

(19) C2 (11) 98123 (13) UA

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ, 01023

(85) 2009-04-29

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2012-04-25]

(43) [2009-08-10]

(24) 2012-04-25

(22) 2007-09-27

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а200904205

(46) 2021-08-25

(86) 2007-09-27 PCT/US2007/079654

(30) 60/848,156 2006-09-29 US 60/905,714 2007-03-08 US 60/948,780 2007-07-10 US

(54) ІНГІБІТОРИ КОТРАНСПОРТЕРА НАТРІЙГЛЮКОЗИ 2 І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРЫ КОТРАНСПОРТЕРА НАТРІЙ ГЛЮКОЗЫ 2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 AND METHODS OF THEIR USE

(56) HANDLON: "Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 1531-1540, XP002465936 3 DE 10 2004 039096 A1 2 US 2006/189548 A1 2

(71) US ЛЕКСІКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК. US ЛЕКСІКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК. US LEXICON PHARMACEUTICAL, INC.

(72) US Харрісон Брайс А. US Харрісон Брайс А. US Harrison, Bryce, A. US Кімболл С. Девід US Кімболл С. Деви д US Kimball, S., David US Мейбон Росс US Мейбон Росс US Mabon, Ross US Роулінс Девід Б. US Роулінс Девид Б. U S Rawlins, David, B. US Гудвін Ніколь К. US Гудвін Ніколь К. US Goodwin, Nicole, C.

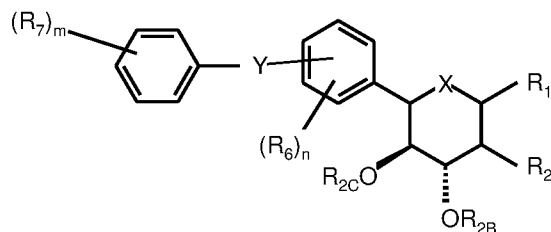
(73) US ЛЕКСІКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.

Данное изобретение касается соединений и фармацевтических композиций, которые содержат указанные соединения, которые могут быть использованы для лечения таких заболеваний и нарушений, как диабет и ожирение.

Даний винахід стосується сполук і фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, які можуть бути використані для лікування таких захворювань і порушень, як діабет і ожиріння.

Compounds and pharmaceutical compositions comprising them are disclosed that may be useful for the treatment of diseases and disorders such as diabetes and obesity.

1. Сполука формули:



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:

X означає O , S або NR_3 ;

Y означає O , S , SO , SO_2 , NR_4 , $(C(R_5)_2)_p$, $(C(R_5)_2)_q-C(O)-(C(R_5)_2)_q$;

коли X означає O , $R_1 \in OR_{1A}$, SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} або $N(R_{1A})_2$;

коли X означає S , $R_1 \in$ водень, OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} або SO_2R_{1A} ;

коли X означає NR_3 , $R_1 \in OR_{1A}$, SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} або R_{1A} ;

кожен R_{1A} незалежно означає водень, C_{1-4} алкіл, $C(O)C_{1-4}$ алкіл;

R_2 означає фтор або OR_{2A} ;

кожен R_{2A} , R_{2B} і R_{2C} незалежно означає водень, C_{1-4} алкіл, $C(O)C_{1-4}$ алкіл;

R_3 означає водень, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A} , $CON(R_{3B})_2$ або C_{1-4} алкіл;

R_{3A} незалежно означає C_{1-10} алкіл;

кожен R_{3B} незалежно означає водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкеніл;

кожен R_4 незалежно означає водень або C_{1-4} алкіл;

кожен R_5 незалежно означає водень, гідроксил або C_{1-4} алкіл;

кожен R_6 незалежно означає водень, гідроксил, галоген, аміно, ціано, OR_{6A} , SR_{6A} , SOR_{6A} , SO_2R_{6A} , $C(O)R_{6A}$, CO_2R_{6A} , CO_2H , $CON(R_{6A})(R_{6A})$, $CONH(R_{6A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{6A}$, $NHSO_2R_{6A}$ або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений альдегідом, аміно, галогеном або гідроксилом;

кожен R_{6A} незалежно означає C_{1-4} алкіл;

кожен R_7 незалежно означає водень, гідроксил, галоген, аміно, ціано, OR_{7A} , SR_{7A} , SOR_{7A} , SO_2R_{7A} , $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A} , CO_2H , $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, $NHSO_2R_{7A}$ або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений альдегідом, аміно, галогеном або гідроксилом;

кожен R_{7A} незалежно означає C_{1-4} алкіл;

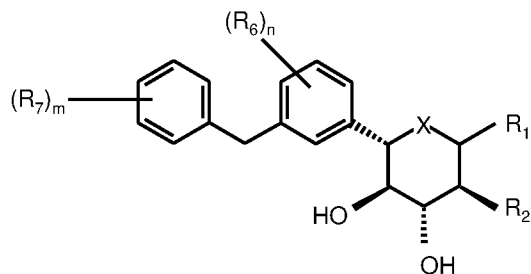
m дорівнює 1-3, і

n дорівнює 1-3,

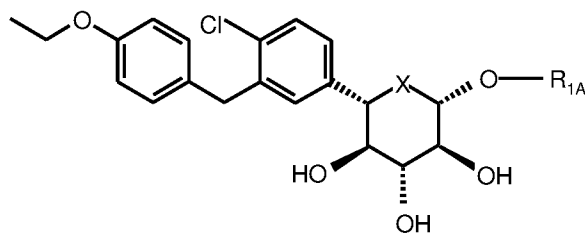
p дорівнює 0-3, і

кожен q незалежно дорівнює 0-2.

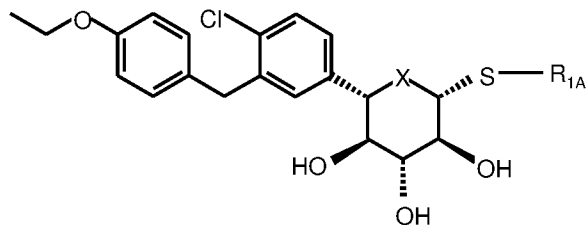
2. Сполука за п. 1, яка має формулу:



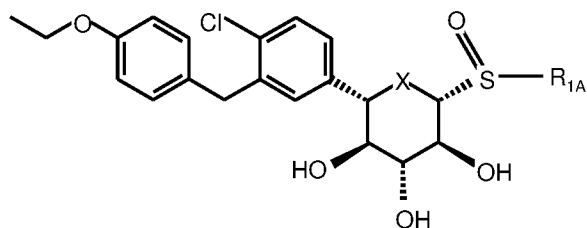
3. Сполука за п. 2, де X означає O .
4. Сполука за п. 2, де X означає S .
5. Сполука за п. 2, де X означає NR_3 .
6. Сполука за п. 2, де R_1 означає OR_{1A} .
7. Сполука за п. 6, де R_{1A} означає водень.
8. Сполука за п. 6, де R_{1A} означає C_{1-4} алкіл.
9. Сполука за п. 2, де R_1 означає SR_{1A} .
10. Сполука за п. 9, де R_{1A} означає водень.
11. Сполука за п. 9, де R_{1A} означає C_{1-4} алкіл.
12. Сполука за п. 2, де R_1 означає SOR_{1A} .
13. Сполука за п. 12, де R_{1A} означає водень.
14. Сполука за п. 12, де R_{1A} означає C_{1-4} алкіл.
15. Сполука за п. 2, де R_1 означає SO_2R_{1A} .
16. Сполука за п. 15, де R_{1A} означає водень.
17. Сполука за п. 15, де R_{1A} означає C_{1-4} алкіл.
18. Сполука за п. 2, де R_1 означає $N(R_{1A})_2$.
19. Сполука за п. 18, де R_{1A} означає водень.
20. Сполука за п. 18, де R_{1A} означає C_{1-4} алкіл.
21. Сполука за п. 2, де R_1 означає водень.
22. Сполука за п. 2, де R_1 означає R_{1A} , і R_{1A} означає C_{1-4} алкіл.
23. Сполука за п. 2, де R_6 означає водень, гідроксил, галоген, OR_{6A} або C_{1-4} алкіл.
24. Сполука за п. 2, де R_7 означає водень, OR_{7A} або C_{1-4} алкіл.
25. Сполука за п. 2, яка має формулу:



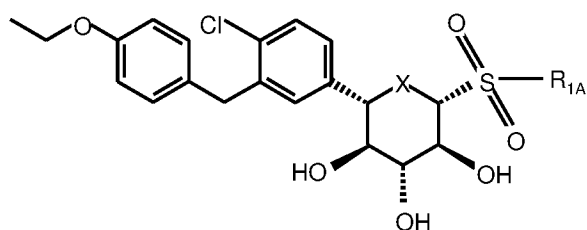
26. Сполука за п. 2, яка має формулу:



27. Сполука за п. 2, яка має формулу:



28. Сполука за п. 2, яка має формулу:

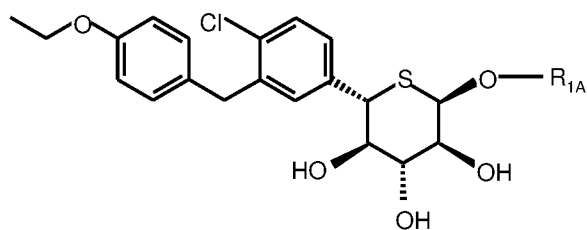


29. Сполука за будь-яким з пп. 25-28, де X означає O.

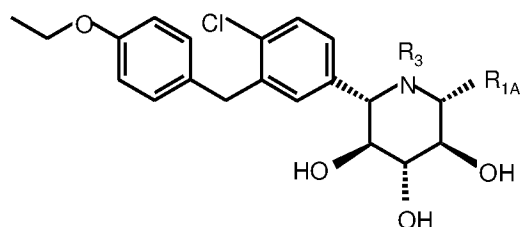
30. Сполука за будь-яким з пп. 25-28, де X означає S.

31. Сполука за будь-яким з пп. 25-28, де X означає NR₃.

32. Сполука за п. 2, яка має формулу:



33. Сполука за п. 2, яка має формулу:



34. Сполука за будь-яким з пп. 25-28, 32 або 33, де R_{1A} означає водень або C₁₋₄алкіл.

35. Сполука за п. 1, яка являє собою (2R,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

36. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний розріджувач або ексципієнт.

37. Фармацевтична композиція за п. 36, в якій сполука являє собою (2R,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол або його фармацевтично прийнятну сіль.

За даною заявкою вимагається пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 60/848156, поданою 29 вересня 2006 р., попередньою заявкою на патент США № 60/905714, поданою 8 березня 2007 р., і попередньою заявкою на патент США № 60/948780, поданою 10 липня 2007 р., описи яких включені в даний опис винаходу у всій своїй повноті за допомогою посилання.

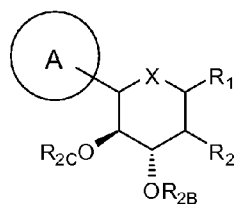
Даний винахід стосується способів лікування метаболічних захворювань і порушень, таких як діабет, сполук і фармацевтичних композицій, корисних при здійсненні вищевказаних способів.

Котранспортер натрійглюкози 2 (SGLT2) є транспортером, що реабсорбує глюкозу з ниркового фільтрату і запобігає виведенню глюкози в сечі. Оскільки конкурентні інгібітори SGLT2 викликають екскрецію глюкози в сечі, вони можуть бути використані для нормалізації високих рівнів глюкози в крові, обумовлених такими захворюваннями, як діабет. Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005).

У науковій літературі описаний цілий ряд інгібіторів SGLT2. Див., наприклад, наведену вище публікацію Handlon; патент США № 6515117; публікації заявок на патент США №№ US 2006/0035841, US 2004/0138439. Щонайменше один інгібітор проходить клінічні дослідження як лікарський засіб для лікування цукрового діабету типу 2. Див., наприклад, Komoroski, B., et al., "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days" American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions. Abstract 0188-OR (2007).

Першим відомим інгібітором SGLT2 був природний продукт флоризин (глюкоза-1-[2-(β-D-глюкопіранозилокси)-4,6-дигідроксифеніл]-3-(4-гідроксифеніл)-1-пропанон) і "усі подальші інгібітори SGLT2 є глікозидами, виділеними з його структури", Handlon, див. вище, стор. 1533. Флоризин складається з глюкозної частини і двох гідроксильованих ароматичних кілець, з'єднаних пропаноним спейсером. Ehrenkranz, J.R.L., et al., Diabetes Metab. Res. Rev. 21:31-38 (2005). Огляд патентної літератури не дозволяє виявити яких-небудь синтетичних інгібіторів SGLT2, що не містять глікозид або його похідне. Handlon, див. вище. Дійсно, "через відносну однаковість глікозидів, представлених у патентній літературі, присвяченій SGLT2, винахідникам потенційних лікарських засобів все складніше знайти недосліджену область хімічного синтезу таких сполук". Там же, стор. 1537. Але такі спроби все ж таки здійснюються. Див., наприклад, заявку на патент США № 11/168905, подану на ім'я Eckhardt et al. і озаглавлену "D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture"; заявку на патент США № 11/182986, подану на ім'я Eckhardt et al. і озаглавлену "Methylidene-D-Xylopyranosyl-and Oxo-D-Xylopyranosyl-Substituted Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture"; і заявку на патент США № 11/199962, подану на ім'я Eckhardt et al. і озаглавлену "D-Xylopyranosyl-Phenyl-Substituted Cycles, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture".

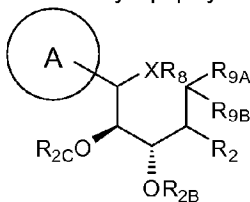
Даний винахід стосується нових інгібіторів SGLT2. Один варіант здійснення винаходу стосується сполук формули:



I

їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де: А означає необов'язково заміщений арил, циклоалкіл або гетероцикл; X означає O, S або NR₃; коли X означає O, R₁ є OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} або N(R_{1A})₂; коли X означає S, R₁ є воднем, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A} або SO₂R_{1A}; коли X означає NR₃, R₁ є OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} або R_{1A}; кожен R_{1A} незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; R₂ означає фтор або OR_{2A}; кожен R_{2A}, R_{2B} і R_{2C} незалежно означає водень, необов'язково заміщений алкіл, C(O)алкіл, C(O)арил або арил; R₃ означає водень, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂ або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; кожен R_{3A} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл або арил; і кожен R_{3B} незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл або арил.

Інший варіант здійснення винаходу стосується сполук формули:



II

їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, де: А означає необов'язково заміщений арил, циклоалкіл або гетероцикл; X означає O або NR₃; R₂ означає фтор або OR_{2A}; кожен R_{2A}, R_{2B} і R_{2C} незалежно означає водень, необов'язково заміщений алкіл, C(O)алкіл, C(O)арил або арил; R₃ означає водень або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; R₈ означає водень або C(O)R_{8A}; R_{8A} означає водень або необов'язково заміщений алкіл, алкокси або арил; R_{9A} і R_{9B} незалежно означають OR_{9C} або SR_{9C} або, узяті разом, представляють O, S або NR_{9C}; і кожен R_{9C} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуки, описані в даному описі. Даний винахід стосується також способів інгібування активності SGLT2, а також способів лікування, профілактики й

Якщо не зазначене інше, термін "інгібує SGLT2 *in vivo*" означає інгібування SGLT2, обумовлене при виконанні аналізу *in vivo*, описаного в наведених нижче прикладах.

Якщо не зазначене інше, терміни "усувати рецидив" і "усунення рецидиву" означають запобігання рецидиву визначеного захворювання або порушення у суб'єкта, що раніше страждав зазначеним захворюванням або порушенням, і/або збільшення тривалості ремісії у суб'єкта, що страждає даним захворюванням або порушенням. Зазначені терміни означають зміну порога виникнення, розвитку і/або тривалості захворювання або порушення або зміну реакції суб'єкта на дане захворювання або порушення.

Якщо не зазначене інше, термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот або основ, що включають неорганічні кислоти і основи й органічні кислоти і основи. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі включають, але не обмежуючись ними, солі металів, одержані з алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку, або органічні солі, одержані з лізину, N, N'-дибензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглуміну (N-метилглюкаміну) і прокаїну. Прийнятні нетоксичні кислоти включають, але не обмежуючись ними, неорганічні й органічні кислоти, такі як оцтова, альгінова, антранілова, бензосульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етиленсульфонова, мурашина, фумарова, фуронова, галактуронова, глюконова, глюкуронова, глутамінова, гліколева, бромистоводнева, хлористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фенілоцтова, фосфорна, пропіонова, саліцилова, стеаринова, бурштинова, сульфанілова, сірчана, винна кислота і паратолуолсульфонова кислота. Особливо прийнятні нетоксичні кислоти включають хлористоводневу, бромистоводневу, фосфорну, сірчану і метансульфову кислоти. Таким чином, приклади особливо прийнятних солей включають гідрохлорид і мезилат. У даній галузі добре відомі інші солі. Див., наприклад, публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) і Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

Якщо не зазначене інше, "сильнодіючий інгібітор SGLT2" є сполукою, що має значення IC₅₀ SGLT2 приблизно менше 500 нМ.

Якщо не зазначене інше, терміни "запобігати" і "запобігання" означають заходи, що вживаються до того, як суб'єкт занедужає визначеним захворюванням або порушенням, які дозволяють інгібувати або послабити тяжкість даного захворювання або порушення. Іншими словами, зазначені терміни означають профілактику.

Якщо не зазначене інше, "профілактично ефективна кількість" сполуки є кількістю, достатньою для запобігання захворюванню або стану, одного або декількох симптомів, асоційованих з даним захворюванням або станом, або усунення рецидиву. "Профілактично ефективна кількість" сполуки означає кількість лікарського засобу, використовуваного окремо або в комбінації з іншими засобами, яка робить профілактичний вплив по запобіганню захворюванню. Термін "профілактично ефективна кількість" може означати кількість, яка поліпшує профілактику або підсилює профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

Якщо не зазначене інше, "вибірно діючим інгібітором SGLT2" є сполука, у якій значення IC₅₀ SGLT1 щонайменше в 10 разів вище значення IC₅₀ SGLT2.

Якщо не зазначене інше, термін "IC₅₀ SGLT1" означає значення IC₅₀ сполуки, одержане при виконанні аналізу інгібування SGLT1 людини *in vitro*, описаного в наведених нижче прикладах.

Якщо не зазначене інше, термін "IC₅₀ SGLT2" означає значення IC₅₀ сполуки, одержане при виконанні аналізу інгібування SGLT2 людини *in vitro*, описаного в наведених нижче прикладах.

Якщо не зазначене інше, термін "суміш стереоізомерів" означає рацемічні суміші, а також суміші з підвищеним вмістом стереоізомерів (наприклад, R/S=30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 і 70/30).

Якщо не зазначене інше, термін "стереомерно чистий" означає композицію, яка містить один стереоізомер сполуки і по суті не містить інших стереоізомерів зазначеної сполуки. Наприклад, стереомерно чиста композиція, яка містить сполуку з одним стереоцентром, по суті не повинна містити протилежного стереоізомера даної сполуки. Стереомерно чиста композиція, яка містить сполуку з двома стереоцентрами, по суті не повинна містити інших діастереомерів даної сполуки. Звичайно стереомерно чиста сполука включає приблизно більше 80 мас. % одного стереоізомера сполуки і приблизно менше 20 мас. % інших стереоізомерів даної сполуки, приблизно більше 90 мас. % одного стереоізомера сполуки і приблизно менше 10 мас. % інших стереоізомерів даної сполуки, приблизно більше 95 мас. % одного стереоізомера сполуки і приблизно менше 5 мас. % інших стереоізомерів даної сполуки, приблизно більше 97 мас. % одного стереоізомера сполуки і приблизно менше 3 мас. % інших стереоізомерів даної сполуки або приблизно більше 99 мас. % одного стереоізомера сполуки і приблизно менше 1 мас. % інших стереоізомерів даної сполуки.

Якщо не зазначене інше, термін "заміщений", використовуваний при описі хімічної структури або групи, означає похідне даної структури або групи, у якій один або кілька атомів водню заміщені хімічним фрагментом або функціональною групою, які включають, але не обмежуючись ними, спирт, альдегід, алкокси, алканолікси, алкоксикарбоніл, алкеніл, алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, трет-бутил), алкініл, алкілкарбонілокси (-OC(O)алкіл), амід (-C(O)NH-алкіл- або -алкілNHC(O)алкіл), амідиніл (-C(NH)NH-алкіл- або -C(NR)NH₂), амін (первинний, вторинний або третинний, такий як алкіламіно, ариламіно, арилалкіламіно), ароїл, арил, арилокси, азо, карбамоїл (-NHC(O)O-алкіл- або -OC(O)NH-алкіл), карбаміл (наприклад, CONH₂, а також CONH-алкіл, CONH-арил і CONH-арилалкіл), карбоніл, карбоксил, карбонову кислоту, ангідрид карбонової кислоти, хлорангідрид карбонової кислоти, ціано, складний ефір, епоксид, простий ефір (наприклад, метокси, етокси), гуанідино, галоген, галогеналкіл (наприклад, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), гетероалкіл, геміацеталь, імін (первинний і вторинний), ізоціанат, ізотіоціанат, кетон, нітріл, нітро, оксо, складний фосфодієфір, сульфід, сульфоамідо (наприклад, SO₂NH₂), сульфон, сульфоніл (включаючи алкілсульфоніл, арилсульфоніл і арилалкілсульфоніл), сульфоксид, тіол (наприклад, сульфгідрил, простий тіоефір) і сечовину (-NHCONH-алкіл-).

Якщо не зазначене інше, "терапевтично ефективна кількість" сполуки є кількістю, достатньою для забезпечення сприятливого терапевтичного впливу при лікуванні або усуненні рецидиву захворювання або стану,

для затримки або мінімізації одного або декількох симптомів, асоційованих з даним захворюванням або станом. "Терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість лікарського засобу, використовуюваного окремо або в комбінації з іншими способами лікування, який забезпечує сприятливий терапевтичний вплив при лікуванні або усуненні рецидиву захворювання або стану. Термін "терапевтично ефективна кількість" може означати кількість, яка поліпшує загальне лікування, послаблює або усуває симптоми або причини захворювання або стану, підсилює терапевтичну ефективність іншого лікарського засобу.

Якщо не зазначене інше, терміни "лікувати" і "лікування" означають заходи, що вживаються під час хвороби суб'єкта, які дозволяють послабити тяжкість захворювання або порушення, затримати або сповільнити прогресування захворювання або порушення.

Якщо не зазначене інше, термін "включають" має таке ж значення, що і термін "включають, але не обмежуються ними", і термін "включає" має таке ж значення, що і термін "включає, але не обмежується ним". Аналогічним чином термін "такий як" має таке ж значення, що і термін "такий як, але не обмежується ним".

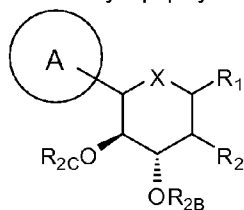
Якщо не зазначене інше, один або кілька прикметників, що безпосередньо передують декільком іменникам, стосуються кожного з іменників. Наприклад, фраза "необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероарил" має таке ж значення, що і фраза "необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил".

Слід зазначити, що хімічна група, що утворює частину більш великої сполуки, може мати в даному описі назву, звичайно використовувану для визначення окремої молекули, або назву, звичайно використовувану для визначення радикала. Наприклад, терміни "піридин" і "піридил" мають однакове значення при їх використанні для позначення фрагмента, приєднаного до інших хімічних фрагментів. Таким чином, дві фрази "XOH, де X означає піридил" і "XOH, де X означає піридин" мають однакове значення й означають сполуки піридин-2-ол, піридин-3-ол і піридин-4-ол.

Слід також зазначити, що, якщо стереохімія структури або частини структури не відмічена, наприклад, жирними або пунктирними лініями, така структура або частина структури приблизно включає всі стереоізомери. Крім того, вважається, що будь-який атом, показаний на кресленні з ненасиченими валентностями, приєднаний до достатнього числа атомів водню для насичення валентностей. Крім цього, хімічні зв'язки, зображені у вигляді однієї суцільної лінії, паралельної одній пунктирній лінії, означають як прості, так і подвійні (наприклад, ароматичні) зв'язки, якщо валентності допускають таку можливість.

Сполуки

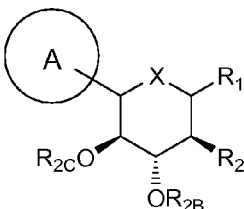
Один варіант здійснення винаходу стосується сполук формули:



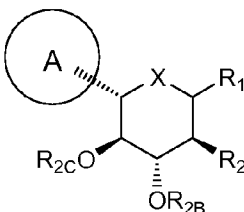
I

їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де: A означає необов'язково заміщений арил, циклоалкіл або гетероцикл; X означає O, S або NR₃; коли X означає O, R₁ є OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} або N(R_{1A})₂; коли X означає S, R₁ є воднем, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A} або SO₂R_{1A}; коли X означає NR₃, R₁ є OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} або R_{1A}; кожен R_{1A} незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; R₂ означає фтор або OR_{2A}; кожен R_{2A}, R_{2B} і R_{2C} незалежно означає водень, необов'язково заміщений алкіл, C(O)алкіл, C(O)арил або арил; R₃ означає водень, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂ або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; кожен R_{3A} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл або арил; і кожен R_{3B} незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл або арил.

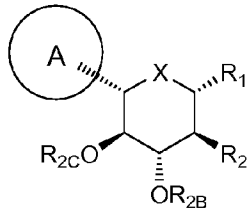
Окремі сполуки мають формулу:



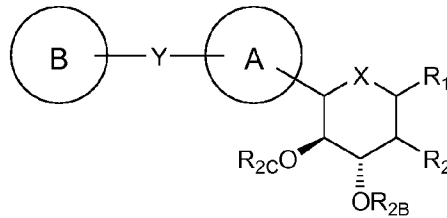
Деякі сполуки мають формулу:



Деякі сполуки мають формулу:

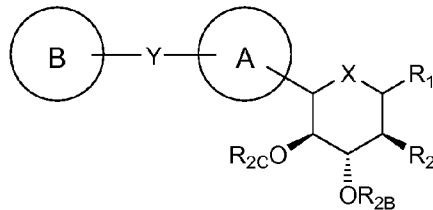


Один варіант здійснення винаходу стосується сполук формули:

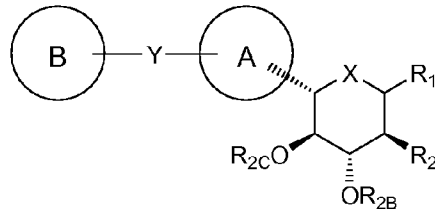


їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де: А означає необов'язково заміщений арил, циклоалкіл або гетероцикл; В означає необов'язково заміщений арил, циклоалкіл або гетероцикл; X означає O, S або NR₃; Y означає O, S, SO, SO₂, NR₄, (C(R₅)₂)_p, (C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-C(O)O-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-OC(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)-(C(R₅)₂)_q або (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q; коли X означає O, R₁ є OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} або N(R_{1A})₂; коли X означає S, R₁ є воднем, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A} або SO₂R_{1A}; коли X означає NR₃, R₁ є OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} або R_{1A}; кожен R_{1A} незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; R₂ означає фтор або OR_{2A}; кожен R_{2A}, R_{2B} і R_{2C} незалежно означає водень, необов'язково заміщений алкіл, C(O)алкіл, C(O)арил або арил; R₃ означає водень, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂ або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; кожен R_{3A} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл або арил; кожен R_{3B} незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл або арил; кожен R₄ незалежно означає водень або необов'язково заміщений алкіл; кожен R₅ незалежно означає водень, гідроксил, галоген, аміно, ціано, OR_{5A}, SR_{5A} або необов'язково заміщений алкіл; кожен R_{5A} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл; р дорівнює 0-3, і кожен q незалежно дорівнює 0-2.

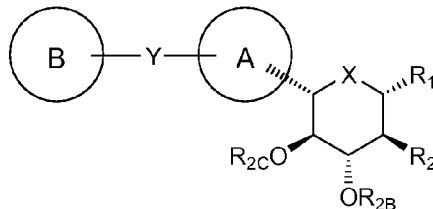
Окремі сполуки мають формулу:



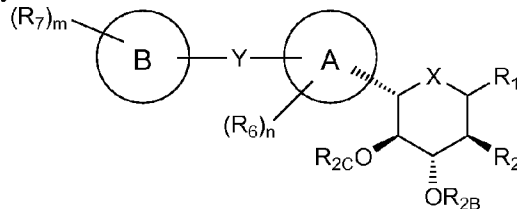
Деякі сполуки мають формулу:



Деякі сполуки мають формулу:



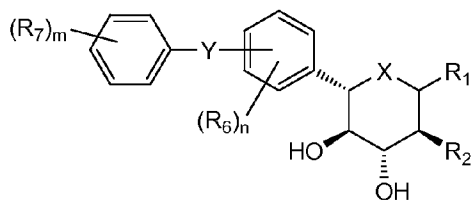
Деякі сполуки мають формулу:



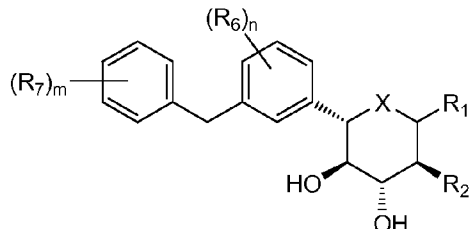
де кожен R₆ незалежно означає водень, гідроксил, галоген, аміно, ціано, нітро, C≡CR_{6A}, OR_{6A}, SR_{6A}, SOR_{6A}, SO₂R_{6A}, C(O)R_{6A}, CO₂R_{6A}, CO₂H, CON(R_{6A})(R_{6A}), CONH(R_{6A}), CONH₂, NHC(O)R_{6A}, NHSO₂R_{6A} або необов'язково

заміщений алкіл, арил або гетероцикл; кожен R_{8A} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; кожен R_7 незалежно означає водень, гідроксил, галоген, аміно, ціано, нітро, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} , SR_{7A} , SOR_{7A} , SO_2R_{7A} , $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A} , CO_2H , $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, $NHSO_2R_{7A}$ або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; кожен R_{7A} незалежно означає заміщений алкіл, арил або гетероцикл; m дорівнює 1-3, і n дорівнює 1-3.

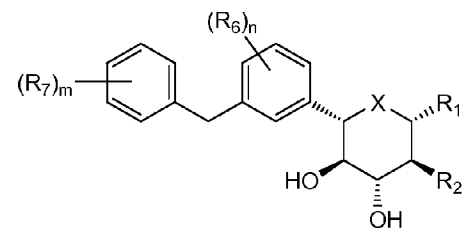
Деякі сполуки мають формулу:



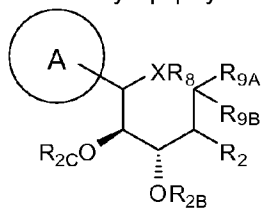
Деякі сполуки мають формулу:



Деякі сполуки мають формулу:



Один варіант здійснення винаходу стосується сполук формули:



II

їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де: А означає необов'язково заміщений арил, циклоалкіл або гетероцикл; Х означає О або NR_3 ; R_2 означає фтор або OR_{2A} ; кожен R_{2A} , R_{2B} і R_{2C} незалежно означає водень, необов'язково заміщений алкіл, $C(O)$ алкіл, $C(O)$ арил або арил; R_3 означає водень або необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл; R_8 означає водень або $C(O)R_{8A}$; R_{8A} означає водень або необов'язково заміщений алкіл, алкокси або арил; R_{9A} і R_{9B} незалежно означають OR_{9C} або SR_{9C} або, узяті разом, представляють О, S або NR_{9C} ; і кожен R_{9C} незалежно означає необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероцикл.

Що стосується різних формул, представлених у даному описі, то в деяких сполуках, коли це можливо, А означає необов'язково заміщений 6-членний арил або гетероцикл. В інших сполуках А означає необов'язково заміщений 5-членний гетероцикл. У деяких сполуках А означає необов'язково заміщений конденсований біциклічний гетероцикл.

У деяких сполуках В означає необов'язково заміщений 6-членний арил або гетероцикл. В інших сполуках В означає необов'язково заміщений 5-членний гетероцикл. В інших сполуках В означає необов'язково заміщений конденсований біциклічний гетероцикл.

У деяких сполуках Х означає О. В інших сполуках Х означає S. В інших сполуках Х означає NR_3 .

У деяких сполуках Y означає $(C(R_4)_2)_p$, і, наприклад, p дорівнює 1. У деяких сполуках Y означає $(C(R_5)_2)_q-C(O)-$, і, наприклад, кожен q дорівнює 0 або 1.

У деяких сполуках R_1 означає OR_{1A} . В інших сполуках R_1 означає SR_{1A} . В інших сполуках R_1 означає SOR_{1A} . В інших сполуках R_1 означає SO_2R_{1A} . В інших сполуках R_1 означає $N(R_{1A})_2$. В інших сполуках R_1 означає водень. В інших сполуках R_1 означає R_{1A} .

У деяких сполуках R_{1A} означає водень. В інших сполуках R_{1A} означає необов'язково заміщений алкіл (наприклад, необов'язково заміщений нижчий алкіл).

У деяких сполуках R_2 означає фтор. В інших сполуках R_2 означає OR_{2A} .

У деяких сполуки R_{2A} означає водень.

У деяких сполуки R_{2B} означає водень.

У деяких сполуках R_{2C} означає водень.

У деяких сполуках R_3 означає водень. В інших сполуках R_3 означає необов'язково заміщений нижчий алкіл

(наприклад, необов'язково заміщений метил).

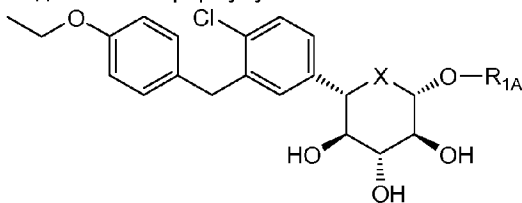
У деяких сполуках R_4 означає водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл.

У деяких сполуках кожен R_5 означає водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, CF_3).

У деяких сполуках R_6 означає водень, гідроксил, галоген, OR_{6A} або необов'язково заміщений нижчий алкіл (наприклад, необов'язково галогензаміщений метил, етил або ізопропіл). У деяких сполуках R_6 означає водень. У деяких сполуках R_6 означає галоген (наприклад, хлор). У деяких сполуках R_6 означає гідроксил. У деяких сполуках R_6 означає OR_{6A} (наприклад, метокси, етокси). У деяких сполуках R_6 означає необов'язково заміщений метил (наприклад, CF_3).

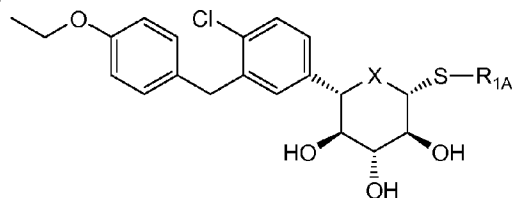
У деяких сполуках R_7 означає водень, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} або необов'язково заміщений нижчий алкіл (наприклад, необов'язково галогензаміщений метил, етил або ізопропіл). У деяких сполуках R_7 означає водень. У деяких сполуках R_7 означає $C\equiv CR_{7A}$, і R_{7A} означає, наприклад, необов'язково заміщений (наприклад, нижчим алкілом або галогеном) моноциклічний арил або гетероцикл. У деяких сполуках R_7 означає OR_{7A} (наприклад, метокси, етокси). У деяких сполуках R_7 означає ацетиленіл або необов'язково заміщений метил або етил.

Окрім сполуки за даним винаходом мають формулу:



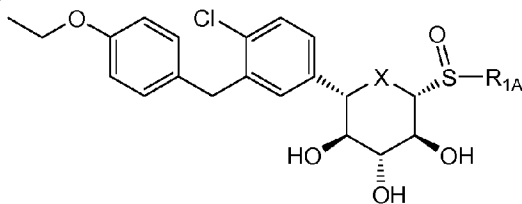
I(a)

Інші сполуки мають формулу:



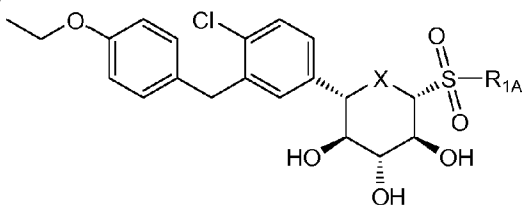
I(b)

Інші сполуки мають формулу:



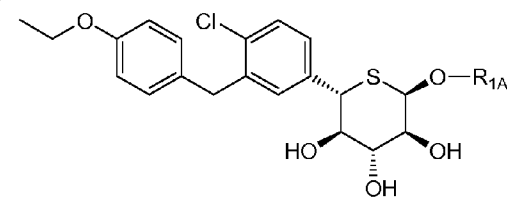
I(c)

Інші сполуки мають формулу:



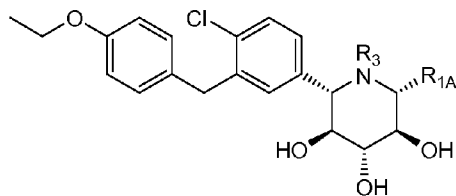
I(d)

Інші сполуки мають формулу:



I(e)

Інші сполуки мають формулу:



I(f)

В окремих сполуках формул I(a)-(d) X означає O. В інших сполуках X означає S. В інших сполуках X означає NR₃, і R₃ означає, наприклад, водень. В окремих сполуках формул I(a)-(f) R_{1A} означає водень. В інших сполуках R_{1A} означає необов'язково заміщений метил або етил.

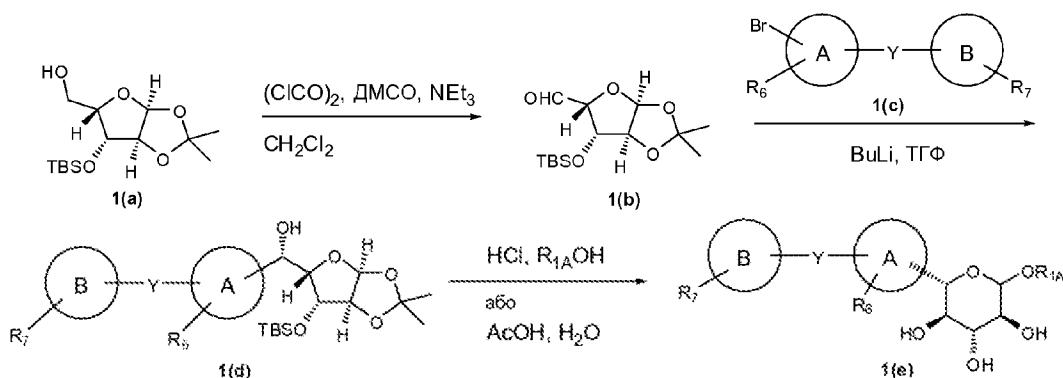
Переважають сполуки є сильнодіючими інгібіторами SGLT2. Окремі сполуки мають значення IC₅₀ SGLT2 приблизно менше 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50 або 25 нМ.

Окремі сполуки є вибірно діючими інгібіторами SGLT2. Наприклад, визначені сполуки мають значення IC₅₀ SGLT1, яке щонайменше в 10, 15, 20, 25, 50, 75 або 100 разів вище значення IC₅₀ SGLT2.

Способи синтезу

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані способами, відомими в даній галузі, і способами, розглянутими в даному описі. Наприклад, сполуки можуть бути одержані способами, показаними на наведеній нижче схемі 1.

Схема 1



При здійсненні даного способу відомий спирт 1(a) (див., наприклад, Nucleotides, 20:649-6523 (2001)) окисляють у прийнятних умовах (наприклад, за допомогою оксиданта, такого як оксалілхлорид у ДМСО) з утворенням альдегіду 1(b). Бромід формули 1(c) обробляють таким агентом, як бутиллітій або бромід магнію, з наступним додаванням альдегіду 1(b), одержуючи спирт 1(d). Одержану сполуку обробляють спиртом або водою в кислотних умовах, з утворенням сполуки 1(e). При бажанні для перетворення сполуки 1(e) у різні інші сполуки, що входять в обсяг даного винаходу (наприклад, сполуки формули I, де один або декілька елементів R_{2A}, R_{2B} і R_{2C} не є воднем, і/або R₁ означає SR_{1A} або NHR_{1A}), можуть бути використані способи, добре відомі в даній галузі.

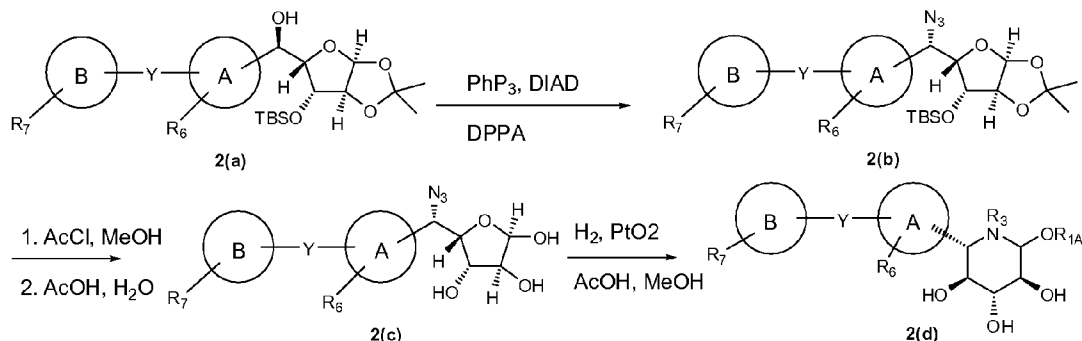
З посиланням на схему 1 і інші способи синтезу, описані в даному описі, можна відзначити, що добре відомі способи одержання фрагментів A і A-Y-B, а також способи їх використання для одержання інгібіторів SGLT2. Наприклад, синтез зв'язаних діарильних похідних при одержанні інгібіторів SGLT2 описаний у патентах США №№ 7045665 і 7053060; у заявках на патент США №№ 10/735179, 10/745075, 11/080150 і 11/182986 і в міжнародних заявках на патент №№ WO 2006/006496 і WO 2006/089872.

Синтез інгібіторів SGLT2, які містять зв'язані фенілкарбоциклічні фрагменти, описаний, наприклад, у заявках на патент США №№ 11/190315 і 11/199962.

Синтез зв'язаних гетероциклів і їх використання при одержанні інгібіторів SGLT2 описаний, наприклад, у заявках на патент США №№ 10/540519, 10/734573, 11/247216, 11/247356 і в міжнародних заявках на патент №№ WO 03/020737, WO 2004/058790, WO 2004/080990, WO 2004/089967, WO 2005/011592, WO 2005/012242, WO 2005/012243, WO 2005/012318, WO 2005/021566 і WO 2005/085265.

Сполуки на основі піперидину можуть бути одержані способами, показаними на наведеній нижче схемі 2.

Схема 2

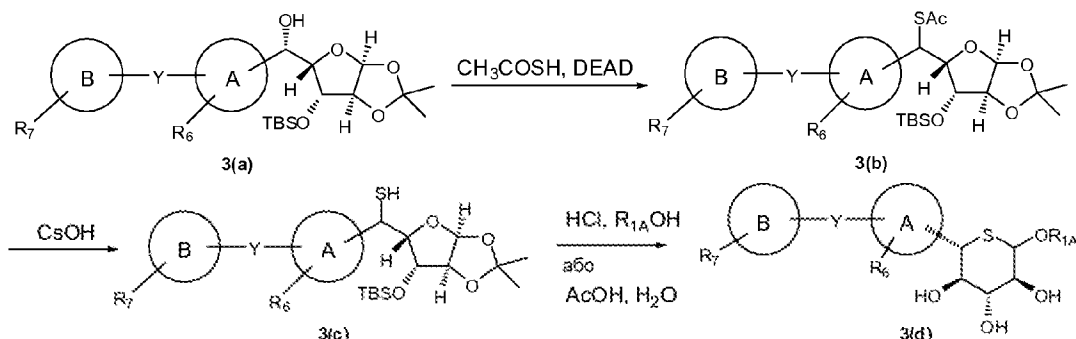


При здійсненні даного способу сполука 2(a), що може бути одержана способом, показаним на схемі 1,

контактує з азидом (наприклад, дифенілфосфорилазидом) в умовах, що забезпечують одержання азиду 2(b). Потім азид обробляють у кислотних умовах з утворенням незахищеного фурану 2(c), який потім обробляють відновником (наприклад, воднем у присутності оксиду платини) у кислотних умовах, одержуючи сполуку 2(d). При бажанні для перетворення сполуки 2(d) у різні інші сполуки, які входять в обсяг даного винаходу (наприклад, сполуки формули I, де один або декілька елементів R_{2A} , R_{2B} і R_{2C} не є воднем, і/або R_1 означає SR_{1A} або NHR_{1A}), можуть бути використані способи, добре відомі в даній галузі.

Сполуки на основі тетрагідротіопірану можуть бути одержані згідно зі схемою 3.

Схема 3

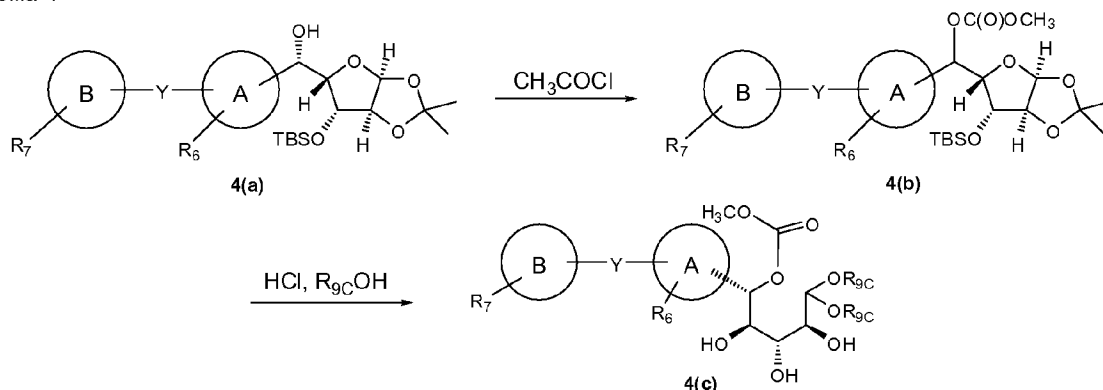


При здійсненні даного способу сполука 3(a), що може бути одержана згідно зі схемою 1, контактує із прийнятною сірковмісною сполукою (наприклад, тіоацетатом) у прийнятних умовах (наприклад, у присутності діетилазидкарбоксилату) з утворенням тіоацетату 3(b). Потім тіоацетат обробляють прийнятною основою (наприклад, гідроксидом цезію) з утворенням тіолу формули 3(c), який потім обробляють спиртом або водою в кислотних умовах, одержуючи сполуку 3(d). При бажанні для перетворення сполуки 3(d) у різні інші сполуки, які входять в обсяг даного винаходу (наприклад, сполуки формули I, де один або декілька елементів R_{2A} , R_{2B} і R_{2C} не є воднем, і/або R_1 означає SR_{1A} або NHR_{1A}), можуть бути використані способи, добре відомі в даній галузі.

Сполуки, які містять фторований цукор або аналог цукру (сполуки формули I, де R_2 означає F), можуть бути одержані з відповідних заміщених вихідних речовин за допомогою способів, відомих у даній галузі. Див., наприклад, заявку на патент США № 10/735179.

Сполуки з відкритою структурою (наприклад, сполуки формули II) можуть бути легко одержані способами, відомими в даній галузі. Наприклад, зазначені сполуки можуть бути одержані способами, показаними на наведеній нижче схемі 4.

Схема 4



При здійсненні даного способу сполука 4(a), що може бути одержана згідно зі схемою 1, контактує з реакційноздатною сполукою (наприклад, метилхлорформіатом) у прийнятних умовах з утворенням метилкарбонату 4(b). Потім метилкарбонат обробляють спиртом у кислотних умовах з утворенням сполуки 4(c). При бажанні для перетворення сполуки 4(c) у різні інші сполуки, які входять в обсяг даного винаходу (наприклад, сполуки формули II, де один або декілька елементів R_{2A} , R_{2B} і R_{2C} не є воднем), можуть бути використані способи, добре відомі в даній галузі.

Використовуючи способи, відомі в даній галузі, можна легко модифікувати представлені вище способи синтезу для одержання цілого ряду сполук. Стеремерно чисті сполуки можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії й інших добре відомих методів. Див., наприклад, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); i Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Крім того, при виконанні способів синтезу можуть бути використані хіральні вихідні речовини для одержання продуктів з підвищеним вмістом стереомерів або чистих продуктів.

Способи застосування

Даний винахід стосується способу інгібування активності SGLT2, який включає контактування SGLT2 з ефективною кількістю сполуки за даним винаходом (тобто, нової сполуки, розкритої в даному описі). В одному варіанті здійснення винаходу білок використовують *in vivo*. В іншому варіанті здійснення винаходу білок використовують *ex vivo*.

Даний винахід стосується також способу зниження рівня глюкози в крові у суб'єкта (наприклад, ссавця, такого

як людина, собака або кішка), який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Даний винахід стосується також способу збільшення екскреції глюкози в сечі суб'єкта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Даний винахід стосується також способу відновлення або збільшення сприйнятливості до інсуліну у суб'єкта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Даний винахід стосується також способу лікування, усунення рецидиву або профілактики захворювання або порушення у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Приклади захворювань і порушень включають атеросклероз, серцево-судинні захворювання, діабет (типу 1 і 2), гіперглікемію, гіпертензію, порушення ліпідного обміну, ожиріння і синдром X. Особливо переважним захворюванням є діабет типу 2.

Кількість сполуки, що вводиться, спосіб введення і схема дозування сполуки можуть залежати від таких факторів, як конкретне захворювання, що підлягає лікуванню, попередженню або усуненню рецидиву, а також вік, стать і стан здоров'я суб'єкта. Значення таких факторів добре відомо в даній галузі, і умови лікування можуть бути приведені у відповідність із зазначеними факторами шляхом звичайного експериментування.

Фармацевтичні препарати

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять одну або декілька сполук за даним винаходом. Деякі фармацевтичні композиції являють собою одиничні дозовані форми на один прийом, призначені для перорального введення, введення через слизову оболонку (наприклад, для назального, сублінгвального, вагінального, трансбукального або ректального введення), парентерального введення (наприклад, для підшкірного введення, внутрішньовенного введення, ін'єкції ударної дози, внутрішньом'язового або внутрішньоартеріального введення) або черезшкірного введення суб'єкту. Приклади дозованих форм включають, але не обмежуючись ними, таблетки; драже; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; крохмальні капсули; пастилки; коржикі; дисперсії; супозиторії; мазі; припарки; пасти; порошки; пов'язки; креми; пластири; розчини; наклейки; аерозолі (наприклад, назальні аерозолі або інгалятори); гелі; рідкі дозовані форми для перорального введення і введення суб'єкту через слизову оболонку, що включають суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії масло-у-воді або рідкі вода-в-маслі емульсії), розчини й еліксири; рідкі дозовані форми, придатні для парентерального введення суб'єкту; і стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), які можуть бути відновлені з утворенням рідких дозованих форм, придатних для парентерального введення суб'єкту.

Препарат повинен відповідати способу введення. Наприклад, препарати, призначені для перорального введення, повинні бути захищені ентросолюбільним покриттям від деградації в шлунково-кишковому тракті. Аналогічним чином препарат може містити інгредієнти, які полегшують доставку активних інгредієнтів до місця впливу. Наприклад, сполуки можуть бути введені в ліпосомних препаратах для їх захисту від впливу розщеплюючих ферментів, полегшення перенесення в кровоносну систему і проникнення через клітинні мембрани у внутрішньоклітинний простір.

Композиція, форма і тип дозованої форми можуть змінюватися залежно від застосування. Наприклад, дозована форма, використовувана для невідкладного лікування захворювання, може містити більші кількості одного або декількох активних інгредієнтів у порівнянні з дозованою формою, використовуваною для тривалого лікування того ж захворювання. Аналогічно, дозована форма для парентерального введення може містити менші кількості одного або декількох активних інгредієнтів у порівнянні з дозованою формою для перорального введення при лікуванні того самого захворювання. Фахівцям у даній галузі відомі вищевказані й інші фактори, які визначають відмінність між конкретними дозованими формами за даним винаходом. Див., наприклад, публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно вводять перорально. Дискретні дозовані форми, призначені для перорального введення, включають таблетки (наприклад, жувальні таблетки), драже, капсули і рідини (наприклад, ароматизовані сиропи). Такі дозовані форми містять попередньо визначені кількості активних інгредієнтів і можуть бути одержані фармацевтичними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Див., наприклад, публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

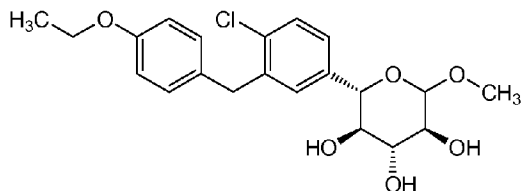
Конкретні дозовані форми для перорального введення одержують, об'єднуючи активні інгредієнти в ретельно перемішаній суміші щонайменше з одним ексципієнтом згідно зі стандартними фармацевтичними способами змішування. Ексципієнти можуть мати різні форми залежно від форми препарату, необхідної для введення.

Завдяки легкості введення таблетки і капсули є найбільш переважними дозованими формами для перорального введення. При бажанні на таблетки може бути нанесене покриття стандартними водними або неводними методами. Такі дозовані форми можуть бути одержані стандартними способами, застосовуваними у фармації. Як правило, фармацевтичні композиції і дозовані форми одержують в результаті однорідного і ретельного змішування активних інгредієнтів з рідкими носіями, тонкоподрібненими твердими носіями або тими й іншими разом, з наступним при необхідності наданням продукту відповідної форми. Для швидкого розчинення у тверді дозовані форми можуть бути введені дезінтегратори. У дозовані форми можуть бути також введені лубриканти, які полегшують виготовлення дозованих форм (наприклад, таблеток).

Приклади

Розумінню аспектів даного винаходу можуть сприяти наведені нижче приклади, які не обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу



Зазначену в заголовку сполуку одержували в кілька стадій.

А. Одержання [(3aS, 5S, 6R, 6aR)-6-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2,2-диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]метанола

Зазначену сполуку синтезували способами, відомими в даній галузі. Див., наприклад, Nucleosides Nucleotides, 20:649-652 (2001) і наведені там посилання.

В. Одержання (3aS, 5R, 6R, 6aS)-6-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2,2-диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду

До розчину оксалілхлориду (0,76 мл, 8,7 ммоль) у CH_2Cl_2 (55 мл) в атмосфері N_2 при -78°C по краплях додавали розчин ДМСО (0,84 мл, 11,8 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл). Через 15 хвилин по краплях додавали спирт зі стадії А (2,40 г, 7,9 ммоль), у CH_2Cl_2 (20 мл). Через 15 хвилин повільно додавали NEt_3 . Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури протягом 105 хвилин, потім гасили H_2O , розбавляли Et_2O і промивали H_2O , насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Об'єднані органічні фази піддавали зворотній екстракції Et_2O , який промивали в зазначеній послідовності. Об'єднані органічні фази сушили MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи (3aS, 5R, 6R, 6aS)-6-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2,2-диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-карбальдегід (2,4 г, чистота близько 64 % за результатами ЯМР). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

С. Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксibenзил)бензолу

Зазначену сполуку одержували, як описано в заявці на патент США № 10/745075, поданій на ім'я Deshpande et al. 23 грудня 2003 р.

Д. Одержання (S)-[(3aS, 5S, 6R, 6aS)-6-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2,2-диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-[4-хлор-3-(4-етоксibenзил)феніл]метанола

До розчину 4-бром-1-хлор-2-(4-етоксibenзил)бензолу зі стадії С (3,6 г, 11,1 ммоль) у ТГФ (60 мл) в атмосфері N_2 при -78°C по краплях додавали BuLi (2,5М розчин у гексанах, 4,4 мл, 11,1 ммоль). Через 30 хвилин по краплях додавали альдегід зі стадії В (2,4 г, чистота 64 %, 5,1 ммоль) у ТГФ (20 мл), реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C , залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 60 хвилин, гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , розбавляли Et_2O і промивали H_2O і насиченим розчином солі. Об'єднані промивні води піддавали зворотній екстракції Et_2O , який промивали в зазначеній послідовності. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (120 г SiO_2 , 0-20 % EtOAc :гексани, 75 хвилин, 85 мл/хв.), одержуючи чистий (S)-[(3aS, 5S, 6R, 6aS)-6-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2,2-диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-[4-хлор-3-(4-етоксibenзил)феніл]метанол (0,84 г, 1,5 ммоль, 30 %), епімер С5 (0,83 г) і кілька змішаних фракцій (0,51 г).

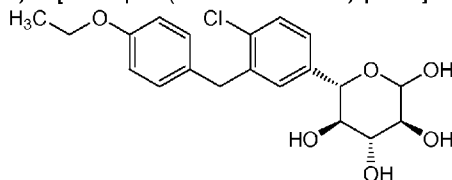
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,37 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,15 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,06-7,11 (м, 2H), 6,80-6,84 (м, 2H), 5,99 (д, $J=3,79$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=2,78$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=3,54$ Гц, 1H), 3,97-4,10 (м, 5H), 3,95 (т, $J=2,65$ Гц, 1H), 1,38-1,44 (м, 6H), 1,30 (с, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,10 (с, 3H), -0,08 (с, 3H).

Е. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксibenзил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу

Розчин 0,35М HCl у MeOH одержували, додаючи AcCl (0,25 мл, 3,5 ммоль) до MeOH (10 мл) і перемішуючи протягом 15 хвилин. Спирт зі стадії D (0,84 г, 1,5 ммоль) обробляли одержаним розчином протягом 16 годин при кімнатній температурі і протягом 2 годин при 80°C в запаяній ампулі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили K_2CO_3 , доводячи до основного стану, розбавляли CH_2Cl_2 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали флеш-хроматографією (40 г SiO_2 , 0-10 % MeOH : CH_2Cl_2 , 60 хвилин, 35 мл/хв.), суспендували в H_2O і ліофілізували, одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксibenзил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол (0,46 г, 1,1 ммоль, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. При проведенні ЯМР виявлені α - і β -аномери при співвідношенні 1,2:1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,38-7,42 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 6,81-6,85 (м, 2H), 4,86 (д, $J=3,79$ Гц, 1H α), 4,43 (д, $J=9,85$ Гц, 1H α), 4,34 (д, $J=7,58$ Гц, 1H β), 4,16 (д, $J=9,35$ Гц, 1H β), 3,99-4,12 (м, 4H), 3,80-3,86 (м, 1H α), 3,64-3,72 (м, 1H), 3,54 (с, 3H β), 3,46-3,54 (м, 1,5H), 3,45 (с, 3H α), 2,69 (д, $J=2,53$ Гц, 1H β), 2,62 (д, $J=2,27$ Гц, 1H α), 2,50 (д, $J=2,27$ Гц, 1H β), 2,12 (д, $J=9,85$ Гц, 1H α), 2,00 (д, $J=3,03$ Гц, 1H β), 1,98 (д, $J=2,78$ Гц, 1H α), 1,41 (т, $J=6,95$ Гц, 3H). МС (ES+) $[M+\text{NH}_4]^+=426$.

Приклад 2. Синтез (3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксibenзил)феніл]тетрагідропіран-2,3,4,5-тетраолу

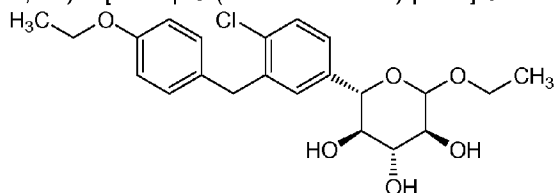


Спирт прикладу 1, стадія D (51 мг, 0,093 ммоль) обробляли $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ при співвідношенні 1:1 (1 мл) при 80°C в запаяній ампулі протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc , переносили в колбу і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , обробляли NaHCO_3 і MgSO_4 протягом 30 хвилин, фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали флеш-хроматографією (4 г SiO_2 , 0-

12 % MeOH:CH₂Cl₂, 30 хвилин, 10 мл/хв.), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи (3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-2,3,4,5-тетраол (31 мг, 0,079 ммоль, 85 %) у вигляді білої твердої речовини. При проведенні ЯМР виявлені α- і β-аномери при співвідношенні 1:1.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч.: 7,34 (д, J=8,08, 4,04 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,34 Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,08 Гц, 2H), 5,16 (д, J=3,79 Гц, 1H α), 4,65 (д, J=9,60 Гц, 1H α або β), 4,59 (д, J=7,58 Гц, 1H α або β), 4,14 (д, J=9,60 Гц, 1H α або β), 3,96-4,07 (м, 4H), 3,76 (т, J=9,35 Гц, 1H α або β), 3,50 (дд, J=9,60, 3,79 Гц, 1H α або β), 3,43 (т, J=9,09 Гц, 1H α або β), 3,23-3,29 (м, 1,5H), 1,36 (т, J=7,07 Гц, 3H). МС (ES⁺) [M+NH₄]⁺=412.

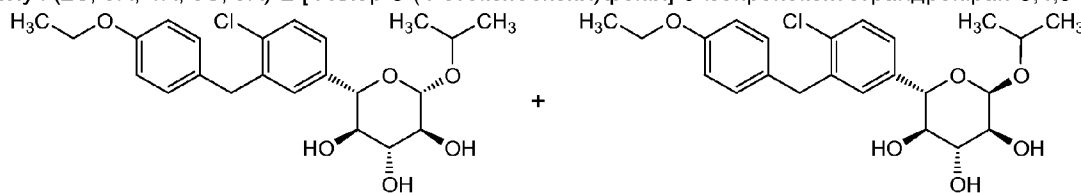
Приклад 3. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу



Розчин 0,35M HCl у EtOH одержували, додаючи AcCl (0,025 мл, 0,35 ммоль) до EtOH (1 мл) і перемішуючи протягом 15 хвилин. Спирт прикладу 1, стадія D (61 мг, 0,11 ммоль) обробляли одержаним розчином протягом 2 годин при 80°C в запаяній ампулі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили концентрованим NH₄OH, доводячи до основного стану, обробляли NaHCO₃ протягом 30 хвилин, розбавляли CH₂Cl₂, фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали флеш-хроматографією (4 г SiO₂, 0-10 % MeOH:CH₂Cl₂, 40 хвилин, 10 мл/хв.), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етокситетрагідропіран-3,4,5-тріол (40 мг, 0,095 ммоль, 85 %) у вигляді білої твердої речовини. При проведенні ЯМР виявлені α- і β-аномери при співвідношенні 1,75:1.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,28-7,32 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,84 Гц, 2H), 6,72-6,76 (м, 2H), 4,88 (д, J=4,04 Гц, 1H α), 4,37 (д, J=9,60 Гц, 1H α), 4,33 (д, J=7,83 Гц, 1H β), 4,06 (д, J=9,35 Гц, 1H β), 3,89-4,02 (м, 4H), 3,36-3,87 (м, 5H), 2,62 (с, 1H β), 2,54 (с, 1H α), 2,41 (д, J=1,52 Гц, 1H β), 2,02 (д, J=10,36 Гц, 1H α), 1,92 (д, J=2,53 Гц, 1H), 1,32 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,13-1,19 (м, 3H). МС (ES⁺) [M+NH₄]⁺=440.

Приклад 4. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-ізопропокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-ізопропокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу



Розчин 0,35M HCl у i-PrOH одержували, додаючи AcCl (0,025 мл, 0,35 ммоль) до i-PrOH (1 мл) і перемішуючи протягом 15 хвилин. Спирт прикладу 1, стадія D (68 мг, 0,12 ммоль) обробляли одержаним розчином протягом 2 годин при 80°C в запаяній ампулі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили концентрованим NH₄OH, доводячи до основного стану, обробляли NaHCO₃ протягом 30 хвилин, розбавляли CH₂Cl₂, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (4 г SiO₂, 0-10 % MeOH:CH₂Cl₂, 40 хвилин, 10 мл/хв.), одержуючи 50 мг речовини, яку потім очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18 19x50 мм, 20-70 % MeCN:H₂O (10 mM NH₄OAc), 14 хвилин, 30 мл/хв.), одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-ізопропокситетрагідропіран-3,4,5-тріол (β-аномер, 7 мг, 0,016 ммоль) і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-ізопропокситетрагідропіран-3,4,5-тріол (α-аномер, 25 мг, 0,057 ммоль).

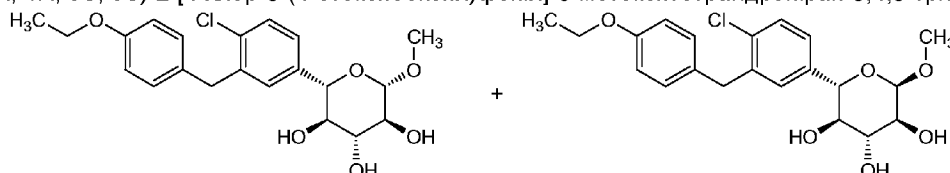
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-ізопропокситетрагідропіран-3,4,5-тріол

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,37-7,40 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,80-6,84 (м, 2H), 4,48 (д, J=7,83 Гц, 1H), 4,15 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,95-4,10 (м, 5H), 3,69 (т, J=9,09 Гц, 1H), 3,46-3,52 (м, 2H), 2,69 (ушир.с, 1H), 2,43 (ушир.с, 1H), 2,05 (ушир.с, 1H), 1,41 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,22 (т, J=6,57 Гц, 6H). МС (ES⁺) [M+NH₄]⁺=454.

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-ізопропокситетрагідропіран-3,4,5-тріол

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,39 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,80-6,85 (м, 2H), 5,04 (д, J=4,04 Гц, 1H), 4,51 (д, J=9,60 Гц, 1H), 3,98-4,10 (м, 4H), 3,93 (дд, J=12,25, 6,32, 6,19 Гц, 1H), 3,82 (т, J=9,22 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=9,47, 3,66 Гц, 1H), 3,49 (т, J=9,22 Гц, 1H), 2,03 (ушир.с, 3H), 1,41 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,23 (д, J=6,32 Гц, 3H), 1,19 (д, J=6,06 Гц, 3H). МС (ES⁺) [M+NH₄]⁺=454.

Приклад 5. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу і (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу



Пробу сполуки прикладу 1, стадія E (80 мг) розчиняли в 4 мл суміші 30 % етанол/гексани і впорскували у вигляді 400 мкл порцій у колонку ChiralPak AD-H (20x250 мм, 5,5 мл/хв., суміш 31,55 % етанол/гексан як елюент при однаковому співвідношенні, кімнатна температура, тривалість процесу 30 хвилин) для відділення двох

ізомерів один від одного. Перший ізомер (кімнатна температура, 23 хвилини) ідентифікували як альфа-ізомер (6R, 20 мг), і другий ізомер (кімнатна температура, 26 хвилин, 21 мг) ідентифікували як бета-ізомер (6S).

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,39 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,85 (д, J=4,04 Гц, 1H), 4,42 (д, J=9,60 Гц, 1H), 3,99-4,11 (м, 4H), 3,82 (т, J=9,22 Гц, 1H), 3,66 (ушир.с, 1H), 3,42-3,48 (м, 4H), 2,79 (ушир.с, 1H), 2,23 (д, J=1,26 Гц, 1H), 2,12 (ушир.с, 1H), 1,40 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=426.

(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,39 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,84 Гц, 2H), 6,80-6,84 (м, 2H), 4,33 (д, J=7,58 Гц, 1H), 4,07-4,17 (м, 2H), 3,98-4,04 (м, 3H), 3,68 (т, J=9,09 Гц, 1H), 3,46-3,55 (м, 5H), 2,89 (ушир.с, 1H), 2,64 (ушир.с, 1H), 2,16 (ушир.с, 1H), 1,40 (т, J=7,07 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=426.

Також окремо синтезували (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол, використовуючи наступну методику.

А. Одержання (3S, 4R, 5S, 6S)-2,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3-ілового ефіру оцтової кислоти

Спирт прикладу 1, стадія D (6,80 г, 12,4 ммоль) обробляли AcOH/H₂O при співвідношенні 3:2 (62 мл) при 100°C протягом 22 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, 3 рази піддавали вихровому перемішуванню з толуолом і поміщали у високий вакуум. Залишок обробляли оцтовим ангідридом (9,4 мл, 99,2 ммоль) у піридині (25 мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили H₂O, перемішували протягом 1 години, розбавляли Et₂O, промивали 1M водним розчином NaHSO₄, H₂O, насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (120 г SiO₂, 0-50 % EtOAc/гексани), одержуючи (3S, 4R, 5S, 6S)-2,4,5-триацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти (6,10 г, 10,9 ммоль, 87 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,36 (дд, J=8,08, 2,02 Гц, 1H), 7,19 (дт, J=8,34, 2,02 Гц, 1H), 7,07-7,09 (м, 1H), 7,06 (дд, J=8,72, 1,64 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,44 (д, J=3,54 Гц, 0,5H α), 5,84 (д, J=8,08 Гц, 0,5H β), 5,55 (т, J=9,98 Гц, 0,5H α), 5,33 (т, J=9,71 Гц, 0,5H β), 5,20-5,27 (м, 1H), 5,09 (т, J=9,60 Гц, 0,5H β), 5,03 (т, J=9,73 Гц, 0,5H α), 4,78 (д, J=10,11 Гц, 0,5H α), 4,47 (д, J=9,85 Гц, 0,5H β), 3,94-4,09 (м, 4H), 2,20 (с, 1,5H α), 2,11 (с, 1,5H β), 2,06 (с, 1,5H β), 2,05 (с, 1,5H α), 2,02 (с, 1,5H α), 2,01 (с, 1,5H β), 1,74 (с, 1,5H α), 1,72 (с, 1,5H β), 1,41 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=580.

В. Одержання (2S, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-2-бром-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3-ілового ефіру оцтової кислоти

Тетраацетат зі стадії А (8,08 г, 14,4 ммоль) обробляли 33 % HBr в AcOH (30 мл) протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ (60 мл), перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли DCM, тричі промивали охолодженою льодом H₂O і насиченим водним розчином NaHCO₃ (зі зворотною екстракцією), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи (2S, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-2-бром-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,37 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,21, 2,15 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,71 (д, J=4,04 Гц, 1H), 5,64 (т, J=9,73 Гц, 1H), 5,10 (т, J=9,73 Гц, 1H), 4,92-4,98 (м, 2H), 3,94-4,11 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,07 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=602.

С. Одержання (2S, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-метокситетрагідропіран-3-ілового ефіру оцтової кислоти

Неочищений бромід зі стадії В (8,4 г, 14,4 ммоль) і ZnO (1,2 г, 14,4 ммоль) розчиняли в MeOH (144 мл) і нагрівали при 70°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт з EtOAc і концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізували з MeOH у вигляді двох порцій, одержуючи (2S, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-метокситетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти (5,98 г, 11,2 ммоль, 78 %) у вигляді чистого β-аномера.

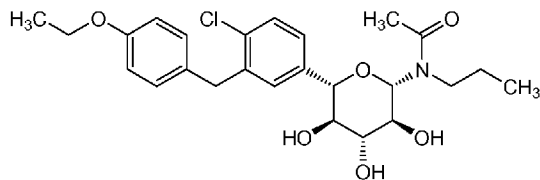
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,37 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,21, 2,15 Гц, 1H), 7,05-7,10 (м, 3H), 6,80-6,85 (м, 2H), 5,29 (т, J=9,47 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=9,73, 7,96 Гц, 1H), 5,02 (т, J=9,73 Гц, 1H), 4,54 (д, J=8,08 Гц, 1H), 4,33 (д, J=9,85 Гц, 1H), 3,96-4,09 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,41 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=552.

Д. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу

Перекристалізований триацетат зі стадії С (5,98 г, 11,2 ммоль) обробляли K₂CO₃ (7,7 г, 56 ммоль) у MeOH (112 мл) при інтенсивному перемішуванні протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM, промивали H₂O і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок пропускали через шар силікагелю з 5 % MeOH:CH₂Cl₂, концентрували у вакуумі, суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол (4,37 г, 10,7 ммоль, 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,39 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,33 (д, J=7,83 Гц, 1H), 4,15 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,98-4,12 (м, 4H), 3,68 (т, J=9,09 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,46-3,53 (м, 2H), 2,80 (ушир.с, 1H), 2,58 (ушир.с, 1H), 2,09 (ушир.с, 1H), 1,40 (т, J=7,07 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=426.

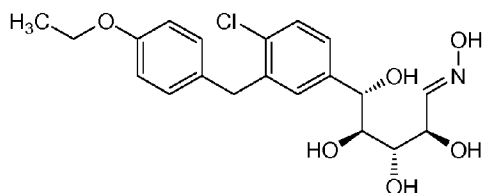
Приклад 6. Синтез N-((2S, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-іл)-N-пропілацетаміду



Бромід прикладу 5, стадія В (58 мг, 0,1 ммоль) обробляли пропіламіном (0,1 мл) у CH_2Cl_2 (0,5 мл) при 40°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш продували N_2 , потім двічі продували CH_2Cl_2 . Залишок обробляли оцтовим ангідридом (78 мкл, 0,82 ммоль) у піридині (1 мл) протягом ночі. Реакційну суміш гасили MeOH , перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли Et_2O , промивали 1М водним розчином NaHSO_4 , H_2O , насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Проміжний продукт обробляли K_2CO_3 (14 мг, 0,10 ммоль) у MeOH (1 мл) протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрували, концентрували у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією (12 г SiO_2 , 0-10 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи речовину з чистотою 90 %. Продукт далі очищали ВЕРХ (колонка C_{18} 19×50 мм, 20-70 % $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (10 мМ NH_4OAc), 14 хвилин, 30 мл/хв.), суспендували в H_2O і ліофілізували, одержуючи *N*-{(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-іл]-*N*-пропілацетамід (3 мг, 0,0063 ммоль, 15 %) у вигляді ротамерів при співвідношенні 2:1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,29-7,40 (м, 1H), 7,16-7,26 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,81 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,59 (д, $J=8,6$ Гц, 0,33H), 4,98 (д, $J=11,9$ Гц, 0,67H), 4,25 (д, $J=9,3$ Гц, 0,67H), 4,17 (д, $J=9,9$ Гц, 0,33H), 3,92-4,06 (м, 4H), 3,46-3,64 (м, 3H), 3,06-3,28 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,49-1,68 (м, 2H), 1,36 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,93 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 0,87 (т, $J=7,5$ Гц, 2H). МС (ES+) $[M+H]^+=478$.

Приклад 7. Синтез оксиму (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідроксипентаналу

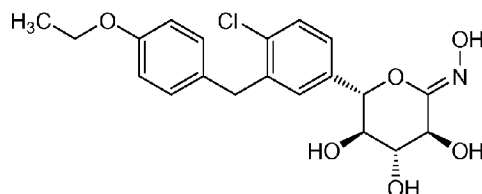


Сполуку прикладу 2 (50 мг, 0,13 ммоль) і гідрохлорид гідроксіаміну (26 мг, 0,38 ммоль) розчиняли в піридині (0,65 мл) і перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc , промивали 1М водним розчином NaHSO_4 , H_2O , насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в H_2O і ліофілізували, одержуючи оксим (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-5-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідроксипентаналу (46 мг, 0,11 ммоль, 88 %) у вигляді суміші ізомерів оксиму при співвідношенні 5:1.

Основний ізомер

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,31-7,36 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,80 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,63 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,96-4,03 (м, 4H), 3,90-3,94 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 1,36 (т, $J=6,9$ Гц, 3H); МС (ES+) $[M+H]^+=410$.

Приклад 8. Синтез оксиму (3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ону



А. Одержання (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-гідрокситетрагідропіран-3-ілового ефіру оцтової кислоти

Тетраацетат прикладу 5, стадія А (200 мг, 0,36 ммоль) обробляли бензиламіном (39 мкл, 0,36 ммоль) у ДМФА (1,8 мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли Et_2O , промивали 1М водним розчином NaHSO_4 , H_2O , насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (12 г SiO_2 , 0-50 % $\text{EtOAc}:\text{гексани}$), одержуючи (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-гідрокситетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти (142 мг, 0,27 ммоль, 77 %) у вигляді аномерів при співвідношенні 3:1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.ч.: 7,33-7,40 (м, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,82 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,59-5,66 (м, 0,75H), 5,56 (т, $J=3,7$ Гц, 0,75H), 5,34 (т, $J=9,6$ Гц, 0,25H), 4,90-5,11 (м, 2,75H), 4,86 (т, $J=8,2$ Гц, 0,25H), 4,39 (д, $J=9,9$ Гц, 0,25H), 3,93-4,10 (м, 4H), 3,36 (д, $J=8,6$ Гц, 0,25H), 2,81 (дд, $J=3,8$, 1,3 Гц, 0,75H), 2,12 (с, 0,75H), 2,12 (с, 2,25H), 2,02 (с, 0,75H), 2,01 (с, 2,25H), 1,73 (с, 2,25H), 1,72 (с, 0,75H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ES+) $[M+\text{NH}_4]^+=538$.

В. Одержання (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-[(*Z*)-гідроксііміно]тетрагідропіран-3-ілового ефіру оцтової кислоти

Сполуку зі стадії А (142 мг, 0,27 ммоль) і гідрохлорид гідроксіаміну (57 мг, 0,82 ммоль) розчиняли в піридині (1,4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин, розбавляли EtOAc , промивали 1М водним розчином NaHSO_4 , H_2O , насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , охолоджували до -

78°C, обробляли DBU (49 мкл, 0,33 ммоль) і потім N-хлорсукцинімідом (44 мг, 0,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при -78°C і залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали H₂O і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (12 г SiO₂, 0-50 % EtOAc:гексани), одержуючи (3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-[(Z)-гідроксііміно]тетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти (97 мг, 0,18 ммоль, 67 %).

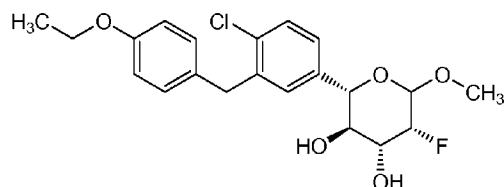
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 5,53 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,28 (дд, J=5,8, 4,5 Гц, 1H), 5,16-5,22 (м, 1H), 5,10-5,15 (м, 1H), 3,98-4,10 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ES+) [M+H]⁺=534.

С. Одержання оксиму (3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ону

Сполуку зі стадії В (97 мг, 0,18 ммоль) обробляли 7,0М розчином NH₃ у MeOH (1,8 мл) протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією (12 г SiO₂, 0-12 % MeOH:CH₂Cl₂), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи оксим (3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ону (57 мг, 0,14 ммоль, 77 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,36-7,44 (м, 2H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,91-4,95 (м, 1H), 4,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,03-4,10 (м, 2H), 3,99 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,73-3,78 (м, 1H), 3,55 (дд, J=9,9, 6,6 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ES+) [M+H]⁺=408.

Приклад 9. Синтез (2S, 3R, 4R, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-5-фтор-6-метокситетрагідропіран-3,4-діолу



А. Одержання (2S, 3R, 4S)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-3,4-дигідро-2H-піран-3,4-діілдіацетату

У колбу, що містить 282 мг тетраацетату прикладу 5, стадія А (0,5 ммоль), додавали 1,25 мл НВг (33 % у HOAc). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, розбавляли 50 мл дихлорметану і гасили, виливаючи в суміш води з льодом. Органічний шар відокремлювали і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі. Суміш сушили над сульфатом магнію і розчинники концентрували у вакуумі. Неочищений залишок поглинали 0,5 мл дихлорметану і додавали до суспензії сульфату міді(II) (20 мг, 0,125 ммоль), порошокподібного Zn (82 мг, 1,25 ммоль) і ацетату натрію (984 мг, 12 ммоль) у 2,5 мл суміші оцтова кислота/вода (3:2, об.:об.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім у реакційну суміш додавали ще 20 мг сульфату міді(II) і 82 мг порошокподібного Zn і перемішували протягом 18 годин. Суміш гасили водою, екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і видаляли у вакуумі. При проведенні флеш-хроматографії одержували (2S, 3R, 4S)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-3,4-дигідро-2H-піран-3,4-діілдіацетат (32 мг, вихід 16 %).

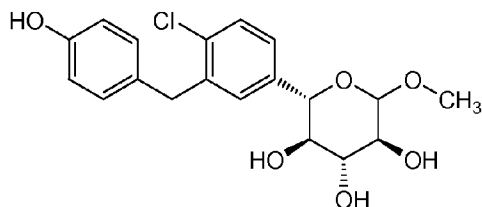
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,36 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,08, 2,27 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,57 (дд, J=6,06, 1,52 Гц, 1H), 5,54 (ддд, J=7,07, 2,53, 1,52 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=9,60, 7,07 Гц, 1H), 4,83-4,88 (м, 1H), 4,01 (кв, J=6,82 Гц, 2H), 3,96-4,10 (м, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,40 (т, J=6,82 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=462.

В. Одержання (2S, 3R, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-5-фтор-6-метокситетрагідро-2H-піран-3,4-діолу

Селектфлуор™ (45 мг, 0,128 ммоль) додавали до розчину сполуки зі стадії А (38 мг, 0,0853 ммоль) у 0,4 мл суміші ацетонітрил:метанол (1:1, об.:об.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі і контролювали закінчення реакції за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш гасили 2 мл насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагували діетиловим ефіром (2×5 мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. При проведенні флеш-хроматографії (5-10 % етилацетат/гексани) одержували фторований продукт. Потім до розчину виділеного продукту в 0,5 мл метанолу додавали карбонат калію (5 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасили 2 мл води й екстрагували етилацетатом (2×4 мл). Органічний шар фільтрували через шар діоксиду кремнію і концентрували, одержуючи 6,3 г (2S, 3R, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-5-фтор-6-метокситетрагідро-2H-піран-3,4-діолу у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, α:β аномери при співвідношенні 3:2, осьовий:екваторіальний фтор при співвідношенні 2:1, ізомери внаслідок незначного вмісту в структурі екваторіального фтору позначені курсивом) δ м.ч.: 7,41 (дд, J=8,34, 2,78 Гц, 1H), 7,20-7,33 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,92-5,02 (м, 1H), 4,30-4,52 (м, 1H), 3,96-4,27 (м, 6H), 3,74 (т, J=9,09 Гц, 0,66H α), 3,57/3,56 (с, 3H), 3,49 (т, J=9,09 Гц, 0,33H β), 3,42/3,41 (с, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=428.

Приклад 10. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу



А. Одержання [4-(5-бром-2-хлорбензил)фенокси]трет-бутилдиметилсилану

Зазначену сполуку одержували, як описано в публікації заявки на патент США № 2006/0251728, поданій на ім'я Himmelsbach et al. і опублікованій 9 листопада 2006 р.

В. (S)-{3-[4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)бензил]-4-хлорфеніл}[(3aS, 5S, 6R, 6aS)-6-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2,2-диметилтетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]метанол

Розчин 0,85 г (2,07 ммоль) сполуки зі стадії А в 4,14 мл діетилового ефіру охолоджували до -78 °С в інертній атмосфері. До одержаного розчину шприцом додавали 2,66 мл трет-бутиллітію (1,55М розчин у гексанах, 4,14 ммоль) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Додавали розчин 0,5 г (1,65 ммоль) сполуки прикладу 1, стадія В, у 1,65 мл діетилового ефіру. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин і потім протягом 1,5 години при 0 °С. Неочищену реакційну суміш фільтрували через шар силікагелю з надлишком діетилового ефіру, який потім видаляли у вакуумі. Одержаний продукт складався з діастереомерів при співвідношенні приблизно 1,2:1 у свіжоприготованому вторинному спирті. Діастереомери легко розділялися хроматографією на силікагелі (4-8 % градієнт суміші етилацетат/гексани). Вихід: 40 % (необхідний діастереомер), 58 % (небажаний діастереомер).

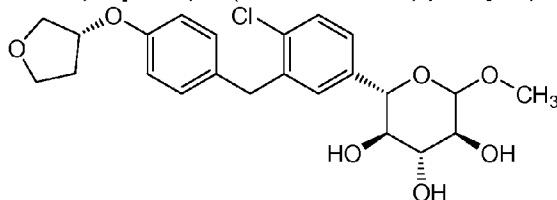
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,17 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,03 (д, J=1,77 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,56 (д, J=8,34 Гц, 2H), 5,80 (д, J=3,79 Гц, 1H), 4,70 (д, J=4,80 Гц, 1H), 4,20 (д, J=3,79 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=4,80, 3,03 Гц, 1H), 3,97 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,85 (д, J=3,03 Гц, 2H), 3,16 (ушир.с, 1H), 1,27 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 0,80 (с, 9H), 0,73 (с, 9H), 0,00 (с, 6H), -0,06 (с, 3H), -0,18 (с, 3H).

С. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріолу

Ацетилхлорид (0,17 мл) додавали до 7 мл метанолу і перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Одержаний розчин переносили в ампулу, що містить 0,446 г сполуки зі стадії В, яку потім запаювали і нагрівали до 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили 50 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % градієнт суміші метанол/дихлорметан), одержуючи суміш α:β аномерів при співвідношенні приблизно 1:1. Вихід: 65 %.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ м.ч.: 8,12 (ушир.с, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,29 (дд, J=8,08, 1,77 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,34 Гц, 3H), 6,75 (д, J=8,34 Гц, 2H), 4,73 (д, J=3,54 Гц, 0,5H α), 4,41 (д, J=9,60 Гц, 0,5H α), 4,33 (д, J=7,58 Гц, 0,5H β), 4,19 (д, J=9,35 Гц, 0,5H β), 4,01 (т, J=3,28 Гц, 2H), 3,72 (т, J=9,09 Гц, 0,5H), 3,44-3,55 (м, 1H), 3,41 (с, 1,5H β), 3,35 (с, 1,5H α), 3,27-3,37 (м, 1,5H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=398.

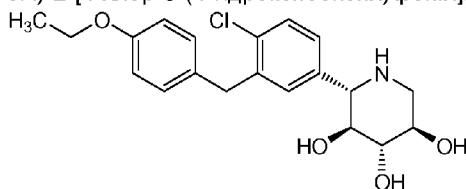
Приклад 11. Синтез (2S, 3R, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріолу



(S)-(тетрагідрофуран-3-іловий) ефір толуол-4-сульфонової кислоти (31 мг, 0,126 ммоль) додавали до суспензії сполуки прикладу 10, стадія С (16 мг, 0,042 ммоль) і карбонату цезію (46 мг, 0,126 ммоль) у 0,22 мл N, N-диметилформаміду. Реакційну посудину герметизували і нагрівали до 80 °С протягом 15 годин. Неочищену реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили 2 мл насиченого розчину солі й екстрагували етилацетатом (3×2 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. При проведенні хроматографії на силікагелі (0-10 % градієнт суміші метанол/дихлорметан) одержували (2S, 3R, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол у вигляді прозорого в'язкого масла, яке концентрували в дихлорметані з утворенням білої твердої речовини (10 мг, вихід 55 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ м.ч.: 7,35-7,41 (м, 2H), 7,30 (дд, J=8,34, 2,02 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,58 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,93-5,01 (м, 1H), 4,74 (д, J=3,79 Гц, 0,5H α), 4,42 (д, J=9,60 Гц, 0,5H α), 4,33 (д, J=7,58 Гц, 0,5H β), 4,20 (д, J=9,60 Гц, 0,5H β), 4,05 (т, J=2,53 Гц, 2H), 4,05 (д, J=5,31 Гц, 2H), 3,93 (дд, J=10,11, 4,80 Гц, 1H), 3,75-3,89 (м, 2H), 3,72 (т, J=9,09 Гц, 1H), 3,50 (т, J=9,09 Гц, 1H), 3,41 (с, 1,5H β), 3,35 (с, 1,5H α), 3,29-3,34 (м, 3H), 2,16-2,27 (м, 1H), 1,97-2,04 (м, 1H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=468.

Приклад 12. Синтез (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-гідроксибензил)феніл]піперидин-3,4,5-тріолу



А. Одержання ((3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-{азидо[(S)-4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]метил}-2,2-

диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-6-ілокси)трет-бутилдиметилсилану

До розчину C5-епімеру спирту прикладу 1, стадія D (682 мг, 1,24 ммоль) і PPh₃ (489 мг, 1,87 ммоль) у ТГФ (6,2 мл) додавали DIAD (366 мкл, 1,87 ммоль) і потім дифенілфосфорилазид (DPPA, 323 мкл, 1,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години, гасили насиченим водним розчином NH₄Cl, розбавляли Et₂O, промивали H₂O і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (40 г SiO₂, 0-8 % EtOAc:гексани), одержуючи ((3aS, 5S, 6R, 6aS)-5-{азидо[(S)-4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]метил}-2,2-диметилтетрагідрофуру[2,3-d][1,3]діоксол-6-ілокси)трет-бутилдиметилсилан (636 мг, 1,11 ммоль, 89 %) у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,40 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,15 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,80-6,85 (м, 2H), 5,79 (д, J=3,54 Гц, 1H), 4,58 (д, J=9,85 Гц, 1H), 4,36 (д, J=3,54 Гц, 1H), 4,30 (д, J=2,53 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=9,98, 2,65 Гц, 1H), 3,98-4,10 (м, 4H), 1,38-1,43 (м, 6H), 1,29 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,20 (с, 6H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=591.

В. Одержання (2R, 3S, 4S, 5S)-5-{азидо[(S)-4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]метил}тетрагідрофуран-2,3,4-тріолу

Ацетилхлорид (0,175 мл, 2,45 ммоль) додавали до MeOH (7 мл). Розчин перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали до азиду зі стадії А (392 мг, 0,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, концентрували у вакуумі, двічі піддавали вихровому перемішуванню з MeOH і поміщали у високий вакуум з утворенням білої твердої речовини. Тверду речовину обробляли AcOH:H₂O при співвідношенні 1:1 (7 мл) при 100°C протягом 2,5 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, двічі піддавали вихровому перемішуванню з толуолом і поміщали у високий вакуум. Залишок очищали флеш-хроматографією (40 г SiO₂, 0-6 % MeOH:CH₂Cl₂), одержуючи (2R, 3S, 4S, 5S)-5-{азидо[(S)-4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]метил}тетрагідрофуран-2,3,4-тріол (223 мг, 0,53 ммоль, 78 %) у вигляді суміші анномерів.

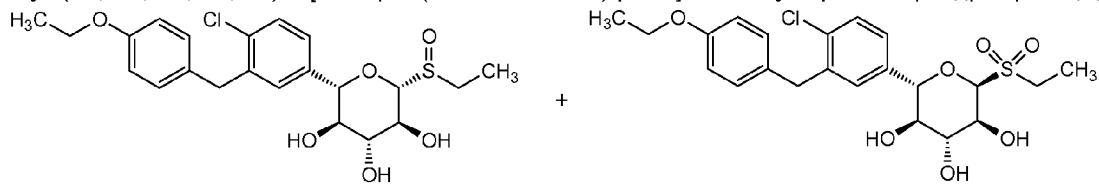
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,39 (дд, J=8,46, 3,41 Гц, 1H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,84 Гц, 2H), 6,81 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 2H), 5,33 (д, J=3,54 Гц, 0,5H), 4,98 (с, 0,5H), 4,84 (д, J=10,17 Гц, 0,5H), 4,66 (д, J=9,09 Гц, 0,5H), 4,10-4,23 (м, 2H), 3,97-4,05 (м, 4,5H), 3,89 (дд, J=3,66, 1,89 Гц, 0,5H), 1,36 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=437.

С. Одержання (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]піперидин-3,4,5-тріолу

Сполуку зі стадії В (216 мг, 0,52 ммоль) гідрували при атмосферному тиску H₂ над PtO₂ (6 мг, 0,026 ммоль) у MeOH (5 мл) з AcOH (0,25 мл) протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували, концентрували у вакуумі, розбавляли EtOAc, промивали 10 % водним розчином K₂CO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Порцію речовини (приблизно 55 мг) очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18 Sunfire 30×100 мм, 20-70 % MeCN:H₂O (10 mM NH₄OAc), 15 хвилин, 45 мл/хв.) і ліофілізували, одержуючи (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]піперидин-3,4,5-тріол (27 мг, 0,071 ммоль) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,35 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,34 Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,99 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 3,57 (ддд, J=10,55, 8,65, 5,05 Гц, 1H), 3,33-3,40 (м, 2H), 3,25-3,29 (м, 1H), 3,12 (дд, J=12,00, 5,18 Гц, 1H), 2,56 (дд, J=11,87, 10,86 Гц, 1H), 1,35 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+H]⁺=378.

Приклад 13. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфінілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфонілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу



А. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу

До розчину броміду прикладу 5, стадія В (291 мг, 0,50 ммоль) у EtOH (5 мл) при 0°C додавали NaSEt (84 мг, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли EtOAc, промивали розведеним водним розчином NaOH і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (40 г SiO₂, 0-7 % MeOH:CH₂Cl₂), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол (126 мг, 0,29 ммоль, 58 %) у вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,39 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,80-6,85 (м, 2H), 4,46 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,17 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,98-4,11 (м, 4H), 3,67-3,73 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 2H), 2,79 (д, J=2,27 Гц, 1H), 2,67-2,77 (м, 2H), 2,53 (д, J=1,77 Гц, 1H), 2,04 (д, J=2,78 Гц, 1H), 1,41 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,45 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=456.

В. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфінілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфонілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу

До розчину сполуки зі стадії А (10 мг, 0,023 ммоль) в AcOH (0,5 мл) додавали H₂O₂ (35 мас. % розчин у H₂O, 3 мг, 0,092 ммоль, 9 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (5 % MeOH/CH₂Cl₂), одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфінілтетрагідропіран-3,4,5-тріол (у вигляді суміші діастереомерів у положенні атома сірки) (2 мг, 19 %) і (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфонілтетрагідропіран-3,4,5-тріол (5 мг, 46 %) у вигляді білих твердих речовин.

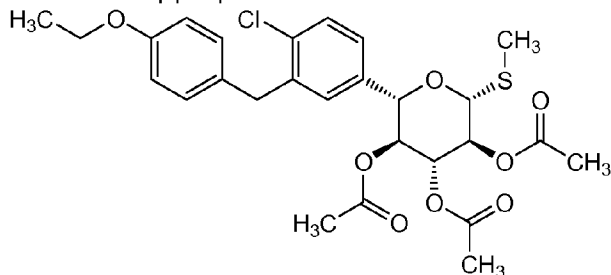
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфінілтетрагідропіран-3,4,5-тріол

¹H ЯМР (400 МГц, метанол) δ м.ч.: 7,37 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,10 (м, 4H), 6,81 (м, 4H), 4,46 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,25 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,19 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,03 (м, 4H), 4,00 (м, 4H), 3,85 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,76 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 1,31 (м, 12H). МС (ES+) [M+H]⁺=455.

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфонілтетрагідропіран-3,4,5-тріол

¹H ЯМР (400 МГц, метанол) δ м.ч.: 7,28 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,71 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,46 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,19 (д, J=9,4 Гц, 1H), 3,90 (м, 4H), 3,81 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,46 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,24 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,98 (м, 2H), 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=488.

Приклад 14. Синтез (2R, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-метилсульфанілтетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти



А. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу

До розчину броміду прикладу 5, стадія В (347 мг, 0,60 ммоль) у EtOH (6 мл) при 0°C додавали NaSMe (70 мг, 0,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім розбавляли EtOAc, промивали розведеним водним розчином NaOH і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (40 г SiO₂, 0-7 % MeOH:CH₂Cl₂), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол (212 мг, 0,43 ммоль, 72 %) у вигляді білого порошку.

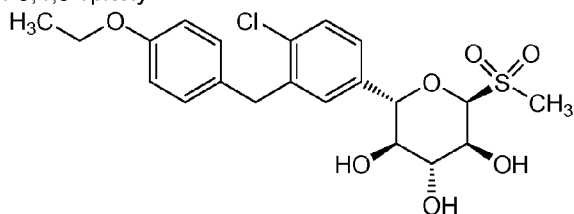
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,39 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,08, 2,27 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,84 Гц, 2H), 4,38 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,19 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,98-4,11 (м, 4H), 3,67-3,73 (м, 1H), 3,48-3,59 (м, 2H), 2,80 (д, J=2,27 Гц, 1H), 2,53 (д, J=2,02 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,04 (д, J=2,78 Гц, 1H), 1,41 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=442.

В. Одержання (2R, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-метилсульфанілтетрагідропіран-3-ілового ефіру оцтової кислоти

Тріол зі стадії А (45 мг, 0,11 ммоль) обробляли оцтовим ангідридом (60 мкл, 0,64 ммоль) у піридині (0,5 мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли Et₂O, промивали 1М водним розчином NaHSO₄, H₂O, насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (4 г SiO₂, 0-25 % EtOAc/гексани), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи (2R, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-метилсульфанілтетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти (46 мг, 0,087 ммоль, 79 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 7,36 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,21, 2,15 Гц, 1H), 7,02-7,10 (м, 3H), 6,83 (д, J=8,59 Гц, 2H), 5,27-5,34 (м, 1H), 5,19 (т, J=9,60 Гц, 1H), 5,04 (т, J=9,60 Гц, 1H), 4,50 (д, J=9,85 Гц, 1H), 4,37 (д, J=9,85 Гц, 1H), 3,95-4,08 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,07 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=568.

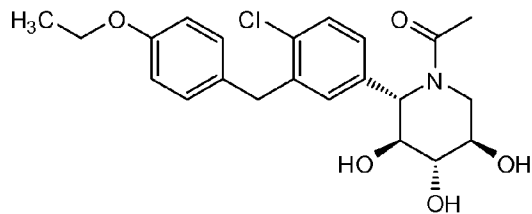
Приклад 15. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метансульфонілтетрагідропіран-3,4,5-тріолу



До розчину сполуки прикладу 14, стадія А (41 мг, 0,097 ммоль) в AcOH (0,5 мл) додавали H₂O₂ (35 мас. % розчин у H₂O, 20 мг, 0,58 ммоль, 57 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували у вакуумі. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (5 % MeOH/CH₂Cl₂), одержуючи (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метансульфонілтетрагідропіран-3,4,5-тріол (20 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол) δ м.ч.: 7,28 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,53 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,00 (м, 4H), 3,88 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,35 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (ES+) [M+NH₄]⁺=474.

Приклад 16. Синтез 1-((2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-іл)етанону

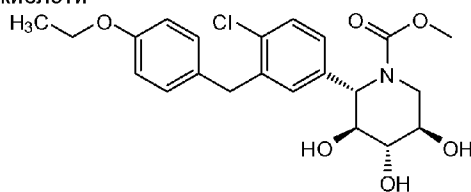


Одержання 1-((2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-іл)етанону

До розчину неочищеної сполуки прикладу 12, стадія С (38 мг, 0,1 ммоль) у MeOH (1 мл) додавали оцтовий ангідрид (19 мкл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, додавали додаткову кількість оцтового ангідриду (10 мкл, 0,1 ммоль) і продовжували перемішувати суміш протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (12 г SiO₂, 0-8 % MeOH:CH₂Cl₂), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи 1-((2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-іл)етанон (14 мг, 0,033 ммоль, 33 % при виконанні 2-х стадій) у вигляді білого твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,33 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,46, 2,15 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,84 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,84 Гц, 2H), 3,96-4,03 (м, 4H), 3,83-3,89 (м, 1H), 3,73-3,77 (м, 1H), 3,55-3,59 (м, 1H), 2,09 (ушир.с, 3H), 1,36 (т, J=6,95 Гц, 3H); МС (ES+) [M+H]⁺=420.

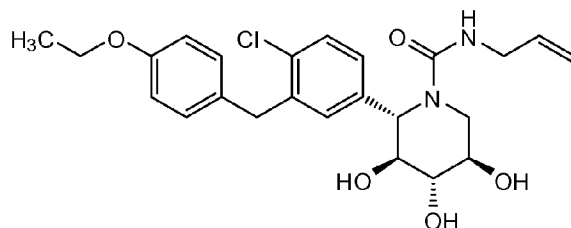
Приклад 17. Синтез метилового ефіру (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-карбонової кислоти



До розчину неочищеної сполуки прикладу 12, стадія С (38 мг, 0,1 ммоль) і NaHCO₃ (42 мг, 0,5 ммоль) у суміші EtOAc:EtOH:H₂O при співвідношенні 1:1:1 (1,5 мл) при 0°C додавали метилхлорформіат (23 мкл, 0,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, розбавляли EtOAc, промивали H₂O і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (4 г SiO₂, 0-10 % MeOH:CH₂Cl₂), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи метиловий ефір (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (12 мг, 0,026 ммоль, 26 % для 2-х стадій) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,32 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,34, 2,02 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,04-7,09 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,80 (д, J=6,06 Гц, 1H), 4,00 (кв, J=7,07 Гц, 5H), 3,81-3,86 (м, 1H), 3,70-3,73 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,54-3,59 (м, 1H), 3,46 (дд, J=14,40, 3,28 Гц, 1H), 1,36 (т, J=6,95 Гц, 3H). МС (ES+) [M+H]⁺=436.

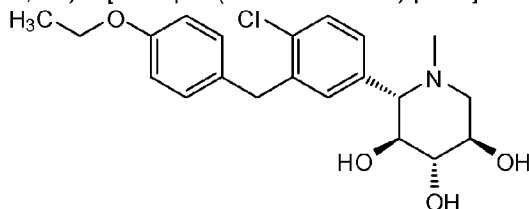
Приклад 18. Синтез аліламиду (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-(хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-карбонової кислоти



До розчину неочищеної сполуки прикладу 12, стадія С (38 мг, 0,1 ммоль) у суміші EtOH:EtOAc при співвідношенні 1:1 (1 мл) додавали алілізоціанат (18 мкл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (4 г SiO₂, 0-10 % MeOH:CH₂Cl₂), суспендували в H₂O і ліофілізували, одержуючи аліламід (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-(хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (14 мг, 0,030 ммоль, 30 % при виконанні 2-х стадій) у вигляді білого твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16-7,20 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,68-5,79 (м, J=17,2, 10,2, 5,3, 5,2 Гц, 1H), 4,92-5,00 (м, 2H), 4,77 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,94-4,05 (м, 4H), 3,86 (дд, J=14,0, 3,4 Гц, 1H), 3,69-3,81 (м, 3H), 3,59-3,68 (м, 1H), 3,56 (дд, J=7,3, 5,1 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H). МС (ES+) [M+H]⁺=461.

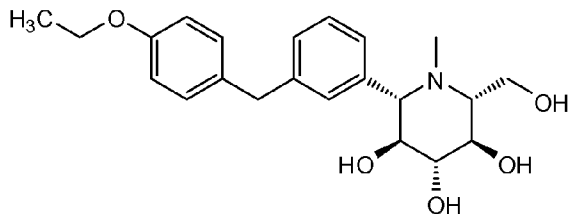
Приклад 19. Синтез (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-метилпіперидин-3,4,5-тріолу



До розчину сполуки прикладу 12, стадія С (50 мг, 0,13 ммоль) і K_2CO_3 (55 мг, 0,40 ммоль) у ДМФА (0,65 мл) додавали метилйодид (10 мкл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, розбавляли EtOAc, промивали H_2O і насиченим розчином солі (зі зворотною екстракцією), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (12 г SiO_2 , 2-12 % $MeOH:CH_2Cl_2$), суспендували в H_2O і ліофілізували, одержуючи (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-метилпіперидин-3,4,5-тріол (16 мг, 0,040 ммоль, 31 %) у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,17 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,99 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (ддд, J=10,5, 9,2, 4,8 Гц, 1H), 3,33-3,37 (м, 1H), 3,21 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=11,1, 4,8 Гц, 1H), 2,74 (д, J=9,3 Гц, 1H), 2,15 (т, J=10,9 Гц, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H). МС (ES+) $[M+H]^+=392$.

Приклад 20. Синтез (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-1-метилпіперидин-3,4,5-тріолу



А. Одержання (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-ону

Тетра-О-бензил-D-глюкопіранозу (2,07 г, 3,8 ммоль) розчиняли в ДМСО (10,1 мл). До одержаної суміші додавали оцтовий ангідрид (7,0 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали лід і перемішували протягом 1 години. Суміш екстрагували простим ефіром (3x20 мл). Екстракт промивали водою (2x10 мл), водним розчином бікарбонату натрію (2x10 мл), насиченим розчином солі, сушили (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі. При проведенні флеш-хроматографії на колонці із силікагелем із сумішшю 0-25 % етилацетат/гексан одержували 1,712 г (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-ону (83 %).

В. Одержання (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-2-олу

n-Бутиллітій (2,5n розчин у гексані) (1,263 мл, 3,16 ммоль) по краплях додавали до розчину сполуки прикладу 1, стадія С (1,028 г, 3,16 ммоль) у безводному ТГФ (15 мл) при $-78^\circ C$. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при $-78^\circ C$, по краплях додавали розчин сполуки зі стадії А (1,7 г, 3,16 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) і перемішували протягом 1 години, залишаючи суміш нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію (10 мл), ТГФ видаляли у вакуумі і водний шар екстрагували етилацетатом (2x20 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, використовуючи суміш 0-20 % етилацетат/гексан, з одержанням 712 мг (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-(бензилоксиметил)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)тетрагідро-2H-піран-2-олу (29 %). $M+H_2O=802,1$.

С. Одержання (2R, 3R, 4S)-2,3,4,6-тетраакс(бензилокси)-1-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)гексан-1,5-діону

До перемішаного розчину реагенту Десса-Мартіна (500 мг, надлишок) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали сполуку зі стадії В (500 мг, 0,6 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили 1n розчином гідроксиду натрію (3 мл), екстрагували дихлорметаном (2x10 мл), об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт (487 мг). $M+H_2O=800,1$.

Д. Одержання (3R, 4R, 5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)піперидину

Розчин сполуки зі стадії С (400 мг, 0,5 ммоль), 7n розчин аміаку в MeOH (1,0 мл) і тільки-но активовані молекулярні сита 4\AA (250 мг) у дихлорметані (20 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали ціаноборогідрид натрію (160 мг, 2,55 ммоль) і нагрівали зі зворотним холодильником ще 2 години. Реакційну суміш фільтрували, розбавляли дихлорметаном (20 мл), промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску. При проведенні хроматографії на силікагелі (50-100 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % градієнт суміші ацетат амонію/вода) одержували (3R, 4R, 5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)піперидин (136 мг, 34 %).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 1,41 (т, J=7,07 Гц, 3H), 2,98 (ддд, J=9,40, 8,50, 2,53 Гц, 1H), 3,40 (т, J=9,22 Гц, 1H), 3,41 (т, J=8,59 Гц, 1H), 3,43 (т, J=9,09 Гц, 1H), 3,56 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,68 (т, J=8,84 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=8,97, 2,65 Гц, 1H), 3,84 (д, J=10,36 Гц, 1H), 3,97 (д, J=13,60 Гц, 1H), 3,99 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 4,10 (д, J=15,30 Гц, 1H), 4,43 (д, J=10,36 Гц, 1H), 4,48 (д, J=2,53 Гц, 2H), 4,56 (д, J=10,86 Гц, 1H), 4,88 (д, J=10,86 Гц, 1H), 4,89 (д, J=11,12 Гц, 1H), 4,93 (д, J=10,86 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,88 (дд, J=7,71, 1,64 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,16-7,38 (м, 21H). МС (ES+) $[M+H]^+=768,2$.

Е. Одержання (3R, 4R, 5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-1-метилпіперидину

Сполуку зі стадії Д (50 мг, 0,065 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (1 мл) і обробляли карбонатом калію (18 мг, 0,13 ммоль) протягом 30 хвилин. До одержаної суміші додавали йодметан (20 мкл, 0,32 ммоль) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі. При проведенні хроматографії на силікагелі (50-100 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % градієнт суміші ацетат амонію/вода) одержували (3R, 4R, 5S)-3,4,5-

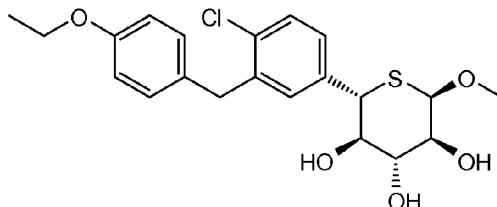
трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-1-метилпіперидин (29 мг, 56 %). МН+ 782,1.

Ф. Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-1-метилпіперидин-3,4,5-тріолу

Сполуку зі стадії Е (50 мг) у метанолі й оцтовій кислоті (25 мкл) обробляли 5 % вологим Pd-C (10 мг) в атмосфері H₂ протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і концентрували. При проведенні хроматографії на силікагелі (10-100 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % градієнт суміші ацетат амонію/вода) одержували (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-1-метилпіперидин-3,4,5-тріол (6 мг, 70 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч.: 1,40 (т, J=6,95 Гц, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,05 (ушир.с, 3H), 2,15 (д, J=8,84 Гц, 1H), 3,01 (д, J=4,55 Гц, 2H), 3,50 (д, J=5,05 Гц, 2H), 3,77 (ушир.с, 2H), 3,85 (д, J=8,59 Гц, 2H), 3,91 (ушир.с, 2H), 3,99 (кв, J=7,24 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,09 (ушир.с, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 7,24 (д, J=7,58 Гц, 1H). МС (ES+) [M+H]⁺=387,0.

Приклад 21. Синтез (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-метокситетрагідро-2H-тіопіран-3,4,5-тріолу



А. Одержання (S-(1S)-((3aS, 6S, 6aS)-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл)(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)метилбензотіоату

Діетилазодикарбоксилат (150 мкл, 0,914 ммоль) додавали до розчину трифенілфосфіну (240 мг, 0,914 ммоль) у 1,0 мл ТГФ при кімнатній температурі. Через одну годину шприцом додавали С5-епімер прикладу 1, стадія D (167 мг, 0,305 ммоль) у 0,5 мл ТГФ і потім шприцом додавали тіобензойну кислоту (110 мкл, 0,914 ммоль). Одержаний жовтогарячий розчин перемішували протягом 22 годин при кімнатній температурі. Розчинники видаляли у вакуумі, залишок очищали флеш-хроматографією (0-10 % градієнт суміші етилацетат/гексани), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтого масла (104 мг, вихід 50 %). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=566.

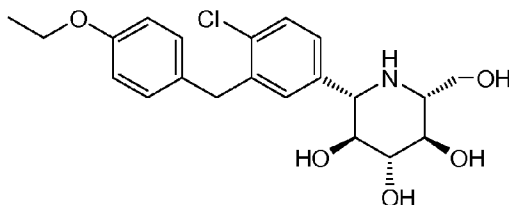
В. Одержання (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-метокситетрагідро-2H-тіопіран-3,4,5-тріолу

Метоксид натрію (0,3 мл 4,3М розчину в метанолі) додавали до розчину сполуки зі стадії А (104 мг, 0,152 ммоль) у 6 мл метанолу. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли 20 мл етилацетату і промивали водою і насиченим розчином солі (по 20 мл кожної речовини). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок швидко очищали флеш-хроматографією (5 % етилацетат/гексани) і продукт використовували негайно для запобігання утворенню дисульфідів.

Одну краплю ацетилхлориду додавали до 1 мл метанолу і перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Одержаний кислий розчин додавали до раніше одержаного вільного тіолу і нагрівали протягом 42 годин при 80°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений залишок очищали препаративною ВЕРХ (колонка С18 30×250 мм, суміш 5-75 % ацетонітрил:вода (10 мМ ацетату амонію), 15 хвилин, 45 мл/хв.), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (альфа-аномер, t_R=13,82 хвилин, 8,7 мг, вихід 13 % при виконанні 2-х стадій).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ м.ч.: 7,33 (м, 2H), 7,25 (дд, J=2,27, 8,34 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,59 Гц, 2H), 4,48 (д, J=3,03 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,99 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 3,91 (д, J=10,36 Гц, 1H), 3,80-3,85 (м, 2H), 3,68 (дд, J=8,37, 9,35 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,07 Гц, 3H). МС (ES+) [M+NH₄]⁺=424.

Приклад 22. Синтез (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметилпіперидин-3,4,5-тріолу



А. Одержання (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3,4,5-трисалілокси-2-алілоксиметил-6-метокситетрагідропірану

До розчину α-D-метилглюкозиду (3 г, 15,45 ммоль) у ДМФА (50 мл) додавали NaN (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 3,34 г, 0,14 моль). До густої суспензії, що утворилася в процесі додавання, додавали додаткову кількість ДМФА (15 мл) для повернення до розчину. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, охолоджували до 0°C і повільно додавали алілбромід (17 г, 0,14 моль, 12 мл). Потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. До ясно-коричневої суміші обережно додавали MeOH, щоб погасити надлишок NaN, потім суміш концентрували. Залишок розбавляли CH₂Cl₂ і промивали H₂O, сушили (MgSO₄) і концентрували з утворенням жовтого масла. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/гексани), одержуючи (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3,4,5-трисалілокси-2-алілоксиметил-6-метокситетрагідропіран (4,06 г, 11,47 ммоль, 74 %) у вигляді безбарвного масла. ТШХ: R_f=0,20, 20 % EtOAc/гексани.

В. Одержання (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трисалілокси-6-алілоксиметилтетрагідропіран-2-олу

Розчин сполуки зі стадії А (10 г, 0,028 моль) в АсОН (400 мл) нагрівали до 90°C. Додавали ТfОН (2н розчин у Н₂О, 16,69 г, 0,112 моль, 56 мл) і суміш перемішували при 90°C протягом 75 хвилин. Розчин охолоджували і розбавляли СН₂Сl₂, промивали Н₂О (3 рази), насиченим розчином NaHCO₃, сушили (MgSO₄) і концентрували з утворенням жовтої твердої речовини. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (20 %-40 % EtOAc/гексани), одержуючи (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трисалілокси-6-алілоксиметилтетрагідропіран-2-ол, який являє собою суміш аномерів, (5,85 г, 17,2 ммоль, 61 %), у вигляді білої твердої речовини. ТШХ: R_f=0,40, 40 % EtOAc/гексани.

С. Одержання (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трисалілокси-6-алілоксиметилтетрагідропіран-2-ону

Оксалілхлорид (2,75 г, 21,7 ммоль, 1,89 мл) розчиняли в СН₂Сl₂ (90 мл) і суміш охолоджували до -78°C. Додавали ДМСО (3,39 г, 43,4 ммоль, 3,08 мл) у вигляді розчину в СН₂Сl₂ (60 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин і додавали сполуку зі стадії В (6,70 г, 19,7 ммоль) у вигляді розчину в СН₂Сl₂ (150 мл). Реакційну суміш перемішували ще 15 хвилин при -78°C і додавали Et₃N (9,97 г, 98,5 ммоль, 13,7 мл). Суміш перемішували при -78°C ще 5 хвилин і залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили Н₂О, органічний шар відокремлювали, двічі промивали Н₂О, сушили і концентрували з утворенням ясно-жовтого масла. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (15 % EtOAc/гексани), одержуючи (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трисалілокси-6-алілоксиметилтетрагідропіран-2-он (2,49 г, 7,37 ммоль, 37 %) у вигляді безбарвного масла. ТШХ: R_f=0,40, 20 % EtOAc/гексани.

Д. Одержання (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трисалілокси-6-алілоксиметил-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-2-олу

Сполуку прикладу 1, стадія С (2,37 г, 7,31 ммоль) розчиняли в ТГФ (25 мл) і охолоджували до -78°C. По краплях додавали n-BuLi (2,5н розчин у гексанах, 0,47 г, 7,31 ммоль, 2,92 мл) і перемішували розчин протягом 15 хвилин. Додавали сполуку зі стадії С (2,47 г, 7,31 ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (25 мл), реакційну суміш перемішували при -78°C ще 15 хвилин і залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl і відокремлювали органічний шар. Водний шар піддавали зворотній екстракції Et₂O, об'єднані органічні частини сушили і концентрували з утворенням жовтого масла. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (10 %-20 % EtOAc/гексани), одержуючи (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трисалілокси-6-алілоксиметил-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-2-ол (0,95 г, 1,63 ммоль, 22 %) у вигляді безбарвного масла. МС (ES+) [M+NH₄]⁺=602.

Е. Одержання (2R, 3R, 4S)-2,3,4,6-тетракісалилокси-1-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]гексан-1,5-діону

До розчину сполуки зі стадії D (0,93 г, 1,59 ммоль) у СН₂Сl₂ (25 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (0,68 г, 1,59 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і додавали другу порцію періодинану Десса-Мартіна (1 екв.). Реакційну суміш продовжували перемішувати ще одну годину, гасили 1н розчином NaOH (приблизно 4 мл). Додавали Н₂О і відокремлювали органічний шар. Водний шар піддавали зворотній екстракції СН₂Сl₂, сушили і концентрували з утворенням жовтої воскоподібної твердої речовини. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (15 %-20 % EtOAc/гексани), одержуючи (2R, 3R, 4S)-2,3,4,6-тетракісалилокси-1-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]гексан-1,5-діон (0,60 г, 1,03 ммоль, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ES+) [M+NH₄]⁺=600.

Ф. Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трисалілокси-2-алілоксиметил-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]піперидину

До розчину сполуки зі стадії Е (0,60 г, 1,03 ммоль) у MeOH (12 мл) додавали молекулярні сита 4Å і форміат амонію (0,13 г, 2,06 ммоль). Потім однією порцією додавали NaBH₃CN (0,14 г, 2,3 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (10 %-20 % EtOAc/гексани), одержуючи (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трисалілокси-2-алілоксиметил-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]піперидин (155 мг, 0,27 ммоль, 27 %). МС (ES+) [M+H]⁺=568.

Г. Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-трис[[(Е)-пропеніл]окси]-6-[[[(Е)-пропеніл]оксиметил]піперидину

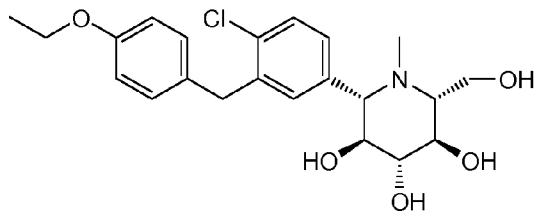
Ir(COD)[PCH₃Ph₂]PF₆ (8 мг, 30 мол. %) у ТГФ (0,3 мл) перемішували в атмосфері Н₂ до зміни кольору з червоного на ясно-жовтий (приблизно 5 хвилин). Додавали сполуку зі стадії F (19 мг, 0,033 моль) у ТГФ (0,5 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин і концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/гексани), одержуючи (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-трис[[(Е)-пропеніл]окси]-6-[[[(Е)-пропеніл]оксиметил]піперидин (15 мг, 0,026 ммоль, 80 %) у вигляді безбарвного масла. МС (ES+) [M+H]⁺=568.

Н. Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметилпіперидин-3,4,5-тріолу

Сполуку зі стадії G (15 мг, 0,026 ммоль) розчиняли в розчині ТГФ/АсОН/1н розчин НCl (0,2 мл:0,3 мл:0,15 мл) і нагрівали до 70°C протягом 30 хвилин. Суміш концентрували з утворенням ясно-жовтого масла. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка С18 Sunfire 30×100 мм, 5 мкм, 10 %-100 % В протягом 15 хвилин), одержуючи (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметилпіперидин-3,4,5-тріол (5 мг, 0,012 ммоль, 46 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ES+) [M+H]⁺=408.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,36 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,05 (м, 2H), 4,00 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,92 (дд, J=3,0 Гц і 10,8 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=7,6 Гц і 11,1 Гц, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,26-3,36 (м, 3H), 2,70 (м, 1H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 23. Синтез (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-1-метилпіперидин-3,4,5-тріолу



А. Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трисаліокси-2-алілоксиметил-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-метилпіперидину

До розчину сполуки прикладу 22, стадія F (135 мг, 0,24 ммоль) у MeCN додавали K₂CO₃ (164 мг, 1,19 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали MeI (676 мг, 4,76 ммоль). Суміш продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 8 годин, фільтрували і концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/гексани), одержуючи (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трисаліокси-2-алілоксиметил-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-метилпіперидин (90 мг, 0,15 ммоль, 65 %) у вигляді безбарвного масла. МС (ES⁺) [M+H]⁺=582.

В. Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-метил-3,4,5-трис[[(E)-пропеніл]окси]-6-[[[(E)-пропеніл]оксиметил]піперидину

Ir(COD)[PCH₃Ph₂]PF₆ (27 мг, 30 мол. %) у ТГФ (1 мл) перемішували в атмосфері Н₂ до зміни кольору з червоного на ясно-жовтий (приблизно 5 хвилин). Додавали сполуку зі стадії А (62 мг, 0,11 моль) у ТГФ (1,5 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин і концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/гексани), одержуючи (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-метил-3,4,5-трис[[(E)-пропеніл]окси]-6-[[[(E)-пропеніл]оксиметил]піперидин (62 мг, 0,11 ммоль, 100 %) у вигляді безбарвного масла. МС (ES⁺) [M+H]⁺=582.

С. Одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-1-метилпіперидин-3,4,5-тріолу

Сполуку зі стадії В (54 мг, 0,093 ммоль) розчиняли в розчині ТГФ/АсОН/1n розчин НСІ (0,5 мл:0,6 мл:0,30 мл) і нагрівали до 70°C протягом 30 хвилин. Суміш концентрували з утворенням ясно-жовтого масла. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка С18 Sunfire, 30×100 мм, 5 мкм, 10 %-100 % В протягом 15 хвилин), одержуючи (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметил-1-метилпіперидин-3,4,5-тріол (22 мг, 0,052 ммоль, 56 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ES⁺) [M+H]⁺=422.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 7,31 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,96 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,52 (дд, J=9,4 Гц і 9,4 Гц, 1H), 3,23-3,32 (м, 3H), 2,88(д, J=8,8 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Додаткові сполуки

Використовуючи методики, описані в даному описі, і способи, відомі в даній галузі, одержували додаткові сполуки, наведені нижче в таблиці 1. Сильнодіючі інгібітори SGLT2 відмічені зірочкою.

Таблиця 1

Сполука	Молекулярна формула	МС (M+H) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	374
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2-гідроксіетокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	438,1
(3S, 4R, 5R, 6S)-2-бензилокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₇ H ₂₉ ClO ₆	484,1
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(4'-етоксибіфеніл-3-іл)-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	378 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2,2,2-трифторетокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₄ ClF ₃ O ₆	476,1
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2-метоксіетокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₇	452,1
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2-диметиламіноетокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₄ H ₃₂ CINO ₆	466,1
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-пропілсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₅ S	452
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-імідазол-1-ілтетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₃ H ₂₅ CIN ₂ O ₅	445,1
метиловий ефір {(3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ілокси}оцтової кислоти*	C ₂₃ H ₂₇ ClO ₈	466,1
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(4-метилпіперидин-1-іл)тетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₆ H ₃₄ CINO ₅	475,1
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(5-метилтіазол-2-іламіно)тетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₄ H ₂₇ CIN ₂ O ₅ S	491
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-фенокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₆ H ₂₇ ClO ₆	470,1

N-((2S, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-іл)-N-метилацетамід	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₆	450
(2S, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-діацетокси-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-2-метокситетрагідропіран-3-іловий ефір оцтової кислоти	C ₂₇ H ₃₁ ClO ₉	552 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксифенокси)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₇	428 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₆ S	430 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-метоксибензолсульфініл)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₇ S	429
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(3-гідроксипропокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₇	452,2
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2-гідроксietилсульфаніл)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	472 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2-меркаптоетокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	456,3
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2,3-дигідроксипропокси)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₈	468,2
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-[4-(2-метоксіетокси)бензил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	456 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₅ S	456 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₅ S	442 (M+NH ₃) ⁺
[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-тригідрокси-6-метокситетрагідропіран-2-іл)феніл]-(4-етоксифеніл)метанон*	C ₂₁ H ₂₃ ClO ₇	423
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₇	407
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[3-(4-етоксибензил)-4-метилфеніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	406 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-[4-(2-метилсульфанілетокси)бензил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	472 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-[4-(піридин-4-ілокси)бензил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆	458
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)-(Z)-пропіліміно]метил)феніл)-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆	464
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-[4-(тіазол-2-ілокси)бензил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₆ S	464
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-[4-(піримідин-5-ілокси)бензил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₆	459
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-[4-(2,6-диметоксипіримідин-4-ілокси)бензил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₈	519
2-((2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ілсульфаніл)ацетамід*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₆ S	468,1
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(фуран-2-ілметилсульфаніл)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₅ H ₂₇ ClO ₆ S	490,1
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)імінометил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₆	422
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[3-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	390
бензиловий ефір (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-карбонової кислоти	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₆	511
аліламід (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксипіперидин-1-карбонової кислоти*	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O ₅	461
N-(2-((2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ілсульфаніл)етил)ацетамід*	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆ S	496,1
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₄ ClF ₃ O ₅ S	492,1
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-хлор-3-[1-(4-етоксифеніл)-1-гідроксietил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	438
O-[4-[2-хлор-5-((2S, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-тригідрокси-6-метокситетрагідропіран-2-іл)бензил]феніловий]ефір диметилтіокарбаінової кислоти*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₆ S	468
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[3-[1-(4-етоксифеніл)етил]феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	406 (M+NH ₃) ⁺

(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-іловий ефір діетилдитіокарбамінової кислоти	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₅ S ₂	526,2
(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(4-хлор-3-{4-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]бензил}феніл)-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₃ H ₂₇ ClO ₇	468 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-етансульфінілтетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	455
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-{4-((S)-1-метилпіролідин-3-ілокси)бензил}феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆	522 (M-H+Ac)
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-{4-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензил}феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₄ H ₂₉ ClO ₇	523 (M-H+Ac)
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(4-хлор-3-{4-гідрокси-3-[1-(2-метиламіноетил)аліл]бензил}феніл)-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₆	478
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-{4-(1-метилпіперидин-4-ілокси)бензил}феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₆	478
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метансульфінілтетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₆ S	441
(2S, 3S, 4S, 5R)-1-бензил-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]піперидин-3,4,5-тріол*	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₄	468
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-{3-[4-(2-бензилоксіетокси)бензил]-4-хлорфеніл}-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₈ H ₃₁ ClO ₇	532 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-{3-[4-(2-гідроксіетокси)бензил]феніл}-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₃ O ₇	408 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-хлор-3-{4-(2-гідроксіетокси)бензил}феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₇	442 (M+NH ₃) ⁺
2-[(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксіпіперидин-1-іл]ацетамід*	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	435
(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-ізобутилпіперидин-3,4,5-тріол*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄	492 (M-H+Ac)
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₅ H ₃₁ ClO ₆ S	512 (M+NH ₃) ⁺
(R)-2-аміно-3-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідрокситетрагідропіран-2-ілсульфаніл]пропіонова кислота*	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₇ S	498
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-циклопентилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₅ H ₃₁ ClO ₅ S	496 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-циклогексилсульфанілтетрагідропіран-3,4,5-тріол	C ₂₆ H ₃₃ ClO ₅ S	510 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-(3-метилбутилсульфаніл)тетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₅ H ₃₃ ClO ₅ S	498 (M+NH ₃) ⁺
(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[3-(4-етоксибензил)феніл]-6-метокситетрагідропіран-3,4,5-тріол*	C ₂₇ H ₃₁ ClO ₉	552 (M+NH ₃) ⁺
1-[(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксіпіперидин-1-іл]етанол*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₅	420
бензиловий ефір (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксіпіперидин-1-карбонової кислоти	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₆	529 [M+NH ₄] ⁺
(2S, 3S, 4S, 5R)-1-бензил-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]піперидин-3,4,5-тріол*	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₄	468
2-[(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-3,4,5-тригідроксіпіперидин-1-іл]ацетамід*	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	435
(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-1-ізобутилпіперидин-3,4,5-тріол*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄	492 [M+Ac]
(3S, 4R, 5R)-2-[4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл]-6-гідроксиметилпіперидин-3,4,5-тріол*	C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₅	408

Аналіз інгібування SGLT2 людини in vitro

Котранспортер натрійглюкози людини типу 2 (SGLT2; номер доступу P31639; GI:400337) клонували у вектор pIRESpuго2 для експресії в клітинах ссавця (конструкція: HA-SGLT2-pIRESpuго2).

Клітини HEK293 трансфекували вектором HA-SGLT2-pIRESpuго2 людини і відбирали основну стабільну лінію клітин у присутності 0,5 мкг/мл пуromіцину. Клітини, експресуючі HA-SGLT2 людини, зберігали в середовищі DMEM, що містить 10 % FBS, 1 % GPS і 0,5 мкг/мл пуromіцину.

Клітини HEK293, експресуючі HA-SGLT2 людини, висівали на 384-ямкові планшети (30000 клітин/ямка) у середовищі DMEM, що містить 10 % FBS, 1 % GPS і 0,5 мкг/мл пуromіцину, і інкубували протягом ночі при 37°C, 5 % CO₂. Потім клітини промивали поглинаючим буфером (140 мМ NaCl, 2 мМ KCl, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, 5 мМ трис-буфера, 1 мМ бичачого сироваткового альбуміну (BSA), рН 7,3). До клітин додавали двадцять мікролітрів поглинаючого буфера з випробовуваними сполуками або без них. Потім до клітин додавали 20 мікролітрів поглинаючого буфера, що містить ¹⁴C-AMG (100 nCi). Планшети з клітинами інкубували при 37°C,

5 % CO₂ протягом 1-2 годин. Клітини промивали поглинаючим буфером, додавали сцинтиляційну рідину (40 мікролітрів/ямка) і поглинання ¹⁴C-AMG вимірювали шляхом підрахування радіоактивності, використовуючи сцинтиляційний лічильник (TopCounter NXT; Packard Instruments).

Аналіз інгібування SGLT1 людини *in vitro*

Котранспортер натрійглюкози людини типу 1 (SGLT1; номер доступу NP_000334; GI:4507031) клонували у вектор pIRESpuro2 для експресії в клітинах ссавця (конструкція: HA-SGLT1-pIRESpuro2).

Клітини HEK293 трансфекували вектором HA-SGLT1-pIRESpuro2 людини і відбирали основну стабільну лінію клітин у присутності 0,5 мкг/мл пуromіцину. Клітини, експресуючі HA-SGLT1 людини, зберігали в середовищі DMEM, що містить 10 % FBS, 1 % GPS і 0,5 мкг/мл пуromіцину.

Клітини HEK293, експресуючі HA-SGLT1 людини, висівали на 384-ямкові планшети (30000 клітин/ямка) у середовищі DMEM, що містить 10 % FBS, 1 % GPS і 0,5 мкг/мл пуromіцину, і інкубували протягом ночі при 37°C, 5 % CO₂. Потім клітини промивали поглинаючим буфером (140 мМ NaCl, 2 мМ KCl, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, 5 мМ трис-буфера, 1 мкг/мл бичачого сироваткового альбуміну (BSA), pH 7,3). До клітин додавали двадцять мікролітрів поглинаючого буфера з випробовуваними сполуками або без них. Потім до клітин додавали 20 мікролітрів поглинаючого буфера, що містить ¹⁴C-AMG (100 nCi). Планшети з клітинами інкубували при 37°C, 5 % CO₂ протягом 1-2 годин. Клітини промивали поглинаючим буфером, додавали сцинтиляційну рідину (40 мікролітрів/ямка) і поглинання ¹⁴C-AMG вимірювали шляхом підрахування радіоактивності, використовуючи сцинтиляційний лічильник (TopCounter NXT; Packard Instruments).

Обчислення значень IC₅₀

Значення IC₅₀ сполуки відносно даної мішені визначають шляхом підстановки відповідних даних при використанні алгоритму Левенбурга Марквардта в рівняння:

$$y = A + \frac{(B - A)}{1 + ((C/x)^D)}$$

де A означає мінімальне значення y; B означає максимальне значення y; C означає IC₅₀, і D означає кут нахилу. IC₅₀ обчислюють за допомогою програмного забезпечення XLFit4 (ID Business Solutions Inc., Bridgewater, NJ 08807) для Microsoft Excel (наведене вище рівняння є моделлю 205 зазначеного програмного забезпечення).

Вплив сполук *in vivo*

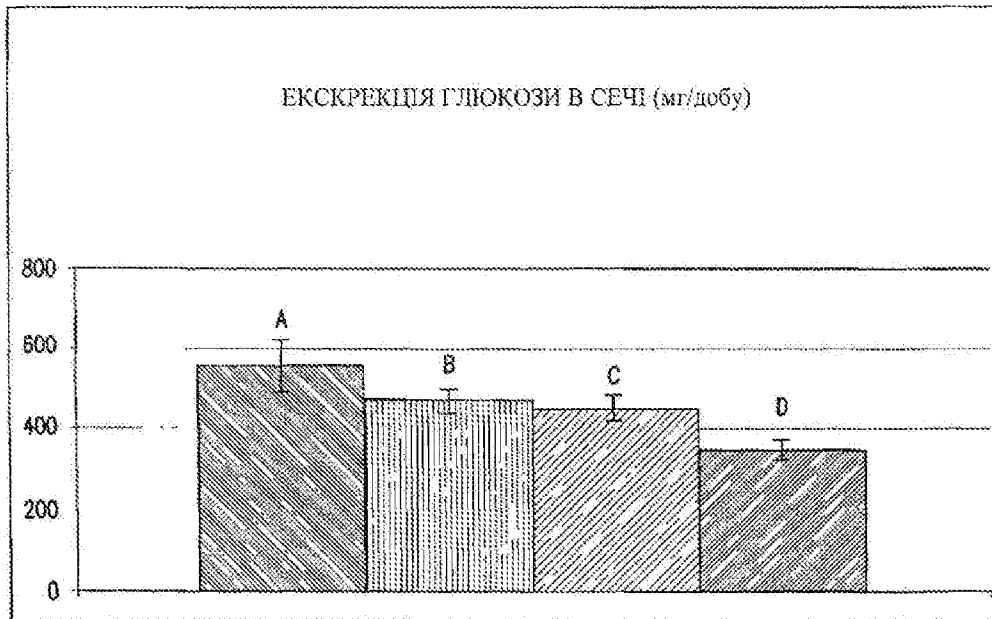
Фармакологічний вплив сполук за даним винаходом визначали, досліджуючи шість самців мишей альбіно c57, яким вводили лікарський засіб, і шість самців мишей альбіно c57, яким вводили наповнювач, при цьому мишей припиняли годувати раціоном з 45 % вмістом жирів і поміщали в окремі метаболічні клітини Нальгена. Миші за потреби одержували питну воду і пасту раціону з високим вмістом жирів (2 частини раціону на 1 частину води).

Сполуки вводили двома способами. Відповідно до першого способу, мишам вводили лікарський засіб або наповнювач через шлунковий зонд у 1-й день у дозі 5 мг/кг. Усю сечу збирали протягом наступних 24 годин у пластиковий колектор сечі метаболічної клітини. Щодня вимірювали масу тіла мишей, споживання води, споживання корму (з урахуванням випаровування води в пасті) і об'єм сечі. Сечу, зібрану протягом доби, центрифугували і визначали концентрацію глюкози за допомогою автоматичного аналізатора Cobas. Кінцевий результат у міліграмах глюкози, виведеної протягом доби, обчислювали з загального об'єму сечі і концентрації глюкози в сечі.

Відповідно до другого способу, сполуки вводили в раціон харчування. Випробовувану сполуку змішували з пастою раціону з високим вмістом жирів у визначеній концентрації, приймаючи до уваги базову масу тіла і базове споживання корму. Щодня миші одержували в надлишку пасту, що містить лікарський засіб. Кількість сполуки, з'їдену мишами протягом доби, підтверджували шляхом обчислення маси тіла тварин і споживання корму.

На фіг. 1 показаний вплив чотирьох сполук за даним винаходом (A, B, C і D) при однократному пероральному введенні в дозі 30 мг/кг на кількість виведеної глюкози протягом 24 годин після введення сполуки. Як порівняння слід зазначити, що контрольні тварини виводили приблизно 1 мг глюкози протягом 24 годин.

Усі наведені вище публікації (наприклад, патенти і заявки на патент) включені в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання.



Фіг.1