK-475 і похідні α-фосфоносульфонату (USP 5712396).

До "інгібіторів ацил-CoA:холестеринацилтрансферази" відносяться CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147 та DPU-129.

До "підсилювачів рецепторів ліпопротеїнів низької щільності" відносяться MD-700 і LY-295427.

До "інгібіторів мікросомального білка-переносника тригліцеридів (MTP інгібітори)" відносяться сполуки, описані в патентних заявках USP 5739135, USP 5712279 і USP 5760246.

Прикладами "аноректиків" є адренергічні-норадренергічні агенти (наприклад, мазіндол і ефедрин), серотонергічні агенти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, наприклад, флувоксамін), адренергічні-серотонергічні агенти (сIBUTРАМІН та ін.), агоністи рецептора ме-

ланокортину 4 (MC4R), α-меланоцитостимулювальний гормон (α-MCH), лептин і транскрипт, регульований кокаїном і амфетаміном (CART).

Прикладами "агоністів рецептора гормону щитовидної залози" є натрійліотиронін і натрійлево-тироксин.

Прикладом "інгібіторів абсорбції холестерину" є езетиміб.

Прикладом "інгібітора ліпази" є орлістат.

Прикладом "інгібітора карнітинпальмітоїлтрансферази" є етомоксир.

Прикладами "похідних нікотинової кислоти" є нікотинова кислота, нікотинамід, нікомол і нікорандил.

Прикладами "адсорбентів жовчної кислоти" є колестирамін, колестилан і гідрохлорид колесевеламу.

Прикладами "інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту" є капторил, еналаприлмалеат, алацеприл і цилазаприл.

Прикладами "антагоністів рецепторів ангіотензину II" є кандезартанцилексетил, лозартан калію, епросартанмезилат і олмесартанмедоксоміл.

Прикладами "інгібіторів ендотелінперетворювального ферменту" є CGS-31447 і CGS-35066.

Прикладами "антагоністів ендотелінового рецептора" є L-749805, TBC-3214 і BMS-182874.

При лікуванні діабету та інших захворювань, пов'язаних з діабетом, наприклад, треба брати до уваги, що сполуку згідно з даним винаходом переважно застосовувати в поєднанні з щонайменше одним лікарським засобом, вибраним з групи, яка складається з інсулін-сенсibiliзуювальних компонентів (PPAR-γ агоністи, PPAR-α/γ агоністи, PPAR-δ агоністи, PPAR-α/γ/δ агоністи та ін.), інгібіторів глікозидази, бігуанідів, речовин, які прискорюють секрецію інсуліну, препаратів інсуліну, інгібіторів дипептидилпептидази IV.

Альтернативно, треба брати до уваги, що сполуку згідно з даним винаходом переважно застосовувати в поєднанні з щонайменше одним лікарським засобом, вибраним з групи, яка складається з інгібіторів гідроксиметилглутарил-CoA-редуктази, фібратних сполук, інгібіторів синтази сквалену, інгібіторів ацил-CoA:холестеринацилтрансферази, підсилювачів рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, інгібіторів мікросомального білка-переносника тригліцеридів і аноректиків.

Фармацевтичні засоби згідно з даним винаходом можна вводити системно або місцево за допомогою орального способу введення або парентерального способу введення, наприклад, інтратаректального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного або черезшкірного.

Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати як фармацевтичний засіб в таких формах, як тверда композиція, рідка композиція, або можуть бути використані будь-які інші композиції, і оптимальна форма вибирається залежно від потреби. Фармацевтичний засіб згідно з даним винаходом можна виробляти за допомогою змішування фармацевтично прийнятного носія зі сполукою згідно з даним винаходом. Конкретніше, до сполуки згідно з даним винаходом додавали ексципієнт,

агент-наповнювач, зв'язувальний реагент, дезінтегратор, який покриває речовину, підсолоджену покривну речовину, рН-регулятор, розчинювальний реагент або водний або безводний розчинник, будь-який з яких широко використовується. Отриману суміш можна формувати, використовуючи загальноприйняті технології фармацевтичного виробництва, в такі лікарські форми як таблетки, драже, капсули, гранули, порошок, розчин або рідину, емульсію, суспензію або ін'єктовну лікарську форму. Прикладами ексципієнта і агента-наповнювача є лактоза, магнійстеарат, крохмаль, тальк, желатин, агар, пектин, акація, оливкова олія, кунжутна олія, олія какао, етиленгліколь або будь-які інші матеріали, які широко використовуються.

Альтернативно, сполука згідно з даним винаходом може бути фармацевтично виготовлена шляхом утворення сполуки з  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстрином або метильованим циклодекстрином.

Доза сполуки згідно з даним винаходом варіюється залежно від захворювання, симптомів, ваги тіла, віку або статі пацієнта, або способу введення пацієнту. Для дорослих переважною дозою є від 0,1 до 1000 мг/кг ваги тіла/на день, більш переважно від 0,1 до 200 мг/кг ваги тіла/на день, яку можна вводити один раз на день або розбивати дозу на декілька прийомів.

#### Приклади

#### Приклади отримання

Далі описані приклади отримання агліконових фрагментів сполук даного винаходу.

#### Приклад отримання 1

**Синтез** 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону

3,4-дигідро-2Н-піран (1,5 мл, 16,5 ммоль) і моногідрат пара-толуолсульфової кислоти (104 мг, 0,549 ммоль) додавали до розчину 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-5-тіо-D-глюкопіранози (2,0 г, 5,49 ммоль) у хлороформі (40 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували хлороформом, і потім органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=1:1), отримуючи тетрагідро-2Н-піран-2-іл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-5-тіо-D-глюкопіранозу (2,56 г) у вигляді блідо-жовтої аморфної речовини.

Потім 25% (за вагою) розчину метоксиду натрію (0,11 мл, 0,55 ммоль) в метанолі додавали до розчину тетрагідро-2Н-піран-2-іл-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-5-тіо-D-глюкопіранози (2,5 г) в метанолі (40 мл) і перемішували протягом трьох годин. Далі додавали невелику кількість сухого льоду для нейтралізації реакційної суміші, потім реакційну суміш концентрували. Отриманий залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (20 мл). Отриманий розчин додавали по краплях до суспензії гідриду натрію (1,3 г, 32,9 ммоль; 60% масла) і N,N-

диметилформаміді (4 мл), охолоджуючи при цьому в льодяній бані. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, охолоджували до 4°C і додавали бензил бромід (5,6 г, 32,9 ммоль). Далі реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, додавали метанол (5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали льодяну воду, екстрагували суміш етилацетатом, потім органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=6:1), отримуючи тетрагідро-2Н-піран-2-іл-2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюкопіранозу (3,36 г, 96% затри стадії).

Суміш тетрагідро-2Н-піран-2-іл-2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюкопіранози (3,30 г, 5,15 ммоль), пара-толуолсульфонату піридинію (518 мг, 2,06 ммоль) і етанолу (58 мл) перемішували при температурі 80°C протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і розчинник концентрували. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті. Далі розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі, потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=3:1), отримуючи 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюкопіранозу (2,89 г, кільк.) у вигляді безбарвного кристала. <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  41,3, 67,8, 71,6, 73,0, 73,2, 75,6, 76,2, 81,9, 82,9, 84,4, 127,5, 127,7, 127,8, 127,9, 128,0, 128,3, 128,4, 128,5, 137,8, 138,3, 138,8.

Суміш 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюкопіранози (2,82 г, 5,07 ммоль), диметилсульфоксиду (47 мл) та оцтового ангідриду (39 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційної суміші додавали льодяну воду і екстрагували суміш етилацетатом, потім органічну фазу промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі, потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=6:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини. (2,3 г, 82%).

<sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 3,70 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,86-4,02 (м, 2H), 4,09-4,22 (м, 2H), 4,40-4,68 (м, 7H), 4,83 (д, J=11,4 Гц, 1H), 7,12-7,41 (м, 20H).

#### Приклад отримання 2

**Синтез** 2,3,4,6-тетра-О-(4-метоксибензил)-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 1, використовуючи хлорид 4-метоксибензилу замість бензил броміду.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 3,60-3,66 (м, 2H), 3,77-3,81 (м, 12H), 3,81-3,91 (м, 2H), 4,01-4,15 (м, 2H), 4,29-4,58 (м, 7H), 4,74 (д, J=11,2Гц, 1H), 6,78-6,90 (м, 8H), 7,03-7,10 (м, 2H), 7,11-7,30 (м, 6H).

Приклад отримання 3

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)бензолу

2,6М розчин н-бутиллітійгексану (5,8мл) додавали до суміші 4-бромфенетолу (2,87г, 0,0143моль) і тетрагідрофурану (30мл) при температурі -78°C. Потім суміш перемішували протягом 0,5 годин, додавали розчин 3-бромбензальдегіду (2,65г, 0,0143моль) в тетрагідрофурани (15мл) і далі перемішували протягом 15 хвилин, нагріваючи суміш до кімнатної температури. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=7:1 - 5:1), отримуючи (3-бромфеніл)(4-етоксофеніл)метанол (3,94г, 90%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Потім  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4,09мл, 0,0256моль) і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1,47мл, 0,0116моль) послідовно додавали до розчину (3-бромфеніл)(4-етоксофеніл)метанолу (3,92г, 0,0128моль) у хлороформі (22мл) при температурі -60°C. Потім перемішували протягом однієї години, після цього реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан: етил ацетат=50:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (2,84г, 76%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,88 (с, 2H), 4,01 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,9Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,9Гц, 2H), 7,09-7,18 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H).

Приклад отримання 4

Синтез 2-(5-бром-2-метоксибензил)-1-бензотіофену

1,6М розчин н-бутиллітійгексану (30,5мл) додавали до суміші бензо[*b*]тіофену (6,6г, 0,049моль) і тетрагідрофурану (66мл) при температурі -78°C. Потім перемішували протягом 0,5 годин, до реакційної суміші додавали розчин 5-бром-2-метоксибензальдегіду (10,0г, 0,047моль) в тетрагідрофурани (50мл), далі перемішували протягом 5 хвилин, і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання роз-

чинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=6:1), отримуючи (1-бензотієн-2-іл)(5-бром-2-метоксифеніл)метанол (11,3г, 69%) у вигляді блідо-жовтого кристала.

Потім  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (10,3мл, 0,0642моль) і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (4,10мл, 0,0321моль) послідовно додавали до розчину (1-бензотієн-2-іл)(5-бром-2-метоксифеніл)метанолу (1,2г, 0,0321моль) у хлороформі (110мл) при температурі -15°C. Далі суміш перемішували протягом 0,5 годин, додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагували хлороформом, і органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=30:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (9,84г, 92%) у вигляді жовтого кристала.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 3,84 (с, 3H), 4,17 (с, 2H), 6,76 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,19-7,37 (м, 4H), 7,65 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,8Гц, 1H).

EI 332, 334 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{M}+2$ ).

Приклад отримання 5

Синтез 2-(5-бром-2-хлорбензил)-1-бензотіофену

Оксаліл хлорид (3,78мл, 0,0441ммоль) і N,N-диметилформамід (0,06мл) додавали до розчину 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (10,0г, 0,0425моль) у хлороформі (20мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом одного дня, після цього реакційну суміш випарювали при зниженому тиску. Отриману жовту маслянисту субстанцію розчиняли у хлороформі (20мл). Цей розчин по краплях додавали до суміші N,O-диметоксигідроксиламін гідрохлориду (4,56г, 0,0468моль), триетиламіну (12,3мл, 0,0882моль) і хлороформу (50мл) протягом 15 хвилин, зберігаючи при цьому температуру реакції від 5°C до 10°C. Потім перемішували протягом 15 хвилин, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Далі до реакційної суміші додавали воду (20мл), відділяли органічний шар, потім промивали органічний шар насиченим водним бікарбонатом натрію і розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи 5-бром-2-хлор-N-метокси-N-метилбензамід (11,8г, 99,7%) у вигляді безбарвного кристала. Отриману речовину використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

$\text{LiAlH}_4$  (1,47г, 0,0388моль) додавали маленькими порціями до розчину 5-бром-2-хлор-N-метокси-N-метилбензаміду (10,8г, 0,0388моль) в тетрагідрофурани (108мл), зберігаючи при цьому температуру, що не перевищує -10°C. Реакційну суміш перемішували при температурі -15°C протягом однієї години, і обережно додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і осаджену нерозчинну фракцію відфільтровували через целіт. Далі фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали 1М соляною кислотою, насиченим

водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи 5-бром-2-хлорбензальдегід (8,1г, 95%) у вигляді блідо-жовтого кристала. Отриману речовину використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

1,6М розчин н-бутиллітіюгексану (26,9мл) додавали до суміші бензо[*b*]тіофену (5,8г, 0,043моль) і тетрагідрофурану (58мл) при температурі -78°C протягом більше 20 хвилин. Потім перемішували протягом 0,5 годин, до суміші додавали розчин 5-бром-2-хлорбензальдегіду (9,0г, 0,041моль) в тетрагідрофурани (50мл), і перемішували протягом подальших п'яти хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолон і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=10:1), отримуючи (1-бензотієн-2-іл)(5-бром-2-хлорфеніл)метанол (10,3г, 71%) у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

Далі  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (9,2мл, 0,058моль) і  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (3,6мл, 0,029моль) послідовно додавали до розчину (1-бензотієн-2-іл)(5-бром-2-хлорфеніл)метанолу (10,2г, 0,0288моль) у хлороформі (110мл) при температурі -15°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі протягом десяти годин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, органічну фазу відділяли, промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=60:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (5,5г, 56%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  м.ч. 4,30 (с, 2Н), 6,98-7,06 (м, 1Н), 7,22-7,37 (м, 4Н), 7,43 (д,  $J=2,3\text{Гц}$ , 1Н), 7,64-7,71 (м, 1Н), 7,72-7,80 (м, 1Н).

ЕІ 336 ( $\text{M}^+$ ), 338 ( $\text{M}+2$ ), 340 ( $\text{M}+4$ ).

Приклад отримання 6

Синтез 1-(бензилокси)-2-бром-4-(4-етоксибензил)бензолу

Бензилбромід (3,1мл, 0,026моль) додавали до суміші 3-бром-4-гідроксибензальдегіду (5,0г, 0,025моль), йодиду тетрабутиламонію (0,92г, 2,5ммоль), карбонату калію (6,9г, 0,050моль) і *N,N*-диметилформаміду (70мл) при кімнатній температурі і перемішували протягом 2,5 годин. Суміш води з льодом (100мл) вливали в реакційну суміш, і отриманий розчин перемішували протягом однієї години. Отриманий осад фільтрували і сушили, отримуючи 4-бензилокси-3-бромбензальдегід (7,1г, 98%) у вигляді блідо-жовтого порошку.

Далі 1,6М розчин н-бутиллітіюгексану (22,9мл) додавали до суміші 4-бромфенетолу (7,3г,

0,037моль) і тетрагідрофурану (70мл) при температурі -78°C. Потім перемішували протягом 0,5 годин, додавали розчин 4-бензилокси-3-бромбензальдегіду (7,0г, 0,024моль) в тетрагідрофурани (70мл), і далі перемішували протягом 15 хвилин, і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=1:1), отримуючи [4-(бензилокси)-3-бромфеніл](4-етоксифеніл)метанол (8,7г, 86%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Далі  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (6,7мл, 0,042моль) і  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (2,7мл, 0,021моль) додавали послідовно до розчину [4-(бензилокси)-3-бромфеніл](4-етоксифеніл)метанолу (8,7г, 0,021моль) у хлороформі (90мл) при температурі -15°C. Отриману суміш перемішували протягом однієї години, потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Потім в реакційну суміш додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічний шар промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (8,8г, кільк.).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  м.ч. 1,40 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3Н), 3,82 (с, 2Н), 4,00 (кв,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2Н), 5,12 (с, 2Н), 6,78-6,87 (м, 3Н), 6,98-7,10 (м, 3Н), 7,27-7,50 (м, 6Н).

Приклад отримання 7

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)-4-метоксибензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 3, використовуючи 5-бром-2-метоксибензальдегід і 4-бромфенетол.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  м.ч. 1,40 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,85 (с, 2Н), 4,01 (кв,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2Н), 6,72 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1Н), 6,81 (д,  $J=8,7\text{Гц}$ , 2Н), 7,09 (д,  $J=8,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,13 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1Н), 7,27 (дд,  $J=8,6$ ,  $2,5\text{Гц}$ , 1Н).

Приклад отримання 8

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)-6-метоксибензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 3, використовуючи 3-бром-4-метоксибензальдегід і 4-бромфенетол.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  м.ч. 1,40 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3Н), 3,83 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 4,01 (кв,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2Н), 6,78-6,85 (м, 3Н), 7,03-7,10 (м, 3Н), 7,35 (д,  $J=2,2\text{Гц}$ , 1Н).

ЕІ 320, 322 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{M}+2$ ).

Приклад отримання 9

Синтез 2-(3-бромбензил)-1-бензотіофену

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 4, використовуючи 3-бромбензальдегід і бензо[*b*]тіофен.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 4,19 (с, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,15-7,47 (м, 6H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H).

EI 302, 304 (M<sup>+</sup>, M+2).

Приклад отримання 10

Синтез 2-(3-бром-4-метоксибензил)-1-бензотіофену

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 4, використовуючи 3-бром-4-метоксибензальдегід і бензо[*b*]тіофен.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 3,89 (с, 3H), 4,15 (с, 2H), 6,86 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,16-7,35 (м, 3H), 7,48 (д, J=1,9Гц, 1H), 7,64-7,70 (м, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H).

EI 332, 334 (M<sup>+</sup>, M+2).

Приклад отримання 11

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)-4,6-диметоксибензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 3, використовуючи 5-бром-2,4-диметоксибензальдегід і 4-бромфенетол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 1,39 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,00 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,47 (с, 1H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,02-7,12 (м, 2H), 7,17 (с, 1H).

EI 350, 352 (M<sup>+</sup>, M+2).

Приклад отримання 12

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)-4-фторбензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 3, використовуючи 5-бром-2-фторбензальдегід і 4-бромфенетол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,88 (с, 2H), 4,01 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,79-6,96 (м, 3H), 7,05-7,16 (м, 2H), 7,19-7,32 (м, 2H).

EI 309,311 (M<sup>+</sup>, M+2).

Приклад отримання 13

Синтез 1-(бензилокси)-4-бром-2-(4-етоксибензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 6, використовуючи 3-бром-2-гідроксибензальдегід.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 1,40 (т, J=6,8Гц, 3H), 3,90 (с, 2H), 4,01 (кв, J=6,8Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 6,72-6,85 (м, 3H), 7,02-7,13 (м, 2H), 7,15-7,43 (м, 7H).

Приклад отримання 14

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-етокси-2,5-дифторбензил)бензолу

Оксаліл хлорид (1,89мл, 0,0220моль) і N,N-диметилформамід (0,03мл) додавали до 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (5,0г, 0,0212моль) у хлороформі (10мл) і перемішували протягом трьох годин. Жовте масло, отримане внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, далі розчиняли у хлороформі (10мл). До цього розчину додавали 2,5-дифторфенетол (3,4г, 0,0214моль), і потім порційно додавали хлорид алюмінію (2,9г, 0,0214моль) при температурі -10°C протягом п'яти хвилин. Далі реакційну суміш перемішували при

температурі 5°C протягом двох годин, додавали льодяну воду. Цю суміш екстрагували хлороформом три рази. Після цього комбінований органічний шар промивали 1М соляною кислотою, водою, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан: етил ацетат=10:1). отримуючи (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етокси-2,5-дифторфеніл)метанон (5,59г, 70%) у вигляді безбарвного кристала.

Потім Et<sub>3</sub>SiH (5,93мл, 0,0371моль) і BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2,83мл, 0,0224моль) додавали послідовно до розчину (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етокси-2,5-дифторфеніл)метанону (5,58г, 0,0149моль) в хлороформ-ацетонітрилі (1:1; 60мл) при температурі 4°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 12 годин і ще перемішували при температурі 45°C протягом наступних трьох годин. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=10:1). отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (3,8г, 71%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 1,46 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,98 (с, 2H), 4,08 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,71 (дд, J=11,3, 7,1Гц, 1H), 6,82 (дд, J=11,3, 7,1Гц, 1H), 7,18-7,38 (м, 3H).

EI 360 (M<sup>+</sup>), 362 (M+2), 364 (M+4).

Приклад отримання 15

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-етокси-3-фторбензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і 2-фторфенетол.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 1,44 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,97 (с, 2H), 4,09 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,79-6,95 (м, 3H), 7,18-7,35 (м, 3H).

EI 342 (M<sup>+</sup>), 344 (M+2), 346 (M+4).

Приклад отримання 16

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(3-хлор-4-етоксибензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і 2-хлорфенетол.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч. 1,46 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,96 (с, 2H), 4,08 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,95-7,03 (м, 1H), 7,18 (д, J=2,2Гц, 1H), 7,23-7,33 (м, 3H).

Приклад отримання 17

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)-4-метилбензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-метилбензойну кислоту (синтезова-

ну, як описано в Міжнародній патентній публікації WO 0127128) і фенетол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 4,00 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,76-6,87 (м, 2H), 6,94-7,07 (м, 3H), 7,17-7,30 (м, 2H).

EI 304 (M<sup>+</sup>), 306 (M+2).

Приклад отримання 18

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(2,4-диметоксибензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і 1,3-диметоксибензол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,79 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 6,36-6,53 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,13-7,28 (м, 3H).

Приклад отримання 19

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-метоксибензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту та анізол.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,80 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 6,82-6,89 (м, 2H), 7,06-7,13 (м, 2H), 7,19-7,30 (м, 3H).

Приклад отримання 20

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-трет-бутилбензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і трет-бутилбензол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,31 (с, 9H), 4,03 (с, 2H), 7,11 (д, J=7,9Гц, 2H), 7,22-7,37 (м, 5H).

Приклад отримання 21

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-метилбензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і толуол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,33 (с, 3H), 4,02 (с, 2H), 7,03-7,16 (м, 4H), 7,18-7,32 (м, 3H).

EI 294 (M<sup>+</sup>), 296 (M+2).

Приклад отримання 22

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-метилтіобензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і тіоанізол.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,47 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 7,06-7,14 (м, 2H), 7,17-7,32 (м, 5H).

Приклад отримання 23

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-етилбензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту та етилбензол.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,7Гц, 3H), 2,63 (кв, J=7,7Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 7,04-7,18 (м, 4H), 7,18-7,32 (м, 3H).

EI 308 (M<sup>+</sup>), 310 (M+2).

Приклад отримання 24

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-ізопропілбензил)бензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 14, використовуючи 5-бром-2-хлорбензойну кислоту і кумен.

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,22 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 2,79-2,97 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 7,05-7,32 (м, 7H).

EI 322 (M<sup>+</sup>), 324 (M+2).

Приклад отримання 25

Синтез 2-(5-бром-2-хлорбензил)бензофуран

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 5, використовуючи бензофуран замість бензотіофену,

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,20 (с, 2H), 6,40-6,46 (м, 1H), 7,13-7,54 (м, 7H).

EI 319(M<sup>+</sup>), 321 (M+2).

Приклад отримання 26

Синтез 1-бром-3-(4-етоксибензил)-6-меі окси-4-метил бензолу

До суміші 4-метокси-2-метилбензойної кислоти (10г, 0,060моль), Fe (0,20г, 3,61ммоль) і хлороформу (10мл) додавали по краплях бром (3,87мл, 0,076моль) при температурі 5°C. Потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, суміш перемішували протягом ночі. Потім додавали хлороформ (600мл), і цю суспензію промивали 10% гідросульфатом натрію (200мл×2) і розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього біло-жовтий порошок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, перекристалізовували двічі з метанолу, отримуючи 5-бром-4-метокси-2-метилбензойну кислоту (4,96г, 34%).

Альтернативно, 5-бром-4-метокси-2-метилбензойну кислоту можна синтезувати з 4'-гідрокси-2'-метилацетофенону, як початкового матеріалу. Карбонат калію (0,720мг, 5,21ммоль) і метилйодид (0,542г, 3,82ммоль) додавали до розчину 4'-гідрокси-2'-метилацетонфенону (0,552г, 3,47ммоль) в ацетоні (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім додавали метилйодид (0,24г, 1,73ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, після цього розчинник випарювали при зниженому тиску. Далі до залишку додавали хлороформ, нерозчинну фракцію відфільтровували, і фільтрат концентрували, отримуючи 4'-метокси-2'-метилацетонфенон (0,57г). Потім до розчину 4'-метокси-2'-метилацетонфенону (0,21г, 1,27ммоль) в ацетоні (4мл) - воді (4мл) додавали оксон (0,79г, 1,27ммоль) і NaBr (0,13г, 1,27ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Далі в реакційну суміш додавали воду і етилацетат, органічний шар відділяли і промивали водою, насиченим водним розчином карбонату натрію і розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи суміш 4:1 (0,28г) 5'-бром-4'-метокси-2'-метилацетофенону і 3'-бром-4'-

метокси-2'-метилацетофенону. Потім до суміші 4:1 (0,26г) 5'-бром-4'-метокси-2'-метилацетофенону і 3'-бром-4'-метокси-2'-метилацетофенону додавали 5% розчин NaOCl (3мл) і гідроксид калію (0,92г) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, після цього реакційну суміш підкислювали 2М HCl. Потім суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали 1М HCl, розчином солі і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, промивали метанолом, отримуючи 5-бром-4-метокси-2-метилбензойну кислоту (112 мг) у вигляді безбарвного порошку.

Потім вказану в заголовку сполуку (5,80г) синтезували з 5-бром-4-метокси-2-метилбензойної кислоти (4,93г, 0,0201моль) і фенетолу способом, аналогічним описаному в прикладі отримання 14.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,19 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,00 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 6,95-7,04 (м, 2H), 7,24 (с, 1H).

EI 335 (M<sup>+</sup>), 337 (M+2).

Приклад отримання 27

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-етоксибензил)-6-метоксибензолу

Суспензію 2-бром-5-хлорфенолу (2,85г, 13,7ммоль, синтезовану, як описано в Міжнародній патентній публікації WO 0109122), карбонату калію (1,89г, 13,7ммоль), n-Bu<sub>4</sub>NI (50мг, 0,137ммоль), метилйодиду (1,28мл, 20,6ммоль) і N,N-диметилформаміду (8,0мл) перемішували протягом двох годин. Додавали льодяну воду, і отриману суміш екстрагували двічі етилацетатом. Комбіновану органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=95:5), отримуючи 2-бром-5-хлоранізол (2,94г, 97%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Далі оксаліл хлорид (1,23мл, 15,1ммоль) і N,N-диметилформамід (2 краплі) додавали до 4-етоксибензойної кислоти (2,28г, 13,7ммоль) у хлороформі (8мл) і перемішували протягом п'яти годин. Жовте масло, отримане внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, розчиняли у хлороформі (5мл). До цього розчину додавали розчин 2-бром-5-хлоранізолу (2,94г, 13,3ммоль) у хлороформі (10мл), і потім додавали порційно хлорид алюмінію (2,07г, 15,5ммоль) при температурі -10°C з інтервалом в п'ять хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі 5°C протягом однієї години, потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 13 годин. Реакційну суміш вливали в льодяну воду і екстрагували тричі хлороформом. Далі промивали 1М соляною кислотою, водою, розчином солі, комбінований органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при

зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії NH типу на силікагелі (гексан:етилацетат=9:1), отримуючи (5-бром-2-хлор-6-метоксифеніл)(4-етоксифеніл)метанон (1,53г, 31%) у вигляді безбарвного кристала.

Потім Et<sub>3</sub>SiH (1,62мл, 10,1ммоль) і BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,772мл, 6,09ммоль) додавали послідовно до розчину (5-бром-2-хлор-6-метоксифеніл)(4-етоксифеніл)метанону (1,50г, 4,06ммоль) в хлороформ-ацетонітрилі (1:1; 16мл) при температурі -5°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=20:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (1,48г, 99%).

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 4,01 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,77-6,87 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,03-7,12 (м, 2H), 7,29 (с, 1H).

EI 354 (M<sup>+</sup>), 356 (M+2), 358 (M+4).

Приклад отримання 28

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-етилбензил)-6-метоксибензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 27, використовуючи 4-етилбензойну кислоту замість 4-етоксибензойної кислоти.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,22 (т, J=7,6Гц, 3H), 2,62 (кв, J=7,6Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,04-7,18 (м, 4H), 7,32 (с, 1H).

EI 338, 340, 342 (M<sup>+</sup>, M+2, M+4).

Приклад отримання 29

Синтез 1-бром-4-хлор-3-(4-ізопропілбензил)-6-метоксибензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 27, використовуючи 4-ізопропілбензойну кислоту замість етоксibenзойної кислоти.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,24 (д, J=7,0Гц, 6H), 2,82-2,94 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,05-7,20 (м, 4H), 7,33 (с, 1H).

EI 352, 354, 356 (M<sup>+</sup>, M+2, M+4).

Приклад отримання 30

Синтез 1-бензилокси-2-бром-4-(4-етоксибензил)-5-метилбензолу

Синтез здійснювали способом, подібним до описаного в прикладі отримання 3, використовуючи 4-бензилокси-3-бром-6-метилбензальдегід замість 3-бромбензальдегіду.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 4,00 (кв, J=7,0Гц, 2H), 5,12 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,77-6,85 (м, 2H), 6,96-7,05 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,30-7,44 (м, 3H), 7,45-7,53 (м, 2H).

EI 410 (M<sup>+</sup>), 412 (M+2).

## Приклад отримання 31

Синтез 1-бром-2,4-(дибензилокси)-5-(4-етоксibenзил)бензолу

Суспензію 5-бром-2,4-дигідроксibenзойної кислоти (5,0г, 0,0215моль), карбонату калію (9,8г, 0,0710моль),  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  (79мг, 0,215ммоль), бензил броміду (8,4мл, 0,0710моль) і  $N,N$ -диметилформаміду (40,0мл) перемішували протягом 60 годин. Додавали льодяну воду, і отриману суміш екстрагували двічі етилацетатом. Комбіновану органічну фазу промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію.

Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску розчиняли в тетрагідрофурані (150мл). Отриманий розчин охолоджували до  $-15^\circ\text{C}$  і додавали маленькими порціями  $\text{LiAlH}_4$  (1,22г, 0,0323моль). Потім суміш перемішували при температурі  $-5^\circ\text{C}$  протягом 1,5 годин, далі додавали  $\text{LiAlH}_4$  (0,41г, 0,011моль). Реакційну суміш перемішували при температурі  $5^\circ\text{C}$  протягом однієї години, і обережно додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і отриману нерозчинну фракцію відфільтровували через целіт. Потім фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали 1М соляною кислотою, насиченим водний розчином бікарбонату натрію і розчином солі і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи 5-бром-2,4-(дибензилокси)бензиловий спирт (12,1г), який використовували в наступній реакції без очищення.

Діоксид мангану (IV) (13,1г, 0,150моль) додавали до розчину 5-бром-2,4-(дибензилокси)бензилового спирту (12,1г) в толуолі (150мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і далі перемішували при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом чотирьох годин і при температурі  $100^\circ\text{C}$  протягом двох годин. Далі додавали діоксид мангану (IV) (4,0г), і суміш перемішували при температурі  $100^\circ\text{C}$  протягом чотирьох годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і нерозчинну фракцію відфільтровували через целіт. Тверді речовини, отримані шляхом концентрації фільтрату, перекристалізовували з суміші розчинників гексан-етилацетат, отримуючи 5-бром-2,4-(дибензилокси)бензальдегід (3,6г, 43%) у вигляді безбарвного порошку.

Потім, вказану в заголовку сполуку, синтезувати способом, описаним в прикладі отримання 3, використовуючи 5-бром-2,4-(дибензилокси)бензальдегід замість 3-бромбензальдегіду.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 1,40 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 3,84 (с, 2H), 4,01 (кв,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 4,96 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,02-7,10 (м, 2H), 7,20-7,48 (м, 11H).

EI 525 ( $M^+$ ), 527 ( $M+2$ ).

## Приклад отримання 32

Синтез 1-бром-2-метокси-4-метил-5-(4-метилбензил)бензолу

Оксаліл хлорид (3,43мл, 0,0400ммоль) і  $N,N$ -диметилформамід (2 краплі) додавали до розчину

4-метокси-2-метилбензойної кислоти (5,0г, 0,0300моль) у хлороформі (60мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години, потім розчинник випарювали при зниженому тиску. Отриману жовту маслянисту субстанцію розчиняли у хлороформі (60мл). В умовах охолодження в льодяній бані до цього розчину додавали толуол (3,52мл, 0,0330моль) і хлорид алюмінію (8,02г, 0,0601моль), і реакційну суміш перемішували протягом трьох з половиною годин, продовжуючи охолодження реакційної суміші в льодяній бані. Далі додавали до реакційної суміші 5% соляну кислоту і екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали 10% соляною кислотою, водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=15:1), отримуючи (4-метокси-2-метилфеніл)(4-метилфеніл)метанон (4,26г, 58,9%) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 2,39 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,74 (дд,  $J=8,5, 2,56\text{Гц}$ , 1H), 6,81 (д,  $J=2,6\text{Гц}$ , 1H), 7,21-7,27 (м, 2H), 7,31 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,64-7,71 (м, 2H).

ESI  $m/z=263$  ( $M+Na$ )

$\text{Et}_3\text{SiH}$  (8,5мл, 0,0531моль) додавали по краплях до суміші розчинів 4-метокси-2-метилфеніл(4-метилфеніл)метанону і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (4,5мл, 0,0354моль) у хлороформі (8мл) та ацетонітрилі (32мл), в умовах охолодження в льодяній бані. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при температурі  $50^\circ\text{C}$  протягом однієї години. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом, в умовах охолодження в льодяній бані, органічну фазу промивали розсолон і сушили безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат= 15:1), отримуючи 4-метокси-2-метил-1-(4-метилбензил)бензол (3,89г, 97%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 2,21 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 6,65-6,74 (м, 2H), 6,97-7,03 (м, 3H), 7,03-7,11 (м, 2H).

EI 226 ( $M^+$ )

$\text{Br}_2$  додавали по краплях до розчину 4-метокси-2-метил-1-(4-метилбензил)бензолу в оцтовій кислоті (35мл), в умовах охолодження в льодяній бані. Реакційну суміш перемішували при температурі  $110^\circ\text{C}$  протягом двох годин. Потім до реакційної суміші додавали воду, в умовах охолодження в льодяній бані, і екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колон-

кової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=15:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої маслянистої речовини (4,21г, 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 2,20 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н), 3,85 (с, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 6,71 (с, 1Н), 6,94-7,11 (м, 4Н), 7,26 (с, 1Н).

EI 304 ( $\text{M}^+$ ), 306 ( $\text{M}+2$ ).

Приклад отримання 33

Синтез 1-бром-2-метокси-4-метил-5-(4-етилбензил)бензолу

Вказану в заголовку сполуку синтезували способом, подібним до описаного в прикладі отримання 32, використовуючи етилбензол замість толуолу.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,22 (т,  $\text{J}=7,6\text{Гц}$ , 3Н), 2,20 (с, 3Н), 2,61 (кв,  $\text{J}=7,6\text{Гц}$ , 2Н), 3,85 (с, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 6,71 (с, 1Н), 6,97-7,14 (м, 4Н), 7,27 (с, 1Н).

EI 318 ( $\text{M}^+$ )

Приклад отримання 34

Синтез 1-бром-2-метокси-4-метил-5-(4-ізопропілбензил)бензолу

Вказану в заголовку сполуку синтезували способом, подібним до описаного в прикладі отримання 32, використовуючи кумен замість толуолу.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,22 (с, 3Н), 1,24 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,81-2,92 (м, 1Н), 3,85 (шир.с, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 6,71 (с, 1Н), 6,98-7,06 (м, 2Н), 7,10-7,16 (м, 2Н), 7,28 (с, 1Н).

EI 322 ( $\text{M}^+$ ), 334 ( $\text{M}+2$ ).

Приклад отримання 35

Синтез 2-(4-етилбензил)фенолу

1-бром-4-етилбензол (6,69г, 0,036моль) додавали до суспензії магнію (17,2г) і тетрагідрофурану (50мл) і кип'ятили із зворотним холодильником. Згодом додавали розчин 1-бром-4-етилбензолу (97,9г, 0,529моль) в тетрагідрофурані (300мл) протягом двох годин при кімнатній температурі. Потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, реакційну суміш охолоджували до  $4^\circ\text{C}$  і додавали розчин 2-бензилоксибензальдегіду (100г, 0,471моль) в тетрагідрофурані (100мл) протягом однієї години. Після цього перемішували протягом двох годин, реакційну суміш вливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Далі суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=95:5), отримуючи (2-бензилоксибензил)(4-етилфеніл)метанол (152г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (т,  $\text{J}=7,6\text{Гц}$ , 3Н), 2,64 (кв,  $\text{J}=7,6\text{Гц}$ , 2Н), 2,90 (д,  $\text{J}=5,6\text{Гц}$ , 1Н), 5,03 (с, 2Н), 6,03 (д, 1Н,  $\text{J}=5,6\text{Гц}$ ), 6,90-7,37 (м, 12Н).

Потім суміш (2-бензилоксибензил)(4-етилфеніл)метанолу (78,5г), 10% паладію на активованому вугіллі (5,2г), концентрованої соляної кислоти (10,4мл) і метанолу (850мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 24 годин. Нерозчинну фракцію відфільтровували, після цього фільтрат випарювали при

зниженому тиску, і потім залишок дистильовали при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку (56,8г) у вигляді безбарвного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,21 (т,  $\text{J}=7,7\text{Гц}$ , 3Н), 2,62 (кв,  $\text{J}=7,7\text{Гц}$ , 2Н), 4,00 (с, 2Н), 4,64 (с, 1Н), 6,77-7,18 (м, 8Н).

EI 213 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приклад отримання 36

Синтез 3-(4-етилфенілокси)-бромбензолу

Суспензію 3-бромфенолу (2,3г, 13,3ммоль), 4-етилфенілборонової кислоти (1,0г, 6,67ммоль), молекулярне сито 4А (14,7г),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (1,21г, 6,67ммоль) і хлороформу (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом трьох хвилин, і додавали до неї триетиламін (3,6мл) і піридин (2,7мл). Нерозчинну фракцію відфільтровували через целіт, потім суміш перемішували протягом 15 годин. Фільтрат концентрували, після цього залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=95:5), отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,89г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

EI 276 ( $\text{M}^+$ ), 278 ( $\text{M}+2$ ).

Приклад отримання 37

Синтез 3-бром-5-(4-етоксибензил)піридин

Розчин 3,5-дибромпіридину (5г, 0,0211моль) в тетрагідрофурані (25мл) додавали по краплях до суміші 1М розчину ізопропілхлориду магнію в тетрагідрофурані (21,1мл) в тетрагідрофурані (10мл) при температурі  $4^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, до реакційної суміші додавали 4-етоксибензальдегід (2,93мл, 0,0211моль) і перемішували протягом наступних 1,5 годин. Потім до реакційної суміші додавали воду, в умовах охолодження в льодяній бані та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=1:1), отримуючи (5-бромпіридин-3-іл)(4-етоксибензил)метанол (5,0г, 77%) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

Потім трифтороцтову кислоту (12,5мл, 0,162моль) додавали по краплях до розчину (5-бромпіридин-3-іл)(4-етоксибензил)метанолу (2,5г, 8,11ммоль) у хлороформі і  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5,1мл, 40,6ммоль) при температурі  $4^\circ\text{C}$  і перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. До реакційної суміші додавали воду і екстрагували хлороформом. Далі промивали розсолем, органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвних голчастих утворень (1,83г, 77%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,41 (т,  $\text{J}=6,99\text{Гц}$ , 3Н), 3,90 (с, 2Н), 4,02 (кв,  $\text{J}=6,99\text{Гц}$ , 2Н),

6,85 (д, J=8,70Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,70Гц, 2H), 7,59 (т, J=2,02Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,52 (с, 1H).

ESI m/z=292 (M+H), 294 (M+2+H).

Приклад отримання 38

Синтез 1-бром-3-[(2E або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]бензолу

До суміші (4-етилбензил)трифенілфосфоній хлориду (3,52г, 8,44ммоль) і тетрагідрофурану (20мл) додавали 2М діізопропіламін літій (розчин гептан/тетрагідрофурани/етилбензолу, 4,2мл, 8,4ммоль), в умовах охолодження в льодяній бані і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Цей розчин додавали по краплях до розчину (3-бромфеніл)ацетальдегіду (0,56г, 2,81ммоль) в тетрагідрофурани (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, в умовах охолодження в льодяній бані, і екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:хлороформ=20:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,41г, 50%, E/Z суміш) у вигляді безбарвного маслянистого утворення.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,17-1,30 (м, J=7,41, 7,41, 7,41Гц, 3H), 2,56-2,72 (м, 2H), 3,47-3,68 (м, 2H), 5,70-6,63 (м, 2H), 7,04-7,46 (м, 8H).

EI 300, 302 (M<sup>+</sup>, M+2).

Приклад отримання 39

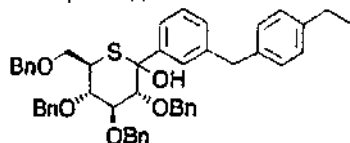
Синтез 3-бром-7-(4-метилбензил)-1-бензотіофену

До розчину 7-(4-метилбензил)-1-бензотіофену (1,24г, 5,20ммоль) в ацетонітрилі (30мл) додавали N-бромсукцинімід (1,01г, 5,72ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом. Потім промивали 20 ваг.% водним розчином тіосульфату натрію і розчином солі, органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=100:1 - 50:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,92г, 56%) у вигляді безбарвного порошку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,31 (с, 3H), 4,12-4,26 (м, 2H), 7,07-7,23 (м, 5H), 7,37-7,50 (м, 2H), 7,72 (д, J=7,46Гц, 1H).

EI 316, 318 (M<sup>+</sup>, M+2).

Приклад 1



Синтез 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[3-(4-етилбензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози Суміш магнію (55мг, 2,25ммоль), 1-бром-3-(4-

етилбензил)бензолу (496мг, 1,80ммоль, синтезованого, як описано в Міжнародній патентній публікації WO 0127128), і тетрагідрофурану (2,0мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом однієї години. Далі реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і потім охолоджували до 0°C. До цього розчину додавали по краплях розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (500мг, 0,901ммоль) в тетрагідрофурани (5,0мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (440мг, 65%) у вигляді безбарвної маслянистої субстанції.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,19 (т, J=7,6Гц, 3H), 2,59 (кв, J=7,6Гц, 2H), 3,04 (с, 1H), 3,48-3,57 (м, 1H), 3,64 (дд, J=10,1, 2,7Гц, 1H), 3,74 (д, J=10,1Гц, 1H), 3,88-4,17 (м, 6H), 4,41 (д, J=10,1Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,65 (д, J=10,7Гц, 1H), 4,81-4,95 (м, 3H), 6,67-6,74 (м, 2H), 7,03-7,21 (м, 10H), 7,22-7,36 (м, 14H), 7,47-7,57 (м, 2H).

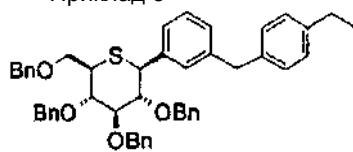
ESI m/z=773 (M+Na).

Приклад 2

Синтез 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[3-(4-етилбензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози через комплекс ate

Суміш 1-бром-3-(4-етилбензил)бензолу (1,0г, 3,63ммоль) і діетилового ефіру (10мл) охолоджували до -78°C і додавали до неї розчин 2,6М н-бутиллітій гексану (1,4мл) в атмосфері аргону. Потім перемішували протягом 20 хвилин, після цього реакційну суміш нагрівали до -20°C і перемішували протягом 45 хвилин. Отриманий розчин додавали по краплях до суспензії CuI (347мг, 1,82ммоль) в діетиловому ефірі (10мл), використовуючи канюлю. Суспензію, що набула чорного кольору в процесі додавання по краплях, нагрівали до -9°C. По завершенні додавання по краплях суспензію перемішували при температурі -15°C протягом 15 хвилин, і додавали по краплях розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (671мг, 1,21ммоль) в діетиловому ефірі (4,0мл), і отриману суміш перемішували протягом 20 хвилин. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,0г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ЯМР-спектр відповідає ЯМР-спектру, наведеному в прикладі 1.

## Приклад 3



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(4-етилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

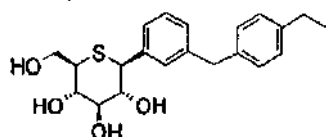
До розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[3-(4-етилбензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (410мг, 0,546ммоль) в дихлорметані (20мл) послідовно додавали  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,523мл, 3,28ммоль) і  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (0,276мл, 2,18ммоль) при температурі  $-18^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 0,5 годин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали розсолем і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (250мг, 62%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,19 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 2,59 (кв,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,53 (т,  $J=8,9\text{Гц}$ , 1H), 3,67-3,99 (м, 8H), 4,47 (д,  $J=10,0\text{Гц}$ , 1H), 4,53 (с, 2H), 4,60 (д,  $J=10,7\text{Гц}$ , 1H), 4,85-4,94 (м, 3H), 6,62-6,69 (м, 2H), 7,00-7,20 (м, 10H), 7,22-7,36 (м, 16H).

ESI  $m/z=757$  (M+Na).

т.пл. 100,0-102,5 $^\circ\text{C}$ .

## Приклад 4



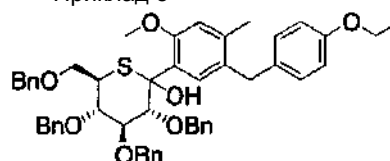
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

1М розчин  $\text{BBr}_3$  в дихлорметані (4,08мл) додавали по краплях до розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(4-етилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (200мг, 0,272ммоль) в дихлорметані (20мл) при температурі  $-78^\circ\text{C}$ . Отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 2,5 годин, після цього до суміші послідовно додавали метанол (5,0мл) і піридин (3,0мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (23мг, 23%) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол-d4)  $\delta$  м.ч. 1,19 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 2,58 (кв,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 2,95-3,03 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,60 (дд,  $J=10,3$ ,  $9,0\text{Гц}$ , 1H), 3,70-3,78 (м, 3H), 3,88-3,98 (м, 3H), 7,09 (шир.с, 5H), 7,17-7,23 (м, 3H).

ESI  $m/z=397$  (M+Na), 373 (M-H).

## Приклад 5

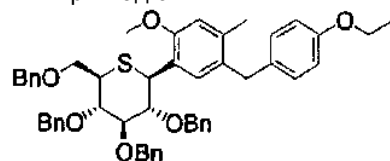


Синтез 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-метокси-4-метил-(4-етоксибензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози

П'ять крапель 1,2-диброметану додавали до суміші магнію (41мг, 1,67ммоль), 1-бром-3-(4-етоксибензил)-6-метокси-4-метилбензолу (0,51г, 1,51ммоль) і тетрагідрофурану (2мл). Далі цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом однієї години, після цього для отримання реактиву Грін'єра реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі. 1,0М розчин ізопропілхлориду магнію в тетрагідрофурани (1,40мл), і отриманий реактив Грін'єра додавали по краплях до розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (0,76г, 1,38ммоль) в тетрагідрофурани (5мл), в умовах охолодження в льодяній бані, і потім суміш перемішували протягом 30 хвилин. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього затишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи (0,76г, 68%) жовту маслянисту вказану в заголовку сполуку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,37 (т,  $J=6,92\text{Гц}$ , 3H), 2,21 (с, 3H), 3,51-4,20 (м, 12H), 3,85-3,89 (м, 3H), 4,51 (с, 2H), 4,65 (д,  $J=10,72\text{Гц}$ , 1H), 4,71 (д,  $J=5,75\text{Гц}$ , 1H), 4,78-4,99 (м, 3H), 6,59-7,43 (м, 26H).

## Приклад 6



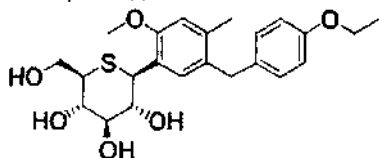
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-метокси-4-метил-5-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-метокси-4-метил-5-(4-етоксибензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (840мг, 1,04ммоль) в ацетонітрилі (18мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,415мл, 2,60ммоль) і  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0,198мл, 1,56ммоль) при температурі  $-18^\circ\text{C}$  і перемішували протягом однієї години. Потім в реакційну суміш додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (640мг, 77%).

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,35 (т, J=6,88Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,02-3,21 (м, 1H), 3,55 (т, J=9,40Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,74-3,97 (м, 10H), 4,01 (с, 1H), 4,45-4,56 (м, 3H), 4,60 (д, J=10,55Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,90 (д, J=10,55Гц, 1H), 6,58-6,76 (м, 5H), 6,90 (д, J=7,34Гц, 1H), 7,09-7,19 (м, 5H), 7,23-7,35 (м, 15H).

ESI  $m/z$ =812 ( $M+\text{NH}_4$ ).

Приклад 7



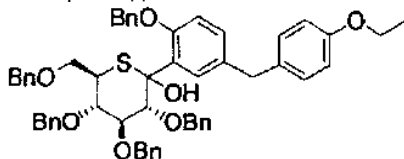
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[3-(4-етоксибензил)-6-метокси-4-метилфеніл]-1-тіо-D-глюцитолу

Суміш (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-метокси-4-метил-5-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (630мг, 0,792ммоль), 20% гідроксиду паладію на активованому вугіллі (650 мг) і етилацетату (10мл) - етанолу (10мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 66 годин. Нерозчинну фракцію реакційної суміші відфільтровували через целіт, і фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1), отримуючи вказану в заголовку безбарвну порошкоподібну сполуку (280мг, 81%) у вигляді 0,5-гідрату.

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,35 (т, J=6,9Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,92-3,01 (м, 1H), 3,24 (т, J=8,71Гц, 1H), 3,54-3,60 (м, 1H), 3,72 (дд, J=11,5, 6,4Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,94 (дд, J=11,5, 3,7Гц, 1H), 3,97 (кв, J=6,9Гц, 2H), 4,33 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,3Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,10 (с, 1H).

ESI  $m/z$ =452 ( $M+\text{NH}_4^+$ ), 493 ( $M+\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ). Т.п. 155,0-157,0°C. Анал. розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 62,28; Н, 7,06. Знайдено: С, 62,39; Н, 7,10.

Приклад 8



Синтез 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-(4-етоксибензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози

Три краплі 1,2-диброметану додавали до суміші магнію (175мг, 7,20ммоль), 1-(бензилокси)-2-бром-4-(4-етоксибензил)бензолу (2,29г, 5,76ммоль) і тетрагідрофурану (6,0мл), і цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (1,6г, 2,9ммоль) в тетрагідрофурани (5,0мл) додавали по краплях до цього розчину і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і су-

шили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=6:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,48г, 59%) у вигляді білого жовтого порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,38 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,48-3,71 (м, 2H), 3,77-4,10 (м, 9H), 4,51 (шир.с, 2H), 4,59-4,74 (м, 2H), 4,77-4,94 (м, 3H), 5,09 (с, 2H), 6,64-7,40 (м, 32H).

ESI  $m/z$ =895 ( $M+\text{Na}$ ).

Приклад 9



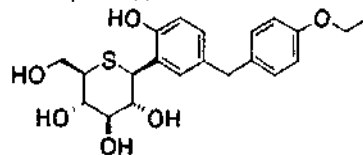
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-(4-етоксибензил)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (850мг, 0,974ммоль) у хлороформі (8,0мл) та ацетонітрилі (8,0мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,933мл, 5,84ммоль) і  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0,494мл, 3,90ммоль) при температурі -20°C і перемішували протягом однієї години. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали розсолем і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=8:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (810мг, 97%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,36 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,04-3,18 (м, 1H), 3,54 (т, J=8,4Гц, 1H), 3,65-3,76 (м, 1H), 3,77-4,06 (м, 8H), 4,40-4,73 (м, 5H), 4,83-5,12 (м, 5H), 6,62-6,87 (м, 5H), 6,92-7,46 (м, 27H).

ESI  $m/z$ =879 ( $M+\text{Na}$ ).

Приклад 10



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[5-(4-етилбензил)-2-гідроксифеніл]-1-тіо-D-глюцитолу

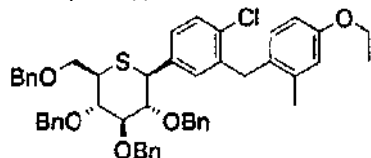
Суміш (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-етоксибензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (810мг, 0,954ммоль), 20% гідроксиду паладію на активованому вугіллі (800мг) та етилацетату (5,0мл) - етанолу (5,0мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 46 годин. Нерозчинні осад реакційної суміші відфільтровували через целіт, і фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

(хлороформ:метанол=10:1 5:1), отримуючи вказану в заголовку безбарвну порошкоподібну сполуку (202мг, 53%) у вигляді 0,7-гідрату.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,37 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 2,94-3,05 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,69-3,88 (м, 4H), 3,90-4,04 (м, 3H), 4,33 (д,  $J=10,6\text{Гц}$ , 1H), 6,71 (д,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1H), 6,76-6,90 (м, 3H), 7,03-7,15 (м, 3H).

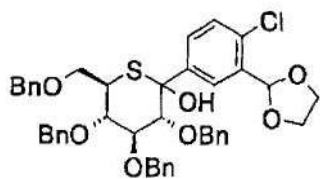
ESI  $m/z=429$  (M+Na), 405 (M-H), т.пл. 145,0-150,0°C. Анал. розрах. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ : C, 61,00; H, 6,86. Знайдено: C, 60,81; H, 6,89.

Приклад 11



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-(4-етокси-2-метилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

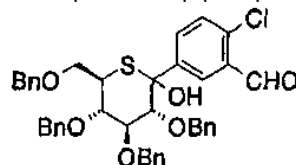
П'ять крапель 1,2-диброметану додавали до суміші магнію (1,11г, 45,7ммоль), 2-(5-бром-2-хлорфеніл)-1,3-діоксолану (9,64г, 36,5ммоль) і тетрагідрофуран (20мл), і цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали до цього розчину по краплях розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (10,14г, 36,5ммоль) в тетрагідрофурани (15мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1 - 3:1), отримуючи 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранозу (11,81г, 87%) у вигляді безбарвної аморфної речовини.



$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,06 (с, 1H), 3,47-3,58 (м, 1H), 3,64 (дд,  $J=10,0$ , 2,9Гц, 1H), 3,83-4,21 (м, 9H), 4,48-4,56 (м, 3H), 4,66 (д,  $J=10,6\text{Гц}$ , 1H), 4,82-4,97 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 6,77 (дд,  $J=7,9$ , 1,5Гц, 2H), 7,08-7,21 (м, 5H), 7,23-7,37 (м, 14H), 7,55 (дд,  $J=8,4$ , 2,5Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H).

Потім 6М розчин соляної кислоти (120мл) додавали до розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (6,01г, 8,12ммоль) в тетрагідрофурани (50мл), в умовах охолодження в льодяній бані і перемішували при кімнатній температурі протягом двох днів. До реакційної суміші додавали льодяну воду і екстрагували етилацетатом, і орга-

нічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=3:1), отримуючи 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-(4-хлор-3-формілфеніл)-5-тіо-D-глюкопіранозу (4,53г, 80%) безбарвної аморфної речовини.



$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,14 (с, 1H), 3,43-3,58 (м, 1H), 3,63 (дд,  $J=10,0$ , 2,6Гц, 1H), 3,87-4,16 (м, 5H), 4,45-4,72 (м, 4 H), 4,80-5,05 (м, 3H), 6,73 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 2H), 7,02-7,43 (м, 19H), 7,74 (дд,  $J=8,4$ , 2,5Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H), 10,39 (с, 1H).

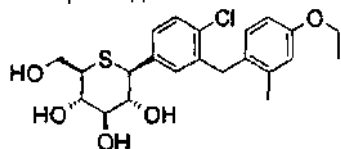
Потім 2,6М розчин н-бутиллітіюгексану (1,6мл) додавали до суміші 1-бром-4-етокси-2-метилбензолу (0,94г, 4,37ммоль) і тетрагідрофурани (12мл) при температурі -78°C. Далі перемішували протягом однієї години, до суміші додавали розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-(4-хлор-3-формілфеніл)-5-тіо-D-глюкотранози (1,52г, 2,18ммоль) в тетрагідрофурани (10мл) і потім перемішували протягом 20 хвилин, і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Після цього до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=2:1), отримуючи 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-[(4-етокси-2-метилфеніл)(гідрокси)метил]феніл]-5-тіо-D-глюкопіранозу (1,72г, 95%) у вигляді жовтої аморфної діастереомерної суміші.

Потім до розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-[(4-етокси-2-метилфеніл)(гідрокси)метил]феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (1,72г, 2,06ммоль) в ацетонітрилі (20мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1,98мл, 12,4ммоль) і  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (1,04мл, 8,27ммоль), в умовах охолодження в льодяній бані. Потім перемішували протягом однієї години, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом трьох годин. Далі до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1), отримуючи (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-(4-етокси-2-метилбензил)феніл]-1-тіо-D-

глюцитол (1,01г, 61%) у вигляді безбарвного порошку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,01-3,12 (м, 1H), 3,48 (т, J=8,9Гц, 1H), 3,65-4,06 (м, 10H), 4,46-4,61 (м, 4H), 4,80-4,91 (м, 3H), 6,58 (дд, J=8,2, 2,5Гц, 1H), 6,68-6,76 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,2Гц, 1H), 7,10-7,39 (м, 21H).

Приклад 12



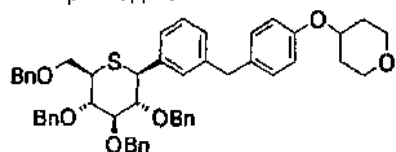
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-(4-етокси-2-метилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-(4-етокси-2-метилбензил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (0,99г, 1,23ммоль) в анізолі (10мл) додавали AlCl<sub>3</sub> (0,83г, 6,19ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали льодяну воду і екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали 1М соляною кислотою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (55мг, 10%) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,37 (т, J=6,9Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,90-3,01 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 1H), 3,54 (дд, J=10,3, 9,2Гц, 1H), 3,60-3,76 (м, 3H), 3,86-4,06 (м, 5H), 6,66 (дд, J=8,6, 2,7Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,0Гц, 1H), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,19 (дд, J=8,2, 2,2Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,2Гц, 1H).

ESI m/z=461 (M+Na), 437 (M-H).

Приклад 13



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(4-тетрагідропіранілокси)бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

2,6М розчин н-бутиллітійгексану (0,8мл) додавали до суміші 1-бром-4-(4-тетрагідропіранілокси)бензолу (0,545г, 2,12ммоль) і тетрагідрофурану (6мл) при температурі -78°C. Потім перемішували протягом 1,5 годин, додавали розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[3-формілфеніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (0,70г, 1,06ммоль) в тетрагідрофурани (8мл) і далі перемішували протягом трьох годин, і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок

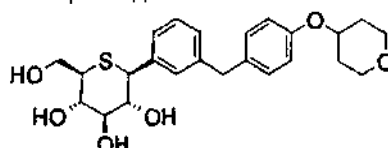
випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=2:1), отримуючи 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[3-[4-(4-тетрагідропіранілокси)феніл]-(гідрокси)метил]феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (0,67г, 76%).

Потім до розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[3-[4-(4-тетрагідропіранілокси)феніл]-(гідрокси)метил]феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (0,67г, 0,802ммоль) в ацетонітрилі (8мл) додавали послідовно Et<sub>3</sub>SiH (0,78мл, 4,90ммоль) і BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,41мл, 3,27ммоль) при температурі -15°C. Далі перемішували протягом однієї години, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом трьох годин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан: етил ацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,37г, 57%) у вигляді безбарвного порошку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,66-1,81 (м, 2H), 1,88-2,02 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 3H), 3,64-4,00 (м, 10H), 4,33-4,42 (м, 1H), 4,46 (д, J=9,95Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,41Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,60-6,67 (м, 2H), 6,72-6,79 (м, 2H), 6,99-7,19 (м, 8H), 7,20-7,35 (м, 16H).

ESI m/z=824 (M+NH<sub>4</sub>).

Приклад 14

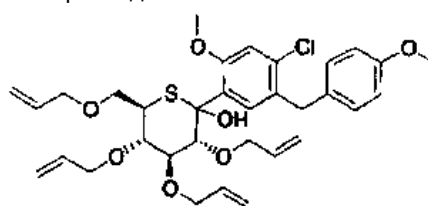


Синтез

(1S)-1,5-Ангідро-1-[3-[4-(4-тетрагідропіранілокси)бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

Вказану в заголовку аморфну сполуку (18мг) отримували способом, подібним до описаного в прикладі 7 з (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(4-тетрагідропіранілокси)бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу.

Приклад 15



Синтез 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-С-[4-хлор-5-(4-етоксифеніл)-2-метоксибензил]-5-тіо-D-глюкопіранози

Три краплі 1,2-диброматану додавали до суміші магнію (171мг, 7,03ммоль), 1-бром-4-хлор-3-

(4-етоксибензил)-6-метоксибензолу (2,0г, 5,62ммоль) і тетрагідрофурану (5мл), і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до цього розчину додавали по краплях розчин 2,3,4,6-тетра-О-аліл-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (1,5г, 4,22ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищувати за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=6:1→5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (1,41г, 53%) у вигляді блідо-жовтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,39 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,49-4,10 (м, 17H), 4,10-4,44 (м, 4H), 4,84-4,97 (м, 2H), 5,08-5,35 (м, 5H), 5,42-5,60 (м, 1H), 5,75-6,07 (м, 3H), 6,78 (д, J=8,6Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,6Гц, 2H), 7,32 (шир.с, 1H).

ESI m/z=653 (M+Na), 655 (M+2+Na).

Приклад 16

Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-[4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитолу

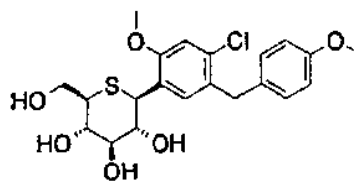
До розчину 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-C-[4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-метоксифеніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (1,41г, 2,23ммоль) у хлороформі (20мл) - ацетонітрилі (20мл) додавали послідовно Et<sub>3</sub>SiH (2,16мл, 13,4ммоль) і BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,13мл, 8,92ммоль) при температурі -15°C і перемішували протягом однієї години. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (895мг, 65%) у вигляді безбарвного порошку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,39 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,21-3,30 (м, 1H), 3,41-3,79 (м, 5H), 3,81 (с, 3H), 3,84-4,20 (м, 8H), 4,25-4,42 (м, 4H), 4,81-4,91 (м, 2H), 5,09-5,33 (м, 6H), 5,34-5,52 (м, 1H), 5,79-6,04 (м, 3H), 6,78 (д, J=8,9Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,9Гц, 2H), 7,21 (шир.с, 1H).

ESI m/z=637 (M+Na), 639 (M+2+Na).

Приклад 17

Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитолу



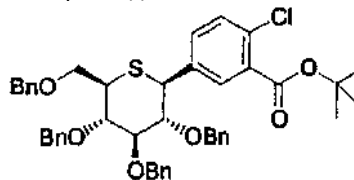
Суміш (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-[4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитолу (100мг, 0,163ммоль), тетра-кис(трифенілфосфін)паладію (38мг, 0,0325ммоль), N,N'-диметилбарбітурової кислоти (203мг, 1,3ммоль) і тетрагідрофурану (1,0мл) перемішували в атмосфері аргону при температурі 90°C протягом 1,5 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали до неї насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсоллом і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1→5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (63мг, 85%) у вигляді безбарвного порошку.

<sup>1</sup>H ЯМР (600МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.ч. 1,35 (т, J=6,9Гц, 3H), 2,92-3,00 (м, 1H), 3,22 (т, J=8,9Гц, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,72 (дд, J=11,7, 6,7Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,88-3,95 (м, 3H), 3,99 (кв, J=6,9Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,7Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,06 (д, J=8,71Гц, 2H), 7,20 (с, 1H).

ESI m/z=477 (M+Na), 479 (M+2+Na), 453 (M-H), 455 (M+2-H).

т.пл. 177,0-179,0°C.

Приклад 18



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

2,6М розчин н-бутиллітії гексану (1,72мл) додавали до суміші 1,0М розчину ізопропілброміду магнію в тетрагідрофурані (2,23мл) і тетрагідрофурану (9мл) при температурі -5°C. Потім перемішували протягом 0,5 годин, реакційну суміш охолоджували до -78°C, і додавали розчин трет-бутил-5-бром-2-хлорбензоату (542мг, 1,86ммоль) в тетрагідрофурані (4,0мл). Далі перемішували протягом однієї години, додавали розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (430мг, 0,798ммоль) в тетрагідрофурані (3,0мл) і потім перемішували протягом 15 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1),

отримуючи 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранозу (60мг, 10%).

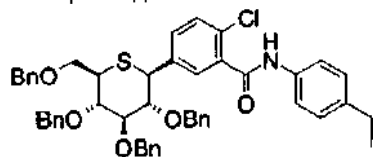
ESI  $m/z=789$  (M+Na), 791 (M+2+Na).

Потім до розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]-5-тіо-D-глюкопіранози (60мг, 0,0782ммоль) у хлороформі (1,0мл) - ацетонітрилі (1,0мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,031мл, 0,195ммоль) і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,015мл, 0,117ммоль) при температурі  $-40^\circ\text{C}$ . Далі перемішували протягом 1,5 годин, до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію, і органічний розчинник концентрували при зниженому тиску. Потім залишок екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (26мг, 44%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,61 (с, 9H), 3,06-3,21 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 1H), 3,78-4,06 (м, 5H), 4,48-4,67 (м, 4H), 4,84-4,95 (м, 3H), 6,75 (дд, 1-7,54, 1,79Гц, 2H), 7,08-7,20 (м, 5H), 7,24-7,46 (м, 15H), 7,77 (д,  $J=2,02$ Гц, 1H).

ESI  $m/z=768$  (M+Na), 770 (M+2+Na).

Приклад 19



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-[1(4-етилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-5-(4-етоксибензил)-2-метоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитолу (30мг, 0,040ммоль) в тетрагідрофурані (2,0мл) додавали концентровану соляну кислоту (1,0мл), потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і при температурі  $40^\circ\text{C}$  протягом подальших двох годин і потім додавали етилацетат. Отриману суміш промивали водою, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-карбоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитол.

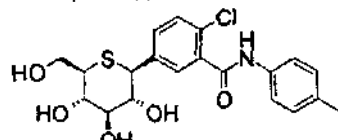
Далі 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (13мг, 0,069ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (9мг, 0,069ммоль) додавали до розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-карбоксифеніл]-1-тіо-D-глюцитолу і 4-етиланіліну (13мг, 0,104ммоль) в хлороформі. Потім перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години, реакційну суміш розбавляли хлороформом, і органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок,

отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вищезгадану анілідову сполуку (22мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,26 (т,  $J=7,15$ Гц, 3H), 2,65 (кв,  $J=7,67$ Гц, 1H), 3,06-3,24 (м, 1H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,71 (дд,  $J=9,87$ , 3,03Гц, 1H), 3,78-4,09 (м, 6H), 4,52 (с, 2H), 4,62 (т,  $J=10,34$ Гц, 2H), 4,84-4,98 (м, 3H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,08-7,56 (м, 25H), 7,72 (д,  $J=2,02$ Гц, 1H).

ESI  $m/z=769$  (M-H). Блідо-жовтий порошок.

Приклад 20



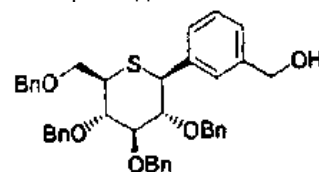
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[4-хлор-3-[(4-етилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

Триформетансульфонову кислоту (0,1мл) додавали до суміші (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-[(4-етилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (20мг, 0,025ммоль), трифтороцтової кислоти (0,5мл), диметилсульфіді (0,3мл), м-крезолу (0,08мл) і етандитіолу (0,02мл) при температурі  $-15^\circ\text{C}$ . Потім перемішували протягом 15 хвилин, і до суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (6мг, 54%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц, метанол-d4)  $\delta$  м.ч. 1,23 (т,  $J=7,57$ Гц, 3H), 2,64 (кв,  $J=7,79$ Гц, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 3,27 (т,  $J=8,71$ Гц, 1H), 3,59-3,64 (м, 1H), 3,73-3,82 (м, 2H), 3,89 (д,  $J=10,09$ Гц, 1H), 3,95 (дд,  $J=11,69$ , 3,44Гц, 1H), 7,20 (д,  $J=8,25$ Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,56 (д,  $J=8,71$ Гц, 2H).

ESI  $m/z=438$  (M+Na), 440 (M+2+Na). Безбарвний порошок.

Приклад 21



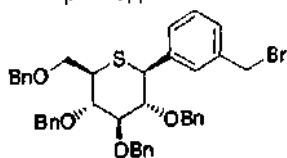
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-(3-формілфеніл)-5-тіо-D-глюкопіранози (4,0г, 6,05ммоль) у хлороформі (35мл) - ацетонітрилі (35мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5,8мл, 36,3ммоль) і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3,1мл, 24,2ммоль) при тем-

пературі  $-15^{\circ}\text{C}$ . Потім перемішували протягом 1,5 годин, до реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували хлороформом, органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, тверді речовини, отримані внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, промивали гексан:етилацетатом=10:1, отримуючи вказану в заголовку сполуку (3,2г, 77%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,07-3,18 (м, 1H), 3,55 (т, 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,78-4,01 (м, 5H), 4,46-4,69 (м, 6H), 4,87-4,96 (м, 3H), 6,69 (дд, 1=7,69, 1,48Гц, 2H), 7,07-7,45 (м, 22H).

#### Приклад 22



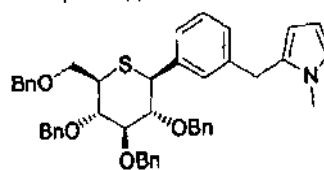
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(бромметил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

Метансульфонілхлорид (0,018мл) і триетиламін (0,021мл) додавали до розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(гідроксиметил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (100мг, 0,155ммоль) в тетрагідрофурані (1,5мл) при температурі  $4^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом трьох годин і розбавляли етилацетатом. Потім промивали реакційну суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі, цю суміш сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, і після цього розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(метансульфонілоксиметил)феніл]-1-тіо-D-глюцитол (150мг). Далі суміш (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(метансульфонілоксиметил)-1-тіо-D-глюцитолу (150мг), LiBr (40мг, 0,466ммоль) і ацетону (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім реакційну суміш концентрували і додавали етилацетат і воду. Потім органічний шар відділяли, промивали його розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (70мг, 64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,06-3,17 (м, 1H), 3,55 (т,  $J=8,94\text{Гц}$ , 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,78-4,02 (м, 5H), 4,41-4,65 (м, 6H), 4,85-4,96 (м, 3H), 6,66-6,72 (м,  $J=7,46$ , 2,02Гц, 2H), 7,10-7,51 (м, 22H).

ESI  $m/z=726$  ( $M+\text{NH}_4^+$ ), 728 ( $M+2+\text{NH}_4^+$ ).

#### Приклад 23



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

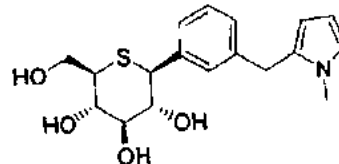
Суміш (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(бромметил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (200мг, 0,282ммоль), 1-метил-2-(трибутилетаніл)-1H-піролу (208мг, 0,564ммоль), трис(дibenзиліденацетон)дипаладію (38мг, 0,0423ммоль), 2(дциклогексилфосфіно)біфенілу (36мг, 0,0987ммоль), KF (67мг, 1,16ммоль),  $\text{CsCO}_3$  (257мг, 0,792ммоль) і 1,4-діоксану (5мл) перемішували при температурі  $60^{\circ}\text{C}$  протягом восьми годин. Потім нерозчинну фракцію відфільтровували, залишок, отриманий внаслідок концентрації фільтрату, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=5:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (190мг, 95%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,04-3,16 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,53 (т,  $J=8,70\text{Гц}$ , 1H), 3,67-3,75 (м, 1H), 3,75-4,00 (м, 7H), 4,46-4,56 (м, 3H), 4,60 (д,  $J=10,57\text{Гц}$ , 1H), 4,84-4,96 (м, 3H), 5,89 (дд,  $J=3,73$ , 1,55Гц, 1H), 6,04 (т,  $J=3,03\text{Гц}$ , 1H), 6,49-6,54 (м, 1H), 6,70 (дд,  $J=7,62$ , 1,71Гц, 2H), 7,05-7,18 (м, 7H), 7,22-7,36 (м, 14H), 7,39-7,46 (м, 1H).

ESI  $m/z=710$  ( $M+\text{H}$ ), 732 ( $M+\text{Na}$ ).

#### Приклад 24

Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[3-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)фенілі]-1-тіо-D-глюцитолу

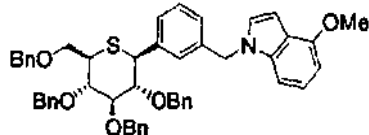


Трифторметансульфонову кислоту (0,2мл) додавали до суміші (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (190мг), трифтороцтової кислоти (1,0мл), диметилсульфід (0,6мл), м-крезолу (0,08мл) і етандітіолу (0,04мл) при температурі  $-15^{\circ}\text{C}$ . Потім перемішували протягом 15 хвилин, після цього до суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (16мг, 17%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.ч. 2,92-3,05 (м, 1H), 3,19-3,29 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,59 (т,  $J=9,64\text{Гц}$ , 1H), 3,68-3,83 (м, 3H), 3,86-4,02 (м, 3H), 5,80-5,87 (м, 1H), 5,94 (т,  $J=3,11\text{Гц}$ , 1H), 6,55 (д,  $J=1,87\text{Гц}$ , 1H), 7,03 (дд,  $J=6,99$ ,  $1,71\text{Гц}$ , 1H), 7,12-7,28 (м, 3H).

ESI  $m/z=372$  (M+Na).

Приклад 25



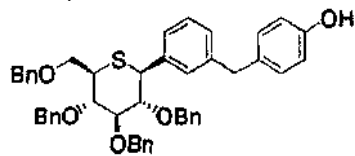
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[(4-метокси-1H-індол-1-іл)метил]фенілі-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину 4-метоксиіндолу (83мг, 0,564ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0мл) додавали гідрид натрію (22мг, 0,564ммоль; 60% масло) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. До цього розчину додавали розчин (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-(бромметил)феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (200мг, 0,282ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0мл), перемішували при кімнатній температурі протягом трьох годин і додавали воду. Отриманий розчин екстрагували етилацетатом, і органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (290мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,05-3,14 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,76-3,92 (м, 5H), 3,95 (с, 3H), 4,46 (д,  $J=10,10\text{Гц}$ , 1H), 4,52 (с, 2H), 4,59 (д,  $J=10,57\text{Гц}$ , 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 5,25 (д,  $J=2,49\text{Гц}$ , 2H), 6,46-7,39 (м, 29H).

ESI  $m/z=793$  (M+NH $_4$ ).

Приклад 26



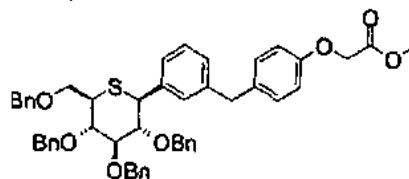
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[(4-гідроксифеніл)метил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

Вказану в заголовку сполуку (253мг) у вигляді безбарвного масла отримували з (4-бромфенокси)-трет-бутилдиметилсилану (2,17г) і 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-(3-формілфеніл)-5-тіо-D-глюкопіранози (2,50г) способом, подібним до описаного в прикладі 11.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,03-3,15 (м, 1H), 3,52 (т,  $J=8,78\text{Гц}$ , 1H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,75-3,97 (м, 6H), 4,43-4,55 (м, 3H), 4,56-4,74 (м, 3H), 4,84-4,94 (м, 3H), 6,62-6,70 (м, 4H), 7,00 (д,  $J=8,70\text{Гц}$ , 2H), 7,06-7,20 (м, 6H), 7,21-7,41 (м, 16H).

ESI  $m/z = 740$  (M+NH $_4$ ).

Приклад 27



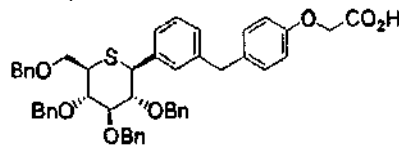
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(2-метокси-2-оксіетокси)бензил]фенілі-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[(4-гідроксифеніл)метил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (364мг, 0,504ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) додавали карбонат калію (91мг, 0,660ммоль) і метилбромацетат (0,058мл, 0,610ммоль) при температурі  $4^\circ\text{C}$  і перемішували при кімнатній температурі протягом п'яти годин. Потім до суміші додавали воду і екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (334мг, 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,05-3,15 (м, 1H), 3,52 (т,  $J=8,94\text{Гц}$ , 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,75-3,98 (м, 10H), 4,41-4,64 (м, 6H), 4,83-4,95 (м, 3H), 6,60-6,79 (м, 4H), 6,98-7,19 (м, 8H), 7,22-7,36 (м, 16H).

ESI  $m/z=817$  (M+Na).

Приклад 28



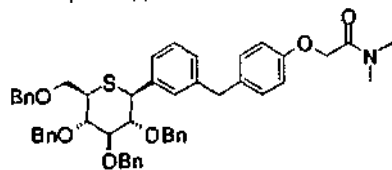
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(карбоксиметокси)бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(метоксикарбонілметилокси)феніл]метил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (180мг, 0,226ммоль) в суміші вода-метанол-тетрагідрофуран (1:3:3, 1,4мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (11мг, 0,27ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш підкислювали, додаючи 10% HCl, і отриманий залишок екстрагували етилацетатом. Потім органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію, десикант відфільтровували, і розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку (149мг, 84%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 3,04-3,15 (м, 1H), 3,46-3,58 (м, 1H), 3,66-3,96 (м, 7H), 4,41-4,54 (м, 3H), 4,55-4,63 (м, 3H), 4,82-4,95 (м, 3H), 6,65 (дд,  $J=8,00$ ,  $1,48\text{Гц}$ , 2H), 6,76 (д,  $J=8,86\text{Гц}$ , 2H), 7,00-7,36 (м, 24H).

ESI  $m/z=798$  (M+NH $_4$ ), 779 (M-H).

## Приклад 29



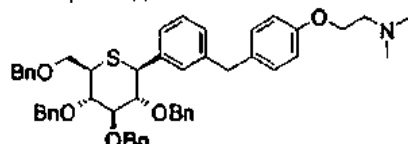
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-[2-(диметиламіно)-2-оксоетокси]бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(карбоксиметокси)бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (149мг, 0,191ммоль) у хлороформі (2мл) додавали 2М розчин диметиламіну (0,19мл, 0,382ммоль) в тетрагідрофурани, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (44мг, 0,229ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (31мг, 0,229ммоль). Потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, реакційну суміш розбавляли хлороформом, і органічну фазу промивали водою, розчином солі і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=1:2), отримуючи вказану в заголовку сполуку (128мг, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,96 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 3,06-3,14 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,86Гц, 1H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,76-3,96 (м, 7H), 4,44-4,54 (м, 3H), 4,56-4,63 (м, 3H), 4,85-4,93 (м, 3H), 6,65 (дд, J=7,93, 1,55Гц, 2H), 6,76-6,83 (м, 2H), 7,01-7,18 (м, 8H), 7,22-7,35 (м, 16H).

ESI m/z=825 (M+NH<sub>4</sub>).

## Приклад 30



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[[4-(2-N,N-диметиламіноетил)окси]феніл]метил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

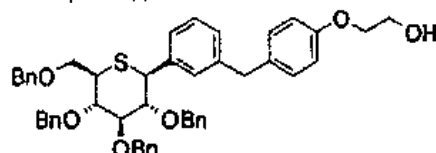
До розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-[2-(диметиламіно)-2-оксоетокси]бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (88мг, 0,109ммоль) в тетрагідрофурани (2мл) додавали 1,2М борантетрагідрофурановий комплекс (0,54мл) при температурі 4°C і перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджували до 4°C, додавали метанол і концентрували. Далі додавали 1,4-діоксан (1,0мл) і 6М HCl (0,5мл) до отриманого залишку і перемішували при температурі 40°C протягом двох хвилин. Для алкалінізації суміші до неї додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії NH-типу на силікагелі (гексан:етилацетат=1:1), отримуючи

вказану в заголовку сполуку (43мг, 50%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,35 (с, 6H), 2,68-2,81 (м, 2H), 3,04-3,16 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,70Гц, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,76-4,10 (м, 9H), 4,47 (д, J=10,10Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,72Гц, 1H), 4,84-4,94 (м, 3H), 6,65 (дд, J=7,85, 1,32Гц, 2H), 6,72-6,81 (м, 2H), 7,00-7,18 (м, 8H), 7,20-7,36 (м, 16H).

ESI m/z=794 (M+H).

## Приклад 31



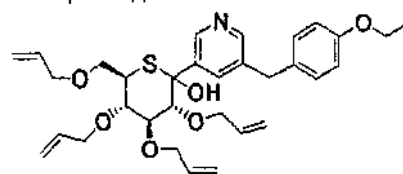
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[[4-(2-гідроксіетил)окси]феніл]метил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[3-[4-(2-метокси-2-оксоетокси)бензил]феніл]-1-тіо-D-глюцитолу (102мг, 0,128ммоль) в тетрагідрофурани (2,5мл) додавали LiAlH<sub>4</sub> (12мг, 0,321ммоль) при температурі 4°C і перемішували протягом 2,5 годин. Потім додавали по краплях воду, 28% розчин амонію, і відфільтровували нерозчинну фракцію. Фільтрат екстрагували етилацетатом, і органічний шар промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, розчинник випарювали при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку (100мг) у вигляді безбарвного кристала.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,06-3,14 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,86Гц, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,77-4,04 (м, 11H), 4,47 (д, J=9,95Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,72Гц, 1H), 4,86-4,93 (м, 3H), 6,62-6,68 (м, 2H), 6,73-6,79 (м, 2H), 7,02-7,18 (м, 8H), 7,21-7,35 (м, 16H).

ESI m/z=784 (M+NH<sub>4</sub>).

## Приклад 32



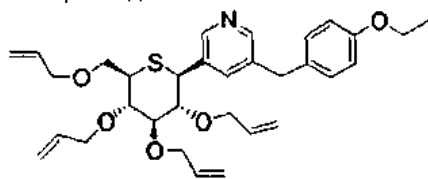
Синтез 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-С-[5-(4-етоксибензил)піридин-3-іл]-5-тіо-D-глюкопіранози

Реактив Грін'єра отримували з 3-бром-5-(4-етоксибензил)піридину (1,83г, 6,26ммоль) способом, подібним до описаного в прикладі 15, і вказану в заголовку сполуку (508мг, 29%) отримували у вигляді коричневої маслянистої субетанції.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=6,99Гц, 3H), 2,98-3,18 (м, 1H), 3,29-3,47 (м, 2H), 3,56-4,05 (м, 12H), 4,06-4,43 (м, 4H), 4,77-4,91 (м, 2H), 5,07-5,37 (м, 7H), 5,79-6,04 (м, 3H), 6,81 (д, J=8,86Гц, 2H), 7,04 (д, J=8,86Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,86Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,18Гц, 1H).

ESI m/z=568 (M+H), 590 (M+Na).

## Приклад 33



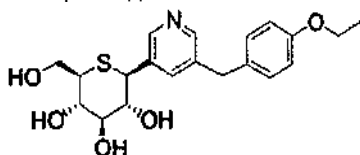
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-[5-(4-етоксибензил)піридин-3-іл]-1-тіо-D-глюцитолу

Вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (137мг, 28%) отримували з 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[5-(4-етоксибензил)піридин-3-іл]-5-тіо-D-глюкопіранози (508мг, 0,894ммоль) способом, подібним до описаного в прикладі 16.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,40 (т,  $J=6,99\text{Гц}$ , 3H), 2,93-3,06 (м, 1H), 3,25 (т,  $J=8,94\text{Гц}$ , 1H), 3,30-3,44 (м, 1H), 3,49-4,05 (м, 12H), 4,15 (дд,  $J=12,05$ , 5,98Гц, 1H), 4,24-4,42 (м, 3H), 4,80-4,92 (м, 2H), 5,08-5,42 (м, 7H), 5,78-6,03 (м, 3H), 6,81 (д,  $J=8,70\text{Гц}$ , 2H), 7,03 (д,  $J=8,70\text{Гц}$ , 2H), 7,48 (с, 1H), 8,42 (дд,  $J=16,16$ , 2,18Гц, 2H).

ESI  $m/z=552$  (M+H).

## Приклад 34



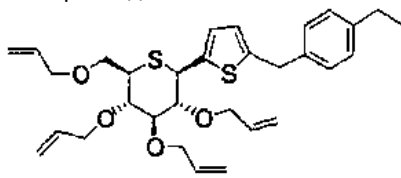
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[5-(4-етоксибензил)піридин-3-іл]-1-тіо-D-глюцитолу

Вказану в заголовку сполуку (71мг, 73%) у вигляді безбарвного порошку отримували з (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-[5-(4-етоксибензил)піридин-3-іл]-1-тіо-D-глюцитолу (137мг, 0,248ммоль) способом, подібним до описаного в прикладі 17.

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,36 (т,  $J=7,18\text{Гц}$ , 3H), 3,01-3,05 (м, 1H), 3,23-3,27 (м, 1H), 3,60 (дд,  $J=10,32$ , 8,94Гц, 1H), 3,71-3,78 (м, 2H), 3,84 (д,  $J=10,55\text{Гц}$ , 1H), 3,92-3,97 (м, 3H), 3,99 (кв,  $J=7,18\text{Гц}$ , 2H), 6,82-6,85 (м, 2H), 7,10-7,13 (м, 2H), 7,64 (т,  $J=2,06\text{Гц}$ , 1H), 8,28 (д,  $J=2,29\text{Гц}$ , 1H), 8,34 (д,  $J=2,29\text{Гц}$ , 1H).

ESI  $m/z=392$  (M+Na), 390 (M-H).

## Приклад 35



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-[5-(4-етилбензил)тіофен-2-іл]-1-тіо-D-глюцитолу

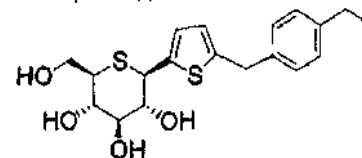
Вказану в заголовку сполуку (890мг, 94%) у вигляді жовтої маслянистої речовини отримували з 2-бром-5-(4-етилбензил)тіофену (1,0г, 3,55ммоль) способом, подібним описаному в прикладах 15 і 16.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,22 (т,  $J=7,62\text{Гц}$ , 3H), 2,62 (кв,  $J=7,62\text{Гц}$ , 2H), 2,91-3,03 (м, 1H), 3,20 (т,  $J=9,01\text{Гц}$ , 1H), 3,43-3,79 (м, 5H), 3,90-4,07 (м, 6H), 4,09-4,18 (м, 1H), 4,24-4,41 (м, 3H),

4,92-5,02 (м, 2H), 5,09-5,32 (м, 6H), 5,50-5,66 (м, 1H), 5,79-6,05 (м, 3H), 6,61 (д,  $J=3,57\text{Гц}$ , 1H), 6,85 (д,  $J=3,42\text{Гц}$ , 1H), 7,07-7,16 (м, 4H).

ESI  $m/z=563$  (M+Na).

## Приклад 36



## Синтез

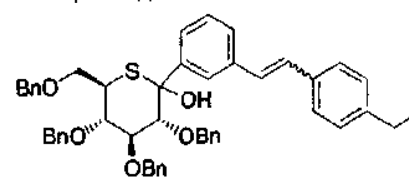
(1S)-1,5-Ангідро-1-[5-(4-етилбензил)тіофен-2-іл]-1-тіо-D-глюцитолу

Вказану в заголовку сполуку (570мг, 92%) у вигляді безбарвного порошку отримували з (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-[5-(4-етилбензил)тіофен-2-іл]-1-тіо-D-глюцитолу (890мг, 1,64ммоль) способом, подібним до описаного в прикладі 17.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,20 (т,  $J=7,62\text{Гц}$ , 3H), 2,60 (кв,  $J=7,62\text{Гц}$ , 2H), 2,92-3,03 (м, 1H), 3,19 (т,  $J=8,86\text{Гц}$ , 1H), 3,50-3,63 (м, 2H), 3,72 (дд,  $J=11,58$ , 6,45Гц, 1H), 3,93 (дд,  $J=11,50$ , 3,73Гц, 1H), 4,03 (т,  $J=4,97\text{Гц}$ , 3H), 6,58-6,67 (м, 1H), 6,83 (д,  $J=3,57\text{Гц}$ , 1H), 7,08-7,17 (м, 4H).

ESI  $m/z=403$  (M+Na), 379 (M-H).

## Приклад 37



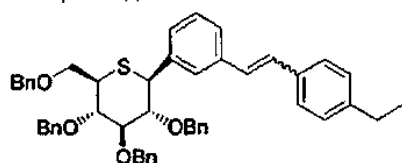
Синтез 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-(3-[(E або Z)-2-(4-етилфеніл)вініл]феніл)-5-тіо-D-глюкопіранози

До суміші (4-етилбензил)трифенілфосфоній хлориду (1,64г, 3,93ммоль) і тетрагідрофурану (20мл) додавали 2М розчин діізопропіламінітію (гептан/тетрагідрофуран/етилбензол, 2,0мл, 4,0ммоль), в умовах охолодження в льодяній бані і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. До отриманого розчину додавали по краплях розчин (10мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-(3-формілфеніл)-5-тіо-D-глюкопіранози (0,52г, 786мкмоль) в тетрагідрофурани і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, в умовах охолодження в льодяній бані, та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=6:1 - 3:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,49г, 82%, E/Z суміш) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,10-1,32 (м, 3H), 2,48-2,74 (м, 2H), 2,90-3,10 (м,  $J=38,55\text{Гц}$ , 1H), 3,47-3,71 (м, 2H), 3,78-4,21 (м, 5H), 4,41-4,73 (м, 4H), 4,80-4,99 (м, 3H), 6,50-6,99 (м, 3H), 7,03-7,61 (м, 27H).

ESI  $m/z=785$  (M+Na).

## Приклад 38



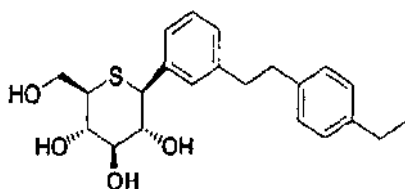
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-{3-[(Е або Z)-2-(4-етил феніл)вініл]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-{3-[(Е або Z)-2-(4-етилфеніл)вініл]феніл}-5-тіо-D-глюкопіранози (0,49г, 642мкмоль) в ацетонітрилі (20мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,35мл, 1,92ммоль) і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,20мл, 1,28ммоль) при температурі  $-10^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 10 хвилин при тій же температурі. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=8:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,31г, 66%, E/Z суміш) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,13-1,31 (м, 3H), 2,46-2,72 (м, 2H), 3,04-3,18 (м, 1H), 3,47-3,62 (м, 1H), 3,68-4,02 (м, 6H), 4,45-4,66 (м, 4H), 4,85-4,96 (м, 3H), 6,49-6,80 (м, 3H), 6,92-7,62 (м, 27H).

ESI  $m/z$ =769 (M+Na).

## Приклад 39



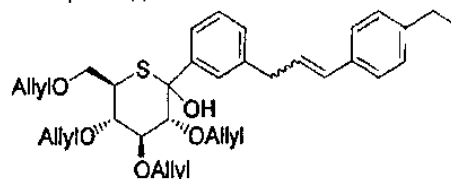
Синтез (1S)-5-Ангідро-1-{3-[2-(4-етилфеніл)етил]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу

20% (за вагою) гідроксиду паладію на активованому вугіллі (300мг) додавали до розчину (5мл) (1S)-1,5-Ангідро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-{3-[(Е або Z)-2-(4-етилфеніл)вініл]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу (0,30г, 401мкмоль) в етанолі, і атмосферу поза системою замінювали воднем. Перемішували при кімнатній температурі протягом трьох днів, нерозчинну фракцію в системі видаляли фільтрацією через целіт. Залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (13мг, 8%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  м.ч. 1,20 (т,  $J$ =1,62Гц, 3H), 2,59 (кв,  $J$ =1,62Гц, 2H), 2,85 (с, 4H), 2,95-3,07 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H), 3,54-3,68 (м, 1H), 3,69-3,83 (м, 3H), 3,95 (дд,  $J$ =11,42, 3,65Гц, 1H), 7,00-7,11 (м, 5H), 7,13-7,28 (м, 3H).

ESI  $m/z$ =411 (M+Na), 387 (M-H).

## Приклад 40



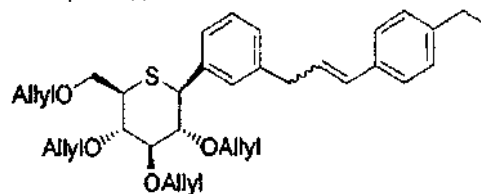
Синтез 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-С-{3-[(2Е або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]феніл}-5-тіо-D-глюкопіранози

П'ять крапель 1,2-диброметану додавали до суміші магнію (1,11г, 45,7ммоль), 1-бром-3-[(2Е або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]бензолу (0,401г, 1,33ммоль) і тетрагідрофурану (7мл), і цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і до цього розчину додавали по краплях розчин 2,3,4,6-тетра-О-аліл-5-тіо-D-глюконолактону (0,38г, 1,06ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, в умовах охолодження в льодяній бані, органічну фазу промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини (42мг, 7%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 1,16-1,30 (м, 3H), 2,55-2,72 (м, 2H), 2,90-3,03 (м, 1H), 3,31-4,44 (м, 16H), 4,82-4,94 (м, 2H), 5,09-5,49 (м, 6H), 5,80-6,05 (м, 5H), 6,29-6,45 (м, 1H), 7,08-7,32 (м, 6H), 7,42-7,52 (м, 2H).

ESI  $m/z$ =599 (M+Na), 575 (M-H).

## Приклад 41



Синтез (1S)-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1,5-ангідро-1-{3-[(2Е або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу

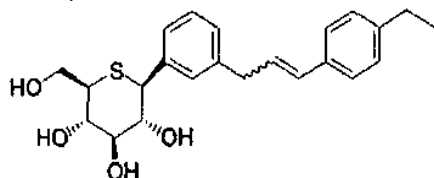
До розчину 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-С-{3-[(2Е або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]феніл}-5-тіо-D-глюкопіранози (42мг, 72мкмоль) в ацетонітрилі (3мл) додавали послідовно  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (35мкл, 218мкмоль) і  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (20мкл, 145мкмоль) при температурі  $-10^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 10 хвилин при такій же температурі. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гек-

сан:етилацетат=10:1 - 8:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (28мг, 70%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 1,17-1,30 (м,  $J=7,62$ , 7,62, 7,62Гц, 3H), 2,57-2,71 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 3,26 (т,  $J=8,86$ Гц, 1H), 3,50 (д,  $J=6,68$ Гц, 2H), 3,58-3,91 (м, 5H), 3,94-4,21 (м, 3H), 4,23-4,44 (м, 3H), 4,84-4,95 (м, 2H), 5,09-5,52 (м, 8H), 5,71-6,46 (м, 6H), 7,09-7,29 (м, 8H).

ESI  $m/z=583$  (M+Na).

Приклад 42



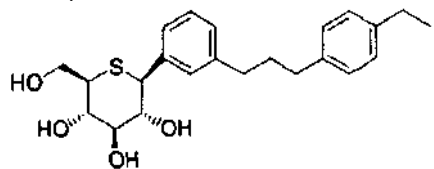
Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-{3-[(2E або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу

До розчину (1S)-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1,5-ангідро-1-{3-[(2E або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]феніл}-4-тіо-D-глюцитолу (26мг, 46мкмоль) в тетрагідрофурані (3мл) додавали тетра-кис(трифенілфосфін)паладій (11мг, 9мкмоль) і 1,3-диметилбарбітурову кислоту (58мг, 370мкмоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом, в умовах охолодження в льодяній бані, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:1). Подальше очищення здійснювали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (NH силікагель, хлороформ:метанол=9:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (13мг, 72%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,14-1,27 (м,  $J=7,98$ , 7,98, 7,98Гц, 3H), 2,54-2,68 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,51 (д,  $J=6,37$ Гц, 1H), 3,56-3,68 (м, 2H), 3,70-3,83 (м, 3H), 3,95 (дд,  $J=11,35$ , 3,57Гц, 1H), 5,72-6,59 (м, 2H), 7,07-7,30 (м, 8H).

ESI  $m/z=423$  (M+Na), 399 (M-H).

Приклад 43



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-{3-[3-(4-етилфеніл)пропіл]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу

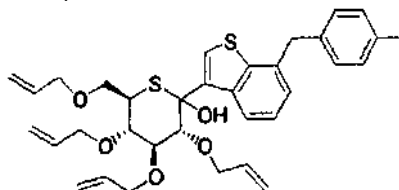
20% (за вагою) гідроксид паладію на активованому вугіллі (20мг) додавали до розчину (1S)-1,5-Ангідро-1-{3-[(2E або Z)-3-(4-етилфеніл)проп-2-ен-1-іл]феніл}-1-тіо-D-глюцитолу (13мг, 32мкмоль) в етанолі (2мл), і атмосферу поза системою замінювали воднем. Потім перемішували при кімнатній температурі протягом двох днів, нерозчинну фракцію в системі видаляли фільтрацією через целіт.

Залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=9:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (8мг, 62%) у вигляді безбарвного порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.ч. 1,20 (т,  $J=7,57$ Гц, 3H), 1,87-1,94 (м, 2H), 2,56-2,63 (м, 6H), 2,98-3,03 (м, 1H), 3,26 (т,  $J=8,25$ Гц, 1H), 3,59-3,64 (м,  $J=10,32$ , 8,94Гц, 1H), 3,71-3,82 (м, 3H), 3,95 (дд,  $J=11,46$ , 3,67Гц, 1H), 7,05-7,12 (м, 5H), 7,14-7,25 (м, 3H).

ESI  $m/z=425$  (M+Na), 401 (M-H).

Приклад 44



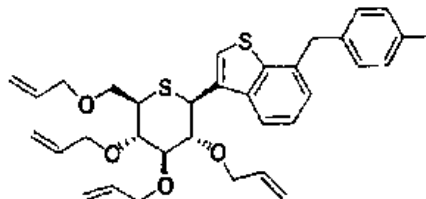
Синтез 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-С-[7-(4-метилбензил)-1-бензотієн-3-іл]-5-тіо-D-глюкопіранози

П'ять крапель 1,2-диброметану додавали до суміші магнію (77мг, 3,19ммоль), 3-бром-7-(4-метилбензил)-1-бензотіофену (0,92г, 2,90ммоль) і тетрагідрофурану (5мл), і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали по краплях розчин 2,3,4,6-тетра-О-аліл-5-тіо-D-глюконо-1,5-лактону (0,51г, 1,45ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) в умовах охолодження в льодяній бані і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Десикант відфільтровували, після цього залишок, отриманий внаслідок випарювання розчинника при зниженому тиску, очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку (0,76г, 89%) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  м.ч. 2,31 (с, 3H), 3,21 (дд,  $J=11,81$ , 6,06Гц, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,46-3,93 (м, 6H), 3,96-4,02 (м,  $J=4,66$ Гц, 2H), 4,15-4,26 (м, 4H), 4,30 (д,  $J=5,75$ Гц, 2H), 4,42 (дд,  $J=12,12$ , 5,91Гц, 1H), 4,57-4,78 (м, 2H), 5,10-5,40 (м, 7H), 5,80-6,08 (м, 3H), 7,05-7,17 (м, 5H), 7,32 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,19 (д,  $J=7,46$ Гц, 1H).

ESI  $m/z=615$  (M+Na), 591 (M-H).

Приклад 45



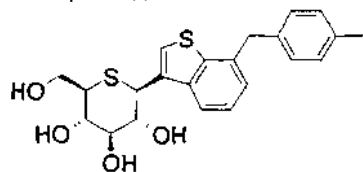
Синтез (1S)-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1,5-ангідро-1-[7-(4-метилбензил)-1-бензотієн-3-іл]-1-тіо-D-глюцитолу

Вказану в заголовку сполуку (86%) синтезували способом, подібним до описаного в прикладі 16 з 2,3,4,6-тетра-О-аліл-1-С-[7-(4-метилбензил)-1-бензотієн-3-іл]-5-тіо-D-глюкопіранози.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 2,31 (с, 3H), 2,99-3,10 (м, 1H), 3,27-3,40 (м, 2H), 3,66-3,87 (м, 5H), 4,00 (д, J=5,75Гц, 2H), 4,15-4,26 (м, 4H), 4,31 (д, J=6,84Гц, 2H), 4,40 (дд, J=12,05, 5,83Гц, 1H), 4,63-4,82 (м, 2H), 5,09-5,37 (м, 7H), 5,80-6,07 (м, 3H), 7,04-7,17 (м, 5H), 7,32 (т, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,93Гц, 1H).

ESI m/z=599 (M+Na).

Приклад 46



Синтез (1S)-1,5-Ангідро-1-[7-(4-метилбензил)-1-бензотієн-3-іл]-1-тіо-D-глюцитолу Вказану в заголовку сполуку (76%) синтезували у вигляді безбарвного порошку способом, подібним до описаного в прикладі 17, з (1S)-2,3,4,6-тетра-О-аліл-1,5-ангідро-1-[7-(4-метилбензил)-1-бензотієн-3-іл]-1-тіо-D-глюцитолу.

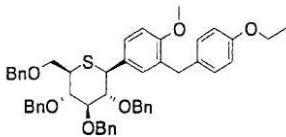
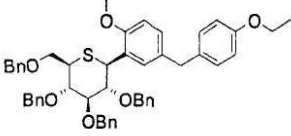
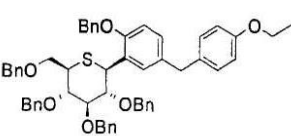
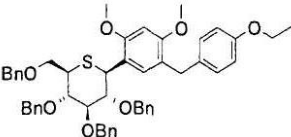
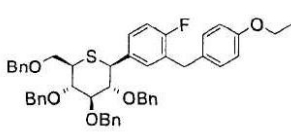
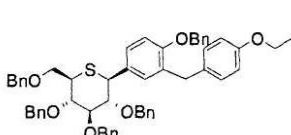
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, метанол-d4)  $\delta$  м.ч. 2,26 (с, 2H), 3,03-3,14 (м, 1H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,77 (дд, J=11,50, 6,37Гц, 1H), 3,93-4,06 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,32 (д, J=10,26Гц, 1H), 7,01-7,17 (м, 5H), 7,33 (т, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,31Гц, 1H).

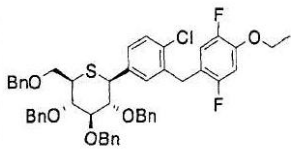
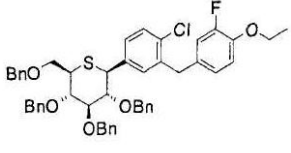
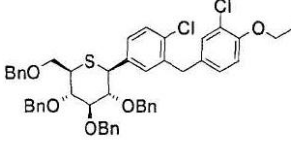
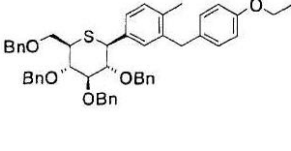
ESI m/z=439 (M+Na), 415 (M-H).

Сполуки даного винаходу, представлені в наступних таблицях отримані з використанням процедур, подібних до описаних в прикладах, наведених вище, з використанням відповідних вихідних речовин і реагентів. Сполуки даного винаходу, отримані в прикладах, наведених вище, також представлені в таблиці 1.

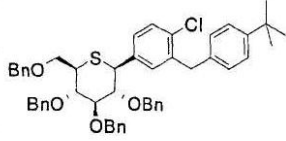
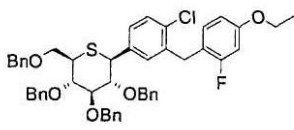
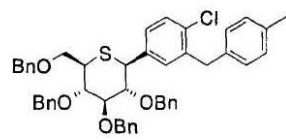
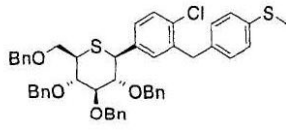
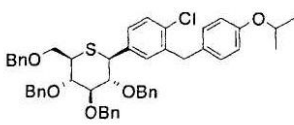
Таблиця 1

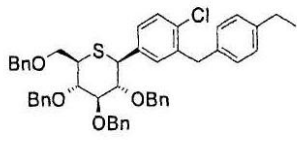
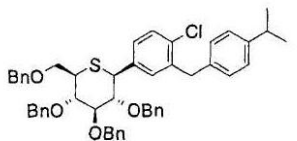
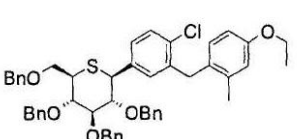
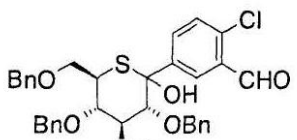
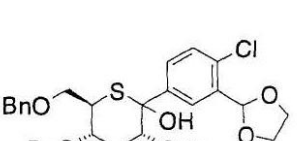
Сполука №	Структурна формула	ЯМР, МС, т.пл., елементарний аналіз
Сполука 1		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,59 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,53 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,67-3,99 (м, 8H), 4,47 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,85-4,94 (м, 3H), 6,62-6,69 (м, 2H), 7,00-7,20 (м, 10H), 7,22-7,36 (м, 16H). ESI m/z = 757 (M+Na). т.пл. 100,0-102,5°C.
Сполука 2		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,38 (т, J=6,99 Гц, 3H), 2,93-3,17 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,86 Гц, 1H), 3,64-3,76 (м, 1H), 3,76-4,07 (м, 9H), 4,46 (д, J=9,95 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,57 Гц, 1H), 4,83-4,97 (м, 3H), 6,59-6,80 (м, 4H), 6,97-7,21 (м, 8H), 7,22-7,39 (м, 16H). ESI m/z = 773 (M+Na).
Сполука 3		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,38 (т, J=6,88 Гц, 3H), 3,00-3,15 (м, 1H), 3,50 (т, J=8,94 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=9,86, 2,98 Гц, 1H), 3,75-3,80 (м, 2H), 3,82-3,99 (м, 6H), 4,06 (д, J=15,59 Гц, 1H), 4,47-4,53 (м, 3H), 4,59 (д, J=10,55 Гц, 1H), 4,82-4,88 (м, 2H), 4,89 (д, J=10,55 Гц, 1H), 6,70 (д, J=6,88 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,09-7,37 (м, 21H). ESI m/z = 807 (M+Na). т.пл. 126,0-128,0°C. Безбарвний порошок.

Сполука 4		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,37 (т, J=6,88 Гц, 3H), 3,05-3,11 (м, 1H), 3,50 (т, J=8,94 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=9,63, 2,75 Гц, 1H), 3,76-3,84 (м, 6H), 3,84-3,92 (м, 3H), 3,92-3,99 (м, 3H), 4,45 (д, J=10,09 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,59 (д, J=10,55 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,89 (д, J=11,00 Гц, 1H), 6,67-6,75 (м, 4H), 6,83 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,02-7,18 (м, 8H), 7,22-7,35 (м, 14H), ESI m/z = 803 (M+Na).
Сполука 5		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,37 (т, J=7,11 Гц, 3H), 3,07-3,15 (м, 1H), 3,54 (т, J=9,17 Гц, 1H), 3,62-3,99 (м, 11H), 4,47-4,62 (м, 6H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,61-7,41 (м, 27H). ESI m/z = 803 (M+Na).
Сполука 6		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,36 (т, J=6,92 Гц, 3H), 2,97-3,17 (м, 1H), 3,47-3,62 (м, 1H), 3,62-3,75 (м, 1H), 3,76-4,03 (м, 8H), 4,40-4,67 (м, 5H), 4,82-5,12 (м, 5H), 6,62-7,42 (м, 32H). ESI m/z = 879 (M+Na).
Сполука 7		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ d) δ м.ч. 1,35 (т, J=6,92 Гц, 3H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,86 Гц, 1H), 3,64-3,98 (м, 14H), 4,45-4,62 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,45 (с, 1H), 6,63-6,72 (м, 4H), 6,99-7,34 (м, 17H), 7,37 (д, J=4,35 Гц, 4H). ESI m/z = 828 (M+NH <sub>4</sub> ). Жовте масло.
Сполука 8		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,38 (т, J=6,99 Гц, 3H), 3,03-3,13 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,66-4,00 (м, 10H), 4,45-4,53 (м, 3H), 4,59 (д, J=10,72 Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,65-6,77 (м, 4H), 6,96-7,34 (м, 23H). ESI m/z = 791 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 9		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,38 (т, J=6,92 Гц, 3H), 3,02-3,14 (м, 1H), 3,51 (т, J=8,70 Гц, 1H), 3,66-4,05 (м, 10H), 4,47 (д, J=10,26 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,59 (д, J=10,41 Гц, 1H), 4,83-4,94 (м, 3H), 5,06 (с, 2H), 6,64-6,74 (м, 4H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,96-7,38 (м, 27H). ESI m/z = 874 (M+NH <sub>4</sub> ). Безбарвний порошок.

Сполука 10		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,43 (т, $J=6,88$ Гц, 3H), 3,06-3,12 (м, 1H), 3,51 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,70 (дд, $J=9,63$ , 2,75 Гц, 1H), 3,75-3,81 (м, 2H), 3,83-4,06 (м, 8H), 4,49-4,55 (м, 3H), 4,59 (д, $J=10,55$ Гц, 1H), 4,84-4,94 (м, 3H), 6,63 (дд, $J=10,55$ , 6,88 Гц, 1H), 6,69 (д, $J=6,88$ Гц, 2H), 6,77 (дд, $J=11,23$ , 7,11 Гц, 1H), 7,08-7,38 (м, 20H). ESI $m/z$ = 843 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 11		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,40 (т, $J=7,11$ Гц, 3H), 3,01-3,11 (м, 1H), 3,50 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=9,63$ , 2,75 Гц, 1H), 3,75-3,80 (м, 2H), 3,81-3,95 (м, 4H), 3,99-4,07 (м, 3H), 4,49-4,53 (м, 3H), 4,58 (д, $J=10,55$ Гц, 1H), 4,82-4,93 (м, 3H), 6,65-6,90 (м, 5H), 7,09-7,36 (м, 21H). ESI $m/z$ = 825 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 12		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,42 (т, $J=6,88$ Гц, 3H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,50 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,09$ , 2,75 Гц, 1H), 3,73-3,81 (м, 2H), 3,82-3,95 (м, 4H), 4,02 (кв, $J=7,03$ Гц, 2H), 4,48-4,54 (м, 3H), 4,58 (д, $J=10,55$ Гц, 1H), 4,82-4,90 (м, 3H), 6,63-6,75 (м, 3H), 6,91 (дд, $J=8,25$ , 2,29 Гц, 1H), 7,07-7,36 (м, 22H). ESI $m/z$ = 841 (M+Na).
Сполука 13		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,38 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 3,06-3,14 (м, 1H), 3,52 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,68-4,00 (м, 10H), 4,46-4,54 (м, 3H), 4,60 (д, $J=10,72$ Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,67-6,76 (м, 4H), 6,92-6,98 (м, 2H), 7,08-7,35 (м, 21H). ESI $m/z$ = 782 (M+Na). Безбарвний порошок.

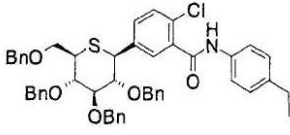
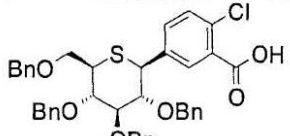
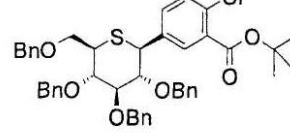
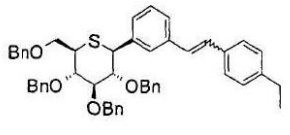
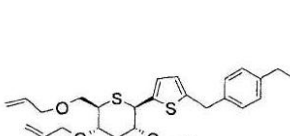
Сполука 14		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,01-3,13 (м, 1H), 3,49 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,73-3,78 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,80-3,96 (м, 4H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,45-4,53 (м, 3H), 4,59 (д, $J=11,00$ Гц, 1H), 4,83-4,92 (м, 3H), 6,30 (дд, $J=8,25, 2,29$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=2,29$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,25$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=8,25$ Гц, 1H), 7,10-7,35 (м, 21H). ESI $m/z = 818$ ( $M+NH_4$ ).
Сполука 15		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,01-3,16 (м, 1H), 3,50 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,76-3,99 (м, 6H), 4,02-4,14 (м, 1H), 4,46-4,53 (м, 3H), 4,59 (д, $J=10,72$ Гц, 1H), 4,82-4,95 (м, 3H), 6,63-6,82 (м, 4H), 7,01-7,36 (м, 23H). ESI $m/z = 788$ ( $M+NH_4$ ).
Сполука 16		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=6,88$ Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,02-3,21 (м, 1H), 3,55 (т, $J=9,40$ Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,74-3,97 (м, 10H), 4,01 (с, 1H), 4,45-4,56 (м, 3H), 4,60 (д, $J=10,55$ Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,90 (д, $J=10,55$ Гц, 1H), 6,58-6,76 (м, 5H), 6,90 (д, $J=7,34$ Гц, 1H), 7,09-7,19 (м, 5H), 7,23-7,35 (м, 15H). ESI $m/z = 812$ ( $M+NH_4$ ). Безбарвний порошок.
Сполука 17		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,39 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,93-3,08 (м, 1H), 3,27 (т, $J=9,01$ Гц, 1H), 3,50-3,77 (м, 6H), 3,80 (с, 3H), 3,83-4,05 (м, 6H), 4,08-4,51 (м, 5H), 4,82-4,95 (м, 2H), 5,06-5,34 (м, 6H), 5,38-5,58 (м, 1H), 5,77-6,07 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 6,75 (д, $J=8,70$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=8,70$ Гц, 2H), 7,16 (с, 1H). ESI $m/z = 617$ ( $M+Na$ ).

Сполука 18		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,26 (с, 9H), 2,93-3,20 (м, 1H), 3,51 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,63-3,93 (м, 6H), 3,93-4,03 (м, 1H), 4,06-4,17 (м, 1H), 4,45-4,54 (м, 3H), 4,59 (д, $J=10,57$ Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,69 (дд, $J=8,00, 1,48$ Гц, 2H), 7,04-7,38 (м, 25H). ESI $m/z$ = 819 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 19		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,38 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 3,03-3,15 (м, 1H), 3,50 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,65-4,06 (м, 10H), 4,46-4,62 (м, 4H), 4,82-4,93 (м, 3H), 6,45-6,61 (м, 2H), 6,69 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,91 (т, $J=8,63$ Гц, 1H), 7,08-7,38 (м, $J=1,00$ Гц, 21H). Безбарвне масло.
Сполука 20		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,25-2,31 (с, 3H), 3,04-3,13 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,66-4,13 (м, 8H), 4,47-4,53 (м, 3H), 4,59 (д, $J=11,04$ Гц, 1H), 4,84-4,92 (м, 3H), 6,67-6,72 (м, 2H), 7,02 (с, 4H), 7,08-7,35 (м, 21H). ESI $m/z$ = 772 (M+NH <sub>4</sub> ), 774 (M+2+NH <sub>4</sub> ). Безбарвний порошок.
Сполука 21		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,42 (с, 3H), 3,05-3,12 (м, 1H), 3,51 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,70 (дд, $J=9,86, 2,98$ Гц, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,82-3,92 (м, 3H), 3,93-4,01 (м, 1H), 4,07 (д, $J=15,13$ Гц, 1H), 4,48-4,54 (м, 3H), 4,59 (д, $J=10,55$ Гц, 1H), 4,82-4,87 (м, 2H), 4,89 (д, $J=10,55$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=7,34$ Гц, 2H), 7,00-7,38 (м, 25H). ESI $m/z$ = 804 (M+NH <sub>4</sub> ). Безбарвний порошок.
Сполука 22		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,29 (д, $J=6,06$ Гц, 6H), 3,04-3,14 (м, 1H), 3,50 (т, $J=8,70$ Гц, 1H), 3,65-4,11 (м, 8H), 4,38-4,63 (м, 5H), 4,83-4,92 (м, 3H), 6,65-6,77 (м, 3H), 6,99-7,37 (м, 24H). ESI $m/z$ = 821 (M+Na). Жовтий порошок.

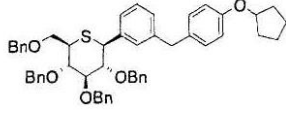
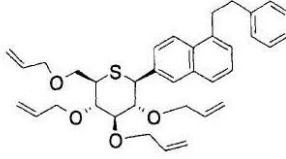
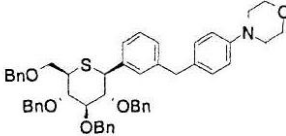
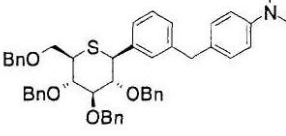
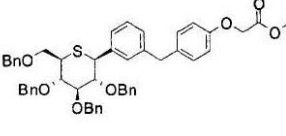
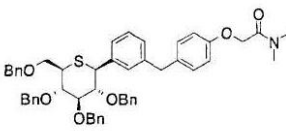
Сполука 23		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,19 (т, $J=7,54$ Гц, 3H), 2,58 (кв, $J=7,77$ Гц, 2H), 3,04-3,13 (м, 1H), 3,50 (т, $J=8,70$ Гц, 1H), 3,66-4,14 (м, 8H), 4,46-4,53 (м, 3H), 4,59 (д, $J=10,72$ Гц, 1H), 4,84-4,92 (м, 3H), 6,66-6,72 (м, 2H), 7,00-7,36 (м, 25H). ESI $m/z$ = 791 (M+Na). Блідо-жовтий порошок.
Сполука 24		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,18 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 2,77-2,89 (м, 1H), 3,05-3,13 (м, 1H), 3,51 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,66-4,15 (м, 8H), 4,46-4,54 (м, 3H), 4,59 (д, $J=10,72$ Гц, 1H), 4,83-4,92 (м, 3H), 6,69 (дд, $J=7,85$ , 1,32 Гц, 2H), 7,06 (с, 4H), 7,08-7,36 (м, 21H). ESI $m/z$ = 805 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 25		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,40 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,01-3,12 (м, 1H), 3,48 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,65-4,06 (м, 10H), 4,46-4,61 (м, 4H), 4,80-4,91 (м, 3H), 6,58 (дд, $J=8,24$ , 2,49 Гц, 1H), 6,68-6,76 (м, 2H), 6,81 (д, $J=8,39$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=2,18$ Гц, 1H), 7,10-7,39 (м, 21H). Безбарвний порошок.
Сполука 26		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,14 (с, 1H), 3,43-3,58 (м, 1H), 3,63 (дд, $J=9,95$ , 2,64 Гц, 1H), 3,87-4,16 (м, 5H), 4,45-4,72 (м, 4H), 4,80-5,05 (м, 3H), 6,73 (д, $J=7,77$ Гц, 2H), 7,02-7,43 (м, 19H), 7,74 (дд, $J=8,39$ , 2,49 Гц, 1H), 8,06 (д, $J=2,49$ Гц, 1H), 10,39 (с, 1H). Безбарвна аморфна речовина.
Сполука 27		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,06 (с, 1H), 3,47-3,58 (м, 1H), 3,64 (дд, $J=10,03$ , 2,88 Гц, 1H), 3,83-4,21 (м, 9H), 4,48-4,56 (м, 3H), 4,66 (д, $J=10,57$ Гц, 1H), 4,82-4,97 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 6,77 (дд, $J=7,85$ , 1,48 Гц, 2H), 7,08-7,21 (м, 5H), 7,23-7,37 (м, 14H), 7,55 (дд, $J=8,39$ , 2,49 Гц, 1H), 7,92 (д, $J=2,49$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 761 (M+Na). Безбарвна аморфна речовина.

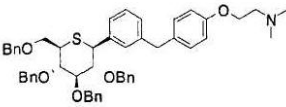
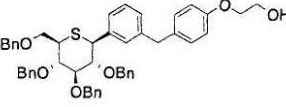
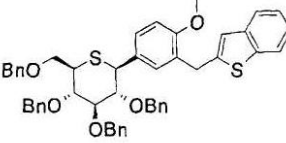
Сполука 28		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ d) $\delta$ м.ч. 1,36 (т, $J=6,92$ Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 3,04-3,19 (м, 1H), 3,47-4,17 (м, 10H), 4,42-4,66 (м, 5H), 4,77-5,12 (м, 5H), 6,55-7,51 (м, 31H). ESI $m/z$ = 893 ( $M+Na$ ). Безбарвне масло.
Сполука 29		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 3,01-3,16 (м, 1H), 3,53 (т, $J=9,01$ Гц, 1H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,81-4,08 (м, 8H), 4,43-4,56 (м, 4H), 4,59 (д, $J=10,88$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,89 (д, $J=10,72$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=7,77$ , 1,71 Гц, 4H), 6,89 (с, 1H), 7,00 (д, $J=8,39$ Гц, 2H), 7,06-7,20 (м, 5H), 7,21-7,38 (м, 14H). ESI $m/z$ = 837 ( $M+Na$ ).
Сполука 30		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,39 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,21-3,30 (м, 1H), 3,41-3,79 (м, 5H), 3,81 (с, 3H), 3,84-4,20 (м, 8H), 4,25-4,42 (м, 4H), 4,81-4,91 (м, 2H), 5,09-5,33 (м, 6H), 5,34-5,52 (м, 1H), 5,79-6,04 (м, 3H), 6,78 (д, $J=8,86$ Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 7,03 (д, $J=8,70$ Гц, 2H), 7,21 (шир.с. 1H). ESI $m/z$ = 637 ( $M+Na$ ), 639 ( $M+2+Na$ ).
Сполука 31		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,36 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 3,03-3,17 (м, 1H), 3,46-4,03 (м, 10H), 4,44-4,62 (м, 5H), 4,76-5,04 (м, 7H), 6,47 (с, 1H), 6,61-6,78 (м, 4H), 6,94-7,37 (м, 31H). Безбарвне масло.
Сполука 32		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,15 (т, $J=7,54$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,54 (кв, $J=7,54$ Гц, 2H), 3,06-3,16 (м, 1H), 3,49-4,07 (м, 11H), 4,45-4,65 (м, 5H), 4,84-4,94 (м, 3H), 6,69-6,76 (м, 3H), 6,94 (с, 4H), 7,07-7,19 (м, 5H), 7,22-7,35 (м, 14H). ESI $m/z$ = 801 ( $M+Na$ ). Безбарвне масло.

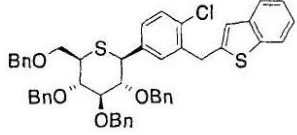
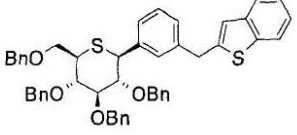
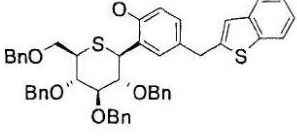
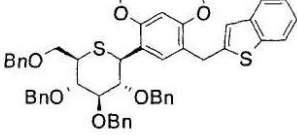
Сполука 33		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ d) δ м.ч. 1,14 (т, J=7,54 Гц, 3H), 2,54 (кв, J=8,13 Гц, 2H), 3,06-3,16 (м, 1H), 3,53 (т, J=8,78 Гц, 1H), 3,64-4,13 (м, 10H), 4,46-4,65 (м, 5H), 4,83-4,95 (м, 3H), 6,64-6,72 (м, 2H), 6,87-7,35 (м, 24H). ESI m/z = 821 (M+Na). Безбарвне масло.
Сполука 34		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 0,34-0,38 (м, 9H), 0,47 (с, 9H), 0,51 (с, 9H), 0,53 (с, 9H), 1,56 (т, J=7,54 Гц, 3H), 2,96 (кв, J=7,51 Гц, 2H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,63 (т, J=8,16 Гц, 1H), 3,82-4,08 (м, 3H), 4,14 (с, 3H), 4,29 (дд, J=10,41, 3,73 Гц, 1H), 4,35 (д, J=3,57 Гц, 2H), 4,73 (д, J=10,96 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,42-7,51 (м, 4H), 7,62 (с, 1H). ESI m/z = 749 (M+Na).
Сполука 35		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,15 (д, J=6,84 Гц, 6H), 2,72-2,85 (м, 1H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,53 (т, J=9,17 Гц, 1H), 3,64-4,11 (м, 10H), 4,44-4,63 (м, 5H), 4,83-4,93 (м, 3H), 6,67 (д, J=7,69 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,94-7,36 (м, 23H). Безбарвне масло.
Соединение 36		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,21 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,07-3,18 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,39 Гц, 1H), 3,64-4,07 (м, 10H), 4,47-4,64 (м, 5H), 4,84-4,94 (м, 3H), 6,69-6,77 (м, 3H), 6,91 (с, 4H), 7,07-7,20 (м, 5H), 7,22-7,36 (м, 14H). ESI m/z = 787 (M+Na). Безбарвна аморфна речовина.
Сполука 37		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,15 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,70-2,86 (м, 1H), 3,03-3,20 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,94 Гц, 1H), 3,64-4,08 (м, 10H), 4,43-4,66 (м, 5H), 4,80-4,95 (м, 3H), 6,67-6,78 (м, 3H), 6,95 (с, 4H), 7,05-7,19 (м, 5H), 7,21-7,37 (м, 14H). ESI m/z = 815 (M+Na). Блід-жовта аморфна речовина.

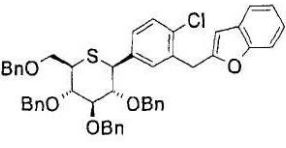
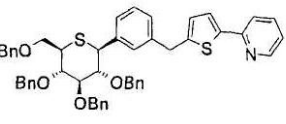
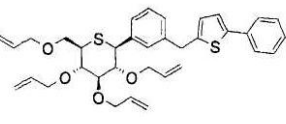
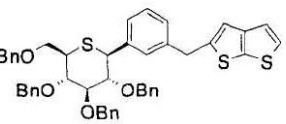
Сполука 38		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,26 (т, $J=7,15$ Гц, 3H), 2,65 (кв, $J=7,67$ Гц, 1H), 3,06-3,24 (м, 1H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,71 (дд, $J=9,87$ , 3,03 Гц, 1H), 3,78-4,09 (м, 6H), 4,52 (с, 2H), 4,62 (т, $J=10,34$ Гц, 2H), 4,84-4,98 (м, 3H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,08-7,56 (м, 25H), 7,72 (д, $J=2,02$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 796(M-H). Біло-жовтий порошок.
Сполука 39		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,06-3,29 (м, 1H), 3,77-4,12 (м, 8H), 4,46-4,68 (м, 4H), 4,84-5,00 (м, 2H), 7,01-7,45 (м, 23H).
Сполука 40		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,61 (с, 9H), 3,06-3,21 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 1H), 3,78-4,06 (м, 5H), 4,48-4,67 (м, 4H), 4,84-4,95 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=7,54$ , 1,79 Гц, 2H), 7,08-7,20 (м, 5H), 7,24-7,46 (м, 15H), 7,77 (д, $J=2,02$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 768 (M+NH <sub>4</sub> ).
Сполука 41		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,13-1,31 (м, 3H), 2,46-2,72 (м, 2H), 3,04-3,18 (м, 1H), 3,47-3,62 (м, 1H), 3,68-4,02 (м, 6H), 4,45-4,66 (м, 4H), 4,85-4,96 (м, 3H), 6,49-6,80 (м, 3H), 6,92-7,62 (м, 27H). ESI $m/z$ = 769 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 42		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,22 (т, $J=7,62$ Гц, 3H), 2,62 (кв, $J=7,62$ Гц, 2H), 2,91-3,03 (м, 1H), 3,20 (т, $J=9,01$ Гц, 1H), 3,43-3,79 (м, 5H), 3,90-4,07 (м, 6H), 4,09-4,18 (м, 1H), 4,24-4,41 (м, 3H), 4,92-5,02 (м, 2H), 5,09-5,32 (м, 6H), 5,50-5,66 (м, 1H), 5,79-6,05 (м, 3H), 6,61 (д, $J=3,57$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=3,42$ Гц, 1H), 7,07-7,16 (м, 4H). ESI $m/z$ = 563 (M+Na). Жовте масло.

Сполука 43		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,21 (т, $J=7,62$ Гц, 3H), 2,61 (кв, $J=7,56$ Гц, 2H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,53 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,68-3,98 (м, 8H), 4,47-4,54 (м, 3H), 4,61 (д, $J=10,41$ Гц, 1H), 4,87-4,94 (м, 3H), 6,61-6,67 (м, 2H), 7,01-7,39 (м, 26H). ESI $m/z$ = 757 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 44		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,91-3,03 (м, 1H), 3,19-3,40 (м, 2H), 3,56-3,87 (м, 6H), 3,92-4,02 (м, 4H), 4,11-4,20 (м, 1H), 4,25-4,43 (м, 3H), 4,63-4,68 (м, 2H), 4,80-4,95 (м, 2H), 5,09-5,48 (м, 7H), 5,81-6,04 (м, 3H), 7,00-7,39 (м, 8H). ESI $m/z$ = 554 (M+NH <sub>4</sub> ). Блідо-жовте масло.
Сполука 45		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,61 (с, 9H), 3,06-3,21 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 1H), 3,78-4,06 (м, 5H), 4,48-4,67 (м, 4H), 4,84-4,95 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=7,54$ , 1,79 Гц, 2H), 7,08-7,20 (м, 5H), 7,24-7,46 (м, 15H), 7,77 (д, $J=2,02$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 759 (M+Na).
Сполука 46		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) (м.д. 1,21 (т, $J=7,54$ Гц, 3H), 2,65 (кв, 2H), 3,58 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,69-3,85 (м, 3H), 3,89-4,16 (м, 3H), 4,41-4,62 (м, 5H), 4,78-4,85 (м, 3H), 6,65 (д, $J=7,62$ Гц, 2H), 7,01-7,12 (м, 3H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,26-7,35 (м, 15H), 7,40-7,71 (м, 6H). ESI $m/z$ = 743 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 47		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,66-1,81 (м, 2H), 1,88-2,02 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 3H), 3,64-4,00 (м, 10H), 4,33-4,42 (м, 1H), 4,46 (д, $J=9,95$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, $J=10,41$ Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 6,60-6,67 (м, 2H), 6,72-6,79 (м, 2H), 6,99-7,19 (м, 8H), 7,20-7,35 (м, 16H). ESI $m/z$ = 824 (M+NH <sub>4</sub> ). Безбарвний порошок.

Сполука 48		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,56-1,66 (м, 2H), 1,68-1,92 (м, 6H), 3,06-3,14 (м, 1H), 3,52 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,75-3,98 (м, 7H), 4,42-4,70 (м, 5H), 4,83-4,93 (м, 3H), 6,61-6,75 (м, 4H), 6,98-7,19 (м, 8H), 7,19-7,34 (м, 16H). ESI $m/z$ = 808 ( $M+\text{NH}_4$ ). Безбарвний порошок.
Сполука 49		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,00-3,13 (м, 3H), 3,30-3,44 (м, 4H), 3,67-3,89 (м, 5H), 3,94-4,05 (м, 3H), 4,15-4,24 (м, 1H), 4,33 (д, $J=5,75$ Гц, 2H), 4,37-4,46 (м, 1H), 4,77-4,87 (м, 2H), 5,10-5,45 (м, 7H), 5,81-6,06 (м, 3H), 7,19-7,39 (м, 7H), 7,53 (дд, $J=8,63, 1,63$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,62$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,39$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H). ESI $m/z$ = 593( $M+\text{Na}$ ). Безбарвний порошок.
Сполука 50		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,98-3,18 (м, 5H), 3,40-4,02 (м, 12H), 4,36-4,66 (м, 5H), 4,81-4,97 (м, 3H), 6,58-7,50 (м, 28H). FAB $m/z$ = 791 ( $M$ ). Безбарвне масло.
Сполука 51		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,88 (с, 6H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,41-4,01 (м, 8H), 4,39-4,64 (м, 5H), 4,84-4,90 (м, 3H), 6,52-7,37 (м, 28H). ESI $m/z$ = 772 ( $M+\text{Na}$ ). Безбарвне масло.
Сполука 52		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,05-3,15 (м, 1H), 3,52 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,75-3,98 (м, 10H), 4,41-4,64 (м, 6H), 4,83-4,95 (м, 3H), 6,60-6,79 (м, 4H), 6,98-7,19 (м, 8H), 7,22-7,36 (м, 16H). ESI $m/z$ = 817 ( $M+\text{Na}$ ). Безбарвне масло.
Сполука 53		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,96 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 3,06-3,14 (м, 1H), 3,52 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,76-3,96 (м, 7H), 4,44-4,54 (м, 3H), 4,56-4,63 (м, 3H), 4,85-4,93 (м, 3H), 6,65 (дд, $J=7,93, 1,55$ Гц, 2H), 6,76-6,83 (м, 2H), 7,01-7,18 (м, 8H), 7,22-7,35 (м, 16H). ESI $m/z$ = 825 ( $M+\text{NH}_4$ ). Безбарвна тверда речовина.

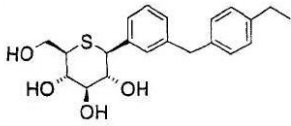
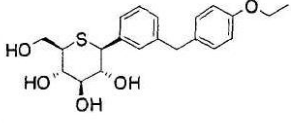
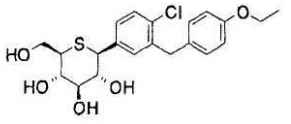
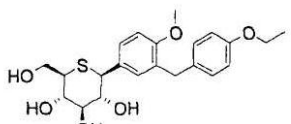
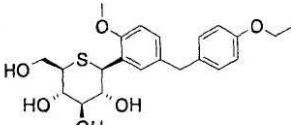
Сполука 54		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,35 (с, 6H), 2,68-2,81 (м, 2H), 3,04-3,16 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,70 Гц, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,76-4,10 (м, 9H), 4,47 (д, J=10,10 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,72 Гц, 1H), 4,84-4,94 (м, 3H), 6,65 (дд, J=7,85, 1,32 Гц, 2H), 6,72-6,81 (м, 2H), 7,00-7,18 (м, 8H), 7,20-7,36 (м, 16H). ESI m/z = 794 (M+H). Безбарвна тверда речовина.
Сполука 55		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,06-3,14 (м, 1H), 3,52 (т, J=8,86 Гц, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,77-4,04 (м, 11H), 4,47 (д, J=9,95 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, J=10,72 Гц, 1H), 4,86-4,93 (м, 3H), 6,62-6,68 (м, 2H), 6,73-6,79 (м, 2H), 7,02-7,18 (м, 8H), 7,21-7,35 (м, 16H). ESI m/z = 784 (M+NH <sub>4</sub> ). Безбарвна тверда речовина.
Сполука 56		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,03-3,12 (м, 1H), 3,50 (т, J=9,17 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=9,86, 2,98 Гц, 1H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,87-3,92 (м, 2H), 3,94 (д, J=10,09 Гц, 1H), 4,13-4,18 (м, 1H), 4,22-4,27 (м, 1H), 4,46 (д, J=10,09 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,59 (д, J=10,55 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,89 (д, J=11,00 Гц, 1H), 6,69 (д, J=6,88 Гц, 2H), 6,87 (д, J=9,17 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,01 (т, J=7,57 Гц, 2H), 7,09 (т, J=7,34 Гц, 1H), 7,12-7,16 (м, J=9,17 Гц, 2H), 7,20 (т, J=7,57 Гц, 1H), 7,23-7,35 (м, 16H), 7,54 (д, J=7,79 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,71 Гц, 1H). ESI m/z = 815 (M+Na). т.пл. 133,0-135°C. Безбарвний порошок.

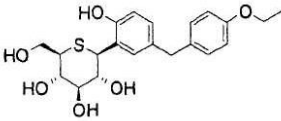
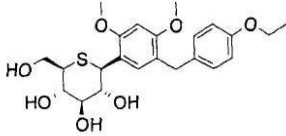
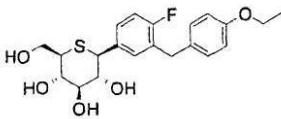
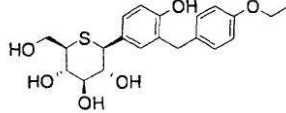
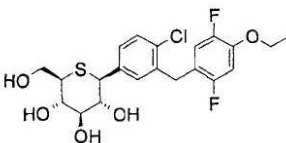
Сполука 57		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,02-3,14 (м, 1H), 3,51 (т, J=8,94 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=9,63, 2,75 Гц, 1H), 3,76-3,92 (м, 4H), 3,96 (д, J=10,55 Гц, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 4,32-4,39 (м, 1H), 4,48-4,54 (м, 3H), 4,58 (д, J=10,55 Гц, 1H), 4,81-4,91 (м, 3H), 6,70 (д, J=7,34 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,07 (т, J=7,57 Гц, 2H), 7,11-7,42 (м, 21H), 7,56 (д, J=7,79 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,79 Гц, 1H). ESI m/z = 819 (M+Na). т.пл. 140,0-143,0°C. Безбарвний порошок.
Сполука 58		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,08-3,14 (м, 1H), 3,53 (т, J=8,94 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=9,63, 2,75 Гц, 1H), 3,77-3,88 (м, 2H), 3,88-3,97 (м, 3H), 4,16-4,25 (м, 2H), 4,48 (д, J=9,63 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,59 (д, J=11,00 Гц, 1H), 4,85-4,91 (м, 3H), 6,67 (д, J=6,88 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,03-7,09 (м, J=6,65, 6,65 Гц, 2H), 7,10-7,16 (м, 3H), 7,19-7,42 (м, 19H), 7,57 (д, J=7,79 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,25 Гц, 1H). ESI m/z = 785 (M+Na). Біло-жовта тверда речовина.
Сполука 59		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,09-3,15 (м, 1H), 3,53-3,58 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,81 (с, 4H), 3,91 (т, J=9,63 Гц, 2H), 3,98-4,04 (м, 1H), 4,09-4,19 (м, 2H), 4,48-4,54 (м, 3H), 4,58-4,67 (м, 2H), 4,83-4,92 (м, 3H), 6,69 (д, J=6,88 Гц, 2H), 8,84-6,94 (м, 2H), 7,07-7,35 (м, 21H), 7,45-7,66 (м, 3H). ESI m/z = 815 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 60		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,06-3,18 (м, 1H), 3,54 (т, J=9,17 Гц, 1H), 3,63-4,31 (м, 13H), 4,44-4,64 (м, 5H), 4,82-4,95 (м, 3H), 6,47 (с, 1H), 6,72 (д, J=9,33 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 7,00-7,52 (м, 22H), 7,58-7,67 (м, 1H). ESI m/z = 845 (M+Na). Безбарвна аморфна речовина.

Сполука 61		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,03-3,15 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 1H), 3,66-4,02 (м, 6H), 4,11-4,29 (м, 2H), 4,48-4,63 (м, 4H), 4,83-4,93 (м, 3H), 6,28 (с, 1H), 6,71 (дд, $J=8,16$ , 1,32 Гц, 2H), 7,04-7,19 (м, 6H), 7,22-7,43 (м, 19H). ESI $m/z$ = 798 ( $M+NH_4$ ). Рожевий порошок.
Сполука 62		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,07-3,15 (м, 1H), 3,53 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,68-3,75 (м, 1H), 3,78-4,00 (м, 5H), 4,07-4,17 (м, 2H), 4,46-4,54 (м, 3H), 4,60 (д, $J=10,57$ Гц, 1H), 4,86-4,93 (м, 3H), 6,65-6,71 (м, $J=7,54$ , 1,94 Гц, 2H), 6,75 (д, $J=3,89$ Гц, 1H), 7,06-7,17 (м, 7H), 7,24-7,40 (м, 17H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 8,48-8,52 (м, 1H). ESI $m/z$ = 790 ( $M+H$ ). Безбарвний порошок.
Сполука 63		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 1,22 (т, $J=7,62$ Гц, 3H), 2,62 (кв, $J=7,62$ Гц, 2H), 2,91-3,03 (м, 1H), 3,20 (т, $J=9,01$ Гц, 1H), 3,43-3,79 (м, 5H), 3,90-4,07 (м, 6H), 4,09-4,18 (м, 1H), 4,24-4,41 (м, 3H), 4,92-5,02 (м, 2H), 5,09-5,32 (м, 6H), 8,50-8,66 (м, 1H), 5,79-6,05 (м, 3H), 6,61 (д, $J=3,57$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=3,42$ Гц, 1H), 7,07-7,16 (м, 4H). ESI $m/z$ = 611 ( $M+Na$ ). Жовте масло.
Сполука 64		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,53 (т, $J=8,86$ Гц, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,77-4,00 (м, 5H), 4,18 (с, 2H), 4,45-4,54 (м, 3H), 4,60 (д, $J=10,57$ Гц, 1H), 4,86-4,94 (м, 3H), 6,67 (дд, $J=8,00$ , 1,32 Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,03-7,41 (м, 24H). ESI $m/z$ = 791 ( $M+Na$ ).

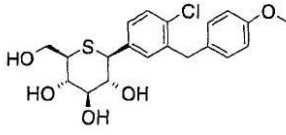
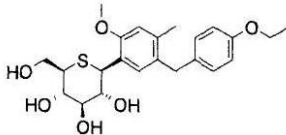
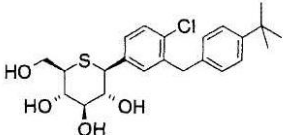
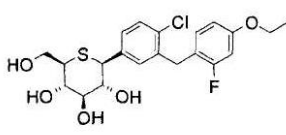
Сполука 65		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,04-3,16 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,53 (т, J=8,70 Гц, 1H), 3,67-3,75 (м, 1H), 3,75-4,00 (м, 7H), 4,46-4,56 (м, 3H), 4,60 (д, J=10,57 Гц, 1H), 4,84-4,96 (м, 3H), 5,89 (дд, J=3,73, 1,55 Гц, 1H), 6,04 (т, J=3,03 Гц, 1H), 6,49-6,54 (м, 1H), 6,70 (дд, J=7,62, 1,71 Гц, 2H), 7,05-7,18 (м, 7H), 7,22-7,36 (м, 14H), 7,39-7,46 (м, 1H). ESI m/z = 710 (M+H), 732 (M+Na).
Сполука 66		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,06-3,17 (м, 1H), 3,54 (т, J=8,78 Гц, 1H), 3,68-3,75 (м, 1H), 3,77-4,01 (м, 5H), 4,43 (с, 2H), 4,46-4,56 (м, 3H), 4,60 (д, J=10,57 Гц, 1H), 4,85-4,94 (м, 3H), 6,67 (дд, J=7,93, 1,40 Гц, 2H), 7,00-7,19 (м, 6H), 7,21-7,51 (м, 18H), 7,71 (д, J=7,31 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,08 Гц, 1H). ESI m/z = 764 (M+H), 786 (M+Na).
Сполука 67		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,40 (т, J=6,99 Гц, 3H), 2,93-3,06 (м, 1H), 3,25 (т, J=8,94 Гц, 1H), 3,30-3,44 (м, 1H), 3,49-4,05 (м, 12H), 4,15 (дд, J=12,05, 5,98 Гц, 1H), 4,24-4,42 (м, 3H), 4,80-4,92 (м, 2H), 5,08-5,42 (м, 7H), 5,78-6,03 (м, 3H), 6,81 (д, J=8,70 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,70 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 8,42 (дд, J=16,16, 2,18 Гц, 2H). ESI m/z = 552 (M+H).
Сполука 68		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,31 (с, 3H), 2,99-3,10 (м, 1H), 3,27-3,40 (м, 2H), 3,66-3,87 (м, 5H), 4,00 (д, J=5,75 Гц, 2H), 4,15-4,26 (м, 4H), 4,31 (д, J=6,84 Гц, 2H), 4,40 (дд, J=12,05, 5,83 Гц, 1H), 4,63-4,82 (м, 2H), 5,09-5,37 (м, 7H), 5,80-6,07 (м, 3H), 7,04-7,17 (м, 5H), 7,32 (т, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,93 Гц, 1H). ESI m/z = 599 (M+Na). Жовтий порошок.

Сполука 69		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 2,28 (с, 3H), 3,07-3,16 (м, 1H), 3,53 (т, $J=8,78$ Гц, 1H), 3,68-3,97 (м, 6H), 4,49-4,63 (м, 5H), 4,86-4,91 (м, 2H), 4,99 (д, $J=3,11$ Гц, 2H), 6,68 (дд, $J=7,85, 1,63$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=1,24$ Гц, 1H), 6,92-7,00 (м, 2H), 7,08-7,19 (м, 6H), 7,23-7,44 (м, 15H). ESI $m/z$ = 711 (M+H).
Сполука 70		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,05-3,14 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,76-3,92 (м, 5H), 3,95 (с, 3H), 4,46 (д, $J=10,10$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,59 (д, $J=10,57$ Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 3H), 5,25 (д, $J=2,49$ Гц, 2H), 6,46-7,39 (м, 29H). ESI $m/z$ = 793 (M+NH <sub>4</sub> ).
Сполука 71		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,05-3,17 (м, 1H), 3,47-3,60 (м, 1H), 3,66-3,99 (м, 6H), 4,15 (с, 1H), 4,43-4,70 (м, 5H), 4,84-4,95 (м, 3H), 6,60-6,73 (м, 2H), 6,97-7,20 (м, 6H), 7,19-7,49 (м, 17H), 7,78-7,87 (м, 1H), 8,36-8,43 (м, 1H), 8,65-8,73 (м, 1H). ESI $m/z$ = 708 (M+H), 730 (M+Na). Блідо-жовтий порошок.
Соединение 72		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,05-3,15 (м, 1H), 3,52 (т, $J=8,94$ Гц, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,75-4,01 (м, 5H), 4,28 (с, 2H), 4,46 (д, $J=9,79$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,60 (д, $J=10,72$ Гц, 1H), 4,85-4,95 (м, 3H), 6,55-6,62 (м, 2H), 6,98-7,37 (м, 22H), 7,49 (с, 1H), 8,57 (д, $J=4,97$ Гц, 2H). ESI $m/z$ = 731 (M+Na), 709 (M+H).
Сполука 73		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м.ч. 3,05-3,16 (м, 1H), 3,48-3,58 (м, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,77-3,99 (м, 5H), 4,15 (с, 2H), 4,45-4,55 (м, 3H), 4,60 (д, $J=10,57$ Гц, 1H), 4,84-4,95 (м, 3H), 6,62 (д, $J=6,84$ Гц, 2H), 7,02-7,19 (м, 6H), 7,20-7,42 (м, 16H), 8,36 (д, $J=2,64$ Гц, 1H), 8,40-8,47 (м, 1H), 8,67 (с, 1H). ESI $m/z$ = 731 (M+Na).

Сполука 74		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,58 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,95-3,03 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,60 (дд, J=10,3, 9,0 Гц, 1H), 3,70-3,78 (м, 3H), 3,88-3,98 (м, 3H), 7,09 (шир.с, 5H), 7,17-7,23 (м, 3H). ESI m/z = 397 (M+Na), 373 (M-H).
Сполука 75		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,92-3,03 (м, 1H), 3,19-3,28 (м, 1H), 3,59 (дд, J=10,2, 9,1 Гц, 1H), 3,69-3,78 (м, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,90-4,04 (м, 3H), 6,80 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,04-7,11 (м, 3H), 7,14-7,25 (м, 3H). ESI m/z = 413 (M+Na), 389 (M-H).
Сполука 76		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,94-3,03 (м, 1H), 3,22 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=10,3, 9,0 Гц, 1H), 3,65-3,78 (м, 3H), 3,89-4,05 (м, 5H), 6,80 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,32 (д, 1H). ESI m/z = 447, 449 (M+Na). т.пл. 79,0-83°C.
Сполука 77		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,91-3,01 (м, 1H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,57 (дд, J=10,3, 9,0 Гц, 1H), 3,68-3,76 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,89-4,02 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,03-7,11 (м, 3H), 7,17 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H). ESI m/z = 443 (M+Na), 419 (M-H), т.пл. 89,0-95°C.
Сполука 78		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,90-2,98 (м, 1H), 3,22 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,51-3,61 (м, 1H), 3,65-3,74 (дд, J=11,5, 6,4 Гц, 1H), 3,76-3,84 (м, 6H), 3,91 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,96 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,31 (шир.с, 1H), 6,77 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,16 (шир.с, 1H). ESI m/z = 443 (M+Na). т.пл. 130,0-130,5°C.

Сполука 79		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,37 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,94-3,05 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,69-3,88 (м, 4H), 3,90-4,04 (м, 3H), 4,33 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,76-6,90 (м, 3H), 7,03-7,15 (м, 3H). ESI $m/z$ = 429 (M+Na). 405 (M-H). т.пл. 145,0-150°C.
Сполука 80		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,34 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,88-2,99 (м, 1H), 3,22 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,51-3,59 (м, 1H), 3,66-3,79 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,88-4,01 (м, 3H), 4,21-4,32 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,75 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 7,04 (д, $J=8,7$ Гц, 2H). ESI $m/z$ = 449 (M+Na), т.пл. 158,0-160,0°C.
Сполука 81		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,91-3,03 (м, 1H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,58 (дд, $J=10,3$ , 9,0 Гц, 1H), 3,68-3,79 (м, 3H), 3,86-4,04 (м, 5H), 6,77-6,82 (м, 2H), 6,95-7,04 (м, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,15-7,24 (м, 2H). ESI $m/z$ = 431 (M+Na). т.пл. 60,0-65,0°C.
Сполука 82		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 2,89-2,98 (м, 1H), 3,16-3,24 (м, 1H), 3,56 (дд, $J=10,2$ , 9,0 Гц, 1H), 3,60-3,76 (м, 3H), 3,83 (шир.с, 2H), 3,88-3,95 (м, 1H), 3,98 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 6,69-6,80 (м, 3H), 6,96-7,04 (м, 2H), 7,06-7,15 (м, 2H). ESI $m/z$ = 424 (M+NH $_4$ ), 405 (M-H).
Сполука 83		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,94-3,04 (м, 1H), 3,23 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,58 (дд, $J=10,3$ , 8,9 Гц, 1H), 3,67-3,79 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,5$ , 3,2 Гц, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,07 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,79 (дд, $J=11,2$ , 7,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=11,2$ , 7,1 Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,3$ , 2,3 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,3$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 483 (M+Na), 459 (M-H). т.пл. 72,0-76,0°C.

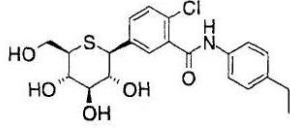
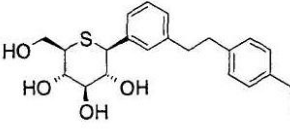
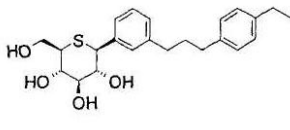
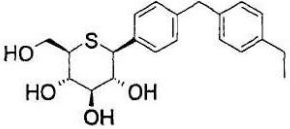
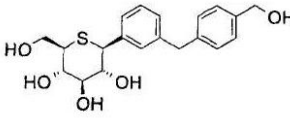
Сполука 84		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,38 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,94-3,03 (м, 1H), 3,23 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,55-3,61 (м, 1H), 3,67 3,79 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,7$ , 3,4 Гц, 1H), 3,98-4,02 (м, 2H), 4,06 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,85-6,92 (м, 2H), 6,96 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,34 (д, $J=8,3$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 465 (M+Na), 467 (M+2+Na), 441 (M-H), 443 (M+2-H). т.пл. 73,0-81,0°C.
Сполука 85		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,40 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 2,96-3,03 (м, 1H), 3,23 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,58 (дд, $J=10,3$ , 8,9 Гц, 1H), 3,68-3,80 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,7$ , 3,4 Гц, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,06 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=8,5$ , 2,3 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,20-7,27 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,8$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 481 (M+Na), 483 (M+2+Na), 485 (M+4+Na), 457 (M-H), 459 (M+2-H), 461 (M+4-H). т.пл. 79,0-82,0°C. Анал. розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 53,84; Н, 5,39. Знайдено: С, 53,64; Н, 5,39.
Сполука 86		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,93-3,03 (м, 1H), 3,19-3,28 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=10,2$ , 9,0 Гц, 1H), 3,68-3,79 (м, 3H), 3,89 (шир.с, 2H), 3,93 (дд, $J=7,9$ , 3,7 Гц, 1H), 3,97 (кв, 2H), 6,74-6,82 (м, 2H), 6,96-7,04 (м, 2H), 7,05-7,15 (м, 3H). ESI $m/z$ = 422 (M+NH $_4$ ), 403 (M-H).
Сполука 87		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,94-3,00 (м, 1H), 3,17-3,24 (м, 1H), 3,55 (дд, $J=10,3$ , 8,9 Гц, 1H), 3,61-3,75 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,88-3,98 (м, 2H), 6,42 (дд, $J=8,3,2,3$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=8,3$ , 2,3 Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,3$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 463 (M+Na), 465 (M+2+Na), 439 (M-H).

Сполука 88		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,96-3,01 (м, 1H), 3,21-3,25 (м, 1H), 3,57 (дд, J=10,3, 8,9 Гц, 1H), 3,66-3,74 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,93 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,98-4,05 (м, 2H), 6,82 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,18-7,22 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 1H). ESI m/z = 428 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ), 430 (M+2+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ), 409 (M-H), 411 (M+2-H). т.пл. 71,0-74,0°C. Анал. розрах. для C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>5</sub> S: C, 58,46; H, 5,46. Знайдено: C, 58,35; H, 5,55.
Сполука 89		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,92-3,01 (м, 1H), 3,24 (т, J=8,71 Гц, 1H), 3,54-3,60 (м, 1H), 3,72 (дд, J=11,5, 6,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,94 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,97 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 4,33 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,10 (с, 1H). ESI m/z = 452 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ), 493 (M+CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ). т.пл. 155,0-157,0°C. Анал. розрах. для C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub> S·0,5H <sub>2</sub> O: C, 62,28; H, 7,06. Знайдено: C, 62,39; H, 7,10.
Сполука 90		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,29 (с, 9H), 2,90-3,05 (м, 1H), 3,23 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=10,1, 8,7 Гц, 1H), 3,64-3,80 (м, 3H), 3,94 (дд, J=11,4, 3,5 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,16-7,37 (м, 5H). ESI m/z = 454 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ), 456 (M+2+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ), 435 (M-H), 437 (M+2-H). т.пл. 94,0-100,0°C. Анал. розрах. для C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>4</sub> S: C, 63,22; H, 6,69. Знайдено: C, 62,82; H, 6,64.
Сполука 91		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,93-3,05 (м, 1H), 3,18-3,27 (м, 1H), 3,58 (дд, J=10,3, 9,0 Гц, 1H), 3,67-3,78 (м, 3H), 3,89-4,04 (м, 5H), 6,58-6,69 (м, 2H), 6,97 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-7,24 (м, 2H), 7,33 (д, 1H). ESI m/z = 465 (M+Na), 441 (M-H).

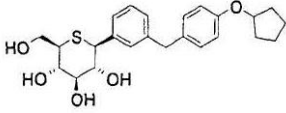
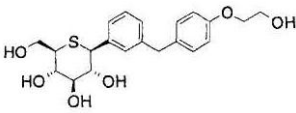
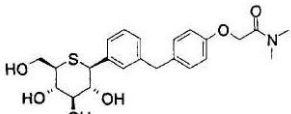
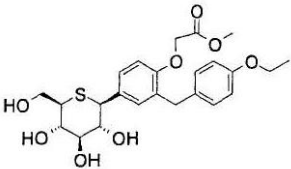
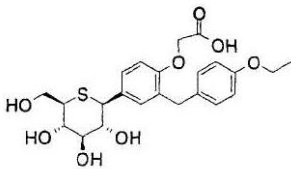
Сполука 92		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,28 (с, 3H), 2,94-3,02 (м, 1H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=10,2$ , 8,9 Гц, 1H), 3,65-3,77 (м, 3H), 3,93 (дд, $J=11,4$ , 3,7 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 7,02-7,10 (м, 4H), 7,16-7,24 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 1H). ESI $m/z$ = 412, 414 (M+Na), 393 (M-H).
Сполука 93		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,43 (с, 3H), 2,95-3,03 (м, 1H), 3,23 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,58 (дд, $J=10,3$ , 8,9 Гц, 1H), 3,68-3,77 (м, 3H), 3,93 (дд, $J=11,5$ , 3,2 Гц, 1H), 4,00-4,09 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 2H), 7,15-7,19 (м, 2H), 7,21 (дд, $J=8,3$ , 2,3 Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,3$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 449 (M+Na), 451 (M+2+Na), 425 (M-H), 427 (M+2-H).
Сполука 94		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,93-3,05 (м, 1H), 3,18-3,28 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,66-3,78 (м, 3H), 3,89-3,99 (м, 3H), 6,69 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,15-7,22 (м, 2H), 7,31 (д, 1H). ESI $m/z$ = 419 (M+Na), 395 (M-H).
Сполука 95		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,20 (т, $J=7,62$ Гц, 3H), 2,59 (кв, $J=7,62$ Гц, 2H), 2,94-3,03 (м, 1H), 3,18-3,27 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=10,26$ , 9,01 Гц, 1H), 3,66-3,78 (м, 3H), 3,93 (дд, $J=11,50$ , 3,57 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 7,06-7,11 (м, 4H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,33 (д, $J=8,08$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 431, 433 (M+Na), 407 (M-H).
Сполука 96		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,20 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 2,76-2,92 (м, 1H), 2,94-3,03 (м, 1H), 3,19-3,27 (м, 1H), 3,58 (дд, $J=10,1$ , 9,2 Гц, 1H), 3,66-3,79 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,4$ , 3,6 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 7,06-7,15 (м, 4H), 7,17-7,26 (м, 2H), 7,33 (д, 1H). ESI $m/z$ = 445, 447 (M+Na), 421 (M-H).

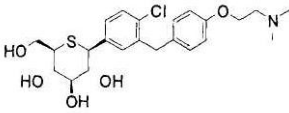
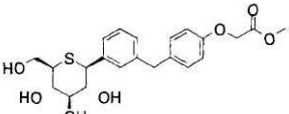
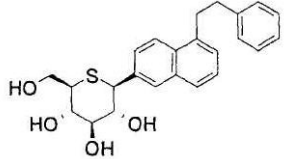
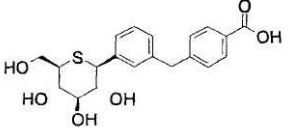
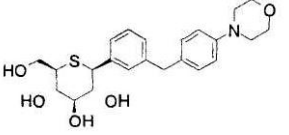
Сполука 97		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,90-3,01 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 1H), 3,54 (дд, J=10,3, 9,2 Гц, 1H), 3,60-3,76 (м, 3H), 3,86-4,06 (м, 5H), 6,66 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,19 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,2 Гц, 1H). ESI m/z = 461 (M+Na), 437 (M-H). Анал. розрах. для C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>5</sub> ClS·0,6H <sub>2</sub> O: С, 58,59; Н, 6,33. Знайдено: С, 58,28; Н, 6,10.
Сполука 98		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,92-3,04 (м, 1H), 3,22-3,27 (м, 1H), 3,59 (дд, J=10,3, 8,9 Гц, 1H), 3,69-3,88 (м, 4H), 3,89-4,03 (м, 3H), 4,29 (д, J=10,57 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,73-6,80 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 2H), 7,04 (с, 1H). ESI m/z = 443 (M+Na), 419 (M-H). т.пл. 183,0-187,0°C. Анал. розрах. для C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub> S·0,5H <sub>2</sub> O: С, 61,00; Н, 6,86. Знайдено: С, 60,81; Н, 6,89.
Сполука 99		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H), 2,92-3,00 (м, 1H), 3,22 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,72 (дд, J=11,7, 6,7 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,88-3,95 (м, 3H), 3,99 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,06 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H). ESI m/z = 477 (M+Na), 479 (M+2+Na), 453 (M-H), 455 (M+2-H). т.пл. 177,0-179,0°C. Анал. розрах. для C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub> S·0,7H <sub>2</sub> O: С, 56,95; Н, 6,10. Знайдено: С, 56,89; Н, 5,98.
Сполука 100		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,89-2,98 (м, 1H), 3,19-3,26 (м, 1H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,68-3,79 (м, 4H), 3,92 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,97 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,21 (д, J=10,1 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,76 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 2H). ESI m/z = 445 (M+Na), 421 (M-H), т.пл. 186,0-190,0°C.

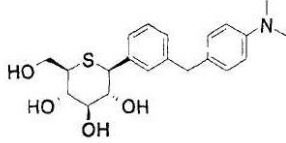
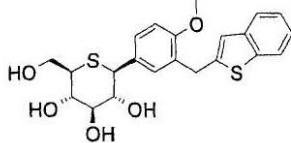
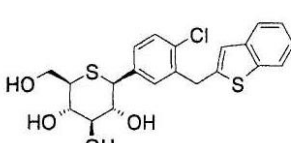
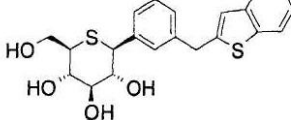
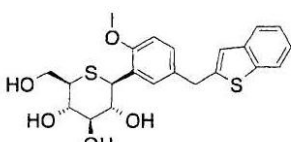
Соединение 101		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,58 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,91-3,02 (м, 1H), 3,19-3,28 (м, 1H), 3,58 (дд, J=10,3, 9,2 Гц, 1H), 3,67-3,89 (м, 7H), 3,94 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 4,25-4,39 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,96-7,09 (м, 4H), 7,12 (с, 1H). ESI m/z = 441 (M+Na), 417 (M-H).
Сполука 102		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,62 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,93-3,07 (м, 1H), 3,27 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,60 (т, 1H), 3,70-4,09 (м, 8H), 4,25-4,39 (м, 1H), 6,99-7,18 (м, 5H), 7,27 (с, 1H). ESI m/z = 461 (M+Na). Анал. розрах. для C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>5</sub> S·H <sub>2</sub> O: C, 56,70; H, 6,50; Знайдено: C, 56,40; H, 6,45.
Сполука 103		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,21 (д, J=7,3 Гц, 6H), 2,79-2,88 (м, 1H), 2,94-3,01 (м, 1H), 3,23 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,53-3,61 (м, 1H), 3,69-3,76 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,91-4,02 (м, 3H), 4,24-4,36 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,05-7,14 (м, 4H), 7,24 (с, 1H). ESI m/z = 475 (M+Na).
Сполука 104		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,16 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,94-2,99 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,55-3,60 (м, 1H), 3,72 (дд, J=11,5, 6,4 Гц, 1H), 3,77-3,90 (м, 6H), 3,94 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,97 (м, 2H), 7,00-7,04 (м, 2H), 7,11 (с, 1H). ESI m/z = 427 (M+Na), 403 (M-H).
Сполука 105		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,20 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,94-2,99 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,58 (дд, J=10,1, 9,2 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=11,2, 6,6 Гц, 1H), 3,77-3,91 (м, 6H), 3,94 (дд, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H). ESI m/z = 455 (M+Na), 431 (M-H).


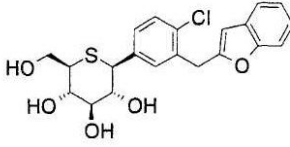
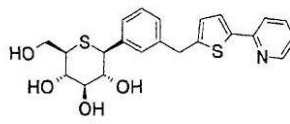
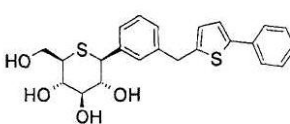
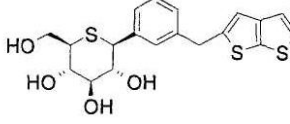
Сполука 106		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,23 (т, $J=7,57$ Гц, 3H), 2,64 (кв, $J=7,79$ Гц, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 3,27 (т, $J=8,71$ Гц, 1H), 3,59-3,64 (м, 1H), 3,73-3,82 (м, 2H), 3,89 (д, $J=10,09$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=11,69$ , 3,44 Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,25$ Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,71$ Гц, 2H). ESI $m/z$ = 438 (M+H), 440 (M+2+H). Безбарвний порошок.
Сполука 107		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,20 (т, $J=7,62$ Гц, 3H), 2,59 (кв, $J=7,62$ Гц, 2H), 2,85 (с, 4H), 2,95-3,07 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H), 3,54-3,68 (м, 1H), 3,69-3,83 (м, 3H), 3,95 (дд, $J=11,42$ , 3,65 Гц, 1H), 7,00-7,11 (м, 5H), 7,13-7,28 (м, 3H). ESI $m/z$ = 411 (M+Na), 387 (M-H). Безбарвний порошок.
Сполука 108		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,20 (т, $J=7,57$ Гц, 3H), 1,87-1,94 (м, 2H), 2,56-2,63 (м, 6H), 2,98-3,03 (м, 1H), 3,26 (т, $J=8,25$ Гц, 1H), 3,59-3,64 (м, $J=10,32$ , 8,94 Гц, 1H), 3,71-3,82 (м, 3H), 3,95 (дд, $J=11,46$ , 3,67 Гц, 1H), 7,05-7,12 (м, 5H), 7,14-7,25 (м, 3H). ESI $m/z$ = 425 (M+Na), 401 (M-H). Безбарвний порошок.
Сполука 109		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,19 (т, $J=7,79$ Гц, 3H), 2,58 (кв, $J=7,79$ Гц, 2H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,22-3,27 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=10,32$ , 8,94 Гц, 1H), 3,70-3,77 (м, 3H), 3,88-3,97 (м, 3H), 7,08 (с, 4H), 7,14 (д, $J=7,79$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=7,79$ Гц, 2H). ESI $m/z$ = 397 (M+Na), 373 (M-H). Безбарвний порошок.
Сполука 110		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,94-3,03 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,54-3,65 (м, 1H), 3,68-3,78 (м, 3H), 3,89-3,98 (м, 3H), 4,55 (с, 2H), 7,05-7,11 (м, 2H), 7,12-7,28 (м, 7H). ESI $m/z$ = 377 (M+H), 375 (M-H). Блідо-жовтий порошок.

Сполука 111		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,14-1,27 (м, 3H), 2,54-2,68 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,51 (д, J=6,37 Гц, 1H), 3,56-3,68 (м, 2H), 3,70-3,83 (м, 3H), 3,95 (дд, J=11,35, 3,57 Гц, 1H), 5,72-6,59 (м, 2H), 7,07-7,30 (м, 8H), ESI m/z = 423 (M+Na), 399 (M-H). Жовте масло.
Сполука 112		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,57 Гц, 3H), 2,63 (кв, J=7,79 Гц, 2H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,23 (т, J=8,71 Гц, 1H), 3,56-3,61 (м, 1H), 3,69-3,78 (м, 3H), 3,94 (дд, J=11,46, 3,67 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,02, 2,52 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,25 Гц, 2H), 6,95-6,98 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,79 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,27 (т, J=7,79 Гц, 1H). ESI m/z = 399 (M+Na), 375 (M-H).
Сполука 113		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,29 (т, J=7,62 Гц, 3H), 2,71 (кв, J=7,62 Гц, 2H), 3,01-3,15 (м, 1H), 3,28-3,36 (м, 1H), 3,62-4,07 (м, 5H), 7,22-7,66 (м, 8H). ESI m/z = 383 (M+Na), 359 (M-H). Безбарвна аморфна речовина.
Сполука 114		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,94-3,03 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,55-3,64 (м, 1H), 3,69-3,79 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,90-3,98 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,18-7,35 (м, 5H), 7,89-7,95 (м, 2H). ESI m/z = 427 (M+Na), 403 (M-H). Біло-жовтий порошок.
Сполука 115		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,61-1,76 (м, 2H), 1,93-2,05 (м, 2H), 2,94-3,03 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 3H), 3,68-3,79 (м, 3H), 3,84-3,98 (м, 5H), 4,45-4,54 (м, 1H), 6,81-6,88 (м, 2H), 7,04-7,13 (м, 3H), 7,14-7,25 (м, 3H). ESI m/z = 469 (M+Na), 445 (M-H). Біло-жовте масло.

Сполука 116		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,57-1,67 (м, 2H), 1,72-1,82 (м, 4H), 1,84-1,94 (м, 2H), 2,95-3,02 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H), 3,60 (дд, $J=10,32$ , 8,94 Гц, 1H), 3,70-3,80 (м, 3H), 3,87 (с, 2H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,71-4,77 (м, 1H), 6,73-6,79 (м, 2H), 7,03-7,10 (м, 3H), 7,15-7,24 (м, 3H). ESI $m/z$ = 453 (M+Na). Безбарвний порошок.
Сполука 117		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,96-3,00 (м, 1H), 3,21-3,26 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=10,09$ , 9,17 Гц, 1H), 3,71-3,79 (м, 3H), 3,82-3,87 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,94 (дд, $J=11,46$ , 3,67 Гц, 1H), 3,98-4,02 (м, 2H), 6,82-6,88 (м, 2H), 7,05-7,12 (м, 3H), 7,15-7,24 (м, 3H). ESI $m/z$ = 429 (M+Na), 405(M-H). Безбарвний порошок.
Сполука 118		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,97 (с, 3H), 2,99-3,04 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 3H), 3,88-3,94 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 6,87 (д, $J=8,71$ Гц, 2H), 7,06-7,14 (м, 3H), 7,16-7,24 (м, 3H). Безбарвний порошок.
Сполука 119		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 2,92-3,00 (м, 1H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=10,18$ , 9,09 Гц, 1H), 3,68-3,78 (м, 6H), 3,88-4,02 (м, 5H), 4,68 (с, 2H), 6,73-6,80 (м, 3H), 7,09-7,18 (м, 4H). ESI $m/z$ = 501 (M+Na), 477 (M-H).
Сполука 120		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 1,35 (т, $J=6,99$ Гц, 3H), 2,91-3,00 (м, 1H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=10,26$ , 9,01 Гц, 1H), 3,66-3,77 (м, 3H), 3,88-4,03 (м, 5H), 4,63 (с, 2H), 6,73-6,82 (м, 3H), 7,07-7,19 (м, 4H). ESI $m/z$ = 487 (M+Na), 463(M-H). Безбарвний кристал

Сполука 121		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,34 (с, 6H), 2,76 (т, J=5,50 Гц, 2H), 2,96-3,01 (м, 1H), 3,22 (т, J=8,71 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=10,32, 8,94 Гц, 1H), 3,68-3,76 (м, 3H), 3,93 (дд, J=11,46, 3,67 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 4,07 (т, J=5,50 Гц, 2H), 6,83-6,87 (м, 2H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,18-7,23 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,25 Гц, 1H). ESI m/z = 468 (M+H), 470 (M+2+H). Безбарвний порошок.
Сполука 122		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,96-3,01 (м, 1H), 3,22-3,26 (м, 1H), 3,59 (дд, J=10,09, 9,17 Гц, 1H), 3,71-3,79 (м, 6H), 3,89 (с, 2H), 3,94 (дд, J=11,46, 3,67 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,05-7,13 (м, 3H), 7,16-7,23 (м, 3H). ESI m/z = 457 (M+Na). Блідо-жовте масло.
Сполука 123		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,98-3,07 (м, 2H), 3,07-3,13 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 3H), 3,69 (дд, J=10,09, 9,17 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=11,69, 6,65 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=10,09, 8,71 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=11,46, 3,67 Гц, 1H), 4,04 (д, J=10,55 Гц, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,21-7,29 (м, 5H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,51 (дд, J=8,48, 1,60 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,25 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,25 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H). ESI m/z = 433 (M+Na). Блідо-жовтий порошок.
Сполука 124		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) (м.д. 2,92-2,97 (м, 1H), 3,17-3,22 (м, 1H), 3,55 (дд, J=10,09, 9,17 Гц, 1H), 3,66-3,75 (м, 3H), 3,90 (дд, J=11,46, 3,67 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 7,07 (д, J=7,79 Гц, 1H), 7,15-7,23 (м, 3H), 7,27 (д, J=8,25 Гц, 2H), 7,88 (д, J=8,25 Гц, 2H). Блідо-жовте масло.
Сполука 125		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,94-3,00 (м, 1H), 3,04-3,11 (м, 4H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,69-3,77 (м, 3H), 3,77-3,81 (м, 4H), 3,85 (с, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 2H), 7,03-7,09 (м, 2H), 7,13-7,36 (м, 4H). ESI m/z = 454 (M+Na). Безбарвний порошок.

Сполука 126		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,85 (с, 6H), 2,93-3,01 (м, 1H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,57 (дд, $J=10,1$ , 9,2 Гц, 1H), 3,68-3,78 (м, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,89-3,95 (м, 1H), 6,67-6,74 (м, 2H), 6,99-7,07 (м, 2H), 7,11-7,26 (м, 4H). ESI $m/z$ = 412 ( $M+Na$ ). Безбарвний порошок.
Сполука 127		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,91-2,98 (м, 1H), 3,17-3,23 (м, 1H), 3,56 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,67-3,78 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,91 (дд, $J=11,5$ , 3,7 Гц, 1H), 4,11-4,20 (м, 2H), 6,92 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,16-7,26 (м, 4H), 7,60 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H). ESI $m/z$ = 455 ( $M+Na$ ), 431 ( $M-H$ ), т.пл. 91,0-105,0°C.
Сполука 128		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,93-3,05 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,58 (дд, $J=10,3$ , 9,0 Гц, 1H), 3,69-3,83 (м, 2H), 3,93 (дд, $J=11,5$ , 3,6 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 7,01-7,05 (м, 1H), 7,19-7,32 (м, 3H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,63-7,77 (м, 2H). ESI $m/z$ = 459 ( $M+Na$ ), 461 ( $M+2+Na$ ), 435 ( $M-H$ ), т.пл. 105,0-115,0°C.
Сполука 129		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,95-3,05 (м, 1H), 3,21-3,36 (м, 1H), 3,60 (дд, $J=10,3$ , 9,0 Гц, 1H), 3,70-3,81 (м, 3H), 3,90-3,98 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,19-7,34 (м, 6H), 7,62-7,75 (м, 2H). ESI $m/z$ = 425 ( $M+Na$ ). т.пл. 159,5-160,0°C.
Сполука 130		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,92-3,01 (м, 1H), 3,25 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,52-3,65 (м, 1H), 3,72 (дд, $J=11,4$ , 6,5 Гц, 1H), 3,76-3,87 (м, 4H), 3,93 (дд, $J=11,4$ , 3,6 Гц, 1H), 4,16 (шир.с, 2H), 4,31-4,43 (м, 1H), 6,92 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,12-7,35 (м, 4H), 7,59-7,78 (м, 2H). ESI $m/z$ = 455 ( $M+Na$ ). т.пл. 97,5-98,0°C.

Сполука 131		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,89-3,00 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,51-3,96 (м, 10H), 4,04-4,19 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,17-7,28 (м, 3H), 7,58-7,73 (м, 2H). ESI $m/z$ = 485 (M+Na), 461 (M-H).
Сполука 132		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,94-3,05 (м, 1H), 3,18-3,28 (м, 1H), 3,58 (дд, $J=10,2$ , 8,9 Гц, 1H), 3,66-3,83 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,5$ , 3,6 Гц, 1H), 4,16-4,32 (м, 2H), 6,40 (с, 1H), 7,10-7,51 (м, 7H). ESI $m/z$ = 443 (M+Na), 445 (M+2+Na).
Сполука 133		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,96-3,04 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,56-3,64 (м, 1H), 3,70-3,81 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,42$ , 3,65 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 6,94-6,97 (м, 1H), 7,18-7,33 (м, 4H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,62 (д, $J=3,73$ Гц, 1H), 7,85-7,90 (м, 1H), 7,96-8,03 (м, 1H), 8,44-8,49 (м, 1H). ESI $m/z$ = 430 (M+H). Жовтий порошок.
Сполука 134		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,95-3,06 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,57-3,66 (м, 1H), 3,70-3,83 (м, 3H), 3,95 (дд, $J=11,50$ , 3,73 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 6,79 (д, $J=3,57$ Гц, 1H), 7,14-7,36 (м, 8H), 7,48-7,57 (м, $J=8,32$ , 1,17 Гц, 2H). ESI $m/z$ = 451 (M+Na), 427 (M-H). Безбарвний порошок. Анал. розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ : С, 63,57; Н, 5,72. Знайдено: С, 63,89; Н, 5,63.
Сполука 135		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ м.ч. 2,95-3,04 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,69-3,81 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=11,35$ , 3,57 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 7,00 (с, 1H), 7,14 (д, $J=5,60$ Гц, 1H), 7,16-7,33 (м, 4H), 7,37 (дд, $J=5,13$ , 0,47 Гц, 1H). ESI $m/z$ = 431 (M+Na), 407 (M-H). Безбарвний порошок.

Сполука 136		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,92-3,05 (м, 1H), 3,19 3,29 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,59 (т, J=9,64 Гц, 1H), 3,68-3,83 (м, 3H), 3,86-4,02 (м, 3H), 5,80-5,87 (м, 1H), 5,94 (т, J=3,11 Гц, 1H), 6,55 (д, J=1,87 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=6,99, 1,71 Гц, 1H), 7,12-7,28 (м, 3H). ESI m/z = 372 (M+Na).
Сполука 137		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,95-3,05 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H), 3,55-3,66 (м, 1H), 3,69-3,83 (м, 3H), 3,94 (дд, J=11,50, 3,57 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 7,24-7,52 (м, 6H), 7,85-7,95 (м, 2H).
Сполука 138		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,36 (т, J=7,18 Гц, 3H), 3,01-3,05 (м, 1H), 3,23-3,27 (м, 1H), 3,60 (дд, J=10,32, 8,94 Гц, 1H), 3,71-3,78 (м, 2H), 3,84 (д, J=10,55 Гц, 1H), 3,92-3,97 (м, 3H), 3,99 (кв, J=7,18 Гц, 2H), 6,82-6,85 (м, 2H), 7,10-7,13 (м, 2H), 7,64 (т, J=2,06 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,29 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,29 Гц, 1H). ESI m/z = 392 (M+H), 390 (M-H). Безбарвний порошок.
Сполука 139		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 1,20 (т, J=7,62 Гц, 3H), 2,60 (кв, J=7,62 Гц, 2H), 2,92-3,03 (м, 1H), 3,19 (т, J=8,86 Гц, 1H), 3,50-3,63 (м, 2H), 3,72 (дд, J=11,58, 6,45 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=11,50, 3,73 Гц, 1H), 4,03 (т, J=4,97 Гц, 3H), 6,58-6,67 (м, 1H), 6,83 (д, J=3,57 Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 4H). ESI m/z = 403 (M+Na), 379 (M-H). Безбарвний порошок. Анал. розрах. для C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> : C, 59,97; H, 6,36. Знайдено: C, 59,93; H, 6,33.
Сполука 140		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 2,26 (с, 2H), 3,03-3,14 (м, 1H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,77 (дд, J=11,50, 6,37 Гц, 1H), 3,93-4,06 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,32 (д, J=10,26 Гц, 1H), 7,01-7,17 (м, 5H), 7,33 (т, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,31 Гц, 1H). ESI m/z = 439 (M+Na), 415 (M-H). Безбарвний порошок.

## Тест-Приклад 1

Після отримання 50мкл суспензії мембранних везикул щіткової облямівки нирок щура (концентрація білка: 4мг/мл) (мембранні везикули щіткової облямівки, brush border membrane vehicle: BBMV) згідно зі способом, описаним в публікації (Anal. Biochem., Vol.201, Clause 301, 1984), цю суспензію переінкубували при температурі 37°C протягом двох хвилин, і потім до неї додавали 150мкл реакційної суміші, яка являла собою суміш тест-сполуки, розчиненої в ДМСО (кінцева концентрація ДМСО: 1%), 100мМ маніту, 100мМ NaSCN або

KSCN, 10мМ HEPES/Tris, pH7,4, D-глюкоза (кінцева концентрація: 0,1мМ) і 1мкКі D-[6-<sup>3</sup>H]-глюкози (Amersham). Після витримання реакційної суміші при температурі 37°C протягом п'яти секунд, для гальмування реакції до реакційної суміші додавали 1мл льодяного розчину, що зупиняє реакцію (150мМ NaCl, 10мМ HEPES/Tris pH7,4, 0,3мМ флоридин), і мембранні везикули щіткової облямівки (BBMV) негайно відділяли шляхом високошвидкісного центрифугування, з використанням мембранного фільтра (HAWP02500 з розміром пор, що складає 0,45мкм, Millipore). Мембранний фільтр

тричі промивали 4,5мл льодяного розчину, який зупиняє реакцію. Після того як мембрани в достатній мірі підсохнуть, вимірювали радіоактивність в рідкому сцинтиляційному лічильнику радіоактивності (Beckman) з метою кількісного визначення поглиненої глюкози в мембранних везикулах щіткової облямівки на мембранному фільтрі.

Обчислювали концентрацію сполуки, при якій поглинання глюкози інгібувалося на 50% (значення  $IC_{50}$ ), приймаючи рівень поглинання глюкози без додавання сполуки за 100%.

Результати наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука №	$IC_{50}$ (мкМ)
Сполука 75	1.600
Сполука 76	0,320
Сполука 79	0,220
Сполука 127	0,350
Сполука 128	0,790

#### Тест-Приклад 2

Клонування людського SGLT1 і людського SGLT2 і їх введення до експресувального вектора

Послідовність людського SGLT1 (NM\_000343) піддавали зворотній транскрипції на основі мРНК, отриманій з тонкою кишкою людини, потім ампліфікували, і потім вводили у вектор pCMV-tag5A виробництва Stratagene Corporation. Послідовність людського SGLT2 (NM\_003041) отримували з мРНК нирок людини, використовуючи вказану вище технологію, і потім вводили у вектор pcDNA3.1+hygro виробництва Invitrogen Corporation. Ідентичність кожної клонованої послідовності підтверджували на рівні експресованої послідовності.

Отримання клітини CHO-k1, стабільно експресуючої людський SGLT1 і людський SGLT2

Клітини CHO-K1 трансфікували векторами експресії людського SGLT1 і людського SGLT2, використовуючи ліпофектамін 2000 (Invitrogen Corporation). SGLT-експресуючі клітини культивували в присутності генетичину (SGLT1) або гіроміцину В (SGLT2) у концентрації 500мкг/мл з ме-

тою селекції резистентних штамів. Клітини були отримані з урахуванням показника їх специфічної активності поглинання цукру в наступній системі.

Тест натрій-залежного інгібування поглинання цукру в клітинах

У тесті натрій-залежної інгібувальної активності поглинання (захоплення) цукру були використані клітини, які стабільно експресують людський SGLT1 і людський SGLT2. Клітини інкубували в 1мл буферного розчину для попередньої обробки (140мМ холінхлориду, 2мМ KCl, 1мМ CaCl<sub>2</sub>, 1мМ MgCl<sub>2</sub>, 10мМ HEPES/5мМ Tris, pH7,4) протягом 20 хвилин. Буферний розчин для попередньої обробки видаляли, і додавали 200мкл буферу, в якому відбувається поглинання (метил- $\alpha$ -D-глюкопіранозид, що містить [<sup>14</sup>C]метил- $\alpha$ -D-глюкопіранозид (0,1мМ для інгібування SGLT1, 1мМ для інгібування SGLT2), 140мМ NaCl, 2мМ KCl, 1мМ CaCl<sub>2</sub>, 1мМ MgCl<sub>2</sub>, 10мМ HEPES/5мМ Tris, pH7,4), який містить тест-сполуку, і реакцію поглинання проводили при температурі 37°C протягом 30 хвилин (SGLT1) або протягом однієї години (SGLT2). Після проведення реакції клітини двічі промивали 1мл буферу для промивання (10мМ метил- $\alpha$ -D-глюкопіранозиду, 140мМ холінхлориду, 2мМ KCl, 1мМ CaCl<sub>2</sub>, 1мМ MgCl<sub>2</sub>, 10мМ HEPES/5мМ Tris, pH7,4) і розчиняли в 400мкл 0,2М розчину NaOH. Після додавання Aquazole 2 (Perkin Elmer Corporation) і ретельного перемішування вимірювали радіоактивність в рідинному сцинтиляційному лічильнику (Beckman Coulter Corporation). Буфер, в якому відбувається поглинання, який не містить тест-сполуки, використовували в контрольній групі. Інший буферний розчин, в якому відбувається поглинання, який містить холінхлорид замість NaCl, також готували для визначення базового поглинання.

Щоб визначити значення  $IC_{50}$ , тест-сполуку використовували в шести прийнятних концентраціях, і розраховували концентрацію сполуки, при якій відбувається інгібування поглинання глюкози на 50% (значення  $IC_{50}$ ). У порівнянні з поглинанням глюкози в контрольній групі (100%). Результати вказаного тесту наведені в таблиці 3

Таблиця 3

Сполука №	Людський SGLT2 (мкМ)	Людський SGLT1 (мкМ)	SGLT1/SGLT2
Сполука 74	1,190	15,3	12,8
Сполука 75	2,830	27,4	9,7
Сполука 76	0,080	1,2	14,6
Сполука 77	0,690	8,0	11,6
Сполука 78	1,040	120,0	115,4
Сполука 79	0,370	2,7	7,2
Сполука 80	0,190	2,9	15,2
Сполука 81	0,600	6,5	10,9
Сполука 82	3,780	15,0	4,0
Сполука 83	0,030	1,5	48,7

Сполука 84	0,170	2,1	12,5
Сполука 85	1,270	6,1	4,8
Сполука 86	0,060	1,1	18,3
Сполука 88	0,080	0,2	2,8
Сполука 89	0,065	6,3	97,5
Сполука 91	0,110	1,7	15,5
Сполука 92	0,030	0,2	7,7
Сполука 93	0,021	0,4	21,0
Сполука 94	0,250	0,3	1,3
Сполука 95	0,028	0,6	22,3
Сполука 96	0,062	7,3	116,3
Сполука 98	0,015	0,1	6,5
Сполука 99	0,032	5,6	178,6
Сполука 100	1,520	4,4	2,9
Сполука 101	0,040	2,6	63,1
Сполука 102	0,040	3,5	86,6
Сполука 103	0,069	23,9	347,9
Сполука 104	0,034	1,0	29,8
Сполука 105	0,093	17,0	182,5
Сполука 127	1,120	0,7	0,6
Сполука 128	0,140	0,6	4,4
Сполука 129	3,000	12,8	4,3
Сполука 130	2,120	>10	-
Сполука 131	0,890	4,1	4,7
Сполука 132	0,497	4,4	8,9
Сполука 134	2,910	-	-
Сполука 138	33,000	-	-
Сполука 139	114,000	-	-

#### Промислова застосовність

Даний винахід пов'язаний зі сполуками 1-тіо-D-глюцитолу, які мають властивість інгібування активності натрій-залежного ко-транспортера глюкози (SGLT2) і ефекту гіпоглікемії шляхом посилення виділення глюкози з сечею і, таким чином, з можливістю отримання терапевтичного лікарського засобу відносно діабету, який має новий, що не використовується в звичайній практиці, кістяк. Крім

того, похідні 1-тіо-D-глюцитолу згідно з винаходом мають хорошу кристалічність, і отже, їх можна використовувати без попередньої спільної кристалізації з амінокислотами і т.д., і до того ж вони легко зазнають очищення, зберігання і включення до складу фармацевтичних препаратів і є придатними для їх застосування як фармацевтичного продукту.