

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

015104

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.06.30**

(51) Int. Cl. **C07H 19/06** (2006.01)

(21) Номер заявки: **200800924**

(22) Дата подачи: **2004.07.30**

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ НАТРИЙЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА

(31) **60/491,534**

(32) **2003.08.01**

(33) **US**

(43) **2008.08.29**

(62) **200600351; 2004.07.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**МИЦУБИСИ ТАНАБЕ ФАРМА КОРПО-
РЕЙШН (JP)**

(72) Изобретатель:

**Номура Сумихиро, Каваниси Ийдзи, Уита
Киитиро (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) AHMAD R. ET AL.: "SYNTHESIS AND STRUCTURE DETERMINATION OF SOME OXADIAZOLE-2-THIONE AND TRIAZOLE-3-THIONE GALACTOSIDES". NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, MARCEL DEKKER, ANN HARBOR, MI, US, vol. 20,

no. 9, 2001, pages 1671-1682, XP009039308, ISSN: 1525-7770, compounds 5A-5C, 6A-6C

ZAMANI, KHOSROW ET AL.: "Synthesis and structure determination of some new N-glycosides of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazole-3-thiones". JOURNAL OF THE CHINESE CHEMICAL SOCIETY (TAIPEI, TAIWAN), 49(6), 1041-1044 CODEN: JCCTAC; ISSN: 0009-4536, 2002, XP009039279, compounds 6(A-C), 7(A-C)

MAATOOQ G.T. ET AL.: "C-p-hydroxybenzoylglycoflavones from citrullus colocynthis". PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 44, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 187-190, XP004292916, ISSN: 0031-9422, compound 4

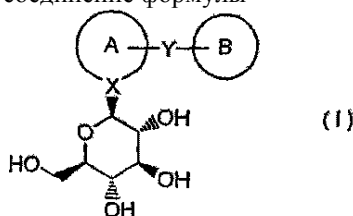
WO-A-2004/080990

GB-A-2359554

US-A1-2003/114390

US-B1-6562791

(57) Настоящее изобретение раскрывает соединение формулы



где кольцо А представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо, где группа сахара Х-(сахар) и группа -Y-(кольцо В), обе, присутствуют в одном и том же гетероциклическом кольце указанного конденсированного гетеробикаклического кольца; кольцо В представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо; Х представляет собой атом азота; Y представляет собой $-(CH_2)_n-$ (где n имеет значение 1 или 2); его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство.

B1**015104****015104****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новому соединению, обладающему ингибирующей активностью в отношении натрийзависимого транспортера глюкозы (SGLT), присутствующего в кишечнике или почках.

Предпосылки изобретения

Хотя терапия, включающая диету и физические упражнения, и является существенной в лечении сахарного диабета, когда такая терапия не в достаточной степени контролирует состояние пациентов, дополнительно используют инсулин или пероральное антидиабетическое средство. В настоящее время в качестве антидиабетических средств используются бигуанидные соединения, соединения сульфонилмочевины, средства, улучшающие резистентность к инсулину, и ингибиторы α -глюкозидазы. Однако эти антидиабетические средства обладают различными побочными эффектами. Например, бигуанидные соединения вызывают молочный ацидоз, соединения сульфонилмочевины вызывают серьезную гипогликемию, средства, улучшающие резистентность к инсулину, вызывают отек и сердечную недостаточность, а ингибиторы α -глюкозидазы вызывают вздутие живота и диарею. Учитывая эти обстоятельства, было желательно разработать новые лекарственные средства для лечения сахарного диабета, не обладающие такими побочными эффектами.

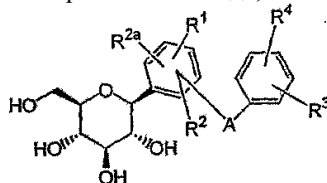
Недавно сообщалось о том, что гипергликемия связана с возникновением и прогрессированием сахарного диабета, т.е. теория о токсичности глюкозы. А именно, хроническая гипергликемия ведет к снижению секреции инсулина и, кроме того, к снижению чувствительности к инсулину, как результат, концентрация глюкозы в крови повышается так, что само собой происходит обострение сахарного диабета [см. *Diabetologia*, vol. 28, p. 119 (1985); *Diabetes Care*, vol. 13, p. 610 (1990) и т.д.]. Поэтому при лечении гипергликемии указанный самопроизвольный цикл обострения прерывается и, таким образом, возможна профилактика или лечение сахарного диабета.

В качестве одного из способов лечения гипергликемии рассматривают экскрецию избыточного количества глюкозы непосредственно в мочу, чтобы таким образом нормализовать концентрацию глюкозы в крови. Например, при ингибировании натрийзависимого транспортера глюкозы, присутствующего в проксимальном извитом почечном канальце, ингибируется реабсорбция глюкозы в почках, это способствует экскреции глюкозы в мочу, таким образом снижается уровень глюкозы в крови. Действительно, было подтверждено, что постоянное подкожное введение флоризина, обладающего активностью ингибирования SGLT в моделях диабета у животных, нормализует гипергликемию и уровень глюкозы в крови можно поддерживать в пределах нормы в течение длительного времени, таким образом улучшается секреция инсулина и резистентность к инсулину [см. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 79, p. 1510 (1987); *ibid.*, vol. 80, p. 1037 (1987); *ibid.*, vol. 87, p. 561 (1991) и т.д.].

Кроме того, при лечении животных с моделью диабета при помощи средств, являющихся ингибиторами SGLT, в течение длительного времени ответная реакция секреции инсулина и чувствительность к инсулину у этих животных улучшаются. При этом отсутствуют какие-либо неблагоприятные эффекты на почки или дисбаланс уровней в крови электролитов и, как результат, предотвращается возникновение и развитие диабетической нефропатии и диабетической невропатии [см. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, p. 5311 (1999); *British Journal of Pharmacology*, vol. 132, p. 578 (2001) и т.д.].

Принимая во внимание вышесказанное, можно ожидать, что ингибиторы SGLT должны улучшать секрецию инсулина и резистентность к инсулину путем снижения уровня глюкозы в крови у диабетических пациентов и, кроме того, предотвращать возникновение и прогрессирование сахарного диабета и диабетических осложнений.

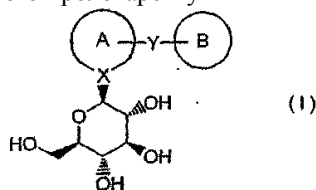
WO 01/27128 раскрывает соединение арил С-гликозида, имеющее следующую структуру:



Это соединение раскрывается как полезное для профилактики или лечения сахарного диабета и т.д., в качестве ингибитора SGLT.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению представленной ниже формулы (I), или к его фармацевтически приемлемой соли, или к его пролекарству



где кольцо А и кольцо В представляют собой одно из следующих:

(1) кольцо А представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, а кольцо В представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо;

(2) кольцо А представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, а кольцо В представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо, где Y связан с гетероциклическим кольцом конденсированного гетеробициклического кольца, или

(3) кольцо А представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо, где группа сахара X-(сахар) и группа -Y-(кольцо В), обе, присутствуют в одном и том же гетероциклическом кольце конденсированного гетеробициклического кольца, а кольцо В представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо;

X представляет собой атом углерода или атом азота;

Y представляет собой $-(CH_2)_n-$ (где n имеет значение 1 или 2).

Соединение формулы (I) проявляет ингибирующую активность в отношении натрийзависимого транспортера глюкозы, присутствующего в кишечнике и в почках млекопитающих, и является полезным для лечения сахарного диабета или диабетических осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия и плохое заживление ран.

Лучший способ осуществления изобретения

Далее соединение по настоящему изобретению (I) будет описано более подробно.

Определения каждого термина, используемого в описании настоящего изобретения, представлены ниже.

"Атом галогена" или "галоген" означает хлор, бром, фтор и йод, при этом хлор и фтор являются предпочтительными.

"Алкильная группа" означает линейную или разветвленную насыщенную одновалентную углеводородную цепь, содержащую 1-12 атомов углерода. Алкильная группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 1-6 атомов углерода, является предпочтительной и более предпочтительной является алкильная группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 1-4 атомов углерода. Примеры таких групп включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, бутильную группу, трет-бутильную группу, изобутильную группу, пентильную группу, гексильную группу, изогексильную группу, гептильную группу, 4,4-диметилпентильную группу, октильную группу, 2,2,4-триметилпентильную группу, нонильную группу, децильную группу и их различные изомеры с разветвленной цепью. Кроме того, если это необходимо, такая алкильная группа может быть, необязательно и независимо, замещена 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Алкиленовая группа" или "алкилен" означает линейную или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь, содержащую 1-12 атомов углерода. Алкиленовая группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 1-6 атомов углерода, является предпочтительной и более предпочтительной является алкиленовая группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 1-4 атомов углерода. Примеры таких групп включают метиленовую группу, этиленовую группу, пропиленовую группу, триметиленовую группу и т.д. Если это необходимо, такая алкиленовая группа, необязательно, может быть замещена таким же образом, как указанная выше "алкильная группа".

Когда алкиленовые группы, определенные выше, присоединены по двум разным атомам углерода бензольного кольца, они образуют вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, аннелированный 5-, 6- или 7-членный карбоцикл и, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, определенными ниже.

"Алкенильная группа" означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную цепь, содержащую 2-12 атомов углерода и содержащую по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительно алкенильная группа представляет собой алкенильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 2-6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 2-4 атома углерода. Примеры таких групп включают винильную группу, 2-пропенильную группу, 3-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 4-пентенильную группу, 3-пентенильную группу, 2-гексенильную группу, 3-гексенильную группу, 2-гептенильную группу, 3-гептенильную группу, 4-гептенильную группу, 3-октенильную группу, 3-ноненильную группу, 4-деценильную группу, 3-ундеценильную группу, 4-додеценильную группу, 4,8,12-тетрадекатриенильную группу и т.д. Алкенильная группа, если это необходимо, может быть, необязательно и независимо, замещена 1-4 заместителями, как указано ниже.

"Алкениленовая группа" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, содержащую 2-12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Алкениленовая группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 2-6 атомов углерода, является предпочтительной и бо-

лее предпочтительной является алкениленовая группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 2-4 атома углерода. Примерами таких групп являются виниленовая группа, пропениленовая группа, бутадениленовая группа и т.д. Если это необходимо, такая алкениленовая группа, необязательно, может быть замещена 1-4 заместителями, указанными ниже.

Когда алкениленовые группы, определенные выше, присоединены по двум разным атомам углерода бензольного кольца, они образуют вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, аннелированный 5-, 6- или 7-членный карбоцикл (например, конденсированное бензольное кольцо) и, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, определенными ниже.

"Алкинильная группа" означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну тройную связь. Предпочтительная алкинильная группа представляет собой алкинильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 2-6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкинильная группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая 2-4 атома углерода. Примеры таких групп включают 2-пропинильную группу, 3-бутинильную группу, 2-бутинильную группу, 4-пентинильную группу, 3-пентинильную группу, 2-гексинильную группу, 3-гексинильную группу, 2-гептинильную группу, 3-гептинильную группу, 4-гептинильную группу, 3-октинильную группу, 3-нонинильную группу, 4-децинильную группу, 3-ундецинильную группу, 4-додэцинильную группу и т.д. Алкинильная группа, если это необходимо, необязательно и независимо, может быть замещена 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Циклоалкильная группа" означает моноциклическое или бициклическое одновалентное насыщенное углеводородное кольцо, содержащее 3-12 атомов углерода, и более предпочтительной является моноциклическая насыщенная углеводородная группа, содержащая 3-7 атомов углерода. Примеры таких групп включают моноциклическую алкильную группу и бициклическую алкильную группу, например циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную, циклооктильную, циклодецильную группы и т.д. Такие группы, если это необходимо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже. Циклоалкильная группа, необязательно, может быть конденсирована с насыщенным углеводородным кольцом или ненасыщенным углеводородным кольцом (если это необходимо, указанные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно, могут содержать в кольце атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂), и конденсированные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Циклоалкилиденовая группа" означает моноциклическое или бициклическое двухвалентное насыщенное углеводородное кольцо, содержащее 3-12 атомов углерода, при этом предпочтительной является моноциклическая насыщенная углеводородная группа, содержащая 3-6 атомов углерода. Примеры таких групп включают моноциклическую алкилиденовую группу и бициклическую алкилиденовую группу, такую как циклопропилиденовая, циклобутилиденовая, циклопентилидиновая, циклогексилиденовая группы и т.д. Такие группы, если это необходимо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже. Кроме того, циклоалкилиденовая группа, необязательно, может быть конденсирована с насыщенным углеводородным кольцом или ненасыщенным углеводородным кольцом (если это необходимо, указанные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно, могут содержать в кольце атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂), при этом конденсированные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Циклоалкенильная группа" означает моноциклическое или бициклическое одновалентное ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее 4-12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительно циклоалкенильная группа представляет собой моноциклическую ненасыщенную углеводородную группу, содержащую 4-7 атомов углерода. Примеры таких групп включают моноциклические алкенильные группы, например циклопентенильную, циклопентадиенильную, циклогексенильную группы и т.д. Такие группы, если это необходимо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже. Кроме того, циклоалкенильная группа, необязательно, может быть конденсирована с насыщенным углеводородным кольцом или ненасыщенным углеводородным кольцом (если это необходимо, указанные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно, могут содержать в кольце атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂), при этом конденсированные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Циклоалкинильная группа" означает моноциклическое или бициклическое ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее 6-12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Предпочтительно циклоалкинильная группа представляет собой моноциклическую ненасыщенную углеводородную группу, содержащую 6-8 атомов углерода. Примерами таких групп являются моноциклические алкинильные группы, такие как циклооктинильная, циклодецинильная группы. Такие группы, если это необходимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже. Кроме того, циклоалкинильная группа, необязательно и независимо, может быть конденсирована с насыщенным углеводородным кольцом или ненасыщенным углеводородным кольцом (если это необходимо, указанные насыщенное углево-

дородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно, могут содержать в кольце атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂), при этом конденсированные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Арильная группа" означает моноциклическую или бициклическую одновалентную ароматическую углеводородную группу, содержащую 6-10 атомов углерода. Примеры таких групп включают фенильную группу, нафтильную группу (включая 1-нафтильную группу и 2-нафтильную группу). Такие группы, если это необходимо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже. Кроме того, арильная группа, необязательно, может быть конденсирована с насыщенным углеводородным кольцом или ненасыщенным углеводородным кольцом (если это необходимо, указанные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно, могут содержать в кольце атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂), при этом конденсированные насыщенное углеводородное кольцо и ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно и независимо, могут быть замещены 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо" означает ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, и предпочтительно представляет собой 4-7-членное насыщенное или ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы. Примерами таких групп являются пиридин, пиримидин, пиазин, фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиазол, оксазол, изоксазол, 4,5-дигидрооксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, триазол, тетразол и т.д. Предпочтительно из указанных групп используют пиридин, пиримидин, пиазин, фуран, тиофен, пиррол, имидазол, оксазол и тиазол. "Ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо", если это необходимо, необязательно и независимо, может быть замещено 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо" означает углеводородное кольцо, состоящее из насыщенного или ненасыщенного углеводородного кольца, конденсированного с указанным выше ненасыщенным моноциклическим гетероциклическим кольцом, при этом указанное насыщенное углеводородное кольцо и указанное ненасыщенное углеводородное кольцо, необязательно, могут содержать в кольце, если это необходимо, атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂. "Ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо" включает, например, бензотиофен, индол, тетрагидробензотиофен, бензофуран, изохинолин, тиенотиофен, тиенопиридин, хинолин, индолин, изоиндолин, бензотиазол, бензоксазол, индазол, дигидроизохинолин и т.д. Кроме того, такое "гетероциклическое кольцо" также включает его возможные N- или S-оксиды.

"Гетероцикл" означает одновалентную группу вышеуказанного ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца или ненасыщенного конденсированного гетеробициклического кольца и одновалентную группу насыщенного варианта вышеуказанного ненасыщенного моноциклического гетероциклического или ненасыщенного конденсированного гетеробициклического кольца. Если это необходимо, гетероцикл, необязательно и независимо, может быть замещен 1-4 заместителями, указанными ниже.

"Алкоаноильная группа" означает формильную группу и группы, образованные связыванием "алкильной группы" с карбонильной группой.

"Алкоксигруппа" означает группы, образованные связыванием "алкильной группы" с атомом кислорода.

Заместитель для каждой из указанных выше групп включает, например, атом галогена (например, фтор, хлор, бром, йод), нитрогруппу, цианогруппу, оксогруппу, гидроксигруппу, меркаптогруппу, карбоксильную группу, сульфогруппу, алкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкинильную группу, арильную группу, гетероциклильную группу, алкоксигруппу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, циклоалкилоксигруппу, циклоалкенилоксигруппу, циклоалкинилоксигруппу, арилоксигруппу, гетероциклилоксигруппу, алканоильную группу, алкенилкарбонильную группу, алкинилкарбонильную группу, циклоалкилкарбонильную группу, циклоалкенилкарбонильную группу, циклоалкинилкарбонильную группу, арилкарбонильную группу, гетероциклилкарбонильную группу, алкоксикарбонильную группу, алкенилоксикарбонильную группу, алкинилоксикарбонильную группу, циклоалкилоксикарбонильную группу, циклоалкенилоксикарбонильную группу, циклоалкинилоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, гетероциклилоксикарбонильную группу, алканоилоксигруппу, алкенилкарбонилоксигруппу, алкинилкарбонилоксигруппу, циклоалкилкарбонилоксигруппу, циклоалкенилкарбонилоксигруппу, циклоалкинилкарбонилоксигруппу, арилкарбонилоксигруппу, гетероциклилкарбонилоксигруппу, алкилтиогруппу, алкенилтиогруппу, алкинилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, циклоалкенилтиогруппу, циклоалкинилтиогруппу, арилтиогруппу, гетероциклилтиогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, моно- или диалканоиламиногруппу, моно- или диалкоксикарбониламиногруппу, моно- или диарилкарбониламиногруппу, алкилсульфиниламиногруппу, алкилсульфониламиногруппу, арилсульфиниламиногруппу, арилсульфониламиногруппу, карбамоильную группу, моно- или диал-

килкарбамоильную группу, моно- или диарилкарбамоильную группу, алкилсульфинильную группу, алкенилсульфинильную группу, алкинилсульфинильную группу, циклоалкилсульфинильную группу, циклоалкенилсульфинильную группу, циклоалкинилсульфинильную группу, арилсульфинильную группу, гетероциклисульфониальную группу, алкилсульфонильную группу, алкенилсульфонильную группу, алкинилсульфонильную группу, циклоалкилсульфонильную группу, циклоалкенилсульфонильную группу, циклоалкинилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу и гетероциклисульфониальную группу. Каждая группа, как указано выше, необязательно, может быть замещена такими заместителями.

Кроме того, такие термины, как "галогеналкильная группа", "группа галогеннизилий алкил", "галогеналкоксигруппа", "группа галогеннизилий алкокси", "галогенфенильная группа" или "галогенгетероциклильная группа", означают алкильную группу, низшую алкильную группу, алкоксигруппу, низшую алкоксигруппу, фенильную группу или гетероциклильную группу (далее указаны, как алкильная группа и т.д.), замещенную одним или несколькими атомами галогена соответственно. Предпочтительные группы включают алкильную группу и т.д., замещенную 1-7 атомами галогена, и более предпочтительные группы включают алкильную группу и т.д., замещенную 1-5 атомами галогена. Аналогичным образом, термины, такие как "гидроксисалкильная группа", "группа гидроксинизилий алкил", "гидроксисалкоксигруппа", "группа гидроксинизилий алкокси" и "гидроксифенильная группа", означают алкильную группу и т.д., замещенную одной или несколькими гидроксигруппами. Предпочтительные группы включают алкильную группу и т.д., замещенную 1-4 гидроксигруппами, и более предпочтительные группы включают алкильную группу и т.д., замещенную 1-2 гидроксигруппами. Кроме того, термины, такие как "алкоксисалкильная группа", "низшая алкоксисалкильная группа", "группа алкоксинизилий алкил", "группа низзилий алкоксинизилий алкил", "алкоксисалкоксигруппа", "низшая алкоксисалкоксигруппа", "группа алкоксинизилий алкокси", "группа низзилий алкоксинизилий алкокси", "алкоксифенильная группа" и "низшая алкоксифенильная группа", означают алкильную группу и т.д., замещенную одной или несколькими алкоксигруппами. Предпочтительные группы включают алкильную группу и т.д., замещенную 1-4 алкоксигруппами, и более предпочтительные группы включают алкильную группу и т.д., замещенную 1-2 алкоксигруппами.

Термины "арилалкил" и "арилалкокси", используемые отдельно или как часть другой группы, относятся к алкильным и алкоксигруппам, описанным выше, содержащим арильный заместитель.

Термин "низзилий", используемый в настоящем описании в определениях для формул, означает линейную или разветвленную углеродную цепь, содержащую 1-6 атомов углерода, если не указано иное. Более предпочтительно он означает линейную или разветвленную углеродную цепь, содержащую 1-4 атомов углерода.

"Пролекарство" означает сложный эфир или карбонат, образованный взаимодействием одной или нескольких гидроксигрупп соединения формулы (I) с ацилирующим агентом, замещенным алкилом, алкокси или арилом, традиционным способом с получением ацетата, пивалата, метилкарбоната, бензоата и т.д. Кроме того, пролекарство включает также сложный эфир или амид, аналогичным образом образованный взаимодействием одной или нескольких гидроксигрупп соединения формулы (I) с α -аминокислотой или β -аминокислотой и т.д., традиционным способом с использованием агента конденсации.

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) включает, например, соль с щелочным металлом, таким как литий, натрий, калий и т.д.; соль с щелочно-земельным металлом, таким как кальций, магний и т.д.; соль с цинком или алюминием; соль с органическим основанием, таким как аммоний, холин, диэтаноламин, лизин, этилендиамин, трет-бутиламин, трет-октиламин, трис-(гидроксиметил)аминометан, N-метилглюкозамин, триэтаноламин и дегидроабетиламин; соль с неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, иодисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д., или соль с органической кислотой, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и т.д., или соль с аминокислотой кислотного типа, такой как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.д.

Соединение по настоящему изобретению также включает смесь стереоизомеров или каждый отдельный чистый или по существу чистый изомер. Например, соединение по настоящему изобретению, необязательно, может иметь один или несколько асимметричных центров по атому углерода, содержащему любой из заместителей. Поэтому соединение формулы (I) может существовать в форме энантиомера или диастереомера либо их смеси. Когда соединение по настоящему изобретению (I) содержит двойную связь, соединение по настоящему изобретению может существовать в форме геометрических изомеров (цис-соединения, транс-соединения), а когда соединение по настоящему изобретению (I) содержит ненасыщенную связь, такую как карбонильная, тогда соединение по настоящему изобретению может существовать в форме таутомера, и соединение по настоящему изобретению также включает такие изомеры или их смеси. Исходное соединение в форме рацемической смеси, энантиомера или диастереомера

Необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо по настоящему изобретению представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено 1-5 заместителями, выбранными из группы, включающей атом галогена, нитрогруппу, цианогруппу, оксогруппу, гидроксильную группу, меркаптогруппу, карбоксильную группу, сульфогруппу, алкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкинильную группу, арильную группу, гетероциклильную группу, алкоксигруппу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, циклоалкилоксигруппу, циклоалкенилоксигруппу, циклоалкинилоксигруппу, арилоксигруппу, гетероциклилоксигруппу, алканойльную группу, алкенилкарбонильную группу, алкинилкарбонильную группу, циклоалкилкарбонильную группу, циклоалкенилкарбонильную группу, циклоалкинилкарбонильную группу, арилкарбонильную группу, гетероциклилкарбонильную группу, алкоксикарбонильную группу, алкенилоксикарбонильную группу, алкинилоксикарбонильную группу, циклоалкилоксикарбонильную группу, циклоалкенилоксикарбонильную группу, циклоалкинилоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, гетероциклилоксикарбонильную группу, алканойлоксигруппу, алкенилкарбонилоксигруппу, алкинилкарбонилоксигруппу, циклоалкилкарбонилоксигруппу, циклоалкенилкарбонилоксигруппу, циклоалкинилкарбонилоксигруппу, арилкарбонилоксигруппу, гетероциклилкарбонилоксигруппу, алкилтиогруппу, алкенилтиогруппу, алкинилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, циклоалкенилтиогруппу, циклоалкинилтиогруппу, арилтиогруппу, гетероциклилтиогруппу, аминогруппу, моно- или диалкаминогруппу, моно- или диалканойламиногруппу, моно- или диалкоксикарбониламиногруппу, моно- или диарилкарбониламиногруппу, алкилсульфиниламиногруппу, алкилсульфониламиногруппу, арилсульфиниламиногруппу, арилсульфониламиногруппу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, моно- или диарилкарбамоильную группу, алкилсульфинильную группу, алкенилсульфинильную группу, алкинилсульфинильную группу, циклоалкилсульфинильную группу, циклоалкенилсульфинильную группу, циклоалкинилсульфинильную группу, арилсульфинильную группу, гетероциклилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу, алкенилсульфонильную группу, алкинилсульфонильную группу, циклоалкинилсульфонильную группу, циклоалкенилсульфонильную группу, циклоалкинилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу и гетероциклилсульфонильную группу, где каждый заместитель, необязательно, может быть дополнительно замещен такими заместителями.

- 6 -

Необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо предпочтительно представляет собой ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, алкоксигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксиалкильную группу, алкоксиалкильную группу, алкоксиалкоксигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, арильную группу, арилоксигруппу, арилалкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алканоиламиногруппу, алкоксикарбониламиногруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу, гетероциклическую группу и оксогруппу.

- 7 -

кольцо В представляет собой:

(b) ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено атомом галогена; цианогруппой; низшей алкильной группой; группой галогеннизший алкил; низшей алкоксигруппой; группой галогеннизший алкокси; моно- или динизший алкиламиногруппой; фенильной группой, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой моно- или динизший алкиламино; или гетероциклической группой, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой моно- или динизший алкиламино; или

(с) ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено группой, выбранной из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, группы галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппы, группы галогеннизший алкокси, группы моно- или динизший алкиламино, фенильной группы, которая может быть замещена атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой моно- или динизший алкиламино; и гетероциклической группы, которая, необязательно, может быть замещена группой, выбранной из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, группы галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппы или группы моно- или динизший алкиламино.

В другом предпочтительном варианте воплощения представлено соединение формулы (I), где Y представляет собой $-CH_2-$ и является связанным по 3 положению кольца А относительно X, который находится в 1 положении, кольцо А представляет собой бензольное кольцо, замещенное 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, атом галогена, низшую алкоксигруппу, фенильную группу и низшую алкениленовую группу, и кольцо В представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, каждое из которых может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, группу фенилнизший алкил, атом галогена, низшую алкоксигруппу, группу галогеннизший алкокси, фенильную группу, галогенфенильную группу, цианофенильную группу, низшую алкилфенильную группу, группу галогеннизший алкилфенил, низшую алкоксифенильную группу, группу галогеннизший алкоксифенил, низшую алкилендиоксифенильную группу, низшую алкиленоксифенильную группу, группу моно- или динизший алкиламинофенил, гетероциклическую группу, галогенгетероциклическую группу, цианогетероциклическую группу, низшую алкилгетероциклическую группу, низшую алкоксигетероциклическую группу и группу моно- или динизший алкиламиногетероцикл.

В еще более предпочтительном варианте воплощения представлено соединение формулы (I), где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ и является связанным по 3 положению кольца А относительно X, который находится в 1 положении, кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей низшую алкильную группу, атом галогена, низшую алкоксигруппу и оксогруппу, и кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, атом галогена, низшую алкоксигруппу, группу галогеннизший алкокси, фенильную группу, галогенфенильную группу, цианофенильную группу, низшую алкилфенильную группу, группу галогеннизший алкилфенил, низшую алкоксифенильную группу, гетероциклическую группу, галогенгетероциклическую группу и низшую алкилгетероциклическую группу.

(4) кольцо А представляет собой ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшей алкоксигруппой, низшую алкоксигруппу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой, циклоалкильную группу, циклоалкоксигруппу и оксигруппу,

кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое, необязательно, может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена; низшую алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, низшую алкоксигруппу или фенильную группу; низшую алкоксигруппу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой; циклоалкильную группу; циклоалкоксигруппу; фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой галогеннизший алкокси; гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой галогеннизший алкокси; и низшую алкиленовую группу, или

(5) кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшей алкоксигруппой, низшую алкоксигруппу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой, циклоалкильную группу, циклоалкоксигруппу и оксогруппу,

кольцо В представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, каждое из которых, необязательно, может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена; низшую алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, низшей алкоксигруппой или фенильной группой; низшую алкоксигруппу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой; циклоалкильную группу; циклоалкоксигруппу; фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой галогеннизший алкокси; гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой галогеннизший алкокси; и оксигруппу.

Предпочтительным является соединение, где Y является связанным по 3 положению кольца А относительно X, который находится в 1 положении, кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое, необязательно, может быть замещено атомом галогена, низшей алкильной группой, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алкоксигруппой или фенильной группой, и кольцо В представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена; низшую алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена или фенильной группой; низшую алкоксигруппу; фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галоген-низший алкил или низшей алкоксигруппой; гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галоген-низший алкил или низшей алкоксигруппой; и оксогруппу.

Предпочтительным является соединение, где Y является связанным по 3 положению кольца А относительно X, который находится в 1 положении. Кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое, необязательно, может быть замещено заместителем, выбранным из атома галогена, низшей алкильной группы и оксогруппы, и кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое, необязательно, может быть замещено заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена; низшую алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена или фенильной группой; низшую алкоксигруппу; фенильную группу, необязательно замещен атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил или низшей алкоксигруппой; гетероциклильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил или низшей алкоксигруппой; и низшую алкиленовую группу.

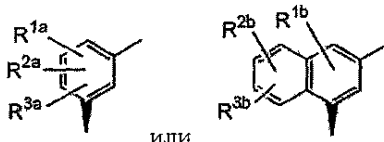
Предпочтительное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо включает 5- или 6-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы. Более конкретно, предпочтительными являются фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, триазол, тетразол, пиразол, пиридин, пиримидин, пиразин, дигидроизоксазол, дигидропиридин и тетразол. Предпочтительное ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо включает 9- или 10-членное ненасыщенное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы. Более конкретно, предпочтительными являются индолин, изоиндолин, бензотиазол, бензоксазол, индол, индазол, хинолин, изохинолин, бензотиофен, бензофуран, тиенотиофен и дигидроизохинолин.

Более предпочтительные соединения включают соединения, где кольцо А представляет собой бен-

зольное кольцо, которое, необязательно, может быть замещено заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшую алкоксигруппу и фенильную группу, и кольцо В представляет собой гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, включающей тиофен, фуран, бензофуран, бензотиофен и бензотиазол, где гетероциклическое кольцо, необязательно, может быть замещено заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, цианогруппу, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, группу фенилнизший алкил, низшую алкоксигруппу, группу галогеннизший алкокси, фенильную группу, галогенфенильную группу, низшую алкилфенильную группу, низшую алкоксифенильную группу, тиенильную группу, галогентиенильную группу, пиридинную группу, галогенпиридинную группу и тиазолильную группу.

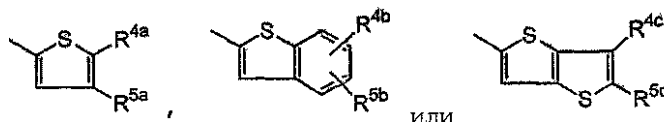
Другие предпочтительные соединения включают соединение, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, выбранное из группы, включающей тиофен, дигидроизохинолин, дигидроизоксазол, триазол, пиразол, дигидропиридин, дигидроиндол, индол, индазол, пиридин, пиримидин, пиазин, хинолин и изоиндолин, где гетероциклическое кольцо, необязательно, может быть замещено заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, низшую алкильную группу и оксогруппу, и кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое, необязательно, может быть замещено заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшую алкоксигруппу и группу галогеннизший алкокси.

Кроме того, предпочтительные соединения формулы (I) включают соединение, где кольцо А представляет собой



где R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} и R^{3b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, алкоксигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксиалкильную группу, алкоксиалкильную группу, алкоксиалкоксигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, фенильную группу, фенилалкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алканоиаминогруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу или фенилсульфонильную группу, и

кольцо В представляет собой



где R^{4a} и R^{5a} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, алкоксигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксиалкильную группу, алкоксиалкильную группу, фенилалкильную группу, алкоксиалкоксигруппу, гидроксиалкоксигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, фенилоксигруппу, фенилалкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алканоиаминогруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу, фенилсульфонильную группу, фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алкоксигруппой, галогеналкоксигруппой, алкилендиоксигруппой, алкиленоксигруппой или моно- или диалкиламиногруппой, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алкоксигруппой или галогеналкоксигруппой, или R^{4a} и R^{5a} связаны друг с другом по их концевым фрагментам с образованием алкиленовой группы;

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} и R^{5c} , каждый независимо, представляют собой атом водорода; атом галогена; гидроксигруппу; алкоксигруппу; алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксиалкильную группу, алкоксиалкильную группу, фенилалкильную группу, алкоксиалкоксигруппу, гидроксиалкоксигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, фенилоксигруппу, фенилалкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алканоиаминогруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диал-

килкарбамоильную группу, алканоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу, фенилсульфонильную группу, фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алкоксигруппой, галогеналкоксигруппой, метилendioксигруппой, этиленоксигруппой или моно- или диалкиламиногруппой, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алкоксигруппой или галогеналкоксигруппой.

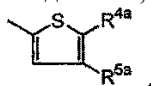
Более предпочтительным является соединение, где

R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} и R^{3b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшую алкоксигруппу или фенильную группу;

R^{4a} и R^{5a} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, группу фенилнизший алкил, фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси, метилendioксигруппой, этиленоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой или низшей алкоксигруппой, или R^{4a} и R^{5a} связаны друг с другом по их концевым фрагментам с образованием низшей алкиленовой группы;

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} и R^{5c} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшую алкоксигруппу или группу галогеннизший алкокси.

Кроме того, предпочтительным является соединение, где кольцо В представляет собой

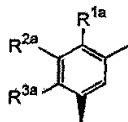


где R^{4a} представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси, метилendioксигруппой, этиленоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой или низшей алкоксигруппой;

R^{5a} представляет собой атом водорода, или

R^{4a} и R^{5a} связаны друг с другом по их концевым фрагментам с образованием низшей алкиленовой группы.

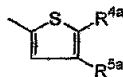
Кроме того, более предпочтительным является соединение, где кольцо А представляет собой



где R^{1a} представляет собой атом галогена, низшую алкильную группу или низшую алкоксигруппу;

R^{2a} и R^{3a} представляют собой атомы водорода; и

кольцо В представляет собой

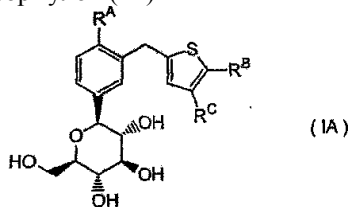


где R^{4a} представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, цианогруппу, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшую алкоксигруппу, группу галогеннизший алкокси и моно- или динизший алкиламиногруппу, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой или низшей алкоксигруппой;

R^{5a} представляет собой атом водорода;

Y представляет собой $-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения предпочтительное соединение может быть представлено формулой (IA)



где R^A представляет собой атом галогена, низшую алкильную группу или низшую алкоксигруппу;

R^B представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси или моно- или динизший алкиламиногруппой, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси или моно- или динизший алкиламиногруппой;

R^C представляет собой атом водорода, или

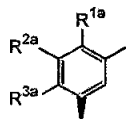
R^B и R^C , взятые вместе, представляют собой конденсированное бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, нижней алкильной группой, группой галогеннизированной алкил, нижней алкоксигруппой или группой галогеннизированной алкокси.

Из этих соединений предпочтительным является соединение, где R^B представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или группой галогеннизший алкокси, или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой или низшей алкоксигруппой.

Предпочтительная гетероциклическая группа включает 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы, или 9- или 10-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы. Конкретно, предпочтительными являются тиенильная группа, пиридинная группа, пиримидиновая группа, пиразинная группа, пиразолиновая группа, тиазолиновая группа, хинолиновая группа и тетразолиновая группа.

В другом предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения предпочтительным является соединение, где

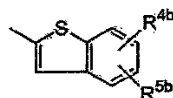
кольцо A представляет собой



где R^{1a} представляет собой атом галогена, низшую алкильную группу или низшую алкоксигруппу;

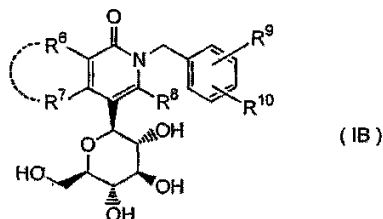
R^{2a} и R^{3a} представляют собой атомы водорода; и

кольцо B представляет собой



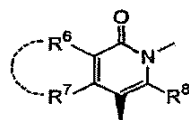
где R^{4b} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил, низшую алкоксигруппу или группу галогеннизший алкокси.

Следующий предпочтительный вариант воплощения включает соединение, представленное формулой (IV)

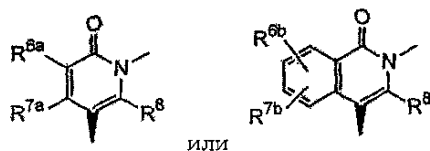


где R⁸, R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, алкоксигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксипалкильную группу, алкоксипалкильную группу, алкоксипалкоксигруппу, алкильную группу, алкильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкиленметильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкоксигруппу, арилоксигруппу, арилоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканойльную группу, алкилсульфонаминогруппу, арилсульфонаминогруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу или арилсульфонильную группу; и

группа, представленная формулой



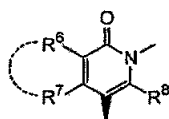
представляет собой



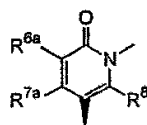
где R^{6a} и R^{7a}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, алкоксигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксисалкильную группу, алкоксисалкильную группу, алкоксилалкоксигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, арилоксигруппу, арилалкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканойльную группу, алкилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу или арилсульфонильную группу;

R^{6b} и R^{7b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу или алкоксигруппу.

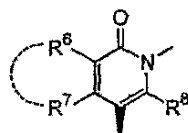
Из соединений, представленных формулой (IB), более предпочтительным является соединение, где R^8 , R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, циклоалкильную группу, группу гидроксинизший алкил, группу галогенизший алкил, группу низший алкоксинизший алкил, низшую алкоксигруппу, циклоалкоксигруппу, группу галогенизший алкокси или группу низший алкоксинизший алкокси; и группа, представленная



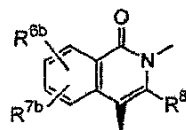
представляет собой



где R^{6a}, R^{7a}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, циклоалкильную группу, группу гидроксинизший алкил, группу галогеннизший алкил, группу низший алкоксинизший алкил, низшую алкоксигруппу, циклоалкоксигруппу, группу галогеннизший алкокси или группу низший алкоксинизший алкокси,
или группа, представленная

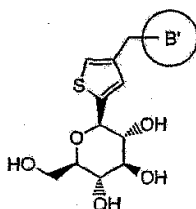


представляет собой



где R^{6b} и R^{7b}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, группу галогеннизший алкил или низшую алкоксигруппу.

Еще один предпочтительный вариант воплощения включает соединение, представленное формулой (IC)



где кольцо В' представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо.

Предпочтительные примеры кольца В' включают бензольное кольцо и гетероциклическое кольцо, оба эти кольца могут иметь заместитель(и), выбранный(ые) из группы, включающей атом галогена; цианогруппу; низшую алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена; низшую алкоксигруппу, необязательно замещенную атомом галогена; низшую алканоильную группу; моно- или динизший алкиламиногруппу; низшую алкоксикарбонильную группу; карбамоильную группу; группу моно- или динизший алкилкарбамоил; фенильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным(и) из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алкоксигруппы, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алканоильной группы, группы моно- или динизший алкиламино, низшей алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы или группы моно- или динизший алкилкарбамоил; гетероциклическую группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным(и) из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алкоксигруппы, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алканоильной группы, группы моно- или динизший алкиламино, низшей алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы или группы моно- или динизший алкилкарбамоил; алкиленовую группу и оксогруппу.

Более предпочтительные примеры кольца В' включают бензольное кольцо, которое может быть замещено заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена; цианогруппу; низшую алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена; низшую алкоксигруппу, необязательно замещенную атомом галогена; группу моно- или динизший алкиламино; фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алкоксигруппой, необязательно замещенной атомом галогена; гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, необязательно замещенной атомом галогена, низшей алкоксигруппой, необязательно замещенной атомом галогена.

Предпочтительное соединение по настоящему изобретению может быть выбрано из следующей группы:

- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-этилбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(5-тиазолил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-фенил-2-тиенил-метил)бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(4-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил]бензол;
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(3-диформетилфенил)-2-тиенилметил]бензол;

их фармацевтически приемлемых солей; и их пролекарств.

Соединение (I) по настоящему изобретению проявляет отличную ингибирующую активность в отношении натрийзависимого транспортера глюкозы и отличное действие по снижению уровня глюкозы в крови. Поэтому соединение по настоящему изобретению является полезным для лечения или профилактики сахарного диабета (сахарного диабета типа 1 и типа 2 и т.д.) или диабетических осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия, или является полезным для лечения возникающей после приема пищи гипергликемии.

Соединение (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить либо перорально, либо парентерально, и его можно использовать в форме подходящего фармацевтического препарата. Подходящий фармацевтический препарат для перорального введения включает, например, твердый препарат, такой как таблетки, гранулы, капсулы, порошки и т.д., или препараты в виде растворов, препараты в виде суспензий или препараты в виде эмульсий и т.д. Подходящий фармацевтический препарат для парентерального введения включает, например, суппозитории; препараты для инъекций и препараты для внутривенного введения, в которых используют дистиллированную воду для инъекций, физиологический раствор или водный раствор глюкозы, или препараты для ингаляций.

Доза соединения по настоящему изобретению (I) или его фармацевтически приемлемой соли может варьировать, в зависимости от пути введения, возраста, массы тела, состояния пациента или от типа и тяжести подлежащего лечению заболевания, и обычно она находится в пределах приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг/день, предпочтительно, в пределах приблизительно от 0,1 до 3 мг/кг/день.

Соединение формулы (I) можно использовать, если это необходимо, в сочетании с одним или несколькими другими антидиабетическими средствами и/или с одним или несколькими средствами для лечения других заболеваний. Соединение по настоящему изобретению и эти другие средства можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в отдельных пероральных лекарственных формах либо путем инъекции.

Другие антидиабетические средства включают, например, антидиабетические или антигипергликемические средства, включая инсулин, средства, усиливающие секрецию инсулина, средства, повышающие чувствительность к инсулину, или другие антидиабетические средства, механизм действия которых отличен от ингибирования SGLT, при этом предпочтительно можно использовать 1, 2, 3 или 4 из таких других антидиабетических средств. Конкретными примерами таких средств являются бигуанидные соединения, соединения сульфонилмочевины, ингибиторы α -глюкозидазы, агонисты PPAR γ (например, соединения тиазолидендиона), агонисты двойного действия PPAR α/γ , ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4), соединения митиглинида и/или соединения натеглинида и инсулин, глюкагонподобный пептид-1 (GLP-1), ингибиторы PTP1B, ингибиторы гликогенфосфорилазы, модуляторы RXR и/или ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы.

Средства для лечения других заболеваний включают, например, средства против ожирения, антигипертензивное средство, противотромботическое средство, антиатеросклеротическое средство и/или гиполипидемическое средство.

Ингибиторы SGLT формулы (I) можно использовать в сочетании со средствами для лечения диабетических осложнений, если это необходимо. Такие средства включают, например, ингибиторы PKC и/или ингибиторы ACE.

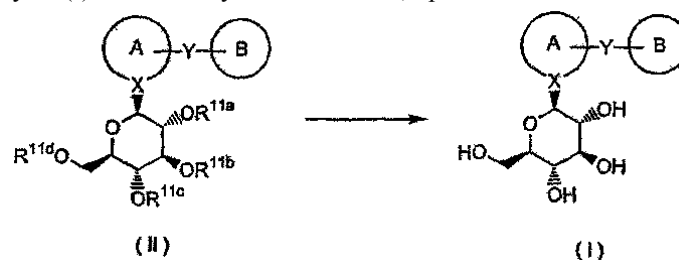
Доза таких средств может быть разной, в зависимости от возраста, массы тела и состояния пациента, а также пути введения, лекарственной формы и т.д.

Такие фармацевтические композиции можно вводить пероральным путем млекопитающим различных видов, включая людей, обезьян, собак и т.д., например в форме таблетки, капсулы, гранулы или порошка, или их можно вводить парентерально в форме препарата для инъекции, или интраназально, или в форме чрескожного пластыря.

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно получить следующими способами.

Способ 1.

Соединение формулы (I) можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где R^{11a} представляет собой атом водорода или защитную группу для гидроксигруппы;

R^{11b}, R^{11c} и R^{11d}, каждый независимо, представляют собой защитную группу для гидроксигруппы;

другие символы определены выше.

Соединение формулы (I) можно получить путем удаления защитной группы у соединения формулы (II).

В соединении формулы (II) защитной группой для гидроксигруппы может быть любая из обычно используемых защитных групп и можно использовать бензильную группу, ацетильную группу и алкилсилильную группу, такую как триметилсилильная группа. Кроме того, защитная группа для гидроксигруппы может образовывать ацеталь или силилацеталь вместе со смежными гидроксигруппами. Примеры такой защитной группы включают алкилиденовую группу, например, изопропилиденовую группу, втор-бутилиденовую группу и т.д., бензилиденовую группу или диалкилсилиленовую группу, такую как ди-трет-бутилсилиленовая группа и т.д., которые могут быть образованы, например, путем сочетания R^{11c} и R^{11d} по их концевым фрагментам.

Удаление защитной группы осуществляют в соответствии с типом подлежащей удалению защитной группы, например, традиционными способами, такими как восстановление, гидролиз, кислотная обработка, обработка фтористым соединением и т.д.

Например, когда следует удалить бензильную группу, удаление защиты можно осуществить (1) каталитическим восстановлением с использованием палладиевого катализатора (например, палладий на углеороде, гидроксид палладия) в атмосфере водорода, в подходящем растворителе (например, метанол, этанол, этилацетат); (2) обработкой деалкилирующим агентом, таким как трибромид бора, трихлорид бора, комплекс трихлорид бора диметилсульфид или иодтриметилсилан, в подходящем растворителе (например, дихлорметан); или (3) обработкой низшим алкилтиолом, таким как этантиол, в присутствии кислоты Льюиса (например, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир), в подходящем растворителе (например, дихлорметан).

Когда защитную группу удаляют путем гидролиза, гидролиз можно осуществить обработкой соединения формулы (II) основанием (например, гидроксидом натрия, гидроксидом калия, гидроксидом лития, метоксидом натрия, этоксидом натрия и т.д.) в подходящем растворителе (например, в тетрагидрофуране, диоксане, метаноле, этаноле, воде и т.д.).

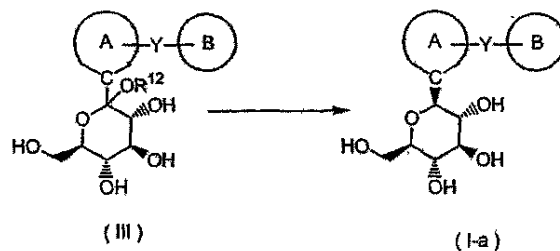
Кислотную обработку можно осуществить обработкой соединения формулы (II) кислотой (например, хлористо-водородной кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, трифторуксусной кислотой и т.д.) в подходящем растворителе (например, в метаноле, этаноле и т.д.).

В случае обработки фтористым соединением ее можно осуществить, обрабатывая соединение формулы (II) фтористым соединением (например, фтористым водородом, фтористым водородом-пиридином, тетрабутиламмонийфторидом и т.д.) в подходящем растворителе (например, таком как уксусная кислота, низший спирт (метанол, этанол и т.д.), ацетонитрил, тетрагидрофуран и т.д.).

Реакцию удаления защитной группы предпочтительно осуществляют при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от 0 до 50°C, более предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Способ 2.

Соединение формулы (I), где X представляет собой атом углерода, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где R¹² представляет собой низшую алкильную группу, другие символы определены выше.

Соединение формулы (I-a) можно получить восстановлением соединения формулы (III).

Восстановление можно осуществить обработкой силановым реагентом, в присутствии кислоты, в подходящем растворителе или в отсутствие растворителя.

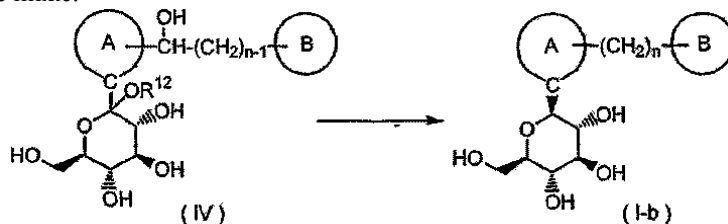
В качестве кислоты предпочтительно можно использовать, например, кислоту Льюиса, такую как комплекс трифторид бора диэтиловый эфир, тетрахлорид титана и т.д., и сильную органическую кислоту, такую как трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота и т.д.

В качестве силанового реагента предпочтительно можно использовать, например, триалкилсилан, такой как триэтилсилан, триизопропилсилан и т.д.

В качестве растворителя можно использовать любой тип растворителя при условии, что он не влияет на ход реакции, и предпочтительно можно использовать, например, ацетонитрил, дихлорметан или смесь ацетонитрил/дихлорметан.

Способ 3.

Соединение формулы (I), где X представляет собой атом углерода, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где символы имеют определенное выше значение.

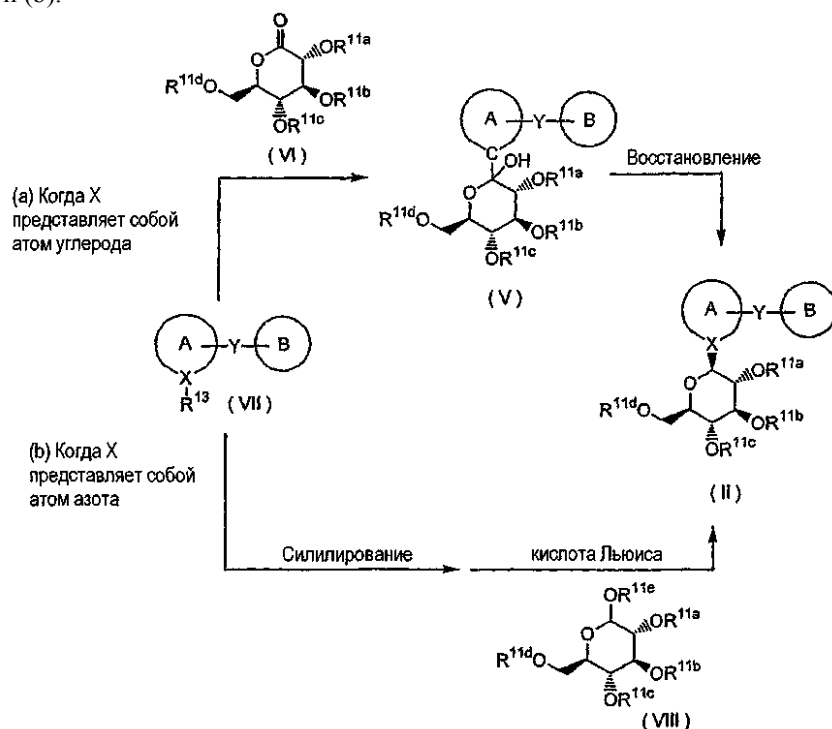
А именно, соединение формулы (I-b) можно получить восстановлением соединения формулы (IV).

Восстановление можно осуществить способом, аналогичным способу 2. Другими словами, его можно осуществить обработкой силановым реагентом (например, триэтилсиланом и т.д.), в присутствии кислоты Льюиса (например, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир и т.д.), в подходящем растворителе (например, ацетонитрил, дихлорметан и т.д.).

Соединение по настоящему изобретению, полученное таким способом, может быть выделено и очищено традиционным способом, хорошо известным в области химии органического синтеза, таким как перекристаллизация, колоночная хроматография и т.д.

Исходное соединение, представленное формулой (II), (III) или (IV), можно получить осуществлением одной из следующих стадий (a)-(j).

Стадии (а) и (б).



На схеме выше R^{13} представляет собой (1) атом брома или атом йода, когда X представляет собой атом углерода; или (2) атом водорода, когда X представляет собой атом азота, R^{11c} представляет собой защитную группу для гидроксигруппы, и другие символы имеют определенное выше значение.

Стадия (а).

Из соединений формулы (II) соединение, где X представляет собой атом углерода, можно получить сочетанием соединения формулы (VII) с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (V) с последующим восстановлением соединения формулы (V).

Реакцию сочетания можно осуществить литиированием соединения формулы (VII) с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением формулы (VI).

В частности, соединение формулы (VII) можно обработать алкиллитием с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением формулы (VI). В качестве алкиллития предпочтительно используют метиллитий, н-бутиллитий, трет-бутиллитий и т.д. Растворитель может быть любым растворителем, который не мешает протеканию реакции, и предпочтительно используют простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и т.д. Эту реакцию можно осуществить в условиях от охлаждения (например, при -78°C) до комнатной температуры.

Восстановление можно осуществить способом, аналогичным способу 2. А именно, его можно осуществить обработкой соединения формулы (V) силановым реагентом (например, триэтилсиланом и т.д.) в присутствии кислоты Льюиса (например, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир и т.д.), в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил, дихлорметан и т.д.).

Стадия (б).

Из соединений формулы (II) соединение, где X представляет собой атом азота, можно получить силилированием соединения формулы (VII) в растворителе, с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением формулы (VIII) (например, α - или β -D-глюкозопентаацетатом и т.д.) в присутствии кислоты Льюиса.

Реакцию силилирования можно осуществить обработкой соединения формулы (VII) агентом силилирования в растворителе. Агент силилирования включает, например, N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан и т.д.

Растворитель может представлять собой, например, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.д., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.д., ацетонитрил и т.п.

Эту реакцию предпочтительно осуществляют при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от 0 до 60°C , предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C .

Реакцию с соединением формулы (VIII) можно осуществить в растворителе в присутствии кислоты Льюиса.

Кислота Льюиса включает, например, триметилсилил трифторметансульфонат, тетрахлорид титана, тетрахлорид олова, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир.

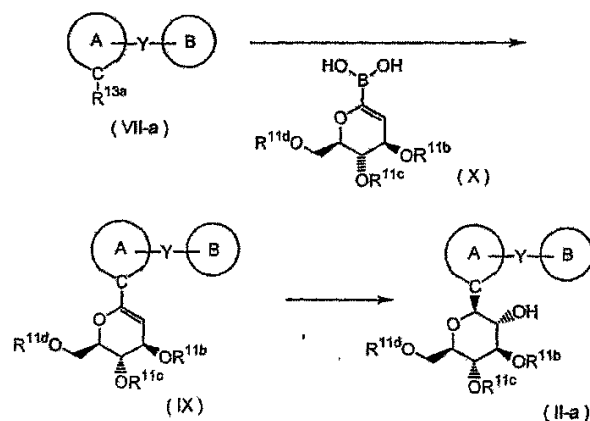
Растворитель может представлять собой, например, галогенированные углеводороды, такие как ди-

хлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.д., ацетонитрил и т.п.

Эту реакцию можно осуществить при охлаждении или при нагревании, например при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C.

Стадия (с).

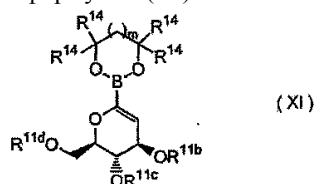
Из соединений формулы (II) соединение, где X представляет собой атом углерода и R^{11a} представляет собой атом водорода, можно получить способом, показанным на схеме ниже.



где R^{13a} представляет собой атом брома или атом йода, другие символы определены выше.

A именно, соединение формулы (II-a) можно получить сочетанием соединения формулы (VII-a) с соединением формулы (X) или его сложным эфиром с получением соединения формулы (IX), с последующим гидратированием соединения формулы (IX).

Сложный эфир соединения формулы (X) включает, например, низший алкиловый эфир этого соединения и соединение, представленное формулой (XI)



где R¹⁴ представляет собой низшую алкильную группу,

m имеет значение 0 или 1,

другие символы определены выше.

Реакцию сочетания соединения формулы (VII-a) с соединением формулы (X) или его сложным эфиром можно осуществить в присутствии основания и палладиевого катализатора, в подходящем растворителе.

Основание включает неорганическое основание, такое как карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия, карбонат калия и т.д.), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.), гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия, гидроксид калия и т.д.), фторид калия, фосфат калия и т.д., и органическое основание, такое как тринизший алкиламин (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т.д.), циклический третичный амин (например, 1,4-диазабцикло[2,2,2]октан, 1,5-диазабцикло[4,3,0]нона-5-ен, 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундека-7-ен и т.д.).

Палладиевый катализатор может представлять собой традиционный катализатор, такой как тетра-кис(трифенил)фосфинпалладий(0), ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), бис-(трифенил)фосфинпалладий(II)хлорид, комплекс палладий(II) хлорид 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен и т.д.

Растворитель может быть инертным растворителем, который не мешает протеканию реакции, например простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.д., амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и т.д., ароматические углеводороды, такие как толуол, ксилол и т.д., диметилсульфоксид, вода и, если желательно, смесь двух или более таких растворителей.

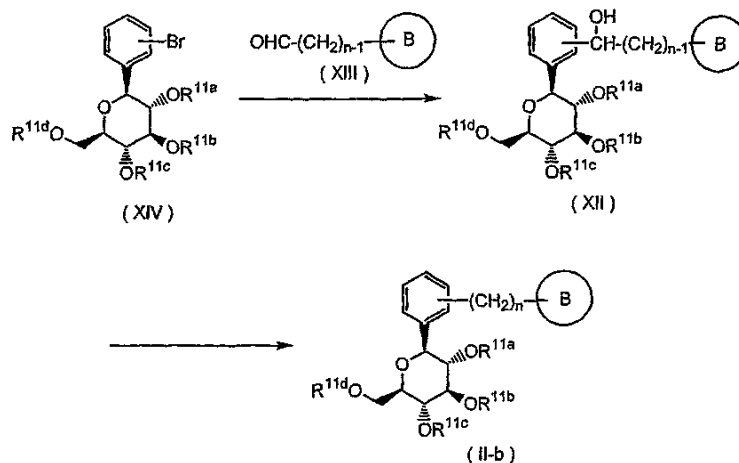
Эту реакцию предпочтительно осуществляют при нагревании, например при температуре от 50°C до температуры кипения реакционной смеси и более предпочтительно при температуре от 50 до 100°C.

Реакцию гидратации соединения формулы (IX) можно осуществить, например, гидроборированием, более конкретно взаимодействием с дибораном, комплексом боран тетрагидрофуран или 9-борабициклононаном и т.д. в подходящем растворителе, с последующей обработкой раствором перекиси водорода, в присутствии основания (например, гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия и т.д.), или обработкой окисляющим агентом, таким как перборат натрия и оксидипероксимолибден (пиридин) (триамид гексаметилфосфорной кислоты) в подходящем растворителе.

Растворитель может быть инертным растворителем, который не мешает протеканию реакции, например, таким как простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.д., вода и, если желательно, может представлять смесь двух или более таких растворителей. Эту реакцию можно осуществлять в широких температурных пределах, например, при охлаждении или при нагревании, и предпочтительно ее осуществляют при температуре от -10°C до температуры кипения реакционной смеси.

Стадия (d).

Из соединений формулы (II) соединение, где кольцо А представляет собой бензольное кольцо, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где символы имеют определенное выше значение.

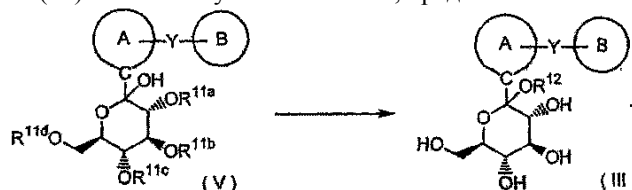
А именно, соединения формулы (II-b) можно получить сочетанием соединения формулы (XIV) с соединением формулы (XIII) с получением соединения формулы (XII), с последующим восстановлением соединения формулы (XII).

Реакцию сочетания можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (a), а именно ее можно осуществить литированием соединения формулы (XIV) с использованием алкиллития (например, н-бутиллития, трет-бутиллития и т.д.) в подходящем растворителе (например, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.д.), с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением формулы (XIII).

Реакцию восстановления можно осуществить (1) обработкой силановым реагентом (например, триалкилсиланом, таким как триэтилсилан и т.д.) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил, ди-хлорметан и т.д.), при температуре от -30 до 60°C , в присутствии кислоты Льюиса, такой как комплекс трифторид бора диэтиловый эфир, или трифторуксусной кислоты, (2) обработкой иодтриметилсиланом или (3) обработкой восстановителем (например, борогидридом, таким как борогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия и т.д., гидридом алюминия, таким как литийалюминийгидрид и т.д.), в присутствии кислоты (например, сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота и т.д., и кислоты Льюиса, такой как хлорид алюминия и т.д.).

Стадия (e).

Соединение формулы (III) можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где символы имеют определенное выше значение.

А именно, соединение формулы (III) можно получить путем удаления защитной группы у соединения формулы (V), которое представляет собой промежуточное соединение синтеза стадии (a), с последующей обработкой полученного соединения кислотой в спиртовом растворителе.

Реакцию удаления защитной группы можно осуществить способом, аналогичным способу 1. А именно, ее можно осуществить, подвергая соединение (V) кислотной обработке, восстановлению или обработке фтористым соединением и т.д.

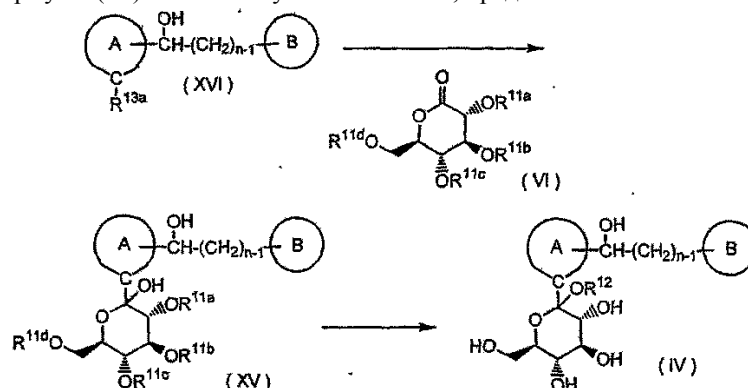
После реакции удаления защиты полученное соединение обрабатывают кислотой в подходящем спирте. Кислота включает, например, неорганическую кислоту, такую как хлористо-водородная кислота, азотная кислота, серная кислота и т.д., органическую кислоту, такую как п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота и т.д. Спирт включает традиционно используемый

алкиловый спирт, который не мешает протеканию реакции, например метанол, этанол, н-пропанол, изо-пропанол, н-бутанол и т.д.

Кроме того, реакцию удаления защиты и кислотную обработку можно осуществить на одной и той же стадии, в зависимости от типа защитной группы.

Стадия (f).

Соединение формулы (IV) можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где символы имеют определенное выше значение.

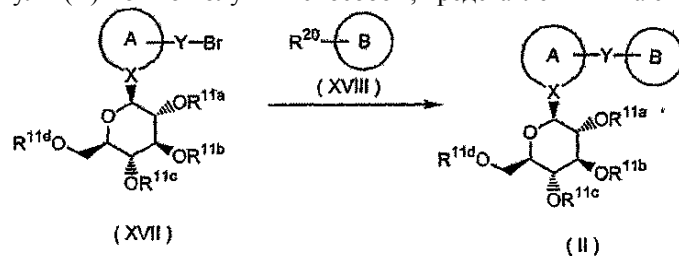
Сначала соединение формулы (XVI) сочетают с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (XV). Затем после удаления защитных групп у соединения формулы (XV) полученное соединение обрабатывают кислотой в спирте с получением соединения формулы (IV).

Реакцию сочетания можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (a). А именно, соединение (XVI) обрабатывают алкиллитием (например, н-бутиллитием, трет-бутиллитием и т.д.), в подходящем растворителе (таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.д.), с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением формулы (VI).

Удаление защитных групп и кислотную обработку осуществляют способом, аналогичным способу стадии (e). А именно, это можно осуществить, подвергая соединение (XV) восстановлению, обработке кислотой или обработке фтористым соединением, в зависимости от типа защитной группы, которую нужно удалить, с последующей обработкой полученного соединения кислотой (например, хлористоводородной кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, трифторуксусной кислотой и т.д.), в подходящем растворителе (таком как метанол, этанол и т.д.).

Стадия (g).

Соединение формулы (II) можно получить способом, представленным на схеме ниже.



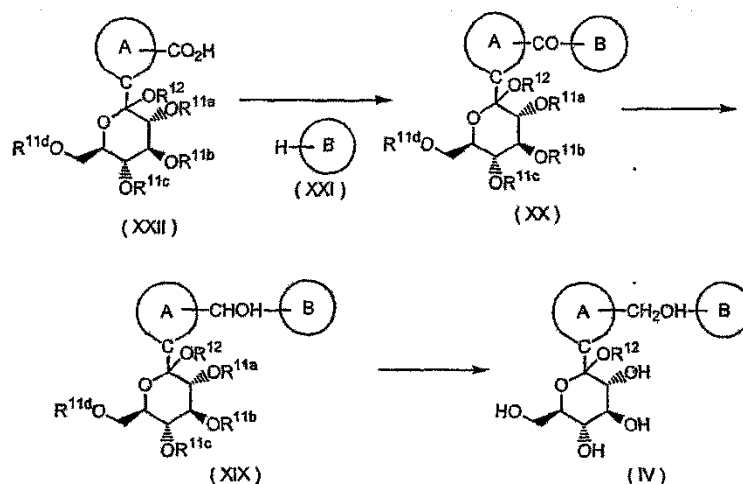
где R²⁰ представляет собой триалкилстанильную группу или дигидроксисборильную группу или их сложный эфир, другие символы определены выше.

А именно, соединение формулы (II) можно получить сочетанием соединения (XVII) с соединением (XVIII) в подходящем растворителе, в присутствии палладиевого катализатора и в присутствии или в отсутствие основания.

Реакцию сочетания можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (c).

Стадия (h).

Из соединений формулы (IV) соединение, где n имеет значение 1, можно получить способом, представленным на схеме далее.



где символы имеют определенное выше значение.

А именно, соединение формулы (IV) можно получить осуществлением следующих стадий: (1) обработка соединения формулы (XXII) агентом галогенирования в подходящем растворителе или в отсутствие растворителя, с последующей конденсацией полученного соединения с соединением формулы (XXI), в присутствии кислоты Льюиса, с получением соединения формулы (XX), (2) восстановление соединения формулы (XX) и (3) удаление защитных групп у соединения формулы (XIX).

Агент галогенирования включает традиционно используемый агент галогенирования, такой как тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид и т.д.

Растворитель может быть любым растворителем, который не мешает протеканию реакции, и можно указать, например, дихлорметан, тетрахлорид углерода, тетрагидрофуран, толуол и т.д.

Кроме того, что касается данной реакции, она подходящим образом протекает при добавлении катализатора, такого как диметилформамид и т.д.

Реакцию конденсации соединения (XXII) и соединения (XXI) можно осуществить в соответствии с традиционно используемым способом, например, известным как реакция Фриделя-Крафтса, в присутствии кислоты Льюиса и в подходящем растворителе.

Кислота Льюиса включает алюминия хлорид, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир, хлорид олова(IV), тетрахлорид титана и т.д., которые традиционно используют в реакции Фриделя-Крафтса.

Растворитель включает галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, тетрахлорид углерода, дихлорэтан и т.д.

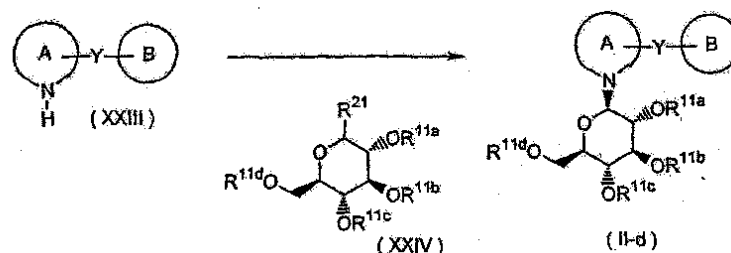
Реакцию восстановления можно осуществить обработкой соединения формулы (XX) силиновым реагентом (например, триалкилсиланом и т.д.) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил, дихлорметан и т.д.), в присутствии кислоты (например, кислоты Льюиса, такой как комплекс трифторид бора диэтиловый эфир и т.д., и сильной органической кислоты, такой как трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота и т.д.) или обработкой гидразином в подходящем растворителе (например, в этиленгликоле и т.д.), в присутствии основания (например, гидроксида калия и т.д.).

Такую реакцию можно осуществить при охлаждении или при нагревании, например при температуре от -30 до 60°C.

Удаление защитных групп у соединения формулы (XIX) можно осуществить способом, аналогичным способу 1.

Стадия (i).

Из соединений формулы (II) соединение, где X представляет собой атом азота, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где R²¹ представляет собой удаляемую группу, другие символы определены выше.

Примеры удаляемой группы включают атом галогена, такой как атом хлора и атом брома.

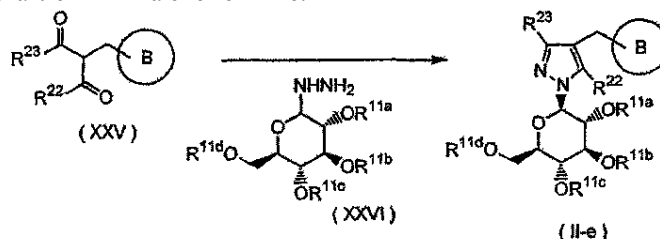
А именно, соединение формулы (II-d) можно получить конденсацией соединения формулы (XXIII) с соединением формулы (XXIV).

Реакцию конденсации можно осуществить в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил и

т.д., в присутствии основания (например, гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид калия и т.д.).

Стадия (j).

Из соединений формулы (II) соединение, где кольцо А представляет собой пиразол, замещенный низшей алкильной группой, X представляет собой атом азота и Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где R^{22} и R^{23} , каждый независимо, представляют собой низшую алкильную группу, другие символы определены выше.

А именно, соединение (II-e) можно получить конденсацией соединения формулы (XXV) с соединением формулы (XXVI) в подходящем растворителе (например, таком как простые эфиры, такие как тетрагидрофуран и т.д., ароматические углеводороды, такие как толуол и т.д.).

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно преобразовывать одно в другое в рамках соединений, являющихся объектом настоящего изобретения. Такие реакции преобразования можно осуществить традиционным способом, в зависимости от типа целевых заместителей.

Например, соединение, содержащее в качестве заместителя кольца В арильную группу, например фенильную группу или гетероциклическую группу, можно получить сочетанием соединения, в котором заместители кольца В представляют собой атом галогена, такой как атом брома, с подходящей фенилбороновой кислотой, фенилоловом, гетероциклилбороновой кислотой или гетероциклилоловом.

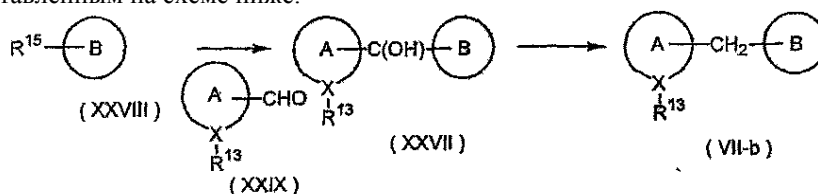
Реакцию сочетания можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (с) или стадии (g), или способом, описанным в представленных ниже примерах.

В случае соединения по настоящему изобретению, в котором гетероатом является окисленным (например, S-оксидное, S,S-оксидное или N-оксидное соединения), это соединение можно получить окислением соответствующей S-формы или N-формы.

Реакцию окисления можно осуществить традиционным способом, например обработкой окисляющим агентом (например, перекислотами, такими как перекись водорода, м-хлорпербензойная кислота, перуксусная кислота и т.д.) в подходящем растворителе (таком как галогенированные углеводороды, например дихлорметан и т.д.).

Исходные соединения соответствующих стадий, описанных выше, можно получить способами, раскрытыми в ссылочных примерах, или способом, указанным ниже.

(1) Из соединений формулы (VII) соединение, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



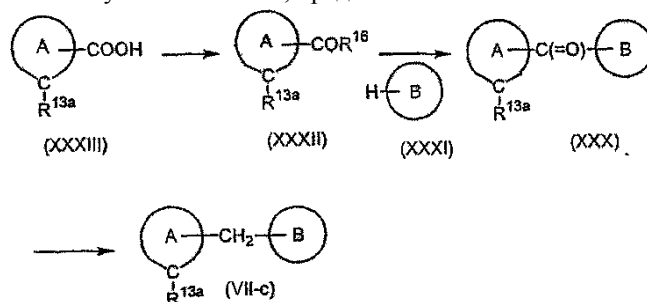
где R^{15} представляет собой атом водорода или атом галогена, другие символы определены выше.

А именно, соединение формулы (VII-b) можно получить сочетанием соединения формулы (XXVIII) с соединением формулы (XXIX) с получением соединения формулы (XXVII), с последующим восстановлением полученного соединения формулы (XXVII).

Реакцию сочетания на данной стадии можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (а). А именно, соединение формулы (XXVIII) обрабатывают алкиллитием (например, н-бутиллитием, трет-бутиллитием и т.д.) в подходящем растворителе (например, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.д.), с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением формулы (XXIX).

Реакцию восстановления можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (d), более конкретно (1) обработкой силановым реагентом, таким как триэтилсилан и т.д., в подходящем растворителе (например, ацетонитриле, дихлорметане и т.д.), при температуре от -30 до 60°C , в присутствии кислоты Льюиса, такой как комплекс трифторид бора диэтиловый эфир, или трифторуксусной кислоты, (2) обработкой иодтриметилсиланом или (3) обработкой восстановителем (таким как борогидриды, например, борогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия и т.д., гидриды алюминия, например литий-алюминийгидрид и т.д.), в присутствии кислоты (например, сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота и т.д., кислоты Льюиса, такой как хлорид лития и т.д.).

(2) Из соединений формулы (VII) соединение, где X представляет собой атом углерода и Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



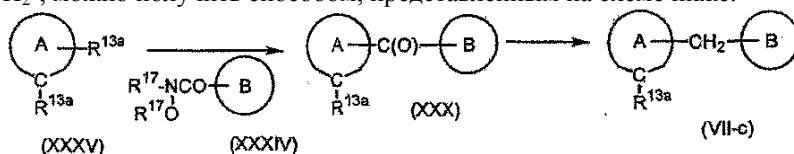
где R^{16} представляет собой атом галогена, другие символы определены выше.

Данный способ можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (h), как указано выше.

А именно, соединение формулы (VII-c) можно получить обработкой соединения формулы (XXXIII) галогенирующим агентом (таким как тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид и т.д.), в подходящем растворителе (таким как дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол и т.д.) или в отсутствие растворителя, с получением соединения формулы (XXXII), с последующей конденсацией этого соединения с соединением формулы (XXXI) в подходящем растворителе (таким как дихлорметан, тетрагидрофуран, дихлорэтан и т.д.), в присутствии кислоты Льюиса (такой как хлорид алюминия, хлорид цинка, тетрагидрофуран и т.д.), с получением соединения формулы (XXX), с последующим восстановлением полученного соединения.

Реакцию восстановления можно осуществить обработкой силановым реагентом (например, триэтилсиланом и т.д.) в подходящем растворителе (например, таком как ацетонитрил, дихлорметан и т.д.), в присутствии кислоты (например, кислоты Льюиса, такой как комплекс трифторид бора диэтиловый эфир и т.д., и сильной органической кислоты, такой как трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота и т.д.), или обработкой гидразином в подходящем растворителе (например, этиленгликоле и т.д.) в присутствии основания (например, гидроксида калия и т.д.).

(3) Из соединений формулы (VII) соединение, где X представляет собой атом углерода и Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



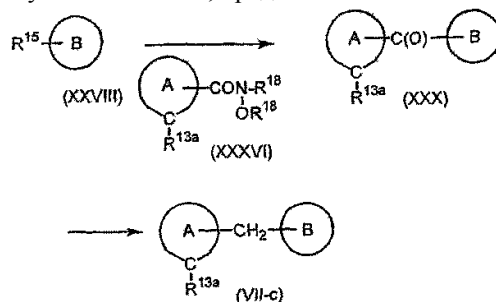
где R^{17} представляет собой низшую алкильную группу, другие символы определены выше.

Соединение формулы (VII-c) можно получить сочетанием соединения формулы (XXXV) с соединением формулы (XXXIV) с получением соединения формулы (XXX), с последующим восстановлением полученного соединения.

Реакцию сочетания можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (a). А именно, соединение формулы (XXXV) обрабатывают литиевым реагентом, таким как алкиллитий (например, трет-бутиллитий, н-бутиллитий и т.д.) в подходящем растворителе (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.д.) с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением (XXXIV).

Реакцию восстановления можно осуществить способом, аналогичным способу стадии (a). А именно, ее можно осуществить обработкой соединения формулы (XXX) силановым реагентом (например, триэтилсиланом и т.д.) в подходящем растворителе (например, таком как ацетонитрил, дихлорметан и т.д.), в присутствии кислоты (например, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир и т.д.).

(4) Из соединений формулы (VII) соединение, где X представляет собой атом углерода и Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, можно получить способом, представленным на схеме ниже.



где R^{18} представляет собой низшую алкильную группу, другие символы определены выше.

А именно, соединение формулы (VII-c) можно получить сочетанием соединения формулы (XXVIII)

с соединением формулы (XXXVI) с получением соединения формулы (XXX), с последующим восстановлением полученного соединения.

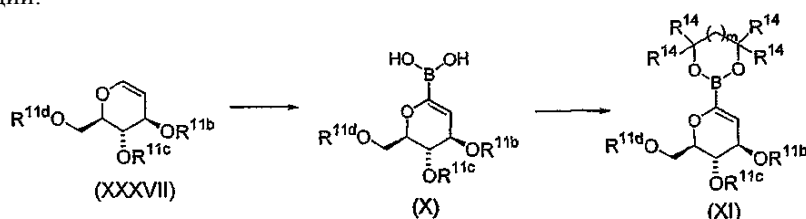
Данный способ можно осуществить аналогично способу стадии (3). А именно, соединение формулы (XXVIII) обрабатывают литиевым реагентом, таким как алкиллитий (например, трет-бутиллитий, н-бутиллитий и т.д.) в подходящем растворителе (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.д.), с последующим восстановлением полученного соединения (XXXVI) с получением соединения формулы (XXX). Затем соединение формулы (XXX) обрабатывают силановым реагентом (например, триэтилсилан и т.д.) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил, дихлорметан и т.д.), в присутствии кислоты (например, комплекс трифторид бора диэтиловый эфир и т.д.), с получением соединения формулы (VII-с).

Соединение формулы (XIV), где кольцо А представляет собой бензольное кольцо, раскрыто в публикации WO 01/27128.

Соединение формулы (VI) раскрыто в WO 01/27128 или Benhaddu, S. Czernecki et al., Carbohydr. Res., vol. 260, p. 243-250, 1994.

Соединение формулы (VIII) можно получить из D-(+)-глюконо-1,5-лактона способом, раскрытым в USP 6515117.

Соединение формулы (X) и соединение формулы (XI) можно получить в соответствии со следующей схемой реакций:



где символы имеют определенное выше значение.

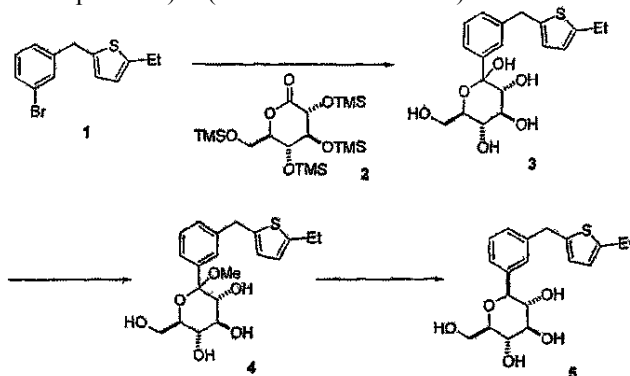
Сначала соединение формулы (XXXVII) обрабатывают литиевым реагентом, таким как трет-бутиллитий, в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуран и т.д.), при охлаждении (например, -78°C), с последующим взаимодействием с триметилборатом, с получением соединения формулы (X).

Затем соединение формулы (X) подвергают взаимодействию с 1,2-диолами (например, пинакол и т.д.) или 1,3-диолами (например, 2,4-диметил-2,4-пентандиол и т.д.) с получением соединения формулы (XI).

Другие исходные соединения являются коммерчески доступными, или их можно легко получить стандартными способами, известными в данной области специалистам средней квалификации.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано примерами и ссылочными примерами, но следует понимать, что данное изобретение не ограничивается этими примерами.

Пример 1. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-тил-2-тиенилметил)бензол.



На схеме выше Me представляет собой метильную группу, Et представляет собой этильную группу, TMSO и OTMS представляют собой триметилсилилокси группу.

(1) 3-Бром-(5-этил-2-тиенилметил)бензол 1 (211 мг) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), толуоле (4 мл) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 0,29 мл) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор 2,3,4,6-тетракис-О-триметилсилил-D-глюконо-1,5-лактона 2 (см. USP 6515117) (233 мг) в толуоле (5 мл) и смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 1 ч с получением соединения лактола 3. Без выделения этого соединения к реакционному раствору добавляли раствор метансульфоновой кислоты (0,1 мл) в метаноле (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При охлаждении льдом к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении.

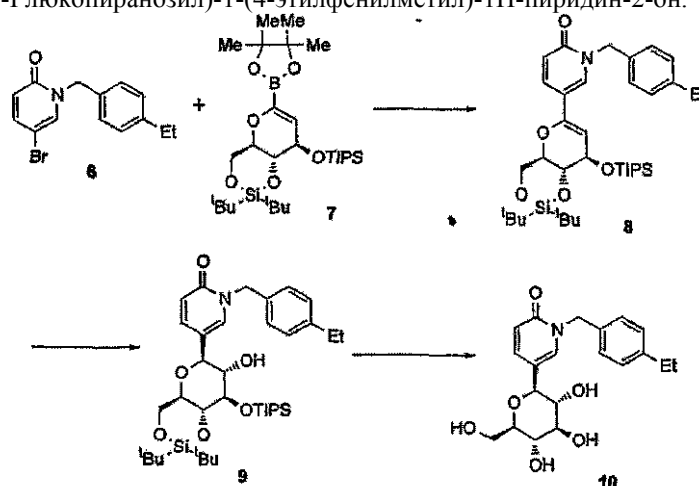
Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=19:1) с получением метилэфирного производного 4 (136 мг) лактола.

APCI-Mass m/z 412 ($M+NH_4$).

(2) Раствор указанного выше метилэфирного производного 4 (100 мг) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям последовательно триизопропилсилан (0,16 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (0,10 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин и нагревали. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и 20 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. При охлаждении льдом добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=19:1) с получением желаемого 1-(β -D-глюкопиранозил)-3-(5-этил-2-тиенилметил)бензола 5 (59 мг).

APCI-Mass m/z 382 ($M+NH_4$).

Пример 2. 5-(β -D-Глюкопиранозил)-1-(4-этилфенилметил)-1H-пиридин-2-он.



На схеме выше tBu представляет собой трет-бутильную группу, OTIPS представляет собой триизопропилсилилоксигруппу, и другие символы определены выше.

(1) 5-Бром-1-(4-этилфенилметил)-1H-пиридин-2-он 6 (293 мг) и эфир бороновой кислоты глюколя 7 (1,0 г) растворяли в диметоксизтане (5 мл). К смеси добавляли дихлорид бис-(трифенил)фосфин палладия(II) (35 мг) и 2 М раствор карбоната натрия (2,5 мл) и смесь нагревали при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционный раствор разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой собирали, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5-70:30) с получением производного глюколя 8 (276 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 654 ($M+H$).

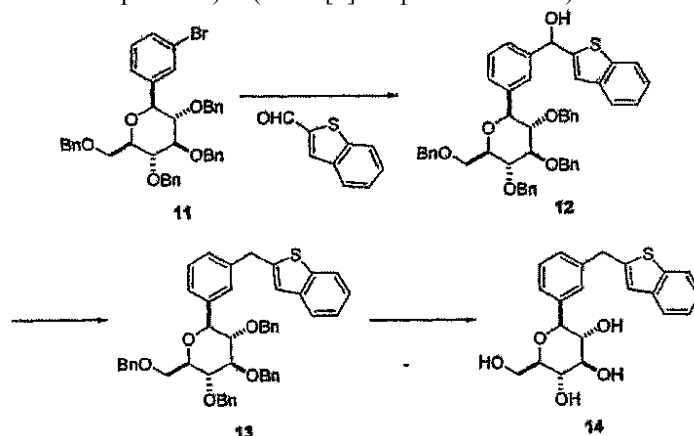
(2) Раствор производного глюколя 8 (260 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям раствор комплекса боран тетрагидрофуран (1,13 М раствор в тетрагидрофуране, 1,06 мл) и реакционный раствор перемешивали при этой температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли смесь водного раствора перекиси водорода (31%, 5,0 мл) и 3н. водного раствора гидроксида натрия (5,0 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли 20% водный раствор тиосульфата натрия (30 мл) и смесь экстрагировали простым эфиром. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=96:4-66, 34) с получением C-глюкозидного соединения 9 (59 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 672 ($M+H$).

(3) Указанное выше C-глюкозидное соединение 9 (55 мг) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли к нему фторид тетрабутиламония (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,41 мл). Смесь нагревали при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере аргона и реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0-88:12) с получением желаемого 5-(β -D-глюкопиранозил)-1-(4-этилфенилметил)-1H-пиридин-2-она 10 (10 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 376 ($M+H$).

Пример 3. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(бензо[б]тиофен-2-илметил)бензол.



На схеме выше Bn представляет собой бензильную группу.

(1) β-м-Бромфенил-тетра-О-бензил-С-глюкозид 11 (см. WO 01/27128) (1,00 г) растворяли в диэтиловом эфире (60 мл) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли по каплям трет-бутиллитий (1,49 М раствор в пентане, 0,99 мл) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Затем добавляли по каплям раствор 2-формилбензо[б]тиофена (286 мг) в диэтиловом эфире (2 мл) и смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь нагревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10-50:50) с получением спиртового соединения 12 (835 мг).

APCI-Mass m/z 780 (M+NH₄).

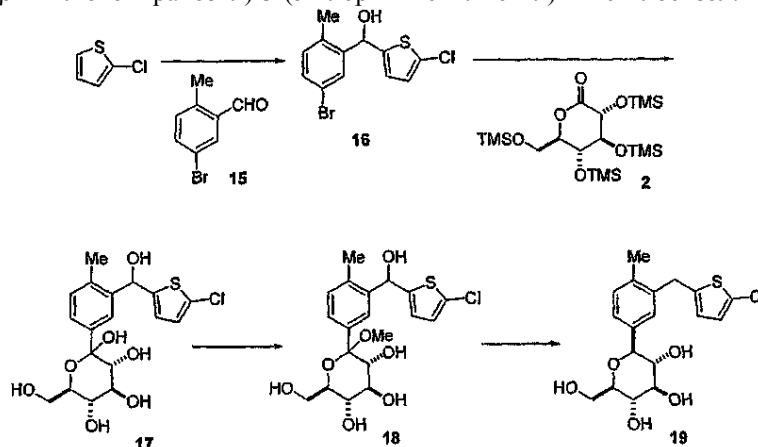
(2) Раствор указанного выше спирта 12 (820 мг) в дихлорметане (15 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям последовательно триэтилсилан (0,52 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (0,20 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=94:6-75:25) с получением соединения 13 (703 мг).

APCI-Mass m/z 764 (M+NH₄).

(3) Раствор указанного выше соединени 13 (690 мг) в дихлорметане (20 мл) охлаждали до 0°C и к смеси добавляли иодтриметилсилан (0,66 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавление иодтриметилсилана и перемешивание при комнатной температуре повторяли, как указано выше, 3 раза. Общее количество иодтриметилсилана составляло 2,64 мл. При охлаждении льдом к реакционной смеси добавляли воду и смесь два раза экстрагировали диэтиловым эфиром и промывали водным раствором тиосульфата натрия. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0-89:11) с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(бензо[б]тиофен-2-илметил)бензола 14 (180 мг).

APCI-Mass m/z 404 (M+NH₄).

Пример 4. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензол.



На схеме выше символы имеют определенное выше значение.

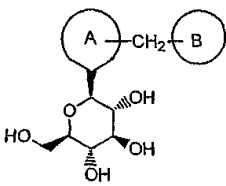
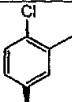
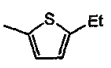
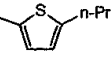
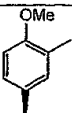
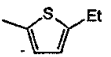
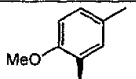
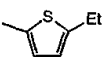
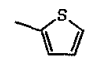
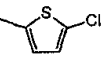
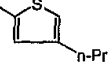
(1) Раствор 2-хлортиофена (447 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (1,59 М раствор в гексане, 2,61 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и добавляли по каплям раствор 5-бром-2-метилбенальдегида 15 (750 мг) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин с получением соединения 16. Добавляли толуол (30 мл), а затем добавляли по каплям н-бутиллитий (1,59 М раствор в гексане, 2,37 мл). Смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор 2,3,4,6-тетракис-О-триметилсилил-D-глюконо-1,5-лактона 2 (см. USP 6515117) (1,76 г) в толуоле (5 мл) и смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч с получением соединения лактола 17. Затем к реакционному раствору добавляли раствор метансульфоновой кислоты (1,22 мл) в метаноле (25 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного метилэфирного производного 18, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

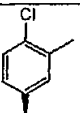
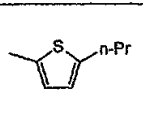
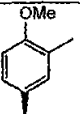
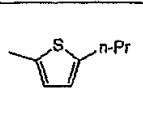
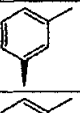
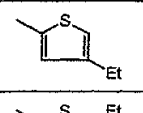
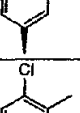
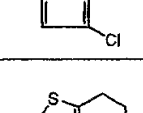
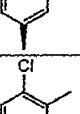
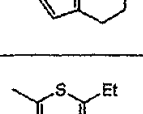
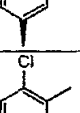
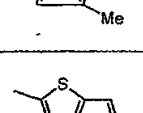
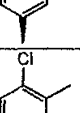
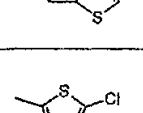
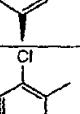
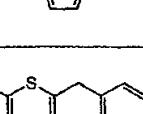
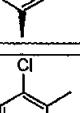
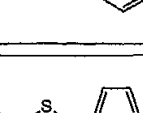
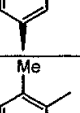
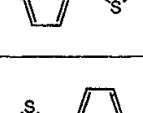
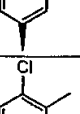
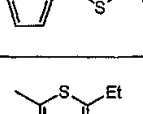
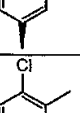
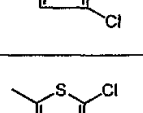
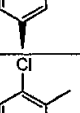
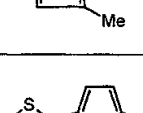
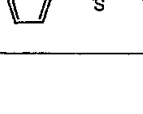
(2) Раствор указанного выше неочищенного метилэфирного производного 18 в дихлорметане (25 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям последовательно триэтилсилан (3,01 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (2,39 мл). Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0-92:8) с получением желаемого 1-(β -D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензола 19 (183 мг).

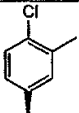
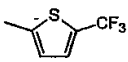
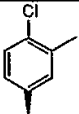
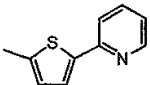
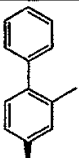
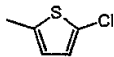
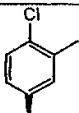
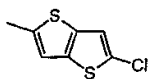
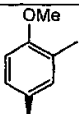
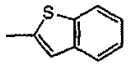
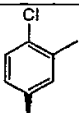
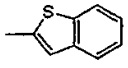
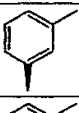
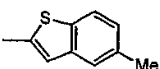
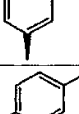
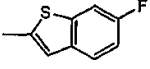
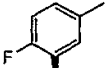
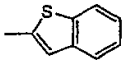
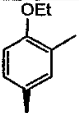
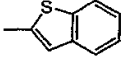
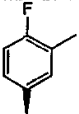
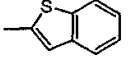
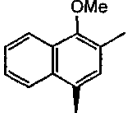
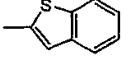
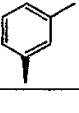
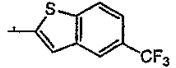
APCI-Mass m/z 402/404 ($M+\text{NH}_4$).

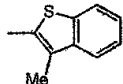
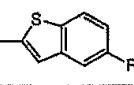
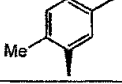
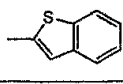
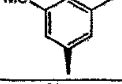
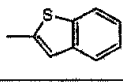
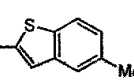
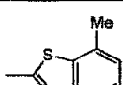
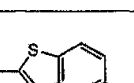
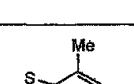
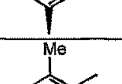
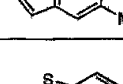
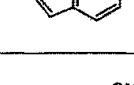
Способом, аналогичным описанному в любом из указанных выше примеров 1-4, получали соединения, представленные в табл. 1 ниже, исходя из соответствующих исходных веществ. Номера в колонке таблицы, озаглавленной "способ получения", указывают номер примера, в соответствии с которым осуществляли получение.

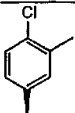
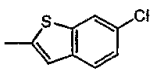
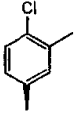
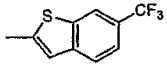
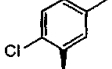
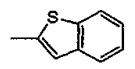
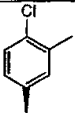
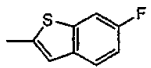
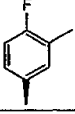
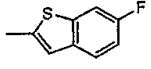
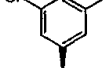
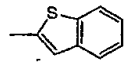
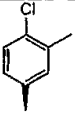
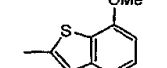
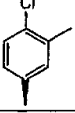
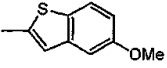
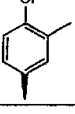
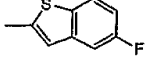
Таблица 1

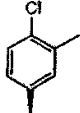
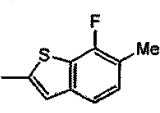
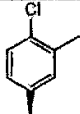
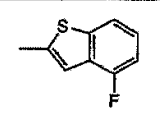
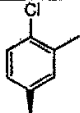
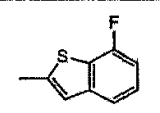
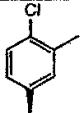
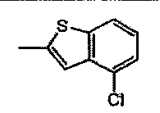
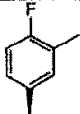
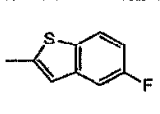
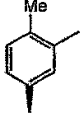
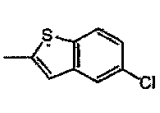
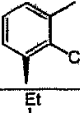
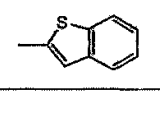
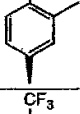
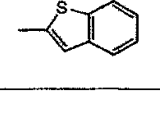
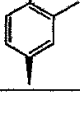
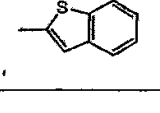
				
Примеры	Кольцо А	Кольцо В	Способ получения	APCI-Mass (m/z)
5			1	416/418 ($M+\text{NH}_4$)
6			1	396 ($M+\text{NH}_4$)
7			1	412 ($M+\text{NH}_4$)
8			1	412 ($M+\text{NH}_4$)
9			3	354 ($M+\text{NH}_4$)
10			3	388/390 ($M+\text{NH}_4$)
11			1	396 ($M+\text{NH}_4$)

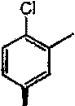
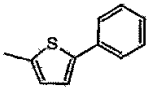
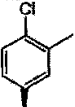
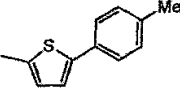
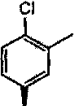
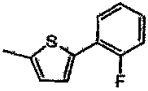
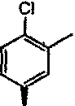
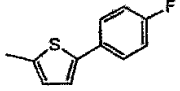
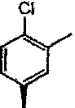
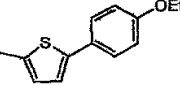
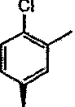
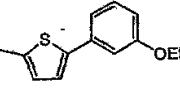
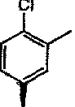
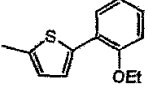
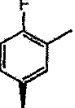
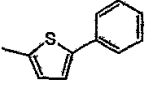
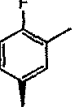
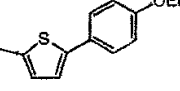
1 2			1	430/432 (M+NH ₄)
1 3			1	426 (M+NH ₄)
1 4			1	382 (M+NH ₄)
1 5			1	416/418 (M+NH ₄)
1 6			1	442/444 (M+NH ₄)
1 7			1	430/432 (M+NH ₄)
1 8			2	444/446 (M+NH ₄)
1 9			1	422/424 (M+NH ₄)
2 0			1	478/480 (M+NH ₄)
2 1			2	470/472 (M+NH ₄)
2 2			1	484/486 (M+NH ₄)
2 3			1	450/452 (M+NH ₄)
2 4			4	436/438 (M+NH ₄)
2 5			1	504/506 (M+NH ₄)

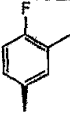
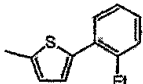
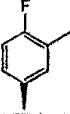
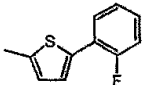
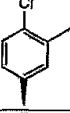
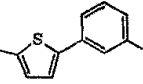
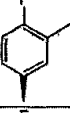
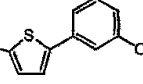
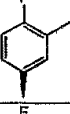
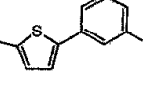
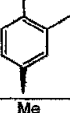
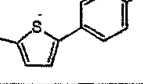
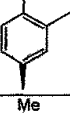
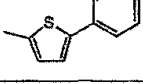
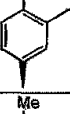
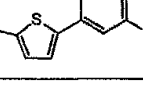
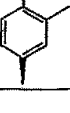
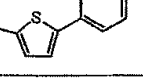
2 6			2	456/458 (M+NH ₄)
2 7			1	448/450 (M+NH ₄)
2 8			1	464/466 (M+NH ₄)
2 9			4	478/480 (M+NH ₄)
3 0			1	434 (M+NH ₄)
3 1			1	438/440 (M+NH ₄)
3 2			1	418 (M+NH ₄)
3 3			1	422 (M+NH ₄)
3 4			1	422 (M+NH ₄)
3 5			1	448 (M+NH ₄)
3 6			1	422 (M+NH ₄)
3 7			1	484 (M+NH ₄)
3 8			1	472 (M+NH ₄)

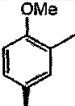
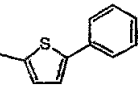
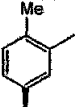
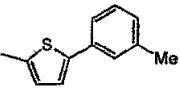
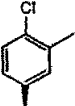
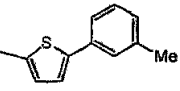
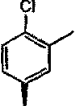
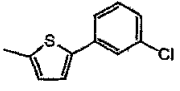
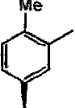
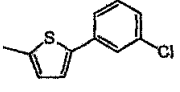
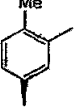
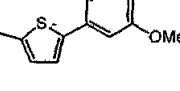
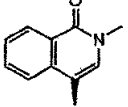
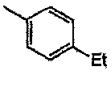
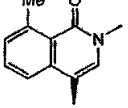
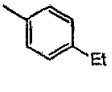
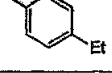
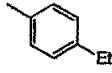
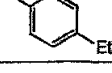
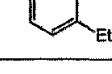
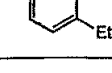
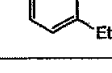
3 9			1	418 (M+NH ₄)
4 0			1	422 (M+NH ₄)
4 1			2	418 (M+NH ₄)
4 2			1	418 (M+NH ₄)
4 3			1	452/454 (M+NH ₄)
4 4			1	452/454 (M+NH ₄)
4 5			1	472/474 (M+NH ₄)
4 6			1	466/468 (M+NH ₄)
4 7			1	418 (M+NH ₄)
4 8			1	468/470 (M+NH ₄)

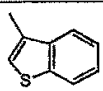
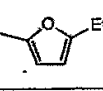
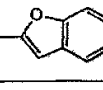
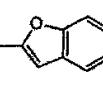
4 9			1	472/474 (M+NH ₄)
5 0			2	506/508 (M+NH ₄)
5 1			2	438/440 (M+NH ₄)
5 2			2	456/458 (M+NH ₄)
5 3			2	440 (M+NH ₄)
5 4			2	438/440 (M+NH ₄)
5 5			1	468/470 (M+NH ₄)
5 6			1	468/470 (M+NH ₄)
5 7			2	456/458 (M+NH ₄)

5 8			1	470/472 (M+NH ₄)
5 9			2	456/458 (M+NH ₄)
6 0			2	456/458 (M+NH ₄)
6 1			2	472/474 (M+NH ₄)
6 2			2	440 (M+NH ₄)
6 3			4	452/454 (M+NH ₄)
6 4			2	438/440 (M+NH ₄)
6 5			1	432 (M+NH ₄)
6 6			2	472 (M+NH ₄)

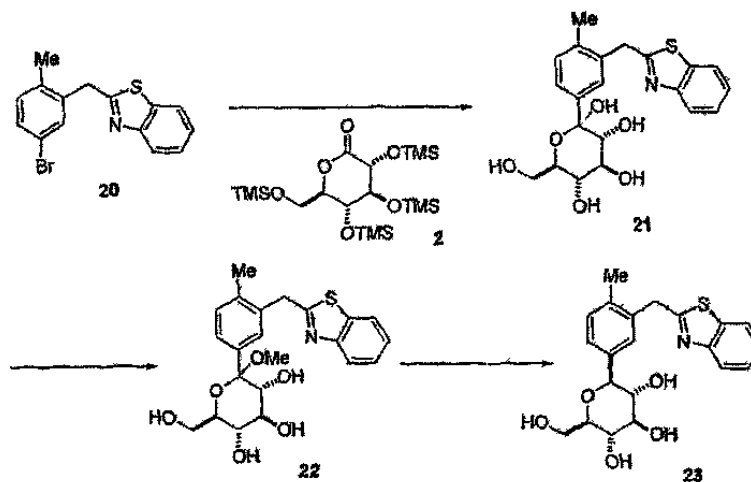
6 7			1	464/466 (M+NH ₄)
6 8			1	478/480 (M+NH ₄)
6 9			1	482/484 (M+NH ₄)
7 0			1	482/484 (M+NH ₄)
7 1			1	508/510 (M+NH ₄)
7 2			1	508/510 (M+NH ₄)
7 3			1	508/510 (M+NH ₄)
7 4			1	448 (M+NH ₄)
7 5			1	492 (M+NH ₄)

7 6			1	492 (M+NH ₄)
7 7			1	466 (M+NH ₄)
7 8			1	482/484 (M+NH ₄)
7 9			1	492 (M+NH ₄)
8 0			1	466 (M+NH ₄)
8 1			1	466 (M+NH ₄)
8 2			1	444 (M+NH ₄)
8 3			1	462 (M+NH ₄)
8 4			1	462 (M+NH ₄)

85			2	460 (M+NH ₄)
86			1	458 (M+NH ₄)
87			1	478/480 (M+NH ₄)
88			1	498/500 (M+NH ₄)
89			1	478/480 (M+NH ₄)
90			1	474 (M+NH ₄)
91			2	426 (M+H)
92			2	440 (M+H)
93			2	382 (M+NH ₄)
94			2	382 (M+NH ₄)
95			2	382 (M+NH ₄)
96			2	382 (M+NH ₄)
97			2	416/418 (M+NH ₄)
98			2	416/418 (M+NH ₄)

9 9			1	404 (M+NH ₄)
1 0 0			1	366 (M+NH ₄)
1 0 1			1	388 (M+NH ₄)
1 0 2			1	422/424 (M+NH ₄)

Пример 103. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(бензотиазол-2-илметил)-4-метилбензол.



На схеме выше символы имеют определенное выше значение.

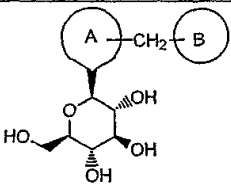
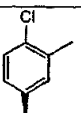
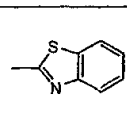
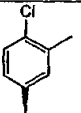
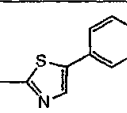
(1) 1-(Бензотиазол-2-илметил)-5-бром-2-метилбензол 20 (495 мг) растворяли в смеси тетрагидрофуран (5 мл) - толуол (10 мл) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 0,67 мл) и последовательно добавляли по каплям трет-бутиллитий (2,44 М раствор в пентане, 1,57 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин и затем добавляли по каплям раствор 2,3,4,6-тетракис-О-триметилсилил-D-глюконо-1,5-лактона 2 (см. USP 6515117) (2,17 г) в толуоле (5 мл) и смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 15 мин с получением соединения лактола 21. Без выделения этого соединения к реакционному раствору добавляли раствор метансульфоновой кислоты (1,5 мл) в метаноле (25 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При охлаждении льдом к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением метилэфирного производного 22, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Раствор указанного выше метилэфирного производного 22 в смеси дихлорметан (20 мл) - ацетонитрил (10 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям последовательно триэтилсилан (1,24 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (0,99 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. При охлаждении льдом добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0-85:15) с получением 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(бензотиазол-2-илметил)-4-метилбензола 23 (200 мг) в виде бесцветного порошка.

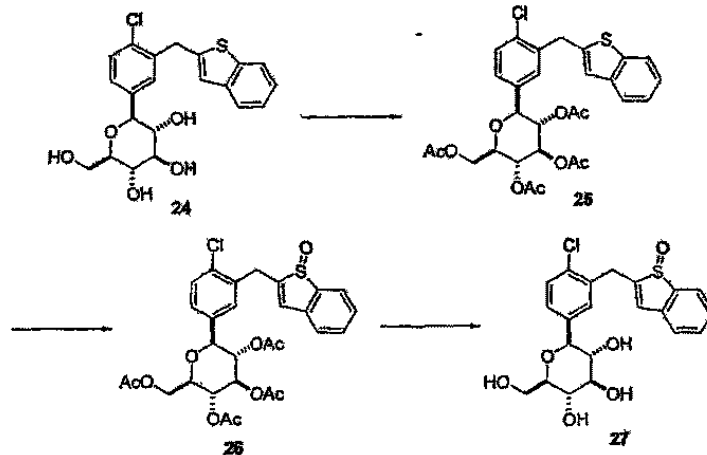
APCI-Mass m/z 402 (M+H).

Способом, аналогичным описанному в примере 103, получали соединения, представленные в табл. 2 ниже, исходя из соответствующих исходных веществ.

Таблица 2

			
Примеры	Кольцо А	Кольцо В	APCI-Mass (m/z)
104			422/424 (M+H)
105			480/482 (M+NH ₄)

Пример 106. 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(1-оксибензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.



На схеме выше AcO и OAc представляют собой ацетилоксигруппу.

(1) Соединение 24 (9,61 г), полученное в примере 31, растворяли в хлороформе (100 мл) и к смеси добавляли уксусный ангидрид (21,6 мл), пиридин (18,5 мл) и 4-диметиламинопиридин (128 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 дней. Затем хлороформ выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате (200 мл). Раствор промывали последовательно 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты, водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и обрабатывали активированным углем. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из этанола с получением тетраацетатного соединения 25 (6,14 г).

APCI-Mass m/z 606/608 (M+NH₄).

(2) Указанное выше тетраацетатное соединение 25 (1,00 г) растворяли в дихлорметане (20 мл) и при охлаждении льдом к смеси добавляли *m*-хлорпербензойную кислоту (439 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к смеси добавляли *m*-хлорпербензойную кислоту и смесь снова перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали последовательно 10% водным раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Смесь сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=2:1-1:2) с получением сульфоксидного соединения 26 (295 мг).

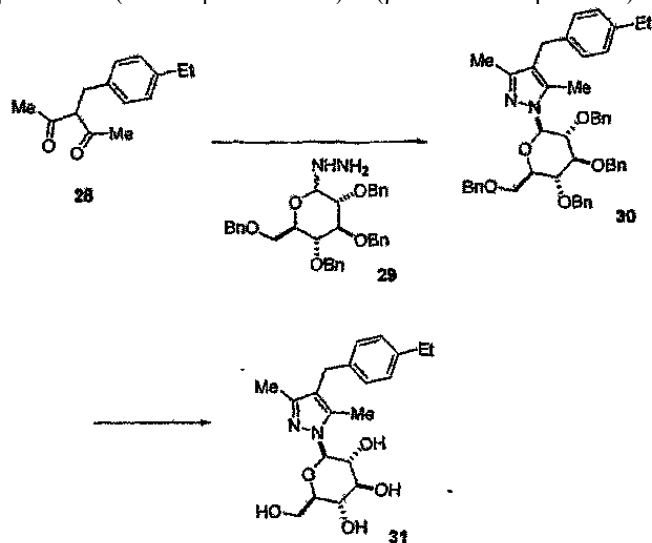
APCI-Mass m/z 622/624 (M+NH₄).

(3) Указанное выше сульфоксидное соединение 26 (293 мг) растворяли в смеси метанол (10 мл) - тетрагидрофуран (5 мл) и к смеси добавляли метоксид натрия (28% раствор в метаноле, 2 капли) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=9:1) с получением 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(1-оксибензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензола в виде бледно-желтого порошка.

APCI-Mass m/z 454/456 (M+NH₄).

Пример 107. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(1,1-диоксибензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.
Целевое соединение получали способом, аналогичным способу примера 106.
APCI-Mass *m/z* 470/472 (*M*+NH₄).

Пример 108. 3,5-Диметил-4-(4-этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)пиразол.



На схеме выше символы имеют определенное выше значение.

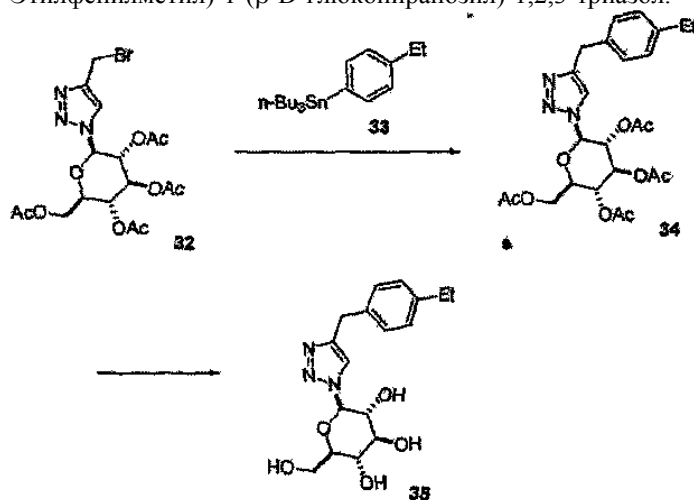
(1) 3-(4-Этилфенилметил)-2,4-пентандион 28 (700 мг) и 2,3,4,6-тетра-О-бензил-α,β-D-глюкозгидразон 29 (1,70 г) (см. Schmidt, R.R. et al., Liebigs Ann. Chem. 1981, 2309) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере аргона. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в толуоле (20 мл) и смесь нагревали при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь оставляли для охлаждения и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10-65:35) с получением соединения 3,5-диметил-4-(4-этилфенилметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопиранозил)пиразола 30 (299 мг) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

APCI-Mass *m/z* 737 (*M*+H).

(2) Указанное выше тетрабензильное соединение 30 (294 мг) растворяли в смеси этанола (5 мл) и тетрагидрофурана (4 мл), к полученной смеси добавляли гидроксид палладия (100 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода при нормальном давлении. Нерастворимые вещества отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира с получением желаемого 3,5-диметил-4-(4-этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)пиразола 31 (118 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass *m/z* 377 (*M*+H).

Пример 109. 4-(4-Этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)-1,2,3-триазол.



На схеме выше n-Bu представляет собой n-бутильную группу, а другие символы определены выше.

(1) Раствор 4-(бромметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-1,2,3-триазола 32 (500 мг) (см. Federico G.H. et al., J. Med. Chem. (1979) 29, 496), три-*n*-бутил(4-этилфенил)олова 33 (604 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (59 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при

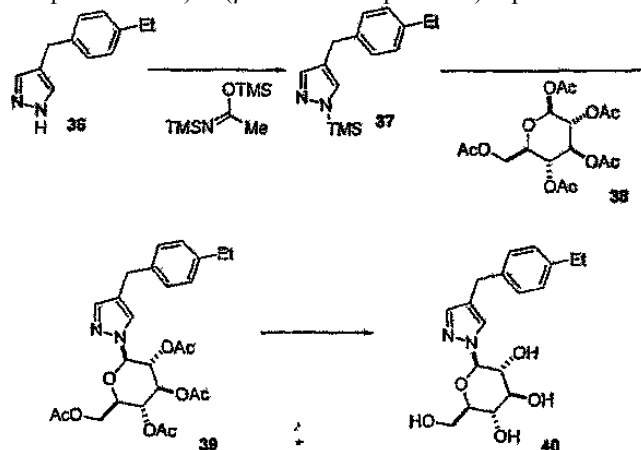
нагревании при 70°C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем к смеси добавляли водный раствор фторида калия и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат промывали водой и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10-50:50) с получением 4-(4-этилфенилметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-1,2,3-триазола 34 (90 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 518 (M+H).

(2) Исходя из указанного выше тетраацетатного соединения 34, способом, аналогичным способу примера 106-(3) получали желаемый 4-(4-этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил) 1,2,3-триазол 35 в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 350 (M+H).

Пример 110. 4-(4-Этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)пиразол.



На схеме выше TMS представляет собой триметилсилильную группу, другие символы определены выше.

(1) К раствору 4-(4-этилфенилметил)пиразола 36 (495 мг) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (1,05 мл) и смесь перемешивали при нагревании при 60°C в течение 2,5 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(4-этилфенилметил)-1-триметилсилилпиразола 37, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

(2) Указанное выше N-силильное производное 37 растворяли в дихлорэтане (7,0 мл) и к смеси добавляли порошок молекулярного сита 4A (500 мг), 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-β-D-глюкопиранозу 38 (1,04 г) и триметилсилилтрифторметансульфонат (0,51 мл). Смесь перемешивали при нагревании при 80°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нерастворимые вещества отфильтровывали. Затем фильтрат выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали два раза дихлорметаном и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=80:20-50:50) с получением 4-(4-этилфенилметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)пиразола 39 (610 мг) в виде бесцветного полутвердого вещества.

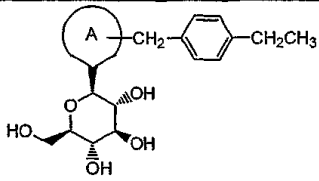
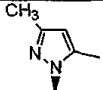
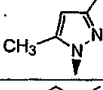
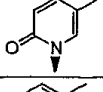
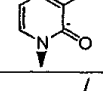
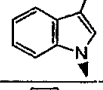
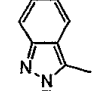
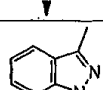
APCI-Mass m/z 517 (M+H).

(3) Исходя из указанного выше тетраацетатного соединения 39, желаемый 4-(4-этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)пиразол 40 получали способом, аналогичным способу примера 106-(3), в виде бесцветного масла.

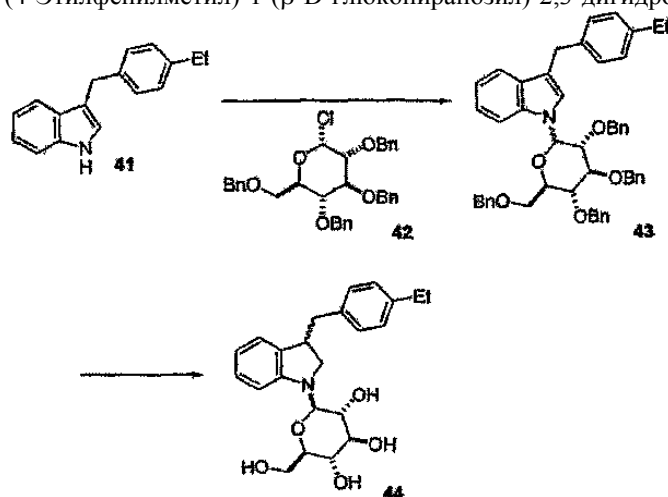
APCI-Mass m/z 349 (M+H).

Способом, аналогичным описанному в примере 110, получали соединения, представленные в табл. 3 ниже, исходя из соответствующих исходных веществ.

Таблица 3

		
Примеры	Кольцо А	APCI-Mass (m/z)
1 1 1		363(M+H)
1 1 2		363(M+H)
1 1 3		376(M+H)
1 1 4		393(M+NH ₄)
1 1 5		415(M+NH ₄)
1 1 6		399(M+H)
1 1 7		399(M+H)

Пример 118. 3-RS-(4-Этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)-2,3-дигидроиндол.



На схеме выше символы имеют определенное выше значение.

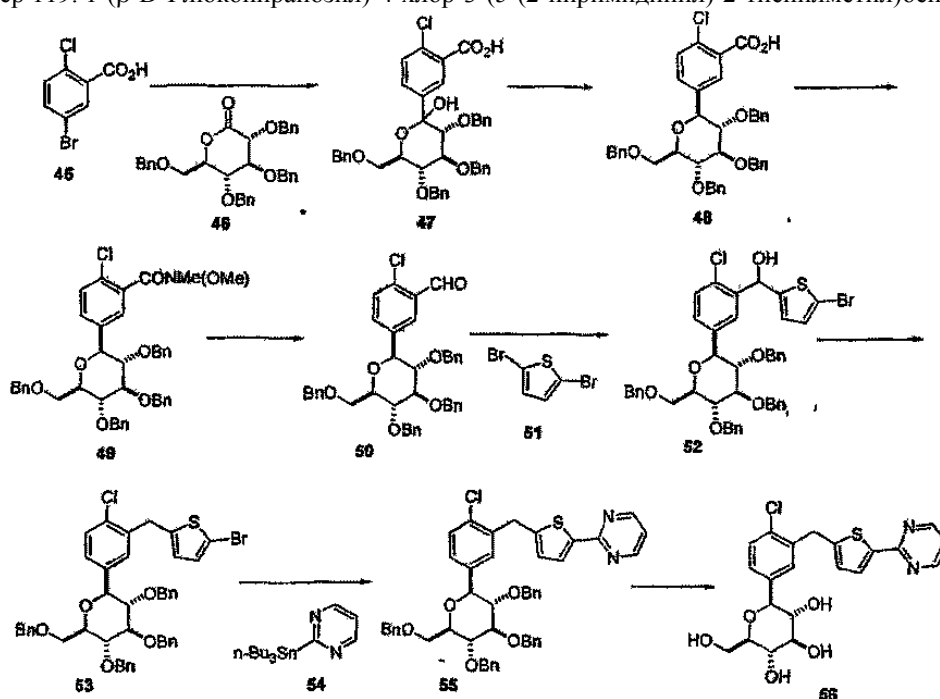
(1) К суспензии порошка гидроксида калия (953 мг) и сульфата натрия (6,0 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляли 3-(4-этилфенилметил)-1H-индол 41 (500 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона. К реакционной смеси добавляли раствор бензилхлор-α-D-глюкозы 42 (3,0 г) (см. Cicchillo R.M. et al., Carbohydrate Research (2000) 328, 431) в ацетонитриле (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 2н. водный раствор хлористо-водородной кислоты и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-85:15) с получением 3-(4-этилфенилметил)-1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-α,β-D-глюкопиранозил)-1H-индола 43 (1,04 г) в виде бледно-желтого сиропа.

APCI-Mass m/z 758 (M+H).

(3) Исходя из указанного выше тетрабензильного соединения 43, желаемый 3-RS-(4-этилфенилметил)-1-(β-D-глюкопиранозил)-2,3-дигидроиндол 44 получали способом, аналогичным способу примера 108-(2), в виде светло-розового порошка.

APCI-Mass m/z 400 (M+H).

Пример 119. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензол.



На схеме выше символы имеют определенное выше значение.

(1) К раствору 5-бром-2-хлорбензойной кислоты 45 (1,22 г) в смеси тетрагидрофуран (20 мл) - толуол (20 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 4,26 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор 2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюколактона 46 (2,16 г) в толуоле (10 мл) и смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли добавлением 10% водного раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 47 в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Указанное выше неочищенное соединение 47 растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли к нему по каплям при -78°C триизопропилсилан (2,46 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (1,52 мл). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь затем перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь подкисляли добавлением 10% водного раствора хлористо-водородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:1-50:1) с получением соединения 48 (1,41 г) в виде масла.

(3) Соединение 48 (1,41 г) растворяли в дихлорметане (10 мл) и к смеси добавляли оксалилхлорид (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соответствующего хлорангирида кислоты. Это соединение растворяли в хлороформе (10 мл) и добавляли по каплям к раствору гидрохлорида N,O-диметилгидроксиамина (390 мг) и триэтиламина (1,12 мл) в хлороформе (10 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и реакционную смесь промывали последовательно 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты, водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Смесь сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1-2:1) с получением соединения 49 (784 мг) в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 739/741 (M+NH₄).

(4) Соединение 49 (1,22 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1,0 М раствор в толуоле, 4,2 мл) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. К смеси добавляли 10% водный рас-

твор хлористо-водородной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1) с получением соединения 50 (771 мг) в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 680/682 ($M+NH_4$).

(5) 2,5-Дибромтиофен 51 (1,31 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,59 М раствор в гексане, 2,01 мл) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли по каплям раствор указанного выше соединения 50 (2,40 г) в тетрагидрофуране (15 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным соевым раствором. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1-4:1) с получением соединения 52 (2,62 мг) в виде светло-коричневого масла.

APCI-Mass m/z 842/844 ($M+NH_4$).

(6) Соединение 52 обрабатывали таким же способом, как в примере 3-(2), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензола 53 в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 826/828 ($M+NH_4$).

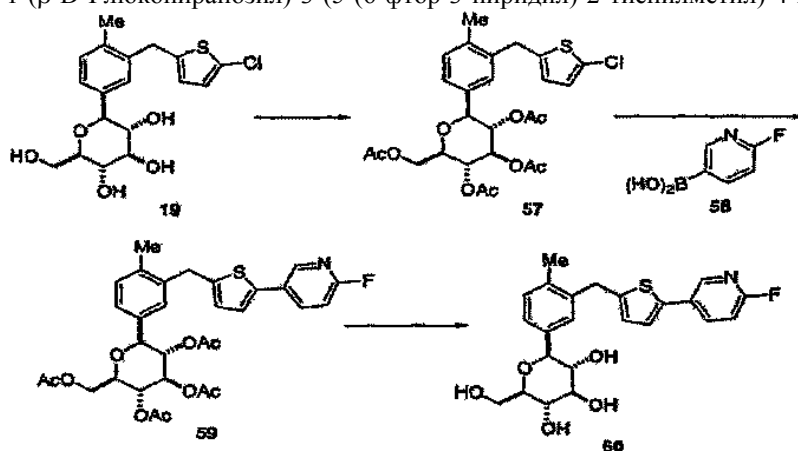
(7) Смешанный раствор указанного выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензола 53 (200 мг), три-*n*-бутил(2-пиримидинил)олова 54 (137 мг) и дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (9 мг) в *N*-метил-2-пирролидиноне (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 7 ч в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до комнатной температуры, к смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1-2:1) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензола 55 (93 мг) в виде светло-коричневого масла.

APCI-Mass m/z 826/828 ($M+NH_4$).

(8) К раствору указанного выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензола 55 (90 мг) в этантиоле (1,5 мл) добавляли комплекс трифторид бора эфир (0,42 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь снова охлаждали до 0°C и к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и водный раствор тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и тетрагидрофураном и экстракт сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=19:1-9:1) с получением желаемого 1-(β -D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензола 56 (27 мг) в виде бледно-желтого порошка.

APCI-Mass m/z 449/451 ($M+H$).

Пример 120. 1-(β -D-Глюкопиранозил)-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол.



На представленной выше схеме символы имеют определенное выше значение.

(1) Соединение 19, полученное в примере 4, обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(1), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензола 57 в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 570/572 ($M+NH_4$).

(2) Раствор указанного выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензола 57 (200 мг), 6-фторпиридин-3-бороновой кислоты 58 (117 мг), аддукта три-трет-бутилфосфин-тетрафторборная кислота (24 мг), фторида калия (80 мг) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (27 мг) в тетрагидрофуране (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней в атмосфере аргона. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10-70:30) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола 59 (44 мг) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 631 (M+NH₄).

(3) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол 59 (39 мг) растворяли в смеси 1,4-диоксан (4 мл) - тетрагидрофуран (4 мл) и к полученной смеси добавляли 2н. раствор гидроксида натрия (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подкисляли добавлением водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола 60 (34 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 463 (M+NH₄).

Пример 121. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(2-(5-фенил-2-тиенил)этил)бензол.

Целевое соединение получали способом, аналогичным способу примера 1, исходя из 5-бром-2-хлор-1-(2-(5-фенил-2-тиенил)этил)бензола.

APCI-Mass m/z 478/480 (M+NH₄).

Пример 122. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-(3-диметиламинофенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

(1) Использовали 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензол 57, полученный в примере 120 (1), и 3-диметиламинофенилбороновую кислоту и обрабатывали таким же способом, как в примере 120-(2), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-диметиламинофенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола.

APCI-Mass m/z 638 (M+H).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-диметиламинофенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 470 (M+H).

Пример 123. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) Смешанный раствор 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензола 53 (1,24 г), полученного в примере 119-(6), 3-цианофенилбороновой кислоты (270 мг), дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия (II) (54 мг) и 2 М водного раствора карбоната натрия (2,3 мл) в 1,2-диметоксигетане (12 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=7:1-5:1) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил)бензола (1,12 г) в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 849/851 (M+NH₄).

(2) Использовали указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил)бензол и обрабатывали таким же способом, как в примере 3-(3), с получением целевого соединения в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 489/491 (M+NH₄).

Пример 124. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-метил-3-(5-(5-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) Смешанный раствор 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензола 57 (600 мг), полученного в примере 120-(1), три-н-бутил(5-пиримидинил)олова (600 мг), аддукта три-трет-бутилфосфин-тетрафторборная кислота (116 мг), фторида цезия (414 мг) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (91 мг) в 1,4-диоксане (18 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником при 100°C в течение 3 ч в атмосфере аргона. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным соевым раствором. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=75:25-40:60) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-(5-(5-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензола (266 мг) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 597 (M+H).

(2) Использовали указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-(5-(5-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензол и обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением целевого соединения в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 429 (M+H).

Пример 125. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(2-фенил-5-тиазолилметил)бензол.

Целевое соединение получали способом, аналогичным способу примера 1, исходя из 5-бром-2-хлор-1-(2-фенил-5-тиазолилметил)бензола.

APCI-Mass m/z 448/450 (M+H).

Пример 126. 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) Использовали 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-хлор-2-тиенилметил)бензол, полученный в примере 19, и обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(1), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-хлор-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 590/592 (M+NH₄).

(2) Использовали указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-хлор-2-тиенилметил)бензол и три-н-бутил(3-пиридил)олово и обрабатывали таким же способом, как в примере 124, с получением целевого соединения в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 448/450 (M+H).

Пример 127. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

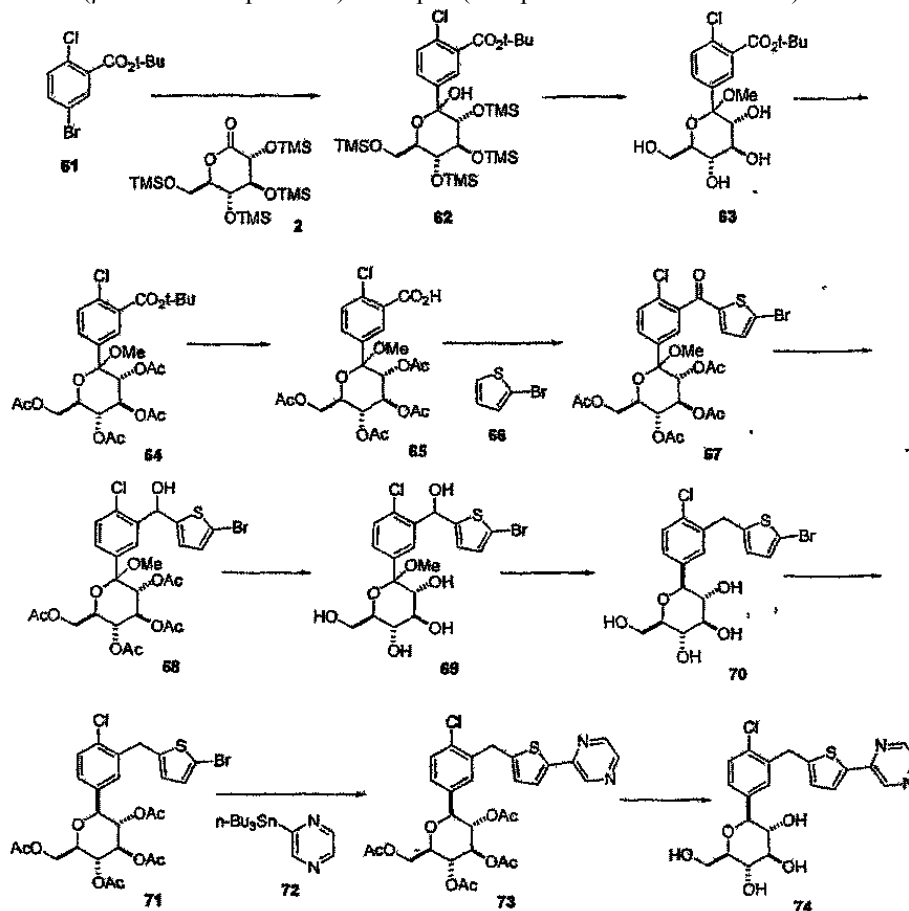
(1) Использовали 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензол 57, полученный в примере 120-(1), и 3-цианофенилбороновую кислоту и обрабатывали таким же способом, как в примере 120-(2), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола.

APCI-Mass m/z 637 (M+NH₄).

(2) Использовали указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол и обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением целевого соединения в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 469 (M+NH₄).

Пример 128. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-пиразинил-2-тиенилметил)бензол.



На представленной выше схеме символы имеют определенное выше значение.

(1) Раствор мезитилбромид (4,74 г) в тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям трет-бутиллитий (1,43 М раствор в пентане, 33 мл). Смесь переме-

шивали при температуре в пределах от -30 до -20°C в течение 1 ч и затем добавляли по каплям смешанный раствор трет-бутил 5-бром-2-хлорбензоата 61 (4,94 г) и 2,3,4,6-тетракис-О-триметилсилил-D-глюконо-1,5-лактона 2 (см. USP 6515117) (11,10 г) в тетрагидрофуране (70 мл) при -78°C.

Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч с получением соединения 62. Без выделения этого соединения к реакционному раствору добавляли раствор метансульфоновой кислоты (3,75 мл) в метаноле (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К смеси при 0°C добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом два раза. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=19:1) с получением метилэфирного производного 63 лактола (4,55 г) в виде бледно-желтого порошка.

APCI-Mass m/z 422/424 (M+NH₄).

(2) Соединение 63 обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(1), с получением соединения 64.

APCI-Mass m/z 590/592 (M+NH₄).

(3) Раствор указанного выше соединения 64 (7,10 г) в муравьиной кислоте (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток два раза подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением соединения 65 в виде бесцветного порошка. Без дополнительной очистки это соединение растворяли в дихлорметане (50 мл). К смеси добавляли оксалилхлорид (1,3 мл) и N,N-диметилформамид (одна капля) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соответствующего хлорангидрида кислоты, который растворяли в дихлорэтаноле (50 мл), без дополнительной очистки. К раствору добавляли 2-бромтиофен 66 (2,63 г) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси постепенно добавляли хлорид алюминия (8,26 г) и затем смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали последовательно водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат =10:1-5:1) с получением соединения 67 (7,01 г) в виде светлого желтоватого порошка.

APCI-Mass m/z 678/680 (M+NH₄).

(4) Указанный выше кетон 67 (7,01 г) растворяли в этаноле (50 мл), добавляли к нему борогидрид натрия (401 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали последовательно водой, 2н. водным раствором хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 68 в виде бледно-желтого порошка, который растворяли в метаноле (50 мл), без дополнительной очистки. К раствору добавляли метоксид натрия (28% раствор в метаноле, 5 капель) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением деацетилированного соединения 69 в виде бледно-желтого порошка. Без дополнительной очистки это соединение растворяли в дихлорметане (170 мл) - ацетонитриле (70 мл), к смеси добавляли триэтилсилан (10,2 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли по каплям комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (8,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензола 70 в виде светло-коричневого порошка. Без дополнительной очистки это соединение растворяли в дихлорметане (30 мл) и к смеси добавляли уксусный ангидрид (10,0 мл), пиридин (8,57 мл) и 4-диметиламинопиридин (258 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали последовательно водой, 1н. водным раствором хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Раствор сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из метанола с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензола 71 (3,17 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 634/636 (M+NH₄).

(5) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71 (600 мг) растворяли в 1,4-диоксане (11 мл). К смеси добавляли три-н-бутил(пиразинил)олово 72 (720 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (206 мг) и иодид меди(I) (51 мг) и смесь перемешивали при нагревании при 100°C в течение 1,5 ч в условиях микроволнового облучения (500 В). Смесь разбавляли этилацетатом, нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат промывали водой. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=75:25-30:70) и кристаллизовали из смеси гексан-диэтиловый эфир с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-пиразинил-2-тиенилметил)бензола 73 (263 мг) в виде бледно-желтых кристаллов.

APCI-Mass m/z 617/619 (M+H).

(6) Использовали указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-пиразинил-2-тиенилметил)бензол 73 и обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-пиразинил-2-тиенилметил)бензола 74 в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 449/451 (M+H).

Пример 129. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-этоксibenzo[b]тиофен-2-илметил)бензол.

Использовали 5-бром-2-хлор-1-(6-этоксibenzo[b]тиофен-2-илметил)бензол и обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 482/484 (M+NH₄).

Пример 130. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-(3-дифторметилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

(1) Использовали 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензол 57, полученный в примере 120-(1), и 3-формилфенилбороновую кислоту и обрабатывали таким же способом, как в примере 120-(2), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-формилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола.

APCI-Mass m/z 640 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-формилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол (100 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) и к смеси добавляли трифторид(диэтиламино)серы (0,30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1-1:1) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-дифторметилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола (82 мг).

APCI-Mass m/z 662 (M+NH₄).

(3) Использовали указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-дифторметилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол и обрабатывали таким же способом, как в примере 120-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3-дифторметилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 494 (M+NH₄).

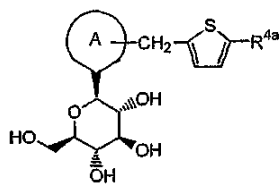
Пример 131. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-фенил-3-пиридилметил)бензол.

Использовали 5-бром-2-хлор-1-(6-фенил-3-пиридилметил)бензол и обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 442/444 (M+H).

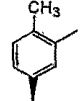
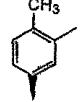
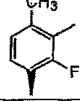
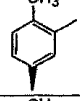
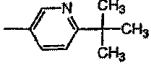
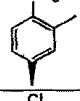
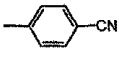
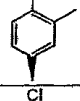
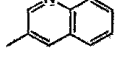
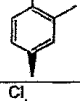
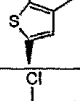
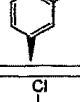
Способом, аналогичным описанному в любом из указанных выше примеров, получали соединения, представленные в табл. 4 ниже, исходя из соответствующих исходных веществ. Номера в колонке таблицы, озаглавленной "способ получения", указывают номер примера, в соответствии с которым осуществляли получение, используя аналогичный способ.

Таблица 4



Примеры	Кольцо А	R ^{4a}	Способ получения	APCI-Mass (m/z)
1 3 2			1	512 (M+NH ₄)
1 3 3			1	512 (M+NH ₄)
1 3 4			4	472 (M+NH ₄)
1 3 5			4	458(M+NH ₄)
1 3 6			4	486(M+NH ₄)
1 3 7		Cl	1	456/458(M+NH ₄)

1 3 8			2	458(M+NH ₄)
1 3 9			2	498(M+NH ₄)
1 4 0			1	472(M+NH ₄)
1 4 1			1	428(M+H)
1 4 2			4	488/490(M+NH ₄)
1 4 3			1	428(M+H)
1 4 4			1	474(M+NH ₄)
1 4 5			1	488(M+NH ₄)
1 4 6			1	463(M+NH ₄)

1 4 7		CF_3	1	436(M+NH ₄)
1 4 8			1	468(M+NH ₄)
1 4 9			1	462(M+NH ₄)
1 5 0			103	484(M+H)
1 5 1			124	469(M+NH ₄)
1 5 2			122	498/500(M+H)
1 5 3			128	454/456(M+H)
1 5 4			2	470/472(M+NH ₄)
1 5 5			122	489/491(M+NH ₄)
1 5 6			122	466/468(M+H)

Пример 157. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(бизопропилоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол. 5-Бром-2-хлор-1-(6-изопропилоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 496/498 (M+NH₄).

Пример 158. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-метил-3-(2-тиенилметил)бензол.

(1) 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-хлор-2-тиенилметил)-4-метилбензол (12,0 г), полученный в примере 120-(1), растворяли в тетрагидрофуране (120 мл) и метаноле (360 мл), к смеси добавляли триэтиламин (24,2 мл) и катализатор 10% палладий на углеводе (мокрый вес 3,6 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере водорода при нормальном давлении. Нерастворимые вещества отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе, промывали последовательно 5% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из этанола с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-(2-тиенилметил)бензола (7,79 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 536 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-(2-тиенилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-(2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 368 (M+NH₄).

Пример 159. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-(2-тиенилметил)бензол (11,08 г), полученный в примере 158-(1), растворяли в хлороформе (100 мл) и к смеси добавляли по каплям при 0°C раствор брома (3,71 г) в хлороформе (13 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, а затем при

комнатной температуре в течение 1 ч и смесь выливали в 10% водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали два раза хлороформом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=80:20-67:33) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензола (7,13 г) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 614/616 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 446/448 (M+NH₄).

Пример 160. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

2-Фенилтиофен и 3-бромбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в примере 4, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 430 (M+NH₄).

Пример 161. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-циано-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол (500 мг), полученный в примере 159-(1), растворяли в N,N-диметилацетамиде (10 мл) и к смеси добавляли цианид цинка (98 мг), трис-(дибензилденацетон)дипалладий(0) (77 мг), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (47 мг) и порошок цинка (14 мг). Смесь нагревали при перемешивании при 120°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали, разбавляли этилацетатом и водой и нерастворимые вещества отфильтровывали. Органический слой фильтрата промывали два раза водой, а затем промывали насыщенным соевым раствором. После сушки над сульфатом натрия растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-50:50) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-циано-2-тиенилметил)-4-метилбензола (207 мг) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 561 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-циано-2-тиенилметил)-4-метилбензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-циано-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 393 (M+NH₄).

Пример 162. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-фтор-3-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)нафталин.

4-Бром-1-фтор-2-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)нафталин обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 482 (M+H).

Пример 163. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол.

1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71, полученный в примере 128-(4), обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 466/468 (M+NH₄).

Пример 164. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-метил-3-(5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил)бензол.

1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол, полученный в примере 159-(1), и три-н-бутил(2-пиримидинил)олово 54 обрабатывали таким же способом, как в примере 128-(5) и (6), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 429 (M+H).

Пример 165. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-метил-3-(5-(2-тиазолил)-2-тиенилметил)бензол.

1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол, полученный в примере 159-(1), и три-н-бутил(2-тиазолил)олово обрабатывали таким же способом, как в примере 128-(5) и (6), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 434 (M+H).

Пример 166. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-этил-3-пиридилметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(6-этил-3-пиридилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 394/396 (M+H).

Пример 167. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-этилбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

6-Этилбензо[b]тиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в примере 4, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 466/468 (M+H).

Пример 168. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71

(500 мг), полученный в примере 128-(4), растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и к смеси добавляли 6-фторпиридин-3-бороновую кислоту 58 (228 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (94 мг) и фторид цезия (738 мг). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=75:25-60:40) с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)бензола (454 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 634/636 (M+H).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 483 (M+NH₄), 466 (M+H).

Пример 169. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-метокси-3-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71, полученный в примере 128-(4), и 6-метоксипиридин-3-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в примере 168, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 478/480 (M+H).

Пример 170. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-метокси-2-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71, полученный в примере 128-(4), и три-н-бутил(6-метокси-2-пиридил)олово (см. Gros, Philippe; Fort, Yves. Synthesis (1999), 754-756) обрабатывали таким же способом, как в примере 128-(5) и (6), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 478/480 (M+H).

Пример 171. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(1-оксо-2-изоиндолинилметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(1-оксо-2-изоиндолинилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 2, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 437/439 (M+NH₄).

Пример 172. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(1-фенил-4-пиразолилметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(1-фенил-4-пиразолилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 431/433 (M+H).

Пример 173. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-этокси-2-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71, полученный в примере 128-(4), и три-н-бутил(6-этокси-2-пиридил)олово (см. WO 00/74681) обрабатывали таким же способом, как в примере 128-(5), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-этокси-2-пиридил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 660/662 (M+H).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-этокси-2-пиридил)-2-тиенилметил)бензол (245 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), к смеси добавляли раствор гидрида натрия (масло, 9 мг) в этаноле (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0-90:10) с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(6-этокси-2-пиридил)-2-тиенилметил)бензола (145 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 429/494 (M+H).

Пример 174. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-н-пропилоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(6-н-пропилоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 496/498 (M+NH₄).

Пример 175. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(6-(2-фторэтилокси)бензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(6-(2-фторэтилокси)бензо[b]тиофен-2-илметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 1, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 500/502 (M+NH₄).

Пример 176. 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол из

примера 159-(1) и 4-формилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в примере 168-(1), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(4-формилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 640 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(4-формилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол обрабатывали таким же способом, как в примере 130-(2), с получением желаемого 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 662 (M+NH₄).

(3) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил) 3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 494 (M+NH₄).

Пример 177. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-3-(5-(3,4-дифторфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-метилбензол, полученный в примере 159-(1), и 3,4-дифторфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в примере 168-(1), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3,4-дифторфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 648 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3,4-дифторфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензол обрабатывали таким же способом, как в примере 106-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(5-(3,4-дифторфенил)-2-тиенилметил)-4-метилбензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 480 (M+NH₄).

Пример 178. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71, полученный в примере 128-(4), и 3-формилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в примере 168-(1), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-формилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 660/662 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-формилфенил)-2-тиенилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 130-(2), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 682/684 (M+NH₄).

(3) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 120-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(3-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 514/516 (M+NH₄).

Пример 179. 1-(β-D-Глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 1-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3-(5-бром-2-тиенилметил)-4-хлорбензол 71, полученный в примере 128-(4), и 4-формилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в примере 168-(1), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(4-формилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 660/662 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(4-формилфенил)-2-тиенилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 130-(2), с получением 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

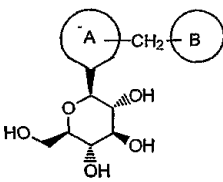
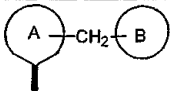
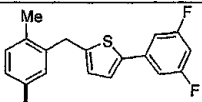
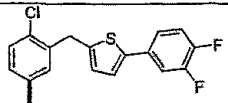
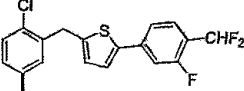
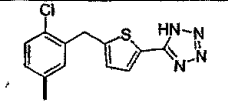
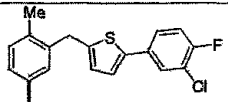
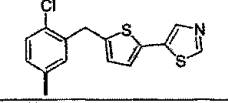
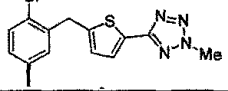
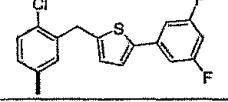
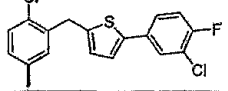
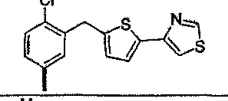
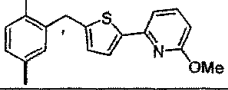
APCI-Mass m/z 682/684 (M+NH₄).

(3) Указанный выше 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензол обрабатывали таким же способом, как в примере 120-(3), с получением желаемого 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-(5-(4-диформетилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 514/516 (M+NH₄).

Соединения, представленные в табл. 5 ниже, получали способом, аналогичным описанному в одном из указанных выше примеров, с использованием соответствующих исходных вещества.

Таблица 5

		
Примеры		APCI-Mass (m/z)
180		480 (M+NH ₄)
181		500/502 (M+NH ₄)
182		532/534 (M+NH ₄)
183		437/439* (M-H) (*ESI-Mass)
184		496/498 (M+NH ₄)
185		454/456 (M+H)
186		470/472 (M+NH ₄)
187		500/502 (M+NH ₄)
188		516/518 (M+NH ₄)
189		454/456 (M+H)
190		458 (M+H)

191		458 (M+H)
192		434 (M+H)
193		450 (M+NH ₄)
194		507/509 (M+NH ₄)
195		488 (M+NH ₄)
196		482/484 (M+NH ₄)
197		437/439 (M+H)
198		507/509 (M+NH ₄)
199		406/408 (M+H)
200		466/468 (M+H)
201		446 (M+H)
202		434 (M+H)
203		487 (M+NH ₄)
204		487 (M+NH ₄)
205		512 (M+NH ₄)

206		530/532 (M+NH ₄)
207		510 (M+NH ₄)
208		470 (M+NH ₄)
209		490/492 (M+NH ₄)
210		504/506 (M+NH ₄)
211		484 (M+NH ₄)
212		470 (M+NH ₄)
213		490/492 (M+NH ₄)
214		417 (M+H)

Ссылочный пример 1. 3-Бром-1-(5-этил-2-тиенилметил)бензол.

(1) Раствор 1,3-дибромбензола (3,7 г) в тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 5,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин и добавляли к ней по каплям раствор 5-этил-2-тиофенкарбосальдегида (2,0 г) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, добавляли к ней насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=97:3-85:15) с получением 3-бромфенил-5-этил-2-тиенилметанола (2,97 г) в виде бледно-желтого сиропа.

APCI-Mass m/z 279/281 (M+H₂O).

(2) Указанный выше 3-бромфенил-5-этил-2-тиенилметанол (2,90 г) растворяли в дихлорметане (38 мл) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли триэтилсилан (6,18 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (2,45 мл) и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дихлорметановый слой собирали, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением желаемого 3-бром-1-(5-этил-2-тиенилметил)бензола (2,57 г) в виде бесцветного сиропа.

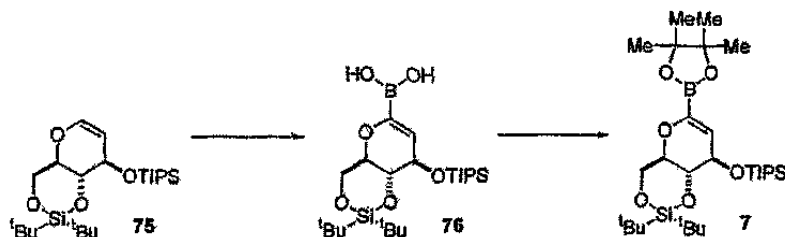
APCI-Mass m/z 281/283 (M+H).

Ссылочный пример 2. 5-Бром-1-(4-этилфенилметил)-1Н-пиридин-2-он.

5-Бром-1Н-пиридин-2-он (1,04 г) и 4-этилбензилбромид (1,43 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) и к смеси добавляли карбонат калия (1,66 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли этилацетатом и промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1-3:1) с получением 5-бром-1-(4-этилфенилметил)-1Н-пиридин-2-она (1,58 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 292/294 (M+H).

Ссылочный пример 3.



На представленной выше схеме символы имеют определенное выше значение.

(1) Раствор силилированного глюколя 75 (см. Parker et al. Org. Lett. 2000, 2, 497-499) (7,00 г) в тетрагидрофуране (70 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. Добавляли к нему по каплям трет-бутиллитий (1,45 М раствор в пентане, 49,0 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин и затем нагревали до комнатной температуры с последующим перемешиванием в течение 30 мин. Смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли к ней одной порцией триметилборат (8,90 мл). Через 15 мин реакционный раствор нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч и добавляли к нему воду (100 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали два раза диэтиловым эфиром. Экстракт промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. Полученное вещество сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 76, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

(2) Все полученное количество указанного выше соединения 76 растворяли в толуоле (65 мл) и добавляли к нему пинакол (2,24 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 17 ч. Реакционный раствор выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 7 (10,4 г) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

APCI-Mass m/z 569 (M+H).

Ссылочный пример 4. 5-Бром-2-метилбензальдегид.

(1) Метил 5-бром-2-метилбензоат (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию № 9-263549) (16,12 г) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли к нему 10% водный раствор гидроксида натрия (50 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. При охлаждении льдом pH смеси доводили до 1 добавлением 10% водного раствора хлористо-водородной кислоты и разбавляли водой. Осажденный порошок собирали фильтрованием и сушили с получением 5-бром-2-метилбензойной кислоты (14,1 г).

ESI-Mass m/z 213/215 (M-H).

(2) Указанную выше 5-бром-2-метилбензойную кислоту (10,0 г) суспендировали в дихлорметане (100 мл) и добавляли к ней оксалилхлорид (8,1 мл) и N,N-диметилформамид (2 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-метилбензоилхлорида. Этот бензоилхлорид растворяли в дихлорметане (200 мл) и добавляли к нему гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (12,3 г). К смеси добавляли по каплям при 0°C триэтиламин (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток экстрагировали этилацетатом и промывали последовательно водой, 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты, водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением N-метокси-N-метил-5-бром-2-метилбензамида (12,25 г) в виде масла.

APCI-Mass m/z 258/260 (M+H).

(3) Раствор указанного выше N-метокси-N-метил-5-бром-2-метилбензамида (12,2 г) в тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К смеси добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1,0 М раствор в толуоле, 75 мл) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли 10% водный раствор хлористо-водородной кислоты (50 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры. Смесь два раза экстрагировали этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Экстракт сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток отверждали с получением 5-бром-2-метилбензальдегида (8,73 г).

APCI-Mass m/z 213/215 (M+H+MeOH-H₂O).

Ссылочный пример 5. 5-Бром-2-хлор-1-(5-этил-2-тиенилметил)бензол.

(1) 5-Бром-2-хлорбензойную кислоту (5,00 г) суспендировали в дихлорметане (10 мл) и добавляли к ней оксалилхлорид (2,2 мл) и N,N-диметилформамид (2 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида. Это соединение и 2-этилтиофен (2,38 г) растворяли в дихлорметане (20 мл) и до-

бавляли хлорид алюминия (3,11 г) при 0°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденный 10% водный раствор хлористо-водородной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали последовательно 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты, водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:1) с получением 5-бром-2-хлорфенил-5-этил-2-тиенилкетона (5,29 г) в виде масла.

APCI-Mass m/z 329/331 (M+H).

(2) Раствор указанного выше 5-бром-2-хлорфенил 5-этил-2-тиенилкетона (5,29 г) в смеси дихлорметан (50 мл) - ацетонитрил (50 мл) охлаждали при помощи льда и добавляли к нему по каплям триэтилсилан (7,69 мл) и комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (6,1 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч и снова охлаждали при помощи льда. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-этил-2-тиенилметил)бензола (4,52 г) в виде бесцветной жидкости.

Ссылочный пример 6. 3-Бром-1-(5-н-пропил-2-тиенилметил)бензол.

Использовали 3-бромбензойную кислоту и 2-н-пропилтиофен и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 7. 5-Бром-(5-этил-2-тиенилметил)-2-метоксибензол.

(1) Раствор 2-этилтиофена (3,00 г) в тетрагидрофуране (36 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (1,56 М раствор в гексане, 17,1 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, охлаждали до -78°C и добавляли к ней по каплям суспензию 5-бром-2-метоксибензальдегида (5,74 г) в тетрагидрофуране (60 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, нагревали до 0°C и добавляли к ней насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-85:15) с получением 5-бром-2-метоксифенил-5-этил-2-тиенилметанола (5,99 г) в виде бледно-желтого сиропа.

APCI-Mass m/z 309/311 (M+H-H₂O).

(2) Указанный выше 5-бром-2-метоксифенил-5-этил-2-тиенилметанол обрабатывали способом, аналогичным способу ссылочного примера 1-(2), с получением 5-бром-(5-этил-2-тиенилметил)-2-метоксибензола в виде масла.

APCI-Mass m/z 311/313 (M+H).

Ссылочный пример 8. 3-Бром-1-(5-этил-2-тиенилметил)-4-метоксибензол.

Использовали 2-этилтиофен и 3-бром-4-метоксибензальдегид и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7 с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 9. 3-Бром-1-(4-н-пропил-2-тиенилметил)бензол.

(1) Использовали 3-н-пропилтиофен и 3-бромбензальдегид и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7-(1), с получением 3-бромфенил-4-н-пропил-2-тиенилметанола.

APCI-Mass m/z 293/295 (M+H-H₂O).

(2) Раствор указанного выше 3-бромфенил-4-н-пропил-2-тиенилметанола (2,4 г) в ацетонитриле (10 мл) добавляли по каплям при 0°C к смешанному раствору хлортриметилсилана (4,54 мл) и иодида натрия (5,36 г) в ацетонитриле (10 мл) в течение 2 ч. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и снова охлаждали до 0°C. К смеси добавляли водный раствор (10 мл) гидроксида натрия (1,0 г) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали последовательно водным раствором тиосульфата натрия, водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 3-бром-1-(4-н-пропил-2-тиенил)бензола (1,97 г) в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 10. 5-Бром-2-хлор-1-(5-н-пропил-2-тиенилметил)бензол.

Использовали 5-бром-2-хлорбензойную кислоту и 2-н-пропилтиофен и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 11. 5-Бром-2-метокси-1-(5-н-пропил-2-тиенилметил)бензол.

Использовали 2-н-пропилтиофен и 5-бром-2-метоксибензальдегид и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 325/327 (M+H).

Ссылочный пример 12. 3-Бром-1-(4-этил-2-тиенилметил)бензол.

Использовали 3-этилтиофен и 3-бромбензальдегид и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 281/283 (M+H).

Ссылочный пример 13. 3-Бром-1-(4-хлор-5-этил-2-тиенилметил)бензол.

(1) К раствору 5-этил-2-тиофенкарбоксальдегида (6,0 г) в N,N-диметилформамиде (60 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (8,57 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем перемешивали при нагревании при 60°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли N-хлорсукцинимид (4,00 г) и смесь перемешивали при нагревании при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=33:1) с получением 4-хлор-5-этил-2-тиофенкарбоксальдегида (3,1 г) в виде бесцветного масла.

Указанный выше 4-хлор-5-этил-2-тиофенкарбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1, с получением 3-бром-1-(4-хлор-5-этил-2-тиенилметил)бензола в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 347/349 (M+H+MeOH).

Ссылочный пример 14. 5-Бром-2-хлор-1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

(1) К раствору 4-кето-4,5,6,7-тетрагидротиафена (9,83 г) в этиленгликоле (100 мл) добавляли гидразингидрат (10,4 мл) и гидроксид калия (13,0 г) и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 190°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 4,5,6,7-тетрагидротиафена (2,75 г) в виде бесцветного масла.

Указанный выше 4,5,6,7-тетрагидротиафен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-2-хлор-1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-илметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 341/343 (M+H).

Ссылочный пример 15. 5-Бром-2-хлор-1-(5-этил-4-метил-2-тиенилметил)бензол.

2-Ацетил-3-метилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 14, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 329/331 (M+H).

Ссылочный пример 16. 5-Бром-2-хлор-1-(2-тиено[3,2-b]тиенилметил)бензол.

(1) 5-Бром-2-хлорбензойную кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 4-(2) и (3), с получением 5-бром-2-хлорбензальдегида.

APCI-Mass m/z 233/235 (M+H+MeOH-H₂O).

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлорбензальдегид и тиено[3,2-b]тиофен (см. Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K.A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1997, 3465-3470) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением 5-бром-2-хлор-1-(2-тиено[3,2-b]тиенилметил)бензола в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 343/345 (M+H).

Ссылочный пример 17. 5-Бром-2-хлор-1-(5-хлор-2-тиенилметил)бензол.

2-Хлортиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 18. 5-Бром-2-хлор-1-(5-фенилметил-2-тиенилметил)бензол.

2-Бензоилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 14, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 377/379 (M+H).

Ссылочный пример 19. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-тиенил)-2-тиенилметил)бензол.

Использовали 2,2'-битиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 369/371 (M+H).

Ссылочный пример 20. 5-Бром-1-(5-(5-хлор-2-тиенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

(1) Раствор 2-бром-5-хлортиофена (4,11 г), тиофен-2-бороновой кислоты (4,00 г), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,20 г) и 2 М водного раствора карбоната натрия (31,3 мл) в диметоксигтане (100 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 2-(5-хлор-2-тиенил)тиофена (3,37 г) в виде бледно-желтого масла.

(2) Использовали указанный выше 2-(5-хлор-2-тиенил)тиофен и 5-бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), и обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-1-(5-(5-хлор-2-тиенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 383/385 (M+H).

Ссылочный пример 21. 5-Бром-2-хлор-1-(4-хлор-5-этил-2-тиенилметил)бензол.

2-Ацетил-3-хлортиофен (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию

№ 2000-34230) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 14, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 347/349 (M+H).

Ссылочный пример 22. 5-Хлор-4-метилтиофен.

Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в не прошедшей экспертизу японской патентной публикации № 10-324632.

Ссылочный пример 23. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(5-хлор-2-тиенил)-2-тиенилметил)бензол.

2-(5-Хлор-2-тиенил)тиофен и 5-бром-2-хлорбензойную кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 24. 5-Бром-2-хлор-1-(5-трифторметил-2-тиенилметил)бензол.

2-Трифторметилтиофен (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию № 2000-34239) и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 25. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-(2-Пиридил)тиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7-(1), с получением 5-бром-2-хлорфенил-5-(2-пиридил)-2-тиенилметанола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 380/382 (M+H).

(2) Раствор указанного выше 5-бром-2-хлорфенил-5-(2-пиридил)-2-тиенилметанола (3,52 г) в трифторуксусной кислоте (45 мл) добавляли к раствору борогидрида натрия (1,75 г) в трифторуксусной кислоте (45 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Трифторуксусную кислоту выпаривали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали водным раствором гидроксида калия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1-4:1) с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)бензола (2,42 г) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 364/366 (M+H).

Ссылочный пример 26. 5-Бром-1-(5-хлор-2-тиенилметил)-2-фенилбензол.

(1) 5-Бром-2-иодбензойную кислоту (см. Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) и 2-хлортиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-1-(5-хлор-2-тиенилметил)-2-иодбензола в виде бесцветного масла.

(2) К раствору указанного выше 5-бром-1-(5-хлор-2-тиенилметил)-2-иодбензола (1,0 г) в диметоксизтане (10 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (310 мг), дихлорид бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) (85 мг) и 2М водный раствор карбоната натрия (3,8 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 5-бром-1-(5-хлор-2-тиенилметил)-2-фенилбензола (683 мг) в виде масла.

Ссылочный пример 27. 2-Хлортиено[3,2-b]тиофен.

(1) Раствор тиено[3,2-b]тиофена (см. Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K.A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1997, 3465-3470) (1,27 г) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (1,59 М раствор в гексане, 5,70 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и снова охлаждали до -78°C. К смеси добавляли раствор гексахлорэтана (2,14 г) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и нагревали до 0°C. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 2-хлортиено[3,2-b]тиофена (1,19 г) в виде твердого вещества.

Ссылочный пример 28. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-метоксибензол.

Тианафтен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

ESI-Mass m/z 331/333(M-H).

Ссылочный пример 29. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-хлорбензол.

Тианафтен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 30. 3-Бром-1-(5-метилбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Метилбензо[b]тиофен и 3-бромбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 31. 3-Бром-1-(6-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

(1) К раствору 2,4-дифторбензальдегида (5,0 г) в диметилсульфоксиде (100 мл) добавляли метилтиогликолят (3,45 мл) и триэтиламин (10 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=7:1) с получением 6-фтор-2-метоксикарбонилбензо[*b*]тиофена (1,32 г) в виде бесцветного порошка.

GC-EI-Mass *m/z* 210 (M).

(2) Указанный выше 6-фтор-2-метоксикарбонилбензо[*b*]тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 4-(1), с получением 6-фторбензо[*b*]тиофен-2-илкарбоновой кислоты в виде бесцветного порошка.

ESI-Mass *m/z* 195 (M-H).

(3) Указанную выше 6-фторбензо[*b*]тиофен-2-илкарбоновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 4-(2), с получением 6-фтор-2-(*N*-метокси-*N*-метилкарбамоил)-бензо[*b*]тиофена в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass *m/z* 240 (M+H).

(4) Раствор 1,3-дибромбензола (493 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям *n*-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 0,86 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли к ней по каплям раствор указанного выше 6-фтор-2-(*N*-метокси-*N*-метилкарбамоил)бензо[*b*]тиофена (500 мг) в тетрагидрофуране (3 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=95:5-85:15) с получением 3-бромфенил 6-фторбензо[*b*]тиофен-2-илкетона (479 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass *m/z* 335/337 (M+NH₄).

(5) Указанный выше 3-бромфенил 6-фторбензо[*b*]тиофен-2-илкетон обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 5-(2), с получением 3-бром-1-(6-фторбензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

Ссыльный пример 32. 1-(Бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-3-бром-4-фторбензол.

Тианафтен и 3-бром-4-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 33. 1-(Бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-этоксibenзол.

Тианафтен и 5-бром-2-этоксibenзальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 34. 1-(Бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-фторбензол.

Тианафтен и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 35. 2-(Бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-4-бром-1-метоксинафталин.

2,4-Дибром-1-метоксинафталин (см. J. Clayden, et al. Org. Lett., 5, (2003) 831) и бензо[*b*]тиофен-2-карбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 1, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 36. 3-Бром-1-(5-трифторметилбензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Трифторметилбензо[*b*]тиофен-2-илкарбоновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 31-(3), (4) и (5), с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 37. 3-Бром-1-(3-метилбензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.

3-Метилбензо[*b*]тиофен-2-карбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 1, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 38. 3-Бром-1-(5-фторбензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.

2,5-Дифторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 31, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 39. 1-(Бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-3-бром-4-метилбензол.

(1) 3-Бром-4-метилбензойную кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 4-(2) и (3), с получением 3-бром-4-метилбензальдегида в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass *m/z* 213/215 (M+H+MeOH).

(2) Указанный выше 3-бром-4-метилбензальдегид и тианафтен обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 7, с получением 1-(бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-3-бром-4-метилбензола в виде бесцветного твердого вещества.

Ссыльный пример 40. 1-(Бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-3-бром-5-метилбензол.

3,5-Дибромтолуол и бензо[*b*]тиофен-2-карбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 1, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 41. 5-Бром-2-хлор-1-(5-метилбензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Метилбензо[*b*]тиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссыльном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссыльный пример 42. 5-Бром-2-хлор-1-(7-метилбензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензол.

7-Метилбензо[*b*]тиофен (см. Tilak, B.D. Tetrahedron 9 (1960), 76-95) и 5-бром-2-хлорбензальдегид,

полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 43. 5-Бром-2-хлор-1-(5-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Хлорбензо[b]тиофен (см. Tilak, B.D. Tetrahedron 9 (1960), 76-95) и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 44. 5-Бром-2-хлор-1-(5,7-диметилбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5,7-Диметилбензо[b]тиофен (см. Yoshiraura, Y. et al., J. Med. Chem. 43 (2000), 2929-2937) и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 45. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-метилбензол.

(1) Раствор тианафтена (543 мг) в диэтиловом эфире (20 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 1,74 мл). Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям к раствору N-метокси-N-метил-5-бром-2-метилбензамиды (1,15 г), полученного в ссылочном примере 4-(2), в диэтиловом эфире (10 мл), охлажденному до -78°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-95:5) с получением 5-бром-2-метилфенил бензо[b]тиофен-2-илкетона (995 мг) в виде бледно-желтого сиропа.

APCI-Mass m/z 331/333 (M+H).

(2) Указанный выше 5-бром-2-метилфенилбензо[b]тиофен-2-илкетон обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5-(2), с получением 1-(бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-метилбензола в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 46. 5-Бром-2-хлор-1-(6-метоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

6-Метоксибензо[b]тиофен (см. WO 97/25033) и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 47. 5-Бром-2-хлор-1-(6-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

(1) 4-Хлор-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 31-(1) и (2), с получением 6-хлорбензо[b]тиофен-2-илкарбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов.

ESI-Mass m/z 211/213 (M-H).

(2) Раствор указанной выше 6-хлорбензо[b]тиофен-2-илкарбоновой кислоты (3,0 г) и порошка меди (1,2 г) в хиолине (20 мл) перемешивали при 210°C в течение 40 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром и нерастворимые вещества отфильтровывали. Фильтрат промывали последовательно 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 6-хлорбензо[b]тиофена (1,79 г) в виде бесцветных кристаллов.

(3) Указанный выше 6-хлорбензо[b]тиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением 5-бром-2-хлор-1-(6-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

Ссылочный пример 48. 5-Бром-2-хлор-1-(6-трифторметилбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2-Фтор-4-трифторметилбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 49. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-3-бром-4-хлорбензол.

3-Бром-4-хлорбензойную кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 39, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 50. 5-Бром-2-хлор-1-(6-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2,4-Дифторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 51. 5-Бром-2-фтор-1-(6-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

6-Фторбензо[b]тиофен, полученный, как описано в ссылочном примере 50, и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 52. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-3-бром-5-хлорбензол.

1-Хлор-3,5-дибромбензол и бензо[b]тиофен-2-карбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 53. 5-Бром-2-хлор-1-(7-метоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

7-Метоксибензо[b]тиофен (см. WO 02/094262) и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением це-

левого соединения.

APCI-Mass m/z 367/369 (M+H).

Ссылочный пример 54. 5-Бром-2-хлор-1-(5-метоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Метоксибензо[b]тиофен (см. WO 97/25033) и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 367/369 (M+H).

Ссылочный пример 55. 5-Бром-2-хлор-1-(5-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2,5-Дифторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 56. 5-Бром-2-хлор-1-(7-фтор-6-метилбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2,3-Дифтор-4-метилбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 369/371 (M+H).

Ссылочный пример 57. 5-Бром-2-хлор-1-(4-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2,6-Дифторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 58. 5-Бром-2-хлор-1-(7-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2,3-дифторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 59. 5-Бром-2-хлор-1-(4-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

2-Хлор-6-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 60. 5-Бром-2-фтор-1-(5-фторбензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Фторбензо[b]тиофен, полученный, как описано в ссылочном примере 55, и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 61. 3-Бром-2-хлор-1-(бензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

(1) 3-Бром-2-хлорбензойную кислоту (см. Frederic Gohier et al., J. Org. Chem. (2003), 68, 2030-2033) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 4-(2), с получением N-метокси-N-метил-3-бром-2-хлорбензамида в виде масла.

APCI-Mass m/z 278/280/282 (M+H).

(2) Указанный выше N-метокси-N-метил-3-бром-2-хлорбензамид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 45, с получением 3-бром-2-хлор-1-(бензо[b]тиофен-2-илметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

Ссылочный пример 62. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-этилбензол.

(1) К раствору 2-этилбензойной кислоты (10,0 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли оксалилхлорид (7,0 мл) и N,N-диметилформамид (3 капли) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соответствующего хлорангидрида кислоты. Этот хлорангидрид кислоты растворяли в метаноле (60 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением метил 2-этилбензоата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Указанный выше метил 2-этилбензоат смешивали с молекулярными ситами 13X (порошок, 70 г) и при перемешивании смеси к ней добавляли по каплям бром (5,2 мл) при 80°C. Смесь затем перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли карбонат калия (7,4 г), воду (70 мл) и метанол (350 мл) и смесь перемешивали в течение 8 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали и суспендировали в смешанном растворе метанол (500 мл) - вода (500 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат объединяли с фильтратом, полученным ранее, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали перегонке при пониженном давлении с получением метил 5-бром-2-этилбензоата (2,44 г).

APCI-Mass m/z 260/262 (M+NH₄).

(3) Указанный выше метил 5-бром-2-этилбензоат обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 4-(1) и (2), с получением N-метокси-N-метил-5-бром-2-этилбензамида в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 272/274 (M+H).

(4) Указанный выше N-метокси-N-метил-5-бром-2-этилбензамид и тианафтен обрабатывали таким

же способом, как в ссылочном примере 45, с получением 1-(бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-этилбензола в виде масла.

Ссылочный пример 63. 1-(Бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-трифторметилбензол.

(1) 5-Бром-2-иодбензойную кислоту (см. Jorg Frahn, A. Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 4-(2), с получением N-метокси-N-метил-5-бром-2-иодбензамида в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 370/372 (M+H).

(2) К раствору указанного выше N-метокси-N-метил-5-бром-2-иодбензамида (2,67 г) в N-метил-2-пирролидиноне (12 мл) добавляли бромид меди(I) (124 мг) и метилфторсульфонил(дифтор)ацетат (1,34 мл) и смесь перемешивали при нагревании в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем к смеси добавляли разбавленный водный раствор аммиака и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-85:15) с получением N-метокси-N-метил-5-бром-2-трифторметилбензамида (1,59 г) в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 312/314 (M+H).

(3) Указанный выше N-метокси-N-метил-5-бром-2-трифторметилбензамид и тианафтен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 45, с получением 1-(бензо[b]тиофен-2-илметил)-5-бром-2-трифторметилбензола в виде бесцветного твердого вещества.

ESI-Mass m/z 369/371 (M-H).

Ссылочный пример 64. 5-Бром-2-хлор-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

2-Фенилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 363/365 (M+H).

Ссылочный пример 65. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(4-метилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Иодтиофен и 4-метилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(4-метилфенил)тиофена в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 175 (M+H).

(2) Указанный выше 2-(4-метилфенил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(4-метилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 377/379 (M+H).

Ссылочный пример 66. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-фторфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Фторбромбензол и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(2-фторфенил)тиофена в виде бесцветной жидкости.

(2) Указанный выше 2-(2-фторфенил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(2-фторфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 381/383 (M+H).

Ссылочный пример 67. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Иодтиофен и 4-фторфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(4-фторфенил)тиофена в виде бесцветного порошка.

(2) Указанный выше 2-(4-фторфенил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного порошка.

Ссылочный пример 68. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(4-этоксифенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Бромтиофен и 4-этоксифенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 2-(4-этоксифенил)тиофена в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 205 (M+H).

(2) Указанный выше 2-(4-этоксифенил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(4-этоксифенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 407/409 (M+H).

Ссылочный пример 69. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(3-этоксифенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Бромтиофен и 3-этоксифенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 2-(3-этоксифенил)тиофена в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 205 (M+H).

(2) Указанный выше 2-(3-этоксифенил)тиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(3-этоксифенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 407/409 (M+H).

Ссылочный пример 70. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(2-этоксифенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Иодтиофен и 2-этоксифенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(2-этоксифенил)тиофена в виде бледно-желтого твердого вещества.

(2) Указанный выше 2-(2-этоксифенил)тиофен и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-(2-этоксифенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 407/409 (M+H).

Ссылочный пример 71. 5-Бром-2-фтор-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

2-Фенилтиофен и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 347/349 (M+H).

Ссылочный пример 72. 5-Бром-1-(5-(4-этоксифенил)-2-тиенилметил)-2-фторбензол.

2-(4-Этоксифенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 68-(1), и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 391/393 (M+H).

Ссылочный пример 73. 5-Бром-1-(5-(2-этоксифенил)-2-тиенилметил)-2-фторбензол.

2-(2-Этоксифенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 70-(1), и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 391/393 (M+H).

Ссылочный пример 74. 5-Бром-2-фтор-1-(5-(2-фторфенил)-2-тиенилметил)бензол.

2-(2-Фторфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 66-(1), и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 365/367 (M+H).

Ссылочный пример 75. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(3-фторфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Иодтиофен и 3-фторфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(3-фторфенил)тиофена в виде масла.

(2) Указанный выше 2-(3-фторфенил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения в виде порошка;

Ссылочный пример 76. 5-Бром-1-(5-(3-этоксифенил)-2-тиенилметил)-2-фторбензол.

2-(3-Этоксифенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 69-(1), и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 391/393 (M+H).

Ссылочный пример 77. 5-Бром-2-фтор-1-(5-(3-фторфенил)-2-тиенилметил)бензол.

2-(3-Фторфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 75-(1), и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 78. 5-Бром-2-фтор-1-(5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил)бензол.

2-(4-Фторфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 67-(1), и 5-бром-2-фторбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 79. 5-Бром-2-метил-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

2-Фенилтиофен и 5-бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 343/345 (M+H).

Ссылочный пример 80. 5-Бром-1-(5-(3-фторфенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

2-(3-Фторфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 75-(1), и 5-бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 81. 5-Бром-1-(5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

2-(4-Фторфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 67-(1), и 5-бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 82. 5-Бром-2-метокси-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

2-Фенилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 359/361 (M+H).

Ссылочный пример 83. 5-Бром-2-метил-1-(5-(3-метилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Бромтиофен и 3-метилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(3-метилфенил)тиофена в виде бесцветного масла.

(2) Указанный выше 2-(3-метилфенил)тиофен и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссылочном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 357/359 (M+H).

Ссылочный пример 84. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(3-метилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

2-(3-Метилфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 83-(1), и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 377/379/381 (M+H).

Ссылочный пример 85. 5-Бром-2-хлор-1-(5-(3-хлорфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-Бромтиофен и 3-хлорфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(3-хлорфенил)тиофена в виде бесцветного масла.

(2) Указанный выше 2-(3-хлорфенил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 86. 5-Бром-1-(5-(3-хлорфенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

2-(3-Хлорфенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 85-(1), и 5-бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 87. 5-Бром-1-(5-(3-метоксифенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

(1) 3-Метоксибромбензол и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 26-(2), с получением 2-(3-метоксифенил)тиофена в виде желтой жидкости.

APCI-Mass m/z 191 (M+H).

(2) Указанный выше 2-(3-метоксифенил)тиофен и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссылочном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9, с получением целевого соединения в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 373/375 (M+H).

Ссылочный пример 88. 4-Бром-2-(4-этилфенилметил)-2Н-изохинолин-1-он.

4-Бром-2Н-изохинолин-1-он (см. EP 0355750) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 2, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 342/344 (M+H).

Ссылочный пример 89. 4-Бром-2-(4-этилфенилметил)-8-метил-2Н-изохинолин-1-он.

(1) К раствору 8-метил-2Н-изохинолин-1-она (1,15 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор брома (1,26 г) в дихлорметане (4 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из простого эфира с получением 4-бром-8-метил-2Н-изохинолин-1-она (1,86 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 238/240 (M+H).

(2) Указанный выше 4-бром-8-метил-2Н-изохинолин-1-он обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 2, с получением целевого соединения в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 356/358 (M+H).

Ссылочный пример 90. 4-Бром-2-(4-этилфенилметил)тиофен.

(1) Раствор 4-бром-2-тиофенкарбоксальдегид (4,78 г) в тетрагидрофуране (40 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям 4-этилфенилмагнийбромид (0,5 М раствор в тетрагидрофуране, 50 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли к ней насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=97:3-84:16) с получением 4-бром-2-тиенил-4-этилфенилметанола (5,37 г) в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 279/281 (M+H-H₂O).

(2) Указанный выше 4-бром-2-тиенил-4-этилфенилметанол обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1-(2), с получением целевого соединения в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 91. 5-Бром-2-(4-этилфенилметил)тиофен.

5-Бром-2-тиофенкарбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 90, с получением целевого соединения.

ESI-Mass m/z 279/281 (M-H).

Ссылочный пример 92. 3-Бром-2-(4-этилфенилметил)тиофен.

(1) 2,3-Дибромтиофен и 4-этилбензальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1-(1), с получением 3-бром-2-тиенил-4-этилфенилметанола в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 279/281 (M+H-H₂O).

(2) Раствор указанного выше 3-бром-2-тиенил-4-этилфенилметанола (12,4 г) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли по каплям к суспензии литийалюминийгидрида (2,6 г) и хлорида алюминия (9,0 г) в диэтиловом эфире (35 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выливали на лед. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 3-бром-2-(4-этилфенилметил)тиофена (8,77 г) в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 279/281 (M+H).

Ссылочный пример 93. 5-Бром-3-(4-этилфенилметил)тиофен.

5-Бром-3-тиофенкарбоксальдегид (см. Amishiro, N. et al., Chem. Pharm. Bull. 47 (1999), 1393-1403) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 90, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 94. 5-Бром-2-хлор-3-(4-этилфенилметил)тиофен.

(1) 5-Бром-2-хлор-3-тиофенкарбоновую кислоту (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию № 10-324632) обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 4-(2) и (3), с получением 5-бром-2-хлор-3-тиофенкарбоксальдегида в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 239/241/243 (M+H+MeOH-H₂O).

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлор-3-тиофенкарбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 90, с получением целевого соединения в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 95. 5-Бром-3-хлор-2-(4-этилфенилметил)тиофен.

(1) Раствор диизопропиламина (6,8 мл) в тетрагидрофуране (75 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям *n*-бутиллитий (1,59M раствор в гексане, 30,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли к ней по каплям раствор 3-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (3,92 г) в тетрагидрофуране (40 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли к ней по каплям 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторэтан (6,0 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в разбавленный водный раствор хлористо-водородной кислоты и раствор экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси растворителей диизопропилового эфира и гексана с получением 5-бром-3-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (3,79 г) в виде желтого твердого вещества.

ESI-Mass m/z 239/241 (M-H).

(2) Указанную выше 5-бром-3-хлор-2-тиофенкарбоновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 94, с получением 5-бром-3-хлор-2-(4-этилфенилметил)тиофена в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 96. 3-Бром-1-(бензо[b]тиофен-3-илметил)бензол.

Тианафтен-3-карбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 97. 3-Бром-1-(5-этил-2-фурилметил)бензол.

(1) 5-Этил-2-фуральдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1-(1), с получением 3-бромфенил-5-этил-2-фурилметанола в виде масла.

APCI-Mass m/z 263/265 (M+H-H₂O).

(2) Указанный выше 3-бромфенил-5-этил-2-фурилметанол обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 9-(2), с получением целевого соединения в виде масла.

Ссылочный пример 98. 3-Бром-1-(бензо[b]фуран-2-илметил)бензол.

2-Бензо[b]фуранкарбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 97, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 99. 1-(Бензо[b]фуран-2-илметил)-5-бром-2-хлорбензол.

Бензо[b]фуран и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 100. 1-(Бензотиазол-2-илметил)-5-бром-2-метилбензол.

(1) Бензотиазол и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссылочном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7-(1), с получением 5-бром-2-метилфенил-(бензотиазол-2-ил)метанола в виде бледно-желтых кристаллов.

APCI-Mass m/z 334/336 (M+H).

(2) К раствору указанного выше 5-бром-2-метилфенил(бензотиазол-2-ил)метанола (2,60 г) в смеси дихлорметан (30 мл) - толуол (10 мл) добавляли оксид марганца(IV) (3,42 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-метилфенилбензотиазол-2-илкетона (2,45 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 332/334 (M+H).

(3) Указанный выше 5-бром-2-метилфенилбензотиазол-2-илкетон обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 14-(1), с получением 1-(бензотиазол-2-илметил)-5-бром-2-метилбензола в виде масла.

APCI-Mass m/z 318/320 (M+H).

Ссылочный пример 101. 1-(Бензотиазол-2-илметил)-5-бром-2-хлорбензол.

Бензотиазол и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 100, с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 338/340 (M+H).

Ссылочный пример 102. 5-Бром-2-хлор-1-(5-фенил-2-тиазолилметил)бензол.

(1) Раствор тиазола (10,0 г), иодбензола (2,63 мл), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (1,36 г) и ацетата калия (3,46 г) в N,N-диметилацетамиде (100 мл) перемешивали при нагревании при 100°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли этилацетат. Смесь промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-90:10) с получением 5-фенилтиазола (1,50 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 162 (M+H).

(2) Указанный выше 5-фенилтиазол и 5-бром-2-хлорбензальдегид, полученный в ссылочном примере 16-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 100, с получением 5-бром-2-хлор-1-(5-фенил-2-тиазолилметил)бензола в виде желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 364/366 (M+H).

Ссылочный пример 103. 3-(4-Этилфенилметил)-2,4-пентандион.

Суспензию иодида натрия (15,0 г) в ацетонитриле (100 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и последовательно добавляли к ней по каплям хлортриметилсилан (12,7 мл), 2,4-пентандион (2,05 мл) и 4-этилбензальдегид (2,68 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, а затем перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в водный раствор тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1) с получением 3-(4-этилфенилметил)-2,4-пентандиона (2,72 г) в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 219 (M+H).

Ссылочный пример 104. три-н-Бутил(4-этилфенил)олово.

К раствору магния (896 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли дибромэтан (0,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К смеси добавляли по каплям раствор 1-бром-4-этилбензола (5,7 г) в тетрагидрофуране (20 мл) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли к ней по каплям хлорид трибутилолова (9,49 г). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 10% водный раствор фторида калия и этилацетат и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Нерастворимые вещества отфильтровывали. Органический слой фильтрата промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на оксиде алюминия (гексан) с получением желаемого три-н-бутил(4-этилфенил)олова (10,7 г) в виде бесцветного масла.

EI-Mass m/z 337 (M-Bu).

Ссылочный пример 105. 4-(4-Этилфенилметил)пиразол.

(1) Смешанный раствор 4-этилбензилбромида (10,0 г), малонитрила (6,64 г), карбоната калия (6,94 г) и тетра-н-бутиламмонийбромида (648 мг) в толуоле (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь выливали в воду и смесь два раза экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=6:1) с получением 2-(4-этилфенилметил)-малонитрила (3,28 г) в виде бесцветного твердого вещества.

(2) Раствор указанного выше 2-(4-этилфенилметил)малонитрила (1,30 г) и гидразингидрата (0,86 мл) в этаноле (35 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем к смеси добавляли гидразингидрат (0,43 мл) и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-диэтиловый эфир с получением 3,5-диамино-4-(4-этилфенилметил)пиразола (2,63 г) в виде светлорозового порошка.

APCI-Mass m/z 217 (M+H).

(3) Указанный выше 3,5-диамино-4-(4-этилфенилметил)пиразол (1,30 г) добавляли к 50% водному раствору фосфорной кислоты (19 мл) и затем к смеси добавляли воду (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли к ней по каплям водный раствор (4 мл) нитрита натрия (912 мг). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH реакционной смеси до 7. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0-90:10) с получением желаемого 4-(4-этилфенилметил)пиразола (414 мг) в виде

светло-коричневого полутвердого вещества.

APCI-Mass m/z 187 (M+H).

Ссылочный пример 106. 3-(4-Этилфенилметил)-5-метил-1H-пиразол.

(1) 4-Этилфенилуксусную кислоту (3,0 г) (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию 63-233975) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли оксалилхлорид (6,0 мл) и N,N-диметилформамид (одну каплю). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением неочищенного 4-этилфенилацетилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Суспензию хлорида магния (1,74 г) в дихлорметане (30 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к ней трет-бутилацетоацетат (3,03 мл) и пиридин (2,96 мл) и затем добавляли раствор указанного выше 4-этилфенилацетилхлорида в дихлорметане (30 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 2,5 ч и к смеси добавляли водный раствор лимонной кислоты. Смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=15:1) с получением трет-бутил 2-ацетил-4-(4-этилфенил)-3-оксобутирата (4,75 г) в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 322 (M+NH₄).

(3) Раствор указанного выше трет-бутил-2-ацетил-4-(4-этилфенил)-3-оксобутирата в трифторуксусной кислоте (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 1-(4-этилфенил)-4-гидрокси-3-пентен-2-она (4,00 г) в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 205 (M+H).

(4) Раствор указанного выше 1-(4-этилфенил)-4-гидрокси-3-пентен-2-она (3,98 г) и гидразингидрата (4,0 мл) в толуоле (20 мл) перемешивали при нагревании при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:этилацетат=2:1) с получением 3-(4-этилфенилметил)-5-метил-1H-пиразола (3,12 г) в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 201 (M+H).

Ссылочный пример 107. 3-(4-Этилфенилметил)-6-гидроксипиридин.

(1) К раствору 6-хлорникотиноилхлорида (10,0 г) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиамина (6,65 г) в дихлорметане (200 мл) добавляли по каплям при 0°C триэтиламин (17,2 г).

Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали последовательно водой, 5% водным раствором лимонной кислоты, водой и насыщенным соевым раствором и затем сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением N-метокси-N-метил-6-хлорникотинамида (11,73 г) в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 201/203 (M+H).

(2) Раствор N-метокси-N-метил-6-хлорникотинамида (4,2 г) в тетрагидрофуране (40 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к нему по каплям 4-этилфенилмагнийбромид (0,5 М раствор в тетрагидрофуране, 55 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и к смеси добавляли 10% водный раствор хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=20:1) с получением 6-хлор-3-пиридил 4-этилфенилкетона (3,68 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 246/248 (M+H).

(3) Указанный выше 6-хлор-3-пиридил 4-этилфенилкетон (1,68 г) растворяли в N-метил-2-пирролидиноне (20 мл) и добавляли к нему бензиловый спирт (815 мл) и 60% раствор гидрида натрия (275 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, а затем при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к ней воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-95:5) с получением 6-бензилокси-3-пиридил 4-этилфенилкетона (1,68 г) в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 318 (M+H).

(4) Указанный выше 6-бензилокси-3-пиридил 4-этилфенилкетон (865 мг) растворяли в этиленгликоле (8,5 мл) и добавляли к нему гидразингидрат (0,44 мл) и гидроксид калия (550 мг). Смесь перемешивали при нагревании при 190°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли к ней воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали три раза водой и затем

насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-100) с получением желаемого 3-(4-этилфенилметил)-6-гидроксипиридина (256 мг) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 214 (M+H).

Ссылочный пример 108. 3-(4-Этилфенилметил)-2-гидроксипиридин.

(1) 2-Хлорникотиноилхлорид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 107-(1), (2) и (3), с получением 2-бензилокси-3-пиридил-4-этилфенилкетона в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 318 (M+H).

(2) Указанный выше 2-бензилокси-3-пиридил 4-этилфенилкетон (1,69 г) растворяли в этаноле (15 мл) и добавляли к нему борогидрид натрия (403 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Смесь последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-бензилокси-3-пиридил-4-этилфенилметанола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(3) Указанный выше 2-бензилокси-3-пиридил-4-этилфенилметанол растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли к нему концентрированную хлористо-водородную кислоту (1,0 мл) и 10% палладий на угле-роде (500 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере водорода при нормальном давлении. Нерастворимые вещества отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и раствор последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлоро-форм:метанол=100:0-97:3) с получением желаемого 3-(4-этилфенилметил)-2-гидроксипиридина (307 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 214 (M+H).

Ссылочный пример 109. 3-(4-Этилфенилметил)-1H-индол.

(1) К раствору индола (6,00 г) в метаноле (60 мл) добавляли гидроксид натрия (2,25 г) и 4-этилбензальдегид (7,56 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней в атмосфере аргона. К смеси добавляли воду и метанол выпаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали диэтиловым эфиром и экстракт промывали водой и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силика-геле (гексан:этилацетат=98:2-70:30) с получением 4-этилфенил-(1H-индол-3-ил)метанола (2,10 г) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 234 (M+H-H₂O).

(2) Указанный выше 4-этилфенил-(1H-индол-3-ил)метанол обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1-(2), с получением желаемого 3-(4-этилфенилметил)-1H-индола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 236 (M+H).

Ссылочный пример 110. 3-(4-Этилфенилметил)-1H-индазол.

(1) Смесь порошка цинка (712 мг) и дибромэтана (0,04 мл) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) перемешивали при нагревании при 70°C в течение 10 мин в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к смеси добавляли хлортриметилсилан (0,04 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К активированному раствору цинка добавляли по каплям раствор 4-этилбензилбромид (1,74 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 0°C в течение 2 ч. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч с получением раствора 4-этилбензилцинкбромида в N,N-диметилформамиде, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Раствор трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (167 мг) и три(2-фурил)фосфина (135 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин в атмосфере аргона. Добавляли к нему 1-трет-бутоксикарбонил-3-йод-1H-индазол (2,0 г) и указанный выше 4-этилбензилцинкбромид (раствор в N,N-диметилформамиде) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром.

Экстракт промывали водой и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:0-92:8) с получением 1-трет-бутоксикарбонил-3-(4-этилфенилметил)-1H-индазола (1,37 г) в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 337 (M+H).

(3) Указанный выше 1-трет-бутоксикарбонил-3-(4-этилфенилметил)-1H-индазол (1,35 г) растворяли в метаноле (15 мл) и к смеси добавляли 28% раствор метоксида натрия (раствор в метаноле, 1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли водный раствор лимонной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали последовательно водой и

насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из гексана с получением желаемого 3-(4-этилфенилметил)-1Н-индазола (800 мг) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 237 (M+H).

Ссылочный пример 111. 5-Бром-2-метил-1-(5-(4-трифторметилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 4-Бромбензотрифторид и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 2-(4-трифторметилфенил)тиофена в виде бесцветных кристаллов.

(2) Указанный выше 2-(4-трифторметилфенил)тиофен и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссылочном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7 с получением желаемого 5-бром-2-метил-1-(5-(4-трифторметилфенил)-2-тиенилметил)-бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 425/427 (M+H+MeOH).

Ссылочный пример 112. 5-Бром-2-метил-1-(5-(3-трифторметилфенил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 3-Бромбензотрифторид и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 2-(3-трифторметилфенил)тиофена в виде бесцветного масла.

(2) Указанный выше 2-(3-трифторметилфенил)тиофен и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссылочном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением желаемого 5-бром-2-метил-1-(5-(3-трифторметилфенил)-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 113. 2-(4-Этилфенил)тиофен.

2-Бромтиофен и 4-этилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 114. 2-(4-Метилфенил)тиофен.

2-Бромтиофен и 4-метилфенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением целевого соединения.

Ссылочный пример 115. 2-(2,3-Дигидро-5-бензо[b]фуранил)тиофен.

(1) 5,7-Дибром-2,3-дигидробензо[b]фуран (см. WO 02/070020) (3,0 г) в диэтиловом эфире охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 5,09 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2,3-дигидробензо[b]фурана (2,0 г) в виде бледно-желтых кристаллов, которые использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Указанный выше 5-бром-2,3-дигидробензо[b]фуран и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением желаемого 2-(2,3-дигидро-5-бензо[b]фуранил)тиофена в виде бледно-желтых кристаллов.

APCI-Mass m/z 203 (M+H).

Ссылочный пример 116. 4-Бром-2-(5-хлор-2-тиенилметил)-1-фторнафталин.

(1) Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1,04 г) в тетрагидрофуране (15 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (1,58 М раствор в гексане, 4,43 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли к ней по каплям раствор 1-бром-4-фторнафталена (1,50 г) в тетрагидрофуране (12 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и добавляли к ней по каплям раствор 5-хлор-2-тиофенкарбоксыльдегида (1,07 г) в тетрагидрофуране (11 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли к ней насыщенный водный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, обработанном аминосилоном (гексан:этилацетат=3:1), с получением 4-бром-1-фтор-2-нафтил-5-хлор-2-тиенилметанола (2,00 г) в виде бледно-желтого порошка.

APCI-Mass m/z 353/355 (M+H-H₂O).

(2) Указанный выше 4-бром-1-фтор-2-нафтил-5-хлор-2-тиенилметанол обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 1-(2), с получением желаемого 4-бром-2-(5-хлор-2-тиенилметил)-1-фторнафталена в виде желтого твердого вещества.

Ссылочный пример 117. 5-Бром-2,4-диметил-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2,4-Диметилбензойную кислоту (20,0 г) суспендировали в хлороформе (100 мл) и добавляли к ней оксалилхлорид (6,8 мл) и N,N-диметилформамид (2 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением метил 2,4-

диметилбензоата в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) К смеси указанного выше метил 2,4-диметилбензоата (19,75 г) и активированного алюминия в форме нейтрального оксида (120 г) добавляли по каплям бром (9,25 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч и разбавляли диэтиловым эфиром (1000 мл). Нерастворимые вещества отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (500 мл). Объединенный фильтрат промывали последовательно 10% водным раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Фильтрат сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из метанола (40 мл) с получением метил 5-бром-2,4-диметилбензоата (6,34 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 243/245 (M+H).

(3) Указанный выше метил 5-бром-2,4-диметилбензоат обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 4-(1), с получением 5-бром-2,4-диметилбензойной кислоты в виде бесцветных кристаллов.

ESI-Mass m/z 227/229 (M-H).

(4) Указанную выше 5-бром-2,4-диметилбензойную кислоту и 2-фенилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 5, с получением 5-бром-2,4-диметил-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 357/359 (M+H).

Ссыльный пример 118. 5-Бром-1-(5-фенил-2-тиенилметил)-2-трифторметилбензол.

(1) 5-Бром-2-иодбензойную кислоту (см. Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 117-(1), с получением метил 5-бром-2-иодбензоата в виде коричневого твердого вещества.

(2) К раствору указанного выше метил 5-бром-2-иодбензоата (4,65 г) в N-метил-2-пирролидиноне (20 мл) добавляли бромид меди (I) (235 мг) и метил 2, 2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (2,6 мл) и смесь перемешивали при нагревании при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и к смеси добавляли 10% водный раствор хлористо-водородной кислоты и этилацетат. Нерастворимые вещества отфильтровывали и органический слой фильтрата промывали 4 раза водой и затем промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Фильтрат сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=80:1) с получением метил 5-бром-2-трифторметилбензоата (3,55 г) в виде бесцветного масла.

(3) Указанный выше метил 5-бром-2-трифторметилбензоат обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 4-(1), с получением 5-бром-2-трифторметилбензойной кислоты в виде светло-коричневых кристаллов.

ESI-Mass m/z 267/269 (M-H).

(4) Указанную выше 5-бром-2-трифторметилбензойную кислоту и 2-фенилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 5-(1), с получением 5-бром-2-трифторметилфенил-5-фенил-2-тиенилкетона в виде бледно-желтых кристаллов.

APCI-Mass m/z 411/413 (M+H).

(5) К раствору указанного выше 5-бром-2-трифторметилфенил 5-фенил-2-тиенилкетона (670 мг) в смеси метанол (20 мл) тетрагидрофуран (10 мл) добавляли борогидрид натрия (62 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси хлороформ (10 мл) - ацетонитрил (20 мл). Добавляли триэтилсилан (0,78 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли по каплям комплекс трифторид бора диэтиловый эфир (0,52 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением желаемого 5-бром-1-(5-фенил-2-тиенилметил)-2-трифторметилбензола (565 мг) в виде бесцветного масла.

Ссыльный пример 119. 5-Бром-1-(5-(3-этилфенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

(1) 1-Бром-3-этилбензол и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 20-(1), с получением 2-(3-этилфенил)тиофена в виде бледно-желтой жидкости.

(2) Указанный выше 2-(3-этилфенил)тиофен и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссыльном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 9, с получением 5-бром-1-(5-(3-этилфенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензола в виде бледно-желтого масла.

APCI-Mass m/z 371/373 (M+H).

Ссыльный пример 120. 5-Бром-2-метил-1-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

(1) 2-(2-Пиридил)тиофен и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссыльном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссыльном примере 7-(1), с получением 5-бром-2-метилфенил-5-(2-пиридил)-2-тиенилметанола в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 360/362 (M+H).

(2) Раствор указанного выше 5-бром-2-метилфенил-5-(2-пиридил)-2-тиенилметанола (1,59 г) в трифторуксусной кислоте (40 мл) охлаждали до 0°C и постепенно добавляли к нему триацетоксиборогидрид натрия (4,68 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и снова охлаждали до 0°C. К смеси добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия для подщелачивания реакционной смеси. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением желаемого 5-бром-2-метил-1-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)бензола (1,38 г) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 344/346 (M+H),

Ссылочный пример 121. 2-(5-Фтор-2-тиенил)тиофен.

2,2'-Битиофен (7,40 г) в тетрагидрофуране (90 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям *n*-бутиллитий (1,59 М раствор в гексане, 28,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и снова охлаждали до -78°C. К смеси добавляли *N*-фторбензолсульфонимид (15,5 г) и смесь постепенно нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом воду, раствор два раза экстрагировали гексаном и экстракт промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 2-(5-фтор-2-тиенил)тиофена (5,89 г) в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 122. 5-Бром-2-метил-1-(5-(3-пиридил)-2-тиенилметил)бензол.

2-(3-Пиридил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 120, с получением целевого соединения в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 344/346 (M+H).

Ссылочный пример 123. 5-Бром-1-(5-(4-метоксифенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

(1) *p*-Броманизол и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 2-(4-метоксифенил)тиофена в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 191 (M+H).

(2) Указанный выше 2-(4-метоксифенил)тиофен и 4-бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением 5-бром-1-(5-(4-метоксифенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензола в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 373/375 (M+H).

Ссылочный пример 124. 5-Бром-2-метил-1-(5-(1,2-метилendioксибензен-4-ил)-2-тиенилметил)-бензол.

4-Бром-1,2-(метилendioкси)бензол обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 119, с получением целевого соединения в виде бесцветного порошка.

Ссылочный пример 125. 5-Бром-2-хлор-1-(2-(5-фенил-2-тиенил)этил)бензол.

(1) К раствору 5-бром-2-хлорбензилового спирта (10,66 г) в толуоле (100 мл) добавляли тионилхлорид (10 мл) и пиридин (2 капли) и смесь перемешивали при нагревании при 100°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Раствор последовательно промывали водой, 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлорбензилхлорида в виде бледно-желтых кристаллов, которые использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлорбензилхлорид растворяли в ацетонитриле (100 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли цианид тетраэтиламония (8,8 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Раствор последовательно промывали водой, 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлорфенилацетонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(3) Указанный выше 5-бром-2-хлорфенилацетонитрил добавляли к смеси вода (90 мл) - серная кислота (75 мл) и смесь перемешивали при нагревании при 160°C в течение ночи. Смесь затем разбавляли водой и охлаждали до 0°C. Растворитель удаляли декантированием и остаток растворяли в диэтиловом эфире. Раствор промывали водой и насыщенным соевым раствором и экстрагировали 10% раствором гидроксида натрия. К экстракту добавляли концентрированную хлористо-водородную кислоту для подкисления раствора. Осажденные частицы собирали фильтрованием и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ) с получением 5-бром-2-хлорфенилуксусной кислоты (6,67 г) в виде бесцветных кристаллов.

ESI-Mass m/z 247/249 (M-H).

(4) Указанную выше 5-бром-2-хлорфенилуксусную кислоту обрабатывали таким же способом, как в

ссылочном примере 118-(4) и (5), с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(2-(5-фенил-2-тиенил)этил)бензола в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 377/379 (M+H).

Ссылочный пример 126. 5-Бром-1-(5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

(1) 2-Бром-6-фторпиридин и тиофен-2-бороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 2-(6-фтор-2-пиридил)тиофена в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 180 (M+H).

(2) Указанный выше 2-(6-фтор-2-пиридил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 120, с получением желаемого 5-бром-1-(5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил)-2-метилбензола в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 362/364 (M+H).

Ссылочный пример 127. 5-Бром-2-метил-1-(5-трифторметил-2-тиенилметил)бензол.

2-Трифторметилтиофен (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию № 2000-34239) и 5-бром-2-метилбензальдегид, полученный в ссылочном примере 4, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 7, с получением целевого соединения в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 128. 5-Бром-1-(5-(5-фтор-2-тиенил)-2-тиенилметил)-2-метилбензол.

5-Бром-2-метилбензойную кислоту, полученную в ссылочном примере 4-(1), и 2-(5-фтор-2-тиенил)тиофен, полученный в ссылочном примере 121, обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 367/369 (M+H).

Ссылочный пример 129. 3-Бром-2-фтор-6-метил-1-(5-фенил-2-тиенилметил)бензол.

4-Бром-3-фтортолуол и 5-фенил-2-тиофенкарбоксальдегид обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 116, с получением целевого соединения в виде светло-синего порошка.

APCI-Mass m/z 361/363 (M+H).

Ссылочный пример 130. 5-Бром-2-хлор-1-(2-фенил-5-тиазолилметил)бензол.

(1) 5-Бром-2-хлорфенилуксусную кислоту (2,0 г), полученную в ссылочном примере 125-(3), растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли к раствору при 0°C оксалилхлорид (0,77 мл) и N,N-диметилформамид (одну каплю). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлорфенилацетилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Раствор трет-бутоксид калия (1,35 г) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к нему метилизоцианоацетат (1,33 мл). Затем к смеси добавляли раствор указанного выше 5-бром-2-хлорфенилацетилхлорида в тетрагидрофуране (20 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь снова охлаждали до 0°C. К смеси добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением 5-бром-2-хлор-1-(4-метоксикарбонил-5-оксазолилметил)бензола (1,12 г) в виде желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 330/332 (M+H).

(3) Указанный выше 5-бром-2-хлор-1-(4-метоксикарбонил-5-оксазолилметил)бензол (1,37 г) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в бн водном растворе хлористо-водородной кислоты (20 мл) в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле и обрабатывали угольным порошком. Угольный порошок отфильтровывали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(3-амино-2-оксопропил)-5-бром-2-хлорбензол-гидрохлорида (1,73 г) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

APCI-Mass m/z 262/264 (M+H).

(4) Раствор указанного выше 1-(3-амино-2-оксопропил)-5-бром-2-хлорбензол-гидрохлорида (1,70 г) в смеси этилацетат (30 мл) - вода (15 мл) охлаждали до 0°C. К смеси добавляли бензоилхлорид (0,99 мл) и гидрокарбонат натрия (2,39 г) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:этилацетат=95:5) с получением 1-(3-бензоиламино-2-оксопропил)-5-бром-2-хлорбензола (710 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 366/368 (M+H).

(5) К раствору указанного выше 1-(3-бензоиламино-2-оксопропил)-5-бром-2-хлорбензола (710 мг) в толуоле (20 мл) добавляли реагент Lawesson (2,35 г) и смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=90:10) с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(2-фенил-5-тиазолилметил)бензола

(512 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 364/366 (M+H).

Ссылочный пример 131. трет-Бутил 5-бром-2-хлорбензойная кислота.

К раствору 5-бром-2-хлорбензойной кислоты (11,75 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (8,10 г) и смесь перемешивали при нагревании при 40°C в течение 1 ч. К смеси добавляли трет-бутанол (7,40 г) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,60 г) и смесь затем перемешивали при нагревании при 40°C в течение ночи. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали последовательно водой (3 раза), 2% водным раствором хлористо-водородной кислоты (два раза), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Смесь сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-5-бром-2-хлорбензоата (12,53 г) в виде бледно-желтого масла.

Ссылочный пример 132. 5-Бром-2-хлор-1-(6-этоксibenzo[b]тиофен-2-илметил)бензол.

(1) Раствор 5-бром-2-хлор-1-(6-метоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензола (2,70 г), полученного в ссылочном примере 46, в дихлорметане (27 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям трибромид бора (0,83 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем реакционную смесь подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Смесь экстрагировали хлороформом и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформ-гексан с получением 5-бром-2-хлор-1-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-2-илметил)бензола (2,01 г) в виде светло-зеленых кристаллов.

ESI-Mass m/z 351/353 (M-H).

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлор-1-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-2-илметил)бензол (500 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляли к нему иодэтан (0,23 мл) и карбонат калия (390 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=98:2-80:20) с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(6-этоксibenzo[b]тиофен-2-илметил)бензола (492 мг) в виде светло-розового масла.

APCI-Mass m/z 381/383 (M+H).

Ссылочный пример 133. 5-Бром-2-хлор-3-(5-фенил-2-тиенилметил)тиофен.

5-Бром-2-хлор-3-тиофенкарбоновую кислоту (см. не прошедшую экспертизу японскую патентную публикацию № 10-324632) и 2-фенилтиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 5, с получением целевого соединения в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 367/369 (M+H).

Ссылочный пример 134. Пинаколовый эфир 6-фтор-2-пиридилбороновой кислоты.

Раствор 2-бром-6-фторпиридина (1,0 г) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему раствор н-бутиллития (2,59 М раствор в гексане, 2,24 мл) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 45 мин и добавляли к ней по каплям раствор тризопропоксиборана (1,28 г) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при этой же температуре в течение 2 ч, нагревали и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор пинакола (0,91 г) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Нерастворимые вещества отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали 2,5% раствором гидроксида натрия и экстракт охлаждали до 0°C и слегка подкисляли 2н. водным раствором хлористо-водородной кислоты. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали небольшим количеством насыщенного солевого раствора и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток отверждали при помощи гексана с получением пинаколового эфира 6-фтор-2-пиридилбороновой кислоты (850 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 224 (M+H).

Ссылочный пример 135. 5-Бром-2-хлор-1-(6-фенил-3-пиридилметил)бензол.

(1) 5-Бром-2-хлорбензойную кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 4-(2), с получением N-метокси-N-метил-5-бром-2-хлорбензамида в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 278/280 (M+H).

(2) Указанный выше N-метокси-N-метил-5-бром-2-хлорбензамид и 2,5-дибромпиридин обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 31-(4), с получением 5-бром-2-хлорфенил 6-бром-3-пиридилкетона в виде бледно-желтого твердого вещества.

APCI-Mass m/z 374/376 (M+H).

(3) Указанный выше 5-бром-2-хлорфенил-6-бром-3-пиридилкетон и фенилбороновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 20-(1), с получением 5-бром-2-хлорфенил-6-фенил-3-пиридилкетона в виде желтых кристаллов.

APCI-Mass m/z 372/374 (M+H).

(4) Указанный выше 5-бром-2-хлорфенил-6-фенил-3-пиридилкетон обрабатывали таким же спосо-

бом, как в ссылочном примере 14-(1), с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(6-фенил-3-пиридилметил)бензола в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 358/360 (M+H).

Ссылочный пример 136. 5-Бром-2-хлор-1-(6-изопропилоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(6-гидроксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол, полученный в ссылочном примере 132-(1), и 2-иодпропан обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 132-(2), с получением указанного в заголовке соединения.

APCI-Mass m/z 395/397 (M+H).

Ссылочный пример 137. 4-Бром-1-фтор-2-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)нафталин.

(1) Раствор 2,2,6,6-тетрамилпиперидина (4,13 мл) в тетрагидрофуране (40 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли по каплям н-бутиллитий (2,44 М раствор в гексане, 10,0 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и добавляли по каплям при -78°C раствор 1-бром-4-фторнафталина (5,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и добавляли к ней по каплям при -78°C N,N-диметилформамид (5,16 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, добавляли к смеси насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси диизопропилового эфира и гексана с получением 4-бром-1-фтор-2-нафталальдегида (4,43 г) в виде бледно-желтого кристаллов.

APCI-Mass m/z 267/269 (M+NH₄).

(2) Указанный выше 4-бром-1-фтор-2-нафталальдегид и 2-(2-пиридил)тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 120, с получением желаемого 4-бром-1-фтор-2-(5-(2-пиридил)-2-тиенилметил)нафталина в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 398/400 (M+H).

Ссылочный пример 138. 5-Бром-2-хлор-1-(6-этил-3-пиридилметил)бензол.

(1) 5-Бром-2-хлорфенил-6-бром-3-пиридилкетон (3,2 г) из ссылочного примера 135-(2) растворяли в тетрагидрофуране (80 мл) и к смеси добавляли триэтилалюминий (1,0 М раствор в гексане, 9,9 мл), тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (570 мг) и хлорид церия(III) (7,3 г) и смесь перемешивали при 30°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и реакционный раствор подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=99:1-85:15) с получением 5-бром-2-хлорфенил 6-этил-3-пиридилкетона (1,98 г) в виде бесцветного твердого вещества.

APCI-Mass m/z 324/326 (M+H).

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлорфенил-6-этил-3-пиридилкетон обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 14-(1), с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(6-этил-3-пиридилметил)бензола в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 310/312 (M+H).

Ссылочный пример 139. 6-Этилбензо[b]тиофен.

(1) 4-Бром-2-фторбензальдегид и этилтиогликолят обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 31-(1), с получением 6-бром-2-этоксикарбонилбензо[b]тиофена в виде бесцветного твердого вещества.

(2) Указанный выше 6-бром-2-этоксикарбонилбензо[b]тиофен обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 138-(1), с получением 6-этил-2-этоксикарбонилбензо[b]тиофена в виде бесцветного масла.

APCI-Mass m/z 235 (M+H).

(3) Указанный выше 6-этил-2-этоксикарбонилбензо[b]тиофен (1,26 г) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и метаноле (8 мл) и к смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (677 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде и раствор подкисляли 10% водным раствором хлористо-водородной кислоты. Осажденные частицы собирали фильтрованием и промывали водой с получением 6-этилбензо[b]тиофен-2-илкарбоновой кислоты (1,15 г) в виде бесцветных кристаллов.

ESI-I-Mass m/z 205 (M-H).

(4) Указанную выше 6-этилбензо[b]тиофен-2-илкарбоновую кислоту обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 47-(2), с получением желаемого 6-этилбензо[b]тиофена в виде бесцветного масла.

Ссылочный пример 140. 5-Бром-2-хлор-1-(1-оксо-2-изоиндолинилметил)бензол.

(1) 5-Бром-2-хлорбензиловый спирт (3,0 г) растворяли в толуоле (30 мл) и к смеси добавляли тионилхлорид (2,35 мл) и пиридин (две капли) и смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном

давлении с получением 5-бром-2-хлорбензилхлорида (3,34 г) в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлорбензилхлорид (3,34 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл), к смеси добавляли фталимид калия (2,63 г) и смесь нагревали при перемешивании при 70°C в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из диизопропилового эфира с получением 5-бром-2-хлор-1-(фталимид-2-илметил)бензола (3,33 г) в виде бесцветных кристаллов.

APCI-Mass m/z 350/352 (M+H).

(3) Указанный выше 5-бром-2-хлор-1-(фталимид-2-илметил)бензол (4,3 г) растворяли в уксусной кислоте (43 мл), к смеси добавляли порошок цинка (8,02 г) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 дней. Смесь охлаждали, разбавляли хлороформом и подщелачивали ее водным раствором гидроксида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=6:1-4:1) с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(1-оксо-2-изоиндолинилметил)-бензола (1,39 г) в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 336/338 (M+H).

Ссылочный пример 141. 5-Бром-2-хлор-1-(1-фенил-4-пиразолилметил)бензол.

(1) Раствор 1-фенил-4-бромпиразола (см. M.A. Khan, et al., Can. J. Chem., (1963) 41 1540) (2,23 г) в диэтиловом эфире (30 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и добавляли к нему по каплям н-бутиллитий (1,59 М раствор в гексане, 6,9 мл). Смесь перемешивали при температуре от -20 до -10°C в течение 5 ч и добавляли к ней по каплям при этой температуре раствор 5-бром-2-хлорбензальдегида (2,19 г), полученного в ссылочном примере 16-(1), в диэтиловом эфире (30 мл). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, добавляли к смеси тетрагидрофуран (30 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=83:17-80:20) с получением 5-бром-2-хлорфенил-1-фенил-4-пиразолилметанола (831 мг) в виде желтого масла.

APCI-Mass m/z 363/365 (M+H).

(2) Указанный выше 5-бром-2-хлорфенил-1-фенил-4-пиразолилметанол обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 120-(2), с получением желаемого 5-бром-2-хлор-1-(1-фенил-4-пиразолилметил)бензола в виде бесцветного порошка.

APCI-Mass m/z 347/349 (M+H).

Ссылочный пример 142. 5-Бром-2-хлор-1-(6-н-пропилоксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(6-гидроксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол, полученный в ссылочном примере 132-(1), и 1-бромпропан обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 132-(2), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 395/397 (M+H).

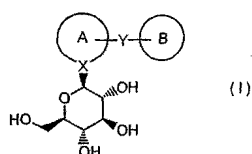
Ссылочный пример 143. 5-Бром-2-хлор-1-(6-(2-фторэтилокси)бензо[b]тиофен-2-илметил)бензол.

5-Бром-2-хлор-1-(6-гидроксибензо[b]тиофен-2-илметил)бензол, полученный в ссылочном примере 132-(1), и 1-бром-2-фторэтан обрабатывали таким же способом, как в ссылочном примере 132-(2), с получением целевого соединения.

APCI-Mass m/z 399/401 (M+H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо, где группа сахара Х-(сахар) и группа -Y- (кольцо В), обе, присутствуют в одном и том же гетероциклическом кольце указанного конденсированного гетеробикаклического кольца и где каждое ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо и ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, алкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, алкоксигруппу, алканоильную группу, алкилтиогруппу, алкилсульфонильную группу, алкилсульфинильную группу, аминогруппу, моно- или диалкила-

миногруппу, сульфоильную группу, моно- или диалкилсульфоильную группу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенильную группу, феноксигруппу, фенилсульфониламиногруппу, фенилсульфонильную группу и гетероциклическую группу;

кольцо В представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, алкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, алкоксигруппу, алканойльную группу, алкилтиогруппу, алкилсульфонильную группу, алкилсульфинильную группу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, сульфоильную группу, моно- или диалкилсульфоильную группу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенильную группу, феноксигруппу, фенилсульфониламиногруппу, фенилсульфонильную группу, гетероциклическую группу, группу алкилена и оксогруппу;

причем каждый из указанных выше заместителей кольца А и кольца В может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, цианогруппу, алкильную группу, галоалкильную группу, алкоксигруппу, галоалкоксигруппу, алканойльную группу, моно- или диалкиламиногруппу, карбоксильную группу, гидроксигруппу, фенильную группу, алкиленоксигруппу и алкоксикарбонильную группу;

Х представляет собой атом азота;

Y представляет собой $-(CH_2)_n-$ (где n имеет значение 1 или 2);

его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил или низшей алкоксигруппой;

кольцо В представляет собой:

(а) бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси, моно- или динизший алкиламиногруппой; фенильной группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой; или гетероциклической группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой;

(б) ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси, моно- или динизший алкиламиногруппой; фенильной группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой; или гетероциклической группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой; или

(с) ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, цианогруппой; низшей алкильной группой; группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси, моно- или динизший алкиламиногруппой; фенильной группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой; гетероциклической группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

кольцо А представляет собой ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил или низшей алкоксигруппой;

кольцо В представляет собой:

(а) бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси, моно- или динизший алкиламиногруппой, циклоалкильной группой, циклоалкоксильной группой; фенильной группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой; или гетероциклической группой, возможно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой или моно- или динизший алкиламиногруппой;

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена; низшую алкильную группу, возможно замещенную атомом галогена, низшей алкоксигруппой или фенильной группой; алкоксигруппу, возможно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой; циклоалкильную группу; циклоалкоксигруппу; фенильную группу, возможно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси; или гетероциклическую группу, возможно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси; низшую группу алкилена;

У представляет собой $-\text{CH}_2-$.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

кольцо А представляет собой ненасыщенное конденсированное гетеробиклическое кольцо, которое может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, низшую алкильную группу, возможно замещенную низшей алкоксигруппой, низшую алкоксигруппу, возможно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой, циклоалкильную группу и циклоалкоксигруппу;

кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена; низшую алкильную группу, возможно замещенную атомом галогена, низшей алкоксигруппой или фенильной группой; алкоксигруппу, возможно замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой; циклоалкильную группу; циклоалкоксигруппу; фенильную группу, возможно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси; или гетероциклильную группу, возможно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, группой галогеннизший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогеннизший алкокси; низшую группу алкилена;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо или ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо, выбранное из группы, включающей тиафен, дигидроизохинолин, дигидроизоксазол, триазол, пиразол, дигидропиридин, дигидроиндол, индол, индазол, пиридин, пиримидин, пиразин, хинолин и изоиндолин, где гетероциклическое или гетеробикаклическое кольцо может быть замещено заместителем, выбранным из атома галогена и низшей алкильной группы;

кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, нижней алкильной группой, группой галогеннизированной алкил, нижней алкоксигруппой, группой галогеннизированной алкокси;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, где

кольцо А представляет собой ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, выбранное из группы, включающей дигидроизохинолин, дигидроиндол, индол, индазол, хинолин и изоиндолин, где гетеробикалическое кольцо может быть замещено заместителем, выбранным из атома гало-

гена и низшей алкильной группы;

кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, низшей алкильной группой, группой галогенниший алкил, низшей алкоксигруппой, группой галогенниший алкокси.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, где ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо представляет собой дигидроиндол, индол или индазол.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, где кольцо В представляет собой бензольное кольцо, замещенное низшей алкильной группой.

10. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, включающей

1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(4-этилфенилметил)индазол,

2-(β-D-глюкопиранозил)-3-(4-этилфенилметил)индазол,

1-(β-D-глюкопиранозил)-3-(4-этилфенилметил)индол и

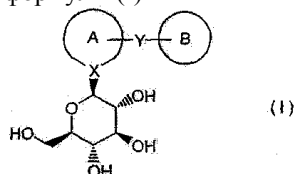
1-(β-D-глюкопиранозил)-3(RS)-(4-этилфенилметил)-2,3-дигидроиндол,

или его фармацевтически приемлемая соль.

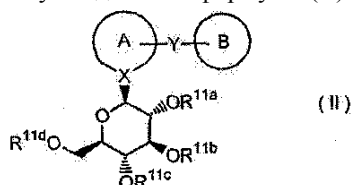
11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, дополнительно содержащая другое антидиабетическое средство.

13. Способ получения соединения формулы (I)



где кольцо А, кольцо В, Х и Y являются такими, как определено в п.1, включающий удаление защитных групп у соединения формулы (II)



где кольцо А, кольцо В и Y являются такими, как определено в п.1;

R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} и R^{11d}, каждый независимо, представляют собой защитную группу для гидроксигруппы.

