



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 165 931** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) МПК⁷ **C 07 D 309/10, 405/14, C 07 H 15/00, A 61 K 31/35, 31/70, 31/445, A 61 P 29/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

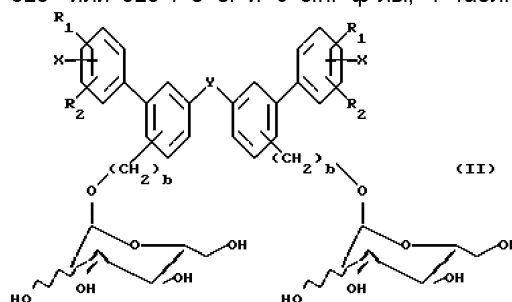
(21), (22) Заявка: 98101240/04, 26.06.1996
 (24) Дата начала действия патента: 26.06.1996
 (30) Приоритет: 29.06.1995 US 60/000,533
 29.06.1995 US 60/002,784
 (43) Дата публикации заявки: 20.09.1999
 (46) Дата публикации: 27.04.2001
 (56) Ссылки: SU 1272996 A3, 23.11.1986. EP 0292352 A2, 23.11.1988. EP 0345627 A2, 13.12.1989. EP 0507595 A1, 07.10.1992.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 29.01.1998
 (86) Заявка РСТ: US 96/11032 (26.06.1996)
 (87) Публикация РСТ: WO 97/01335 (16.01.1997)
 (98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель: ТЕКСЭС БИОТЕКНОЛОДЖИ КОРПОРЕЙШН (US)
 (72) Изобретатель: Тимоти П. КОГАН (US), Брайан ДЮПРЭ (US), Ян Л. СКОТТ (US), Хуонг БУИ (US), Кэти Л. ВИЛЕР (US), Карин М. КЕЛЛЕР (US), Джамал М. КАССИР (US)
 (73) Патентообладатель: ТЕКСЭС БИОТЕКНОЛОДЖИ КОРПОРЕЙШН (US)
 (74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ДИ- И ТРИВАЛЕНТНЫЕ НЕБОЛЬШИЕ МОЛЕКУЛЫ ИНГИБИТОРОВ СЕЛЕКТИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ СЕЛЕКТИНА**

(57) Изобретение относится к новым ди- и тривалентным небольшим ингибиторам селектина формулы II, где X выбран из группы, включающей -CN, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nCONHON$, $-O(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_nCOZ$, $-(CH_2)_nZ$, $-CH(CO_2H)$, $(CH_2)_mCO_2H$, -OH; Y = $-(CH_2)_f$; R₁, R₂ независимо выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, галоген, -OZ, -NO₂, -NH₂; R₃ выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, гидроксид-низший алкил, аминоксид-низший алкил, низший алкил-карбоновую кислоту; f = 1 - 6; n = 0 - 2; b = 0 - 2; m = 1 - 3; Z представляет

низший алкил, фенил, или к их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам, амидам. Также раскрыты фармацевтическая композиция на основе новых соединений и способ ингибирования связывания Е-селектина или Р-селектина с sLe^x или sLe^a. 3 с. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 165 931** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 309/10, 405/14, C 07 H**
15/00, A 61 K 31/35, 31/70,
31/445, A 61 P 29/00

(12) ABSTRACT OF INVENTION

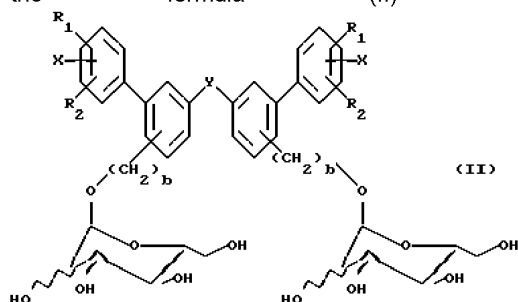
(21), (22) Application: 98101240/04, 26.06.1996
(24) Effective date for property rights: 26.06.1996
(30) Priority: 29.06.1995 US 60/000,533
29.06.1995 US 60/002,784
(43) Application published: 20.09.1999
(46) Date of publication: 27.04.2001
(85) Commencement of national phase: 29.01.1998
(86) PCT application:
US 96/11032 (26.06.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/01335 (16.01.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
TEKSEhS BIOTEKNOLODZhi KORPOREJShN
(US)
(72) Inventor: Timoti P. KOGAN (US),
Brajan DJuPREh (US), Jan L. SKOTT
(US), Khuong BUI (US), Kehti L. VILER
(US), Karin M. KELLER (US), Dzhamal M.
KASSIR (US)
(73) Proprietor:
TEKSEhS BIOTEKNOLODZhi KORPOREJShN
(US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

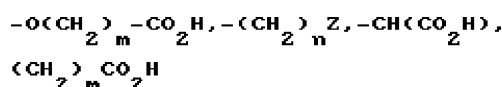
(54) SMALL DI- AND TRIVALENT MOLECULES OF SELECTIN INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD OF SELECTING INHIBITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to novel small di- and trivalent inhibitors of selectin of the formula (II)



where X is taken among the group including
-CN, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_n$, $CO-NH-OH$,



, -OH; Y is $-(CH_2)_f$; R_1, R_2 are taken independently among the group including hydrogen atom, lower alkyl, halogen atom, -OZ, -NO₂, -NH₂; R_3 is taken among the group including hydrogen atom, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, amino-lower alkyl, lower alkyl-carboxylic acid; $f = 1-6$; $n = 0-2$; $b = 0-2$; $m = 1-3$; Z means lower alkyl, phenyl, or to their pharmaceutically acceptable salts, esters, amides. Invention relates to also pharmaceutical composition based on new compounds and method of inhibition of E-selectin or P-selectin binding with sLe^x or sLe^a. EFFECT: new compounds indicated above, improved method of inhibition. 9 cl, 1 tbl, 10 ex

Область техники

Изобретение относится к соединениям, которые ингибируют связывание Е-селектина, Р-селектина или L-селектина с сиалил-Льюис^x и сиалил-Льюис^a и к способам ингибирования связывания Е-селектина, Р-селектина или L-селектина с сиалил-Льюис^x и сиалил-Льюис^a, с использованием указанных соединений. Это изобретение, кроме того, относится к фармацевтически активным композициям, содержащим соединения, которые ингибируют связывание Е, Р или L-селектина с сиалил-Льюис^x и сиалил-Льюис^a.

Предшествующий уровень изобретения

Е-селектин, который также называют ELAM-1 для эндотелиальной адгезии лейкоцита к молекуле-1 и LECAM-2 для адгезии молекулы к лектину клетки, представляет собой гликопротеин, который находится на поверхности эндотелиальных клеток, клеток, которые выстраиваются в ряд вдоль внутренней стенки капилляров. Е-селектин узнает и связывается с углеводным сиалил-Льюис^x (sLe^x), который присутствует на поверхности некоторых лейкоцитов. Е-селектин помогает клеткам белой крови (лейкоцитам) узнавать и прилипать к стенке капилляра в местах, где ткань, окружающая капилляр, инфицирована или повреждена. Е-селектин в действительности представляет один из трех известных в настоящее время селектинов. Двумя другими являются L-селектин и Р-селектин. Р-селектин экспрессирует в воспаленный эндотелий и тромбоциты, и имеет очень большое структурное сходство с Е-селектином и может также узнавать сиалил-Льюис^x. L-селектин экспрессирует в лейкоциты и также имеет большое структурное сходство с Р- и Е-селектинами. Структура сиалил-Льюис^x и сиалил-Льюис^a (sLe^a) представлена формулами I_a и I_b, приведенными в конце описания.

Когда ткань поражается микроорганизмом или повреждается, белые кровяные клетки, также называемые лейкоцитами, играют главную роль в ответе на воспаление. Одним из наиболее важных аспектов ответа на воспаление является адгезия клетки. Обычно лейкоциты циркулируют в кровотоке. Однако, когда ткань инфицируется или становится поврежденной, лейкоциты должны уметь узнавать пораженную или поврежденную ткань и должны быть способны связываться со стенкой капилляра около затронутой ткани и диффундировать через капилляр в затронутую ткань. Е-селектин помогает двум конкретным типам лейкоцитов распознавать затронутые места и связываться со стенкой капилляра так, чтобы эти лейкоциты могли диффундировать в затронутую ткань.

Существуют три главных типа белых кровяных телец (лейкоцитов): гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Среди этих категорий Е-селектин узнает sLe^x, представленный как гликопротеин или гликолипид на поверхности моноцитов и нейтрофилов. Нейтрофилы представляют подкласс гранулоцитов, которые фагоцитируют и разрушают небольшие организмы, особенно бактерии. Моноциты, после того как они покинут кровотока через стенку капилляра, созревают в

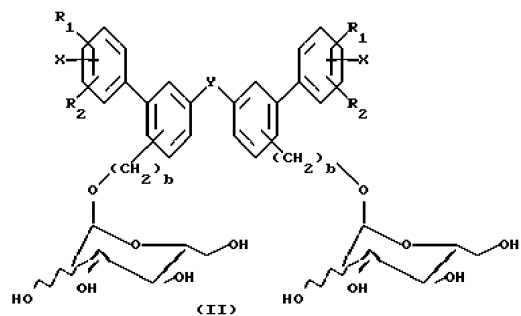
макрофаги, которые фагоцитируют и разлагают инфицирующие микроорганизмы, инородные тела и физиологически состаренные клетки.

Моноциты и нейтрофилы способны узнавать место, где ткань повреждена, путем связывания с Е-селектином, который продуцирует в поверхность эндотелиальных клеток, выстилающих (расположенных вдоль линии) капилляров, когда ткань, окружающая капилляр, поражена или повреждена. Обычно продуцирование Е-селектина и Р-селектина усиливается, когда затронута примыкающая к капилляру ткань. Р-селектин присутствует, в основном, в гранулах-хранилищах, из которых он может быть быстро мобилизован к поверхности клетки после того, как активирован эндотелий. В противоположность, Е-селектин требует de novo РНК и синтез белка, и пик экспрессии достигается через приблизительно 4-6 часов после активации и снижается до базового уровня через приблизительно 24-48 часов. Белые кровяные тельца распознают затронутые области, поскольку sLe^x части, присутствующие на поверхности клеток белой крови, связываются с Е-селектином и Р-селектином. Это связывание замедляет скорость циркулирования клеток белой крови в кровотоке, поскольку он является промежуточным звеном скатывания лейкоцитов вдоль активированного эндотелия вплоть до опосредованного интегрином присоединения и миграции, и помогает локализовать клетки белой крови в областях повреждения или инфекции.

Хотя миграция белых кровяных телец к месту повреждения помогает бороться с инфекцией и разрушать инородное вещество, аккумуляция чрезмерного числа клеток белой крови может вызвать распространенное повреждение ткани. Соединения, способные блокировать этот процесс, поэтому могут использоваться в качестве терапевтических агентов. Поэтому было бы полезно разработать ингибиторы, которые бы предотвращали связывание белых кровяных телец с Е-селектином и Р-селектином. Например, к некоторым из болезней, которые можно было бы лечить путем ингибирования связывания селектина с sLe^x, относятся ARDS (респираторный дистресс-синдром у взрослых), болезнь Крона, септический шок, травматический шок, множественное повреждение органа, аутоиммунные заболевания, астма, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, ревматоидный артрит, реперфузионная травма, которая происходит после сердечных приступов, ударов, трансплантации органов. Кроме того, будучи найденным на некоторых белых кровяных тельцах, sLe^a, близкий родственный химический изомер sLe^x, обнаружен на различных раковых клетках, включая раковые клетки легкого и толстой кишки. Предполагается, что адгезия клетки, включающей sLe^a, может быть вовлечена в метастаз некоторых раковых опухолей.

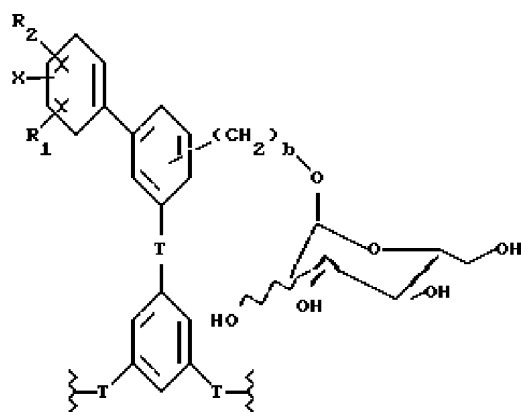
Сущность изобретения

Данное изобретение относится к соединениям, имеющим следующую структуру формулы II:



где X выбирают из группы, состоящей из
 $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHOH}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CONHOH}$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHNH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COZ}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$,
 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{CH}(\text{OZ})(\text{CO}_2\text{H})$,
 $-\text{CH}(\text{Z})(\text{CO}_2\text{H})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3\text{D}_1\text{D}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{CONH}(\text{CHR}_3)\text{CO}_2\text{H}$,
 (1-Н-тетразолил-5-алкил-), и $-\text{OH}$.

Для дивалентных структур Y представляет
 $-(\text{CH}_2)_f$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_f\text{CO}$, $-(\text{CH}_2)_f\text{O}(\text{CH}_2)_f$,
 $\text{CO}(\text{CH}_2)_f\text{O}(\text{CH}_2)_f\text{CO}$,
 $-(\text{CH}_2)_g\text{S}(\text{O})_b(\text{CH}_2)_f\text{S}(\text{O})_b(\text{CH}_2)_g$,
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_g\text{S}(\text{O})_b(\text{CH}_2)_f\text{S}(\text{O})_b(\text{CH}_2)_g\text{CO}$,
 $-(\text{CH}_2)_f\text{V}(\text{CH}_2)_f$, $-(\text{CH}_2)_f\text{COVCO}(\text{CH}_2)_f$,
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_f\text{COVCO}(\text{CH}_2)_f\text{CO}$,
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_f\text{V}(\text{CH}_2)_f\text{CO}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_f\text{NHCO}$,
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_f\text{W}(\text{CH}_2)_f\text{CO}$,
 $-(\text{CH}_2)_f\text{WSW}(\text{CH}_2)_f$,
 $-(\text{CH}_2)_f\text{CONH}(\text{CH}_2)_f\text{NHCO}(\text{CH}_2)_f$,
 $-(\text{CH}_2)_f\text{COW}(\text{CH}_2)_f\text{WCO}(\text{CH}_2)_f$, или $-(\text{CH}_2)_f$
 $(\text{CH}_2)_f\text{W}(\text{CH}_2)_f\text{CH}_2$, где V представляет
 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_q]_2\text{N}-$ и q является, независимо, 2-4,
 и W представляет арил или гетероарил;
 Для тривалентных структур Y
 представляет:



и T выбран из группы, включающей
 $-(\text{CH}_2)_f$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_f$, $-(\text{CH}_2)_g\text{S}(\text{O})_b(\text{CH}_2)_f$, и
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_g\text{S}(\text{O})_b(\text{CH}_2)_f$,

где карбонильная группа расположена
 смежно с бифенильным звеном;

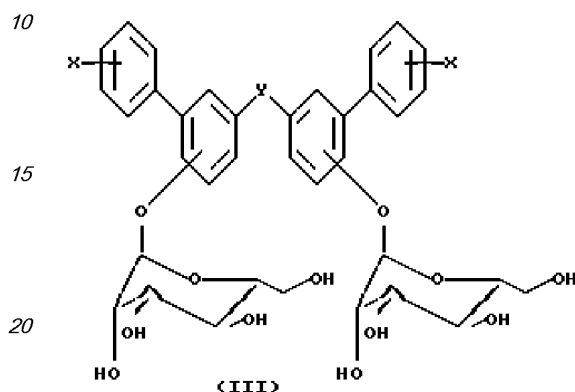
R_1 и R_2 независимо выбраны из группы,
 включающей водород, алкил, галоген, $-\text{OZ}$,
 $-\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{NHZ}$;

R_3 выбран из группы, включающей
 водород, алкил, аралкил, гидроксиалкил,
 аминоалкил, алкилкарбоновую кислоту и

алкилкарбоксамид;

f равно 1-16, g равно 0-6, n равно 0-6, m
 равно 1-6, p равно 0-6, b равно 0-2, Z
 представляет алкил, арил или аралкил, и
 D_1 и D_2 представляют, независимо, водород
 или алкил, и их фармацевтически приемлемые
 соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства.

Более конкретно, данное изобретение
 относится к соединениям формулы III:



где X представляет $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$
 или $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ и

Y представляет $-(\text{CH}_2)_n$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{W}(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_n\text{WOW}(\text{CH}_2)_n$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_n$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$, или
 $-(\text{CH}_2)_n\text{COW}(\text{CH}_2)_n\text{WCO}(\text{CH}_2)_n$ где W и n
 такие, как определено выше.

К особенно предпочтительным
 соединениям относятся соединения A-J (см. в
 конце текста).

Кроме того, данное изобретение относится
 к фармацевтическим композициям,
 включающим соединение формулы II или
 формулы III и фармацевтически приемлемый
 носитель.

Данное изобретение относится к способу
 ингибирования связывания E-селектина,
 P-селектина, или L-селектина с sLe^x или
 sLe^a , включающему стадию введения
 пациенту эффективного количества
 соединения, имеющего структуру формулы II
 или формулы III для того, чтобы ингибировать
 связывание E-, P- или L-селектина или
 P-селектина с sLe^x или sLe^a , или
 фармацевтически активной композиции,
 содержащей соединение формулы II или III и
 фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения по данному изобретению
 могут быть использованы в способах лечения
 заболеваний, таких как ARDS, болезнь Крона,
 септический шок, травматический шок,
 множественное повреждение органа,
 аутоиммунные заболевания, астма,
 воспалительные заболевания кишечника,
 псориаз, ревматоидный артрит,
 реперфузионная травма, которая происходит
 после сердечных приступов, ударов,
 трансплантации органов, и рак, которые
 заключаются во введении животному, при
 необходимости такого лечения,
 терапевтически эффективного количества
 соединения, имеющего формулу II или
 формулы III, для уменьшения симптомов
 заболевания.

Подробное описание предпочтительных
 вариантов воплощения изобретения

Было обнаружено, что соединения,
 имеющие формулу (II), представленные выше,

ингибируют связывание E-, P-, или L-селектина с sLe^x или sLe^a .

Используемый здесь термин "алкил" означает моновалентную группу с прямой или разветвленной цепью из 5-12 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил и т.п.

Термин "низший алкил" обозначает любую алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода.

Термин "галоген" обозначает любой атом, выбранный из группы, состоящей из хлора, фтора, брома, и иода.

Термин "алкокси" обозначает алкильную группу, прикрепленную к молекуле посредством атома кислорода, включая, но ими не ограничиваясь, метокси, этокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси и т. п.

Термин "алкиламино" означает группы, имеющие структуру -NH-(алкил), или -N-(алкил)₂, включая, например, метиламино, этиламино, изопропиламино и т.п.

Термин "арил" означает карбоциклические ароматические группы, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, 1 или 2-нафтил, флуоренил, (1,2)-дигидронафтил, инденил, инданил, тиенил, бензотиенил, тиенопиридил и т.п.

Термин "аралкил" (также называемый арилалкил) означает арильную группу, связанную с алкильной группой, включая, но не ограничиваясь, бензил, 1 и 2-нафтилметил, галобензил, алкоксибензил, гидроксibenзил, аминобензил, нитробензил, гуанидинобензил, флуоренилметил, фенилметил (бензил), 1-фенилэтил, 2-фенил-этил, 1-нафтилэтил и т.п.

Термин "гидроксиалкил" означает -ОН, связанный с алкильной группой.

Термин "аминоалкил" означает группу, имеющую структуру -NR_xR_y, связанную с алкильной группой. Группы R_x и R_y, независимо, выбирают из, например, водорода, алкила и арила.

Термин "алкил карбоновая кислота" означает карбоксильную группу (-CO₂H), связанную с алкильной группой.

Термин "алкил карбоксамид" означает группу, имеющую формулу -CONR_xR_y, связанную с алкильной группой, где R_x и R_y такие, как определено выше для аминокалкила.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства" относится к тем карбоксилатным солям, солям присоединения аминокислот, сложным эфирам, амидам и пролекарствам соединений данного изобретения, которые, в пределах обозначенной (озвученной) медицинской оценки, пригодны для использования в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, возбуждения, аллергической реакции и т.п., соответствуют разумному соотношению польза/риск, и эффективны для своего предполагаемого использования, а также относится к цвиттерионным формам соединений данного изобретения, где они возможны. Термин "соли" относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот соединений данного изобретения. Эти

соли можно получить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей органической или неорганической кислотой или основанием, и выделения полученной таким путем соли. Иллюстративные примеры таких солей включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактиобонат, лаурилсульфонатные соли, и т.п. Они могут включать соли катионов щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п., а также нетоксичные соли катионов аммония, кватернизованного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь, аммоний, тетраметиламмоний, тетразиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т.п. (Смотри, например, S.M.Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm.Sci., 66: 1-19 (1977), на который здесь ссылаются).

Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных сложных эфиров соединений по данному изобретению включают С₁-С₆ алкильные сложные эфиры, где алкильная группа представляет прямую или неразветвленную цепь. К приемлемым сложным эфирам также относятся С₅-С₇ циклоалкильные сложные эфиры, а также арилалкильные сложные эфиры, такие как бензильные, но ими не ограничиваются.

С₁-С₄ алкильные сложные эфиры предпочтительны. Сложные эфиры соединений данного изобретения можно получить согласно обычным способам.

Примеры соединений фармацевтически приемлемых, нетоксичных амидов по данному изобретению включают амиды, полученные из аммиака, первичных С₁-С₆ алкил аминов и вторичных С₁-С₆ диалкил аминов, где алкильные группы представляют прямую или разветвленную цепь. В случае вторичных аминов, амин также может быть в форме 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего один атом азота. Амиды, полученные из аммиака, С₁-С₃ алкил первичные амиды и С₁-С₂ диалкил вторичные амиды

предпочтительны. Амиды соединений по данному изобретению можно получить согласно обычным способам.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые быстро превращаются *in vivo* в родственное соединение вышеуказанной формулы, например, при гидролизе в крови. Основательная дискуссия приводится в Т. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, на обе из которых здесь ссылаются.

Данное изобретение также относится к фармацевтически активным композициям, которые содержат соединения по данному изобретению. Также предполагается, что фармацевтически активные композиции могут

содержать соединение по данному изобретению и другие соединения, которые ингибируют или конкурируют с E-селектином или P-селектином за связывание с sLe^x или sLe^a , включая sLe^x или sLe^a самих по себе.

Фармацевтически активные композиции по данному изобретению содержат физиологический носитель и соединение формул II или III.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут содержать одно или несколько соединений, имеющих вышеуказанные структуры II или III, вместе с одним или несколькими нетоксичными, физиологически приемлемыми носителями, адъювантами или разбавителями, которые обобщенно называют здесь носителями, для парентерального введения, для перорального применения в твердой или жидкой форме, для ректального или местного применения и т.п.

Композиции могут быть применены к людям и животным либо орально, ректально, парентерально (внутривенно, внутримышечно, или подкожно), внутрицистернально, внутривагинально, внутрибрюшинно, местно (порошки, мази или капли), либо буквально или путем ингаляции (распыляемые, или в виде аэрозолей для носа).

Композиции, подходящие для парентерального введения, могут включать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для превращения в стерильные растворы для инъекций или дисперсии. Примеры приемлемых водных или неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают воду, этанол, полиол (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), приемлемые их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло или каноловое (canola) масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать добавки, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие, и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т.п. Кроме того, может быть желательно включение изотонических средств, например, сахаров, хлорида натрия и т.п. Используя средства, замедляющие абсорбцию, например, моностеарат алюминия и желатин, можно осуществить пролонгированную абсорбцию инъеклируемой фармацевтической формы.

При необходимости и для более эффективного распределения, соединения могут быть включены в системы доставки замедленного или хронометрированного действия или в системы доставки целенаправленного действия, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы. Их можно стерилизовать, например, с помощью фильтрации через

бактерии-удерживающий фильтр или путем включения стерилизующих средств в виде стерильной воды или другой стерильной инъеклируемой среды непосредственно перед использованием.

5 К твердым лекарственным формам для орального применения относятся капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение или пролекарство-сложный эфир смешивают с, по крайней мере, одним инертным обычным наполнителем (или носителем), таким как цитрат натрия или дикальций фосфат или (а) наполнителями или (сухими) разбавителями, как, например, крахмалы, лактоза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующими, как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажнителями, как например, глицерин, (d) дезинтеграторами, как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крупа из крахмала, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия, (e) замедлителями растворения, как, например, парафин, (f) ускорителями абсорбции, как, например, соединения четвертичного аммония, (d) смачивающими средствами, как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, (h) абсорбентами, как, например, каолин и бентонит, и (i) смазками, как, например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрий лаурилсульфат или их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать забуферивающие агенты.

35 Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в виде наполнителей в мягко- и твердонаполненных желатиновых капсулах, используя такие наполнители, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

40 Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно приготовить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области. Они могут содержать вещества, делающие материал непрозрачным, и, кроме того, они могут представлять такую композицию, которая высвобождает активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным способом. Примерами композиций заливки, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски.

55 Активные соединения могут быть также в микрокапсулированной форме, если требуется, с одним или более из вышеупомянутых наполнителей.

Жидкие лекарственные формы для орального применения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. 60 Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, как например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат,

этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутилен-гликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, канноловое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот или смеси этих веществ и т.п.

Кроме таких инертных разбавителей, композиции могут также содержать добавки, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подслащающие вещества, вещества, придающие вкус и запах.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие средства, как например, токсилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и тракант или смеси этих веществ и т.п.

Композиции для ректальной применения предпочтительно являются суппозиториями, которые можно получить путем смешения соединений данного изобретения с подходящими, не вызывающими раздражение наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при обычных температурах, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в ректальной или вагинальной полости и высвобождают активный компонент.

Лекарственные формы для местного применения на основе соединения по данному изобретению включают смазки, порошки, аэрозоли и препарат для ингаляции.

Активный компонент смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и необходимыми консервантами, буферами или пропеллантами, когда это требуется. Предполагается также, что офтальмические составы, глазные мази, суспензии, порошки и растворы входят в объем данного изобретения.

Соединения по данному изобретению могут также применяться в виде липосом. Как известно в данной области, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образуются с помощью моно- или мультиламеллярных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергируются в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Предлагаемые композиции в липосомной форме могут содержать, помимо связывающих селективных ингибиторов данного изобретения, стабилизаторы, консерванты, наполнители и т. п. Предпочтительными липидами являются фосфолипиды и фосфатидил холины (лецитины), как природные, так и синтетические. Способы получения липосом хорошо известны в данной области.

Фактические уровни доз активного ингредиента в композициях данного изобретения можно изменять с тем, чтобы получить количество активного ингредиента,

которое эффективно для получения требуемого терапевтического ответа на конкретную композицию и способ введения. Поэтому выбранный уровень дозы зависит от требуемого терапевтического действия, пути введения, требуемой длительности лечения и других факторов.

Суммарная суточная доза соединений по данному изобретению, вводимая хозяину в разовой или разделенных дозах, может находиться в диапазоне от около 0,3 мг до около 50 мг на килограмм веса тела. Стандартные дозированные могут содержать такие составные части единицы дозирования, которые можно использовать для составления суточной дозы. Следует учесть, однако, что точный уровень дозы для любого конкретного пациента, независимо от того, будет ли это человек или животное, будет зависеть от ряда факторов, включая вес тела, состояние здоровья, пол, диету, время и путь введения, степень абсорбции и выделения, сочетание с другими лекарственными средствами и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению.

В частности, соединения по данному изобретению могут использоваться для лечения ряда заболеваний, относящихся к воспалению и клетка-клетка узнаванию и адгезии. Например, соединения по данному изобретению можно применять к пациенту для лечения септического шока, хронических воспалительных заболеваний, таких как псориаз и ревматоидный артрит, и реперфузионной тканевой травмы, которая происходит после сердечных приступов, ударов и трансплантации органов, травматического шока, множественного повреждения органа, аутоиммунных заболеваний, астмы, воспалительного заболевания кишечника. В каждом случае, при необходимости такого лечения, эффективное количество соединений по данному изобретению вводит пациенту как таковое или как часть фармацевтически активной композиции. Также установлено, что, при необходимости такого введения, пациенту можно вводить сочетания соединений. Соединения по данному изобретению можно также применять для лечения других болезней, которые связаны с клетка-клетка адгезией. Поскольку предлагаемые соединения ингибируют связывание E-селектина или P-селектина с sLe^x или sLe^a, то любая болезнь, которая связана с таким взаимодействием, может потенциально лечиться посредством ингибирования этого связывающего взаимодействия.

Помимо обнаружения на некоторых белых кровяных тельцах, sLe^a обнаружен на различных раковых клетках, включая клетки рака легкого и ободочной кишки. Предполагается также, что клеточная адгезия, включающая sLe^a, может включаться в метастаз некоторых раков и что ингибиторы sLe^a связывания могут использоваться при лечении некоторых форм рака.

Многие из соединений данного изобретения можно синтезировать по следующим общим синтетическим схемам 1-8.

В схеме 1 замещенный бифенил **1**, Пат.

США N 5444050) взаимодействует с хлорангидридом дикислоты, что дает

диарилдион 2. Предпочтительные примеры включают хлорангидриды линейных или разветвленных закисей от пяти до 16 углеродами и хлорангидриды арил и алкил дикислот. Эти соединения можно восстановить одним из множества способов, известных специалистам в данной области, а именно путем каталитического гидрирования, восстановлением Вольфа-Кижнера, с гидридами металлов, такими как триэтилсилан, или восстановлением по Клеменсу. Полученные

соединения 3 преобразуют в фенол 4 путем действия трибромид бора в галогенированном растворителе, предпочтительно при от 0°C до комнатной температуры (кт). Гликозилирование с использованием защищенного маннозного звена в присутствии эфира трифторидбора, с последующим щелочным гидролизом обеспечивает требуемое соединение (схема 2).

В некоторых случаях желательно выстроить мостик между двумя кольцами, которые позднее замещают звеном маннозы перед присоединением кольца, которое несет карбоксикислоту. Например, в этой схеме соединение, такое как 4-(4-метокси-фенил)бутановая кислота, образуют хлорангидрид, используя тионилхлорид, а затем реакцией Фриделя-Крафтса с анизолом получают кетон 7. Восстановление кетона одним из ряда

различных способов, известных специалистам в данной области, дает

соединение 8. Введение лития в орто-положение по отношению к метоксильным группам с последующим преобразованием в бороновую кислоту и палладий-опосредованное биарильное соединение дает 9. Деметилирование эфиров с последующим гликозилированием и снятием защиты дает мишень-соединение 10.

В других примерах (см. схему 3) может быть целесообразно осуществить реакцию Фриделя-Крафтса на соединении, таком как 11 (Пат. США N 5444050), в котором сахарная часть находится уже на месте.

Например, 11 может быть обработан

янтарным ангидридом в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид алюминия, с получением кетокислоты 12. Восстановление

кетона одним из ряда способов, известных специалистам в данной области, дает кислоту 13, которую преобразуют в хлорангидрид

14, используя тионилхлорид, в

галогенированном растворителе при низкой температуре, или другой подходящий способ. Хлорангидрид подвергают взаимодействию с одним из ряда первичных или вторичных аминов, особенно диаминов, подобных этилендиамину, пиперазину, гомопиперазину, 4,4'-триметил-дипиперидину, или другим

алкилдиамином, получая мультимерные соединения, такие как 15. Восстановление

амидов с использованием борана или другого подходящего реагента в окисляющем растворителе при низкой температуре с последующим гидролизом защитных групп дает требуемое соединение 16. Кроме того,

амиды 15 можно, гидролизовать

непосредственно, получая амиды 17.

Соединения, содержащие эфирные связи, можно получить по схеме 4. Окисление сложных гидроксизэфиров 18 в альдегиды

с последующей самоконденсацией дает эфиры 19, которые превращают в

хлорангидриды кислот 20. Связывание по

реакции Фриделя-Крафтса, восстановление, деметилирование, гликолизирование и снятие защиты приводит к эфирам 23.

В некоторых случаях может быть желательно получить другие соединения путем последовательных реакций, показанных на схеме 5. Так, 1 можно подвергнуть реакции

Фриделя-Крафтса с другими галогенированными хлорангидридами, например, хлорангидридом 3-бромпропионовой кислоты, с получением 24. Восстановление бензилированного кетона

может быть выполнено одним из ряда способов, известных специалистам в данной области, с получением

галогенида 25. Реакция 25 с 1,3-пропан

дитиолом или другим подходящим дисульфидом в присутствии подходящего основания дает

соединение 26. Деметилирование может

быть осуществлено одним из ряда способов, особенно трибромидом бора в галогенированном растворителе при низкой температуре, что дает фенол 27. Фенол

подвергают взаимодействию с защищенным маннопиранозидом, используя эфират трифторидбора в галогенированном растворителе, и защитные группы удаляют водным основанием, что дает

соединение 29. Альтернативно, гликозид

28 может быть обработан подходящим

окислителем, таким как м-хлорпероксибензойная кислота, в соответствующем растворителе, что дает сульфен. Обработка водным основанием дает конечное соединение 30.

В других случаях (см. схему 6) промежуточный продукт 11 подвергают

реакции Фриделя-Крафтса с хлорангидридом дикислоты в галогенированном растворителе в присутствии хлористого алюминия или другой кислоты Льюиса, получая 31. Удаление

защиты маннозной части, используя водный гидроксид или метоксид, а затем гидроксид, дает конечное соединение 32.

В схеме 7 замещенный бифенил 1. Пат. США N 5 444 050) подвергают взаимодействию с хлорангидридом трехосновной кислоты, получая бензилированный кетон 33. Эти кетоны могут быть восстановлены одним из ряда различных способов, известных специалистам в данной области и перечисленных в схеме 1. Полученные соединения 34 можно деметилировать, гликолизировать и удалять у них защиту, получая требуемые соединения 35.

Сходным способом (см. схему 8) 11 подвергают реакции Фриделя-Крафтса с бромангидридом бромалкилкислоты, получая 36. Взаимодействие бромкетона с 1,3,5-замещенным бензол тритиолом в присутствии основания дает соединения 37. Гидролиз защитных групп дает требуемые соединения 38.

Данное изобретение иллюстрируется следующими характеристическими примерами.

ПРИМЕР 1

1,6-Бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-манно-пиранозилокси)фенил] гексан

Стадия 1: Адипоил хлорид (2,0 г, 10,9 ммоль) растворяют в 1,2-дихлорметане (55 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют алюминийхлорид (5,8 г, 43,5 ммоль), а затем метиловый эфир

3-(2-метоксифенил)фенилуксусной кислоты (5,75 г, 22,4 ммоль) [T.P.Kogan, B.Dupre, I.L.Scott, K.Keler, H.Dao and P. Beck, US Patent 5444050 and T.P.Kogan, B.Dupre, K.M.Keller, I.L.Scott, H.Bui R.V.Market, P.J.Beck, J.A.Voytus, B.M.Revelle and D.Scott, J.Med.Chem, 1995, 38, 4976-4984] и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем смешивают с ледяной водой (30 мл). Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование от гексана до 3:1 гексан/ацетат), получая продукт 2 (2,23 г,

33%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,96 (дд, J=6,6, 1,9 Гц, 2H), 7,92 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,34 (т, J=6 Гц, 2H), 7,18-7,28 (м, 4H), 7,00 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 6H), 3,68 (с, 4H), 3,01 (м, 4H), 1,84 (м, 4H) ппм. ИК (NaCl): 1741, 1677 см⁻¹.

Стадия 2: Часть А: Продукт со стадии 1 (2,23 г, 3,6 ммоль) растворяют в ацетонитриле и обрабатывают раствором гидроксида лития (0,8 г, 18 ммоль моногидрата гидроксида лития в 8 мл воды). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем подкисляют до pH 4 с помощью 2N HCl и экстрагируют этилацетатом. Экстракты объединяют, сушат (MgSO₄), затем

концентрируют при пониженном давлении. ИК (NaCl): 1711, 1677 см⁻¹

Часть В: Кетокислоту из части А (1,86 г, 3,1 ммоль) растворяют в диметилсульфоксиде (15 мл) и смешивают с гидразином (1,0 мл, 31 ммоль). Эту смесь нагревают при 80°C в атмосфере азота в течение 2,5 часов, затем охлаждают. Добавляют трет-бутоксид калия (3,5 г, 31 ммоль) и смесь снова нагревают при 80°C в течение ночи, затем смешивают с водой (30 мл) и подкисляют 2N HCl, и экстрагируют этилацетатом. Экстракты объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая 3 (1,6 г, 9%). ИК (NaCl): 1713 см⁻¹.

Стадия 3: Часть А: Дикислоту со стадии 2, часть В (1,6 г, 2,8 ммоль) растворяют в дихлорметане (14 мл) в атмосфере азота и охлаждают на бане со смесью сухой лед/2-пропанол. Медленно добавляют трибромид бора (1,4 мл, 14 ммоль); смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем смешивают со смесью лед-вода (25 мл). Органическое вещество отделяют, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), водой (20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), затем сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая 2,38 г неочищенного продукта.

Часть В: Остаток из части А смешивают с метанолом (50 мл) и добавляют серную кислоту (5 капель). Смесь нагревают при температуре кипения флегмы в течение ночи, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане (50 мл) и обрабатывают карбонатом натрия, затем фильтруют через подложку силикагеля. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают при помощи флеш-хроматографии (SiO₂ градиентное элюирование, гексан до 3:1 гексан/этилацетат), получая 1,6-бис-(3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-гидроксифенил)гексан (0,9 г, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,80- 7,50 (м, 14H), 3,70 (с, 6H), 3,68 (с, 4H), 2,55 (дд, J=5,5, 5,5 Гц, 4H), 1,59 (м, 4H), 1,36 (м, 4H) ппм. ИК (NaCl): 3430, 1731 см⁻¹.

Стадия 4:

1,6-Бис-(3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-гидроксифенил) гексан (0,9 г, 1,6 ммоль) растворяют в 1,2-дихлорэтаноле (8 мл). Пентаацетат α -D-маннозы (1,9 г, 4,8 ммоль) добавляют одной порцией, затем медленно добавляют эфират трифторид бора (2,5 мл, 19,2 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение ночи при комнатной температуре, затем смешивают с водой (15 мл). Органическое вещество отделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 2 мл). Экстракты объединяют с первой органической фракцией, сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование гексан до 3: 1 гексан/этилацетат), получая 1,6-бис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-(тетра-о-ацетил- α -D-маннопиранозил) оксифенил]гексан (1,5 г, 77%). ¹H ЯМР (400

МГц, CDCl₃): 7,31-7,37 (м, 6H), 7,19-7,24 (м, 4H), 7,09-7,13 (м, 4H), 5,25 (д, J= 0,6 Гц, 2H), 3,57-3,66 (м, 6H), 3,3-3,50 (м, 10H), 2,54 (м, 4H), 1,58 (м, 4H), 1,34 (м, 4H) ppm. ИК (NaCl): 1752 см⁻¹.

Стадия 5: Гликозид со стадии 4 (1,5 г, 1,2 ммоль) растворяют в ацетонитриле (6 мл) и обрабатывают раствором моногидрата гидроксид лития (1,0 г, 24 ммоль) в воде (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем подкисляют до pH 2 концентрированной хлористоводородной кислотой. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают при помощи ВЭЖХ (обращенная фаза, градиентное элюирование 5-50% ацетонитрил в воде, контролируют при 254 нм), получая 1,6-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-

маннопиранозилокси)фенил]гексан, **5**, (0, 35 г, 33%) в виде белого твердого вещества, т.пл. 115-117°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,31-7,37 (м, 6H), 7,19-7,24 (м, 4H), 7,09-7,13 (м, 4H), 5,25 (д, J=0,6 Гц, 2H), 3,57-3,66 (м, 6H), 3,3-3,50 (м, 10H), 2,54 (м, 4H), 1,58 (м, 4H), 1,34 (м, 4H) ppm. ИК (KBr): 3420, 1711 см⁻¹.

ПРИМЕР 2

1,6-Бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D- маннопиранозилокси) фенил] гексан, динатриевая соль (альтеркативный способ)

Стадия 1: Адипоилхлорид (16,8 мл, 112 ммоль) и метиловый эфир 3-(2-метоксифенил)фенилуксусной кислоты (60,9 г, 225 ммоль) растворяют в дихлорметане (300 мл) и охлаждают при 0°C. Добавляют хлорид алюминия (67,7 г, 507 ммоль), перемешивают при 0°C в течение 5 минут, затем гасят добавлением льда. Продукт экстрагируют EtOAc (1 л), промывают водой (500 мл), нас.NaHCO₃ (50 мл) и нас.NaCl (50 мл). Раствор сушат над Na₂SO₄, фильтруют через плаг сульфата магния, концентрируют, затем перекристаллизовывают из смеси эфир/этилацетат, получая **2** (64,7 г, 89%).

Стадия 2: Бис-кетон **2** (15 г, 23,1 ммоль) растворяют в горячей смеси EtOAc: EtOH (4: 1, 100 мл). Полученный раствор охлаждают, добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл) и Pearlmан катализатор (0,75 г). Смесь встряхивают в атмосфере водорода (3,515 кг/см² 50 пси) в течение 18 ч и фильтруют через подложку целита. Раствор промывают насыщенным NaHCO₃, водой и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют через MgSO₄ и концентрируют. Тoluол отгоняют из продукта, чтобы удалить EtOAc, и остаток сушат под высоким вакуумом, получая 1,6-бис-[3-(3-карбокситоксиметилфенил)-4-метоксифенил]гексан, количественно.

Стадия 3: Бис-метиловый эфир (25,6 г, 41 ммоль) растворяют в дихлорметане (165 мл) и охлаждают до 0°C. Медленно добавляют трибромид бора в дихлорметане (33 мл), затем оставляют охлаждающую баню и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждают на ледяной

бане, вход для тока азота заменяют трубкой для сушки, заполненной CaCl₂, и по каплям добавляют этанол (35 мл). Смесь выливают на лед и экстрагируют EtOAc. Органическое вещество отделяют, промывают водой, соевым раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая 1,6-бис-[3-(3-карбокситоксиметилфенил)-4-гидроксифенил] гексан (24, 2 г, 100%).

Стадия 4: К охлаждаемому льдом раствору бис-фенола (25,37 г, 42,7 ммоль) и

тетра- **0** -пивалоил- α -D- маннопиранозил

фторида (66,4 г, 128 ммоль) [I.L. Scott and T. P. Kogan, US Patent application filed May 20, 1996, entitled "High Yield Stereospecific Mannosylation"] в дихлорметане (427 мл) добавляют по каплям BF₃·OEt₂ (47,3 мл, 384 ммоль) и охлаждаемую льдом смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют EtOAc и промывают водой (2x), гидроксидом натрия (2M), водой и нас. хлоридом натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Очистка хроматографией (диоксид кремния, элюируют гексан/EtOAc градиент 30:1 до 6:1) дает 1,6-бис-[3-(3-карбокситоксиметилфенил)-4-(тетра- **0** -пивалоил- α -D- маннопиранозилокси)фенил] гексан (59,8 г, 89%).

Стадия 5: Часть А: К раствору бис-гликозида в ТГФ (24 мл) добавляют метанол (24,4 ммоль), а затем охлажденный льдом раствор свежеполученного метоксида натрия (из натрия, 0,5 г, 22 ммоль) в метаноле (24,4 мл) и смесь перемешивают при кт в течение ночи. Осадок собирают фильтрацией и промывают маленьким объемом ТГФ/метанол (2:1, 2x), затем ацетоном. Твердый алкоксид натрия (6,3 г) очищают далее перемешиванием с ацетоном и фильтрацией.

Часть В: Осадок перемешивают в воде (27 мл) при кт в течение 30 мин. pH затем доводят до 14 и поддерживают при pH 14, используя минимальное количество гидроксида натрия (2M), при перемешивании. Спустя 4 часа завершают удаление защиты при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Раствор нейтрализуют предварительно промытой ионообменной смолой (Dowex 50, водородная форма) и фильтруют через целит. Затем раствор лиофилизируют, получая 1,6-бис-[3-(3-карбокситоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозил-окси)фенил]гексан, динатриевая соль в виде слабо гигроскопичного белого порошка, (6,0 г, 90%), т.пл. 243-245°C; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 7,64 (с, 2H), 7,58 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,49 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,12 (с, 2H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,00-4,20 (м, 4H), 4,04 (дд, J=12,1 и 3,3 Гц, 2H), 3,80-3,92 (м, 6H), 3,72 (д, J=9,2 Гц, 2H), 2,52 (м, 4H), 1,60 (ш, 4H), 1,39 (ш, 4H); ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O) 180,9, 151,5, 138,4, 137,5, 137,4, 132,5, 130,9, 129,1, 129,0, 128,9, 127,3, 117,2, 100,2, 74,2, 70,9, 66,6, 60,9, 45,5, 32,3, 31,6, 29,5; Найдено: 57,54%C, 5,98%H, 5,12 Na; рассч. для C₄₆H₅₂O₁₆Na₂O₃H₂O: 57,50%C, 6,08%H, 4,78 Na.

ПРИМЕР 3

1,4-Бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил] бутан

Стадия 1: 4-(4-Метоксифенил)масляную кислоту (2,0 г, 10,3 ммоль) обрабатывают тионилхлоридом (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, нагревают при 65°C в течение ночи и затем концентрируют при пониженном давлении, получая 4-(4-метоксифенил)бутирил хлорид (2,3 г) в виде желтого масла, который используют без дополнительной очистки. ИК (NaCl): 1795, 1510, 1244 см⁻¹.

Неочищенный хлорангидрид кислоты (2,07 г, 9,7 ммоль) и анизол (1,26 г, 11,6 ммоль) растворяют в 1,2-дихлорэтано (32 мл) и охлаждают на ледяной бане. Смесь обрабатывают алюминий хлоридом (3,9 г, 29,1 ммоль) порциями, перемешивают в течение 5 минут, затем смешивают с ледяной водой (50 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (3 x 10 мл) и экстракты объединяют, промывают насыщенным хлоридом натрия (100 мл), сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают струей 10:1 смеси гексан/этилацетат через силикагель, затем концентрируют, получая 1,4-бис-(4-метоксифенил)бутан-1-он (2,49 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,90 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,90 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,65 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,02 (м, 2H) ppm. ИК(NaCl): 1674, 1602, 1244 см⁻¹.

Стадия 2: Кетон (2,49 г, 8,8 ммоль) растворяют в дихлорметане (30 мл) и обрабатывают трифторуксусной кислотой (2,7 мл, 35,2 ммоль), триэтилсианом (2,8 мл, 17,6 ммоль), затем эфиром трифторидбора (4,4 мл, 35,2 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждают на ледяной бане и смешивают с водой (50 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном. (3 x 5 мл) и органические фракции объединяют, промывают насыщенным хлоридом натрия (100 мл) и сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают струей 10:1 смеси гексан/этилацетат через силикагель и концентрируют, получая 1,4-бис-(4-метоксифенил) бутан (2,0 г, 85%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,07 (д, J=8,4 Гц, 4H), 6,81 (д, J=8,4 Гц, 4H), 3,78 (с, 6H), 2,56 (м, 4H), 1,61 (м, 4H) ppm. ИК (NaCl): 1605, 1248 см⁻¹.

Стадия 3: 1,4-Бис-(4-метоксифенил)бутан (1,78 г, 6,6 ммоль) и TMEDA (4,0 мл, 26,5 ммоль) смешивают с безводным эфиром (30 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют н-бутиллитий (10,5 мл 2,5M раствора, 26,5 ммоль), смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0 С и обрабатывают триметилборатом (3,0 мл, 26,5 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, гасят 2N HCl (до pH 2) и перемешивают в течение часа. Органическую фазу отделяют и водную часть экстрагируют этилацетатом (3 x 5 мл). Экстракты объединяют с первой органической фракцией и сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении, получая бороновую кислоту (3,0 г), которую

используют без дальнейшей очистки. ИК (NaCl): 1603, 1490, 1416, 1328, 1234 см⁻¹.

Неочищенную бороновую кислоту и метил 3-бромфенилацетат (3,8 г, 16,8 ммоль) смешивают с диметоксизтаном (30 мл) и дегазируют в токе азота. Смесь обрабатывают трехосновным фосфатом калия (10,7 г, 50,5 ммоль) и хлоридом бис(трифенилфосфин)-палладия (II) (100 мг, 0,17 ммоль). Смесь дегазируют снова, затем нагревают при температуре кипения флегмы в течение 2 часов, охлаждают до комнатной температуры и смешивают с водой (100 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (3 x 10 мл) и экстракты объединяют, промывают водой (50 мл), насыщенным хлоридом натрия (50 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование, 8:1 гексан/этилацетат до 4:1 гексан/этилацетат), получая 1,4-бис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-(4-метокси) фенил] бутан (1,14 г, 24%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,41- 7,44 (м, 4H), 7,34 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,21-7,60 (м, 2H), 7,08-7,13 (м, 4H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 6H), 3,68 (с, 6H), 3,66 (с, 4H), 2,61 (м, 4H), 1,67 (м, 4H) ppm. ИК (NaCl): 1737, 1606, 1239 см⁻¹.

Стадия 4:

1,4-Бис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-(4-метокси) фенил]бутан (0,9 г, 1,6 ммоль) растворяют в дихлорметане (3,0 мл), охлаждают на бане с сухим льдом и обрабатывают трибромидом бора (1,2 мл, 12,8 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение трех часов, затем помещают в морозильник при -10°C в течение ночи. Реакцию гасят ледяной водой (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой (25 мл), насыщенным хлоридом натрия (25 мл), сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, 5:1 гексан/этилацетат), получая 1,4-бис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-гидроксифенил] бутан (0,4 г, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,42 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,35-7,38 (м, 4H), 7,27-7,32 (м, 2H), 7,02-7,05 (м, 4H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,70 (с, 6H), 3,68 (с, 4H), 2,59 (м, 4H), 1,65 (м, 4H) ppm. ИК (NaCl): 3439, 1732, 1606, 1263 см⁻¹.

Стадия 5:

1,4-Бис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-гидроксифенил]бутан (0,4 г, 0,74 ммоль) и пентаацетат α -D маннозы (0,72 г, 1,85 ммоль) растворяют в дихлорэтано (4,0 мл) и обрабатывают эфиром трифторид бора (1,1 мл, 8,9 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, затем гасят водой (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 x 4 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой (15 мл), насыщенным хлоридом натрия (20 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, 2: 1 гексан/этилацетат), получая 1,4-бис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-(2,3,

4,6-тетра- α -

ацетил- α -D-маннопиранозилокси)фенил] бутан (0,88 г, 99%) в виде пены. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,38-7,44 (м, 6H), 7,25-7,29 (м, 2H), 7,17 (шс, 2H), 7,07-7,11 (м, 4H), 5,40 (с, 2H), 5,20-5,30 (м, 6H), 4,15 (дд, $J=12,3$, 4,8 Гц, 2H), 3,93 (дд, $J=12,4$, 2,2 Гц, 2H), 3,76-3,82 (м, 2H), 3,72 (с, 4H), 3,68 (с, 6H), 2,63 (м, 4H), 2,13 (с, 6H), 2,01 (с, 6H), 2,00 (с, 6H), 1,97 (с, 6H), 1,67 (м, 4H) ппм. ИК (NaCl): 1748, 1219 cm^{-1} .

Стадия 6: Перацетат (0,87 г, 0,73 ммоль) растворяют в ацетонитриле (3 мл), обрабатывают раствором гидрата гидроксид лития (0,46 г, 11 ммоль в 2 мл воды) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой. Часть смеси очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (C_{18} , вода/ацетонитрил градиент 20-80% на протяжении 45 минут, контролируют при 254 нм), получая 1,4-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4- α -D-маннопиранозил-окси)фенил] бутан (230 мг) в виде белого твердого вещества, т.пл.: 195-197°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,31-7,39 (м, 6H), 7,20-7,25 (м, 4H), 7,10-7,15 (м, 4H), 5,25 (с, 2H), 4,88 (шд, $J=4,0$ Гц, 2H), 4,76 (шс, 2H), 4,60 (шс, 2H), 4,45 (шт, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,55-3,68 (м, 5H), 3,62 (с, 4H), 3,40-3,50 (м, 7H), 2,60 (м, 4H), 1,62 (м, 4H) ппм. ИК (KBr): 3333, 3229, 1729, 1224 cm^{-1} ; Найдено: 61,30%С, 6,15%Н: расч. для $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_{16}$: 0,4 ТФК(ТГА): 61,32%С, 5,79.%Н.

ПРИМЕР 4

N,

N'-Бис-[4-(3-(3-карбоксиметилфенил)-4- α -D-маннопиранозилокси)фенил] бутан-1-оил]-4,4'-триметиленипиперидин

Стадия 1: Ангидрид антарной кислоты (2,0 г, 19,9 ммоль) и хлористый алюминий (17,7 г, 132 ммоль) смешивают с 1,2- дихлорэтаном (45 мл) и охлаждают на ледяной бане. Смесь обрабатывают раствором этилового эфира 3-(2-(2,3,4,6-тетра- α -

пивалоил- α -D-маннопиранозилокси)фенилуксусной кислоты (10,0 г, 13,2 ммоль) в дихлорэтане (10 мл) и смесь перемешивают в течение ночи, при этом температура бани постепенно поднималась до комнатной температуры. Реакционную смесь смешивают с ледяной водой (100 мл) и перемешивают в течение 15 минут. Органические вещества выделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO_4), затем концентрируют при пониженном давлении, получая **12** (13,5 г), который

используют без дальнейшей очистки. ИК (NaCl): 1738, 1685, 1228 cm^{-1} .

Стадия 2: Кислоту **12** (13,5 г, 19,7 ммоль) растворяют в дихлорметане (65 мл) и обрабатывают эфиром трифторидбора (15,3 мл, 122 ммоль), затем трифторуксусной кислотой (9,4 г, 122 ммоль). Смесь затем обрабатывают триэтилсианом (9,4 мл, 59,1 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную

смесь смешивают с водой (200 мл) и органические вещества отделяют. Водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 10 мл) и экстракты объединяют с первой органической порцией, сушат (MgSO_4), затем концентрируют при пониженном давлении, получая 4-(3-(3-карбоэтоксиметилфенил)-4-(2,3,4,6-тетра- α -

-D-маннопиранозилокси) масляную кислоту **13** (1,49 г, 97%) в виде прозрачного

масла. ИК (NaCl): 1737, 1132 cm^{-1} .

Стадия 3: Кислоту **13** (16,0 г, 23,8

ммоль) смешивают с тионилхлоридом (50 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 36 часов, затем концентрируют при пониженном давлении, получая хлорангидрид кислоты **14** (16,3 г,

99%), который используют без дальнейшей очистки. ИК (NaCl): 2974, 1797, 1740, 1135 cm^{-1} .

Стадия 4: 4,4'-Триметиленипиперидин (0,4 г, 1,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют к раствору хлорангидрида кислоты **14** (2,8 г, 3,26 ммоль) в дихлорметане (5

мл) при 0°C. Триэтиламин (0,61 мл, 4,4 ммоль) и 4-диметиламинопирдин (35 мг, 10 моль.%) добавляют и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем смешивают с водой (20 мл). Органические вещества промывают насыщенным хлоридом натрия (20 мл), сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO_2 , 2: 1 этилацетат-гексан), получая

бис-амид **15** (1,1 г, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,40-7,45 (м, 4H), 6,98-7,30 (м, 10H), 5,25- 5,42 (м, 6H), 4,09-4,19 (м, 4H), 3,50-3,96 (м, 8H), 2,62- 2,69 (м, 4H), 2,28-2,36 (м, 4H), 1,90-2,02 (м, 4H), 1,60-1,74 (м, 6H), 1,35-1,50 (м, 2H), 1,24 (с, 18H), 1,15 (с, 18H), 1,11 (с, 36H), 1,08-1,28 (м, 26H), ИК (NaCl): 1739 cm^{-1} .

Стадия 5: Бис-амид **15** (1,0 г, 0,54

ммоль) растворяют в ТГФ (3 мл) и обрабатывают водным гидроксидом натрия (0,40 г, 10 ммоль, в 3 мл воды). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. ТГФ удаляют при пониженном давлении и остаток подкисляют до pH 2 концентрированной хлористоводородной кислотой и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая

N,N'-бис-[4-(3-(3-карбоксиметилфенил)-4- α -D-маннопиранозилокси)фенил]

бутан-1-оил]-4,4'- триметиленипиперидин

(17) (30 мг, 5%) в виде белого твердого продукта, т. пл. : 119-121°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,32-7,40 (м, 6H), 7,20-7,27 (м, 4H), 7,10-7,14 (м, 4H), 5,26 (шс, 2H), 4,36 (шд, $J=11$ Гц, 2H), 4,05 (шс, 8H), 3,77 (шд, $J=11$ Гц, 2H), 3,50- 3,70 (м, 8H), 3,40-3,52 (м, 5H), 3,31-3,40 (м, 2H), 2,92 (шт, $J=14$ Гц, 2H), 2,55-2,62 (м, 4H), 2,42-2,53 (м, 3H), 2,27-2,34 (м, 4H), 1,73-1,82 (м, 4H), 1,57-1,67 (м, 4H), 1,36-1,47 (м, 2H), 1,22-1,33 (м, 2H), 1,11-1,20 (м, 4H), 0,80-1,02 (м, 4H). ИК (KBr): 3415, 1713, 1609 cm^{-1} . МС (ББА): 1150

(M⁺ + Na). Анализ: рассчитано для C₆₁H₇₈N₂O₁₈ · 1,4 ТФУ: 59,54%С, 6,22%Н, 2,18%N. Найдено: 59,65%С, 6,56%Н, 2,23%N.

Пример 5

Ди-6-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси) фенил] гексилэфир
Стадия 1: Оксалилхлорид (1,65 мл, 2М в дихлорметане, 3,30 ммоль) добавляют к безводному дихлорметану (10 мл) при -78°C. По каплям, в течение нескольких минут добавляют диметилсульфоксид (0,56 мл, 7,26 ммоль) и полученный раствор перемешивают в течение 10 минут. Добавляют по каплям этил 6-гидроксигексаноат (0,50 мл, 3,07 ммоль) и спустя тридцать минут по каплям добавляют триэтиламин (2,10 мл, 15,1 ммоль). Охлаждающую баню удаляют и спустя 15 минут добавляют воду (10 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут, слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Органические слои объединяют и сушат (MgSO₄), затем растворитель удаляют in vacuo. Хроматография на силикагеле (2:1 гексан : этилацетат) дает очищенный продукт (0,44 г, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,75 (1H), 4,10 (2H), 2,45 (2H), 2,30 (2H), 1,65 (4H), 1,24 (3H).

Стадия 2: Триэтилсилан (0,89 мл, 5,57 ммоль) и триэтилсилил трифторметансульфонат (63 мл, 0,28 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (6 мл) при 0°C и добавляют раствор 5-карбозтоксипентанала (0,44 г, 2,78 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Охлаждающую баню оставляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 80 минут. Растворитель удаляют in vacuo и остаток очищают хроматографией на силикагеле (6:1 гексан : этилацетат), получая продукт (0,31 г, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 4,10 (4H), 3,37 (4H), 2,28 (4H), 1,60 (8H), 1,36 (4H), 1,24 (6H).

Стадия 3: Ди-5-карбозтоксипентилэфир (0,16 г, 0,53 ммоль) растворяют в метаноле (1 мл) и добавляют 1Н раствор гидроксида натрия (1,05 мл, 1,05 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Метанол удаляют при пониженном давлении и оставшийся раствор подкисляют (конц. HCl) и экстрагируют двумя порциями диэтилового эфира. Экстракты объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток повторно концентрируют дважды из ацетонитрила, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,16 г, количественно). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,40 (4H), 2,36 (4H), 1,60 (8H), 1,42 (4H).

Стадия 4: Ди-5-карбоксипентилэфир (0,15 г, 0,53 ммоль) и ДМФ (1 капля) растворяют в безводном дихлорметане (2,5 мл) и полученный раствор охлаждают до 0°C. Медленно добавляют раствор оксалилхлорида (0,59 мл 2М в дихлорметане, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 минут, затем охлаждающую баню удаляют и продолжают перемешивание в течение 20 минут при комнатной температуре. Раствор охлаждают до 0°C и добавляют раствор этилового эфира 3-(2-метоксифенил) фенил-уксусной кислоты (0,29 г, 1,07 ммоль)

в дихлорметане (1 мл). Хлористый алюминий добавляют тремя порциями (0,17 г, 0,17 г, 0,08 г, суммарно 3,15 ммоль) через интервалы в одну минуту. Раствор перемешивают в течение пяти минут, затем выливают на лед и экстрагируют двумя порциями этилацетата. Органические слои объединяют и промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия. Полученный раствор сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (градиент от 4:1 до 1:1 гексаны : этилацетат) дает продукт в виде желтого масла (0,34 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,91 (4H), 7,41 (6H), 7,28 (2H), 6,99 (2H), 4,14 (4H), 3,86 (6H), 3,66 (4H), 3,40 (4H), 2,94 (4H), 2,16 (4H), 1,75 (4H), 1,59 (4H), 1,43 (4H), 1,26 (6H).

Стадия 5:

Ди-6-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-метокси фенил] -6- оксогексилэфир (0,34 г, 0,45 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (2,5 мл) и полученный раствор охлаждают до 0°C. Добавляют трифторуксусную кислоту (0,23 мл, 3,0 ммоль), затем триэтилсилан (0,29 мл, 1,8 ммоль) и эфират трифторид бора (0,33 мл, 2,7 ммоль). Охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют дихлорметан и полученную смесь экстрагируют насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (6:1 гексан:этилацетат) дает продукт в виде прозрачного масла (0,23 г, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,42 (4H), 7,35 (2H), 7,25 (2H), 7,09 (4H), 6,87 (2H), 4,16 (4H), 3,77 (6H), 3,65 (4H), 3,37 (4H), 2,57 (4H), 1,57 (10H), 1,35 (8H), 1,25 (6H).

Стадия 6:

Ди-6-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-метокси фенил] гексилэфир (0,23 г, 0,32 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (1,6 мл) и раствор охлаждают до 0°C. По каплям добавляют раствор трибромидбора (1М в дихлорметане, 1,40 мл, 1,40 ммоль) и охлаждающую баню удаляют. Спустя двадцать минут раствор снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют абсолютный этанол (1 мл). Реакционную смесь затем выливают на лед и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия и сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (2: 1 до 1:1 гексаны : этилацетат) дает продукт (0,11 г, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,42 (8H), 7,04 (4H), 6,88 (2H), 5,14 (2H), 4,16 (4H), 3,67 (4H), 3,38 (4H), 2,57 (4H), 1,85 (4H), 1,62 (6H), 1,40 (6H), 1,27 (6H).

Стадия 7:

2,3,4,6-Тетра-о-пивалоил- α -D-маннопираноз ил фторид (0,52 г, 1,00 ммоль) и ди-6-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-гидроксифенил]гексилэфир (0,23 г, 0,33 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (2 мл) и раствор охлаждают до 0°C. Медленно добавляют эфират трифторид бора (0,38 мл, 3,10 ммоль) и реакционную смесь

перемешивают в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают двумя порциями воды, затем 1N NaOH, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Полученный раствор сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (15: 1 гексаны : этилацетат), получая продукт (0,45 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,45 (7H), 7,15 (7H), 5,32 (8H), 4,14 (4H), 3,86 (4H), 3,72 (4H), 3,54 (2H), 3,40 (4H), 2,59 (4H), 1,85 (4H), 1,62 (4H), 1,46 (4H), 1,36 (4H), 1,26 (24H), 1,15 (18H), 1,10 (36H).

Стадия 8:
Ди-6-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-(2,3,4,6-тетра--пивалоил--α

-D-маннопиранозилокси)гексилэфир (0,45 г, 0,27 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране (0,9 мл) и метаноле (1,8 мл). Добавляют метоксид натрия (49 мг, 0,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют другую порцию метоксида натрия (50 мг, 0,93 ммоль), спустя четыре часа третью порцию (112 мг, 2,07 ммоль). Реакцию продолжают в течение еще четырех часов, затем смесь фильтруют и собранное твердое вещество промывают 2: 1 смесью тетрагидрофурана и метанола. Затем твердое вещество растворяют в воде (1 мл) и добавляют раствор (1M) гидроксида натрия до тех пор, пока pH не достигнет 14. Этот раствор перемешивают в течение четырех часов, затем нейтрализуют предварительно промытой Dowex 50 ионообменной смолой (H⁺ форма). Смолу отфильтровывают и фильтрат лиофилизируют. Затем продукт сушат in vacuo над P₂O₅, получая ди-6-[3-(3-карбозтокси- метилфенил)-4-

(α-D-маннопиранозилокси)фенил]гексилэфир (0,21 г, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN/D₂O): 7,46 (2H), 7,34 (2H), 7,16 (10H), 5,31 (2H), 3,79 (2H), 3,66 (2H), 3,57 (4H), 3,42 (5H), 3,28 (2H), 2,56 (4H), 1,80 (4H), 1,60 (4H), 1,36 (6H).

ПРИМЕР 6

S,S-Бис-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-(α-D-маннопиранозилокси)-3-фенилпроп-1-ил]-1,3-дителипропан

Стадия 1: Часть А: Этиловый эфир 3-(2-метоксифенил)-фенилуксусной кислоты (5,04 г, 18,66 ммоль) и 3-бромпропионил хлорид (1,88 мл, 18,66 ммоль) смешивают с дихлорэтаном (30 мл). Смесью охлаждают на бане со смесью лед-вода и обрабатывают алюминий хлоридом (7,6 г, 57 ммоль). Спустя 15 минут реакционную смесь смешивают с ледяной водой (100 мл) и органические вещества отделяют. Водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 5 мл) и органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄), концентрируют при пониженном давлении. Остаток используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Часть В: Продукт из части А (8,5 г, 19 ммоль) растворяют в дихлорметане (40 мл) и охлаждают на бане со смесью лед-вода. Добавляют трифторуксусную кислоту (5,9 мл, 76 ммоль), триэтилсилан (6,1 мл, 38 ммоль), затем эфират трифторида бора (9,4 мл, 76 ммоль) и удаляют охлаждающую баню. Смесью перемешивают при комнатной температуре в

течение ночи, затем охлаждают на бане со льдом и гасят холодной водой (100 мл). Органические вещества отделяют, водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 10 мл) и органические вещества объединяют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая этиловый эфир 3-(2-метоксифенил-5-(3-бромпропил))фенилуксусной кислоты (6,53 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,41-7,45 (м, 2H), 7,36 (т, J=8 Гц, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,15 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,41 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,75 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3H). ПК (NaCl): 1736 см⁻¹

Стадия 2: Раствор 1,3-пропандитиола (0,109 г, 0,94 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) дегазируют в токе азота и охлаждают на бане со смесью лед-вода. Добавляют гидрид натрия (86,5 мг, 2,1 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляют раствор бромид со стадии 1 (0,83 г, 2,12 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и смесь перемешивают при температуре кипения флегмы в течение ночи. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом (20 мл 1:1 смеси) и органические вещества отделяют, промывают насыщенным хлоридом натрия (20 мл) и сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование, гексан до 3:1 гексан/этилацетат), получая S,S-бис-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-(метокси)-3-фенилпроп-1-ил]-1,3-дителипропан (166,2 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,39-7,45 (м, 4H), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 2H), 7,08-7,15 (м, 4H), 6,85-6,92 (м, 2H), 4,14 (к, J=7,0 Гц, 4H), 3,77 (с, 6H), 3,65 (с, 4H), 2,80-2,95 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,68 (т, J= 8,0 Гц, 4H), 2,60 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,52 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,04-2,16 (м, 2H), 1,81-1,93 (м, 4H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 6H). ИК(NaCl): 1731 см⁻¹.

Стадия 3: Раствор бис-тиозифира из стадии 2 (70,7 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждают на бане со смесью сухой-лед/ацетон и обрабатывают трибромидом бора (0,8 мл 1M раствора в дихлорметане, 0,8 ммоль) и смесь выдерживают при -10°C в течение ночи. Реакционную смесь смешивают с водой (10 мл) и смесь экстрагируют дихлорметаном (3 x 2 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая S,S-бис-[3-(3-карбозтоксиметилфенил)-4-(гидроксид)-3-фенилпроп-1-ил]-1,3-дителипропан (68 мг, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,43 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,30 (шд, J=7,3 Гц, 2H), 7,03-7,08 (м, 4H), 6,87 (шд, J= 8,8 Гц, 2H), 4,96-5,30 (шс, 2H), 4,15 (к, J=7,0 Гц, 4H), 3,66 (с, 4H), 2,66 (т, J=7,3 Гц, 4H), 2,60 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,52 (т, J=7,0 Гц, 4H), 1,80-1,92 (м, 6H), 1,26 (т, J=7,3 Гц, 6H), 1,21-1,27 (м, 2H). ИК (NaCl): 3420, 1726 см⁻¹.

Стадия 4: Фенол (0,47 г, 0,68 ммоль) и пентаацетат α-D-маннозы (0,8 г, 2,0 ммоль) смешивают с дихлорэтаном (8 мл) и обрабатывают эфиратом трифторида бора

(1,0 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем гасят водой (10 мл). Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 2 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование, 3: 1 гексан/этилацетат до 1:1 гексан/этилацетат), получая S,S-бис-[3-(3-карбоэтоксиметилфенил)-4-(2,3,4,6-тетра--ацетил- α -D-маннопиранозилокси)-3-фенилпроп-1-ил]-1,3-дителипропан (0,331 г, 36%). ИК (NaCl): 1752 см⁻¹.

Стадия 5: Пер-ацетат (0,64 г, 0,47 ммоль) растворяют в ацетонитриле (5 мл) и обрабатывают раствором гидроксида натрия (5,0 мл 2Н раствора, 10 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 2 и летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Часть водного остатка очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой, получая S,S-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4- α -D-маннопиранозилокси)-3-фенилпроп-1-ил]-1,3-дителипропан в виде белого твердого вещества, т. пл. 96-100°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,31-7,39 (м, 6H), 7,20-7,27 (м, 4H), 7,11-7,15 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 3,30-3,75 (м, 28H), 2,64 (т, J=7,7 Гц, 4H), 2,57 (т, J=7,0 Гц, 4H), 2,45-2,52 (м, 4H), 1,75-1,84 (м, 4H), 1,66-1,74 (м, 2H). ИК (KBr): 3430, 1711 см⁻¹.

ПРИМЕР 7

1,6-Бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(α -D-маннопиранозилокси)фенил]-1,6-бис-оксогексан
Стадия 1: Этиловый эфир 3-(2-(2,3,4,6-тетра--ацетил- α -D-маннопиранозилокси)фенил) фенилуксусной кислоты (0,56 г, 0,96 ммоль) и адипоил хлорид (0,068 мл, 0,47 ммоль) растворяют в дихлорэтано (5 мл), охлаждают на бане со смесью лед-вода и обрабатывают алюминий хлоридом (2,56 г, 19,2 ммоль). Спустя 1,5 ч реакционную смесь смешивают с ледяной водой (25 мл) и перемешивают в течение 15 минут. Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 2 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, 1:1 гексан/этилацетат), получая 1,6-бис-[3-(3-карбоэтоксиметилфенил)-4-(2,3,4,6-тетра--ацетил- α -D-маннопиранозилокси)фенил]-1,6-бис-оксогексан (0,43 г, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,00 (д, J= 2,2 Гц, 2H), 7,93 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 2H), 7,42-7,48 (м, 6H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 2H), 5,60 (д, J =0,2 Гц, 2H), 5,31-5,34 (м, 2H), 5,28 (д, J= 9,1 Гц, 2H), 5,23-5,28 (м, 2H), 4,21 (дд, J=12,3, 5,1 Гц, 2H), 4,15 (к, J= 7,4 Гц, 4H), 3,98 (дд, J=12,4, 2,2 Гц, 2H), 3,79-3,85 (м, 2H), 3,73 (с, 4H), 3,00-3,06

(м, 4H), 2,17 (с, 6H), 2,03 (с, 6H), 2,01 (с, 6H), 1,98 (с, 6H), 1,81-1,85 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 6H). ИК (NaCl): 1747, 1680 см⁻¹.

5 Стадия 2: Пер-ацетат (0,43 г, 0,33 ммоль) растворяют в ацетонитриле (4 мл) и раствор перемешивают с 2Н гидроксидом натрия (1,8 мл, 3,6 ммоль). Спустя 18 ч при кт, реакционную смесь нейтрализуют ионнообменной смолой Dowex 50W в кислой форме и летучие вещества удаляют при 10 пониженном давлении. Часть остатка очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 1,6-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(α -D-маннопиранозилокси)фенил]-1,6-бис-оксогексан в виде белого твердого 15 продукта, т.пл.: 127-129°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (с, 2H), 7,35-7,48 (м, 8H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,53 (с, 2H), 3,71(с, 2H), 3,66 (с, 4H), 3,60 (д, J=11,4 Гц, 2H), 3,42-3,51 (м, 6H), 3,28-3,35 (м, 2H), 3,07-3,15 (м, 4H), 1,67-1,73 (м, 4H). ИК (KBr): 3430, 1716, 1672 см⁻¹. Анализ: рассчитано для C₄₆H₅₀O₁₈ · 0,6 ТФУ: 59,10% С, 5,32% Н. Найдено: 58,92% С, 5,68% Н.

Пример 8

1,3,5-Трис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенилметил]бензол
Стадия 1: 1,3,5-Бензолтрикарбонилтрихлорид (1,0 г, 3,8 ммоль) растворяют в 1,2- дихлорэтано (20 мл). Добавляют хлорид алюминия (2,6 г, 18,8 ммоль), затем метиловый эфир 3-(2-метоксифенил)-фенилуксусной кислоты (4,8 г, 18,8 ммоль) и смесь нагревают при 35 65 °C в течение ночи. После охлаждения на ледяной бане медленно добавляют ледяную воду (20 мл). Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют метиленхлоридом (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование от гексана до 1:1 гексан/этилацетат), получая трикетон 33 (f=1), (1,05 г, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,38 (д, J=1,5 Гц, 3H), 7,93 (м, 3H), 7,80-7,83 (м, 3H), 7,45 (м, 6H), 7,38 (т, J=7,3 Гц, 3H), 7,21-7,29 (м, 3H), 6,95 (дд, J=8,76, 1,44 Гц, 3H), 3,88 (с, 9H), 3,67 (с, 6H), 3,66 (с, 9H) ппм. ИК (NaCl): 1734, 1654 см⁻¹.

50 Стадия 2: Трикетон 33 (3,13 г, 3,4 ммоль) растворяют в дихлорметане (16 мл), охлаждают на ледяной бане и обрабатывают триэтилсианом (3,8 мл, 23,7 ммоль), трифторуксусной кислотой (2,6 мл, 33,8 ммоль) и диэтилэфиром трифторида бора (4,3 мл, 33,8 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем смешивают с водой (25 мл). Органические вещества отделяют, и водную 55 часть экстрагируют метиленхлоридом (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO₄), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают через силикагель смесью гексан:этилацетат/3: 1 и концентрируют, получая 1,3,5-Трис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-(

2-метокси)фенилметил] бензол (0,88 г, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,38-7,43 (м, 6H), 7,33 (т, $J=7,68$ Гц, 3H), 7,23 (с, 3H), 7,14 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 7,08 (дд, $J=8,08$, 1,84 Гц, 3H), 6,90 (с, 3H), 6,85 (д, $J=8,4$ Гц, 3H), 3,89 (с, 6H), 3,76 (с, 9H), 3,68 (с, 9H), 3,66 (с, 6H) ппм. ИК (NaCl): 1738 см^{-1} .

Стадия 3: Часть А:
1,3,5-Трис-[3-(3-карбометоксиметилфенил)-4-(2-метокси)фенилметил] бензол (0,88 г, 1 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл) и охлаждают на бане со смесью сухой лед-ацетон. Медленно добавляют трибромид бора (0,7 мл, 7,0 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов, затем смешивают с ледяной водой (10 мл). Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют метиленхлоридом (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении, получая 0,82 г неочищенного продукта.

Часть В: Остаток из части А смешивают с метанолом (20 мл) и добавляют серную кислоту (1 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с дихлорметаном (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органическую фазу отделяют, сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают через силикагель смесью гексан : этил-ацетат/1:1 и концентрируют, получая 1,3,5-трис-[3-(3-карбометоксиметилфенил) - 4-(2-гидрокси)фенилметил]бензол (0,63 г, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,20-7,50 (м, 12H), 7,0 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 6,98 (с, 2H), 6,95 (дд, $J=8,08$, 2,2 Гц, 2H), 6,83 (с, 3H), 6,77 (д, $J=8,44$, 3H), 3,85 (с, 6H), 3,69 (с, 9H), 3,66 (с, 6H) ппм. ИК (NaCl): 3429 , 1737 см^{-1} .

Стадия 4: Трифенол (0,62 г, 0,7 ммоль) растворяют в 1,2-дихлорэтано (4 мл), добавляют пентаацетат α -D-маннозы (1,4 г, 3,7 ммоль), а затем медленно добавляют эфират трифторбора (1,6 мл, 13,3 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем смешивают с водой (10 мл). Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 2 мл). Органические фракции объединяют, сушат (MgSO_4), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO_2 , градиентное элюирование, гексан до 2:1/ этилацетат : гексан), получая 1,3,5-трис-[3-(3-карбометокси-метилфенил)-4-(2-(2,3,4,

6-тетра- α ацетил)- α -D-маннопиранозилокси) фенилметил] бензол (0,9 г, 67%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 6,98-7,50 (м, 21H), 6,86 (с, 3H), 5,26 (м, 3H), 3,90-3,93 (м, 6H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 6H), 3,66 (с, 9H), 1,94-2,13 (м, 36H) ппм. ИК (NaCl): 1745 см^{-1} .

Стадия 5: Пер-ацетат (0,88 г, 0,48 ммоль) растворяют в ацетонитриле (2 мл) и обрабатывают моногидратом гидроксида лития (0,4 г, 9,6 ммоль) в воде (2 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем подкисляют до

pH 2 концентрированной соляной кислотой. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ВЭЖХ (C-18 обращенная фаза, градиентное элюирование 20-80% ацетонитрила в воде, контролируют при 254 нм), получая 1,3,5-трис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси) фенилметил] бензол (0,35 г, 57%) в виде белого твердого продукта, т.пл. $155-158^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,27-7,34 (м, 9H), 7,17-7,22 (м, 9H), 7,08-7,10 (дд, $J=8,44$, 1,70 Гц, 3H), 7,01 (с, 3H), 5,24 (с, 3H), 3,85 (с, 6H), 3,33-3,64 (м, 24H) ппм. ИК (KBr): 3431 , 1710 см^{-1} . Анал.: рассчит. для $\text{C}_{69}\text{H}_{27}\text{O}_{24}$: 1,0 ТФУ: 60,94% C, 5,26% H. Найдено: 60,85% C, 5,23% H.

Пример 9

1,3,5-Трис-[4-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4- α -D-

маннопиранозилокси)фенил]-4-оксо-2-тиобутил]бензол

Стадия 1: Этиловый эфир 3-(2-(2,3,4,6-тетра- α -ацетил- α

-D-маннопиранозилокси)фенил)фенилуксусной кислоты (0,32 г, 0,547 ммоль) и бромацетилбромид (0,06 г, 0,689 ммоль) растворяют в дихлорэтано (3 мл) и охлаждают в бане со смесью сухой лед/ацетон. Смесь обрабатывают алюминий хлоридом (1,45 г, 10,9 ммоль) и баню заменяют на баню со смесью лед-вода. Через 15 минут реакционную смесь смешивают с ледяной, водой (25 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Органические вещества отделяют и водную часть экстрагируют дихлорметаном (3 x 2 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO_4), затем концентрируют при пониженном давлении, получая 0,387 г продукта, который используют без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,03 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 3H), 7,35 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,21-5,34 (м, 3H), 4,42 (с, 2H), 4,10-4,25 (м, 5H), 3,99 (дд, $J=12,1$, 2,2 Гц, 1H), 3,80-3,85 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,26 (т, $J=8,0$ Гц, 3H). ИК (NaCl): 1746 , 1220 см^{-1} .

Стадия 2: 1,3,5-Трис-(меркаптометил) бензол (102 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывают гидридом натрия (59,8 мг, 1,49 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляют раствор α -бромкетона со стадии 1 (1,02 г, 1,44 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь смешивают с водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3 x 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (SiO_2 , градиентное элюирование, 3:1 гексан/этилацетат до 1: 1 гексан/этил-ацетат), получая 1,3,5-трис-[4-[3-(3-карбоэтоксиметилфенил)-4-(2,3,4,6-тетра- α -ацетил- α

-D-маннопиранозилокси)фенил]-4-оксо-2-тиобутил]бензол (0,59 г, 60%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,98 (д, $J=2,5$ Гц, 3H), 7,89 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 3H), 7,40-7,46

(м, 6H), 7,25-7,35 (м, 12H), 5,61 (с, 3H), 5,22-5,33 (м, 9H), 4,10-4,25 (м, 10H), 3,97 (дд, J= 12, I, 2,2 Гц, 3H), 3,78-3,84 (м, 3H), 3,72 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,16 (с, 9H), 2,02 (с, 9H), 2,01 (с, 9H), 1,97 (с, 9H), 1,25 (т, J=8,0 Гц, 9H); ИК (NaCl): 1747, 1290 см⁻¹

Стадия 3: Триэфир перацетата со стадии 2 (0,59 г, 0,28 ммоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывают раствором свежеполученного метоксида натрия (93 мг, 4,04 ммоль в 3 мл метанола) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Осадок, который образуется, собирают с помощью фильтрования в вакууме и несколько раз промывают смесью 2:1 ТГФ/метанол и сушат в вакууме, получая 0,38 г белого твердого продукта. Твердый продукт растворяют в воде (12 мл), добавляют 2Н гидроксид натрия до pH 14 и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляют кислотой ионообменной смолой Dowex 50W, фильтруют и летучие удаляют при пониженном давлении. Часть водного остатка очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой, получая 1,3,5-трис-[4-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-α-D-маннопиранозилокси)фенил]-4-оксо-2-тиобутил]бензол в виде белого твердого вещества, т.пл. 140-143°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,95 (дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц, 3H), 7,89 (д, J=2,2 Гц, 3H), 7,32-7,45 (м, 12H), 7,26 (д, J=7,3 Гц, 3H), 7,16-7,20 (м, 3H), 5,54 (с, 3H), 5,05 (шс, 3H), 4,85 (шс, 3H), 4,70 (шс, 3H), 4,50 (шс, 3H), 3,88-3,92 (м, 6H), 3,58-3,73 (м, 18H), 3,40-3,49 (м, 6H), 3,30-3,40 (м, 6H плюс H₂O). ИК (KBr): 3429, 1708, 1669 см⁻¹. Анализ: рассчитано для C₇₅H₇₈O₂₇S₃ · 1,8 ТФУ: 55,12% С, 4,79%Н. Найдено: 55,14% С, 5,20% Н.

Пример 10

Анализы на связывание.

Соединения анализируют на их способность ингибировать связывание Е-, Р- и/или Е-селектина с сиалил-Льюис^Х.

Анализы на связывание Е-селектина включают оценку способности HL60 клеток, которые экспрессируют сиалил-Льюис^Х и Льюис^Х, связываться с очищенными Е-селектин, Р-селектин и L-селектин рекомбинантными белками (клетка-белок анализ). Аналогичные анализы на связывание с использованием гликолипидов и очищенного L-селектин рекомбинантного белка (гликолипид-белок) используют для оценки связывания L-селектина.

Клетка-белок анализ

Е-селектин, Р-селектин и L-селектин экспрессируют в рекомбинантной растворимой форме в виде слитых белков, обладающих аминоконцевым пектином, EGF, и комплементными регуляторно-подобными повторами (CR) 1 и 2, слитыми с шарниром и константными участками тяжелой цепи 1 и 2 κДНК иммуноглобулина мыши IgG_{2A}. Все селектин слитые кассеты генерируют с помощью ПЦР (PCR) из κДНК Е-селектина, поставляемого от R & D Systems (Minneapolis, MN), и из κДНК Р-селектина и L-селектина, которые клонируют с помощью ПЦР из общей РНК (RNA), экстрагированной из плаценты человека. Мышиную IgG κДНК

клонировать из ПЦР амплифицированной κДНК, генерированной из РНК, экстрагированной из гибридной клеточной линии 402C10. Все слитые кассеты экспрессируют из векторов бакуловируса, используя BакРАК способ и SF21 клетки, поставляемые от Clonetech.

Рекомбинантные слитые белки очищают от культуральных супернатантов, инфицированных бакуловирусом, с помощью иммунопреципитации, используя DynalTM магнитные шарики, покрытые козлиным анти-мышиним IgG. Суррогатные шарики генерируют из супернатантов незараженной SF21 культуры. После иммунопреципитации шарики, инкубированные с супернатантами суррогатной культуры, не связывают HL60 клетки, которые экспрессируют сиалил-Льюис^Х, служащие в качестве отрицательного (негативного) контроля. Шарики, инкубированные из супернатантов с культурой Е-, L- или Р-селектина, действительно связывают HL60 клетки.

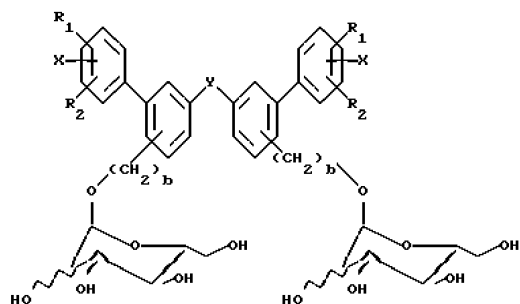
HL60 клетки (10⁷ клеток) флюоресцентно метят кальцеин AMC-3099 (Молекулярные пробы) в RPMI 1640 с 10% фетальной телячьей сывороткой (FCS). Магнитные шарики (7 мкл, 4 x 10⁶ шариков/мл) инкубируют в дубликатных лунках гибкого 96 луночного титрационного микропланшета вместе с 7 мкл соединения при различных концентрациях и 7 мкл меченных кальцеином HL60 клеток. Планшеты инкубируют в течение десяти минут при комнатной температуре. Затем планшет помещают на магнитный сепаратор и инкубируют в течение еще 2 минут. Пока планшет для анализа остается на сепараторе, несвязанные HL60 клетки удаляют и лунки дважды промывают забуференным фосфатом физиологическим раствором (ЗФР, PBS) для удаления оставшихся несвязанных клеток. HL60 клетки, оставшиеся связанными с шариками, исследуют методом микроскопии и затем лизируют путем добавления 50 мл 1% раствора NP40 в ЗФР. Связывание количественно оценивают с помощью флюориметрии с использованием флюориметра Millipore Cytofluor 2350. Строят кривые доза-ответ и определяют концентрацию соединения, при которой ингибируется 50% связывания клеток (IC₅₀).

Соединения, указанные в таблице, представляют собой те соединения, которые относят здесь к особенно предпочтительным соединениям.

Результаты этих анализов представлены в таблице.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы II



где X выбран из группы, включающей -CN,

$-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nCONHOH$,
 $-O(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_nCOZ$, $-(CH_2)_nZ$,
 $-CH(CO_2H)$, $(CH_2)_mCO_2H$, и $-OH$;

Y представляет $-(CH_2)_f$;

R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, галоген, $-OZ$, $-NO_2$, $-NH_2$;

R_3 выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, гидрокси-низший алкил, amino-низший алкил, низший алкилкарбоновую кислоту;

f равно 1 - 6;

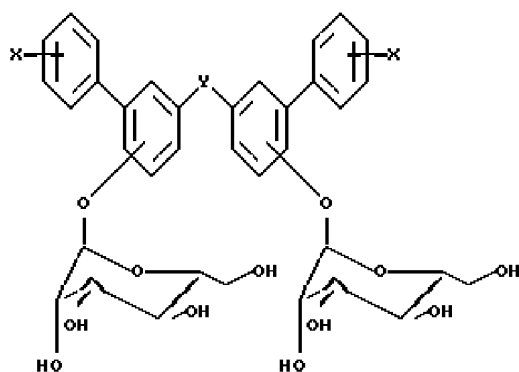
n равно 0 - 2;

m равно 1 - 3;

b равно 0 - 2;

Z представляет низший алкил, фенил, или фармацевтически приемлемые его соли, сложные эфиры, амиды.

2. Соединение по п.1 формулы III



где X представляет $-COOH$, $-(CH_2)_nCOOH$ или $-O(CH_2)_nCOOH$;

Y представляет $-(CH_2)_n$;

или фармацевтически приемлемые его соли, сложные эфиры, амиды.

3. Соединение по п.2, где Y представляет $-(CH_2)_f$.

4. Соединение по п.2, где X представляет $3-CH_2CO_2H$ и Y представляет $-(CH_2)_f$.

5. Соединение по п.1, выбранное из:

1,7-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил] гептан,
 1,6-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -

-D-маннопиранозилокси)фенил] гексан,
 1,5-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил] пентан,
 1,4-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил] бутан,
 N,N'-бис-[4-(3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(α -D-маннопиранозилокси)фенил)бутан-1-оил]-4,4'-триметилдипиперидин,
 S,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

S'-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)-3-фенилпроп-1-ил]-1,3-дигидропропан,

1,7-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил]

-1,7-бис-оксогептан,

1,6-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил]

-1,6-бис-оксогексан,

1,5-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил]

-1,5-бис-оксопентан,

1,4'-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил]

-1,4-бис-оксобутан,

1,3,5-трис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенилметил]бензол, и

1,3,5-трис-[4-(3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(α -D-маннопиранозилокси)фенил]

-4-оксо-2-тиобутил]бензол.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой

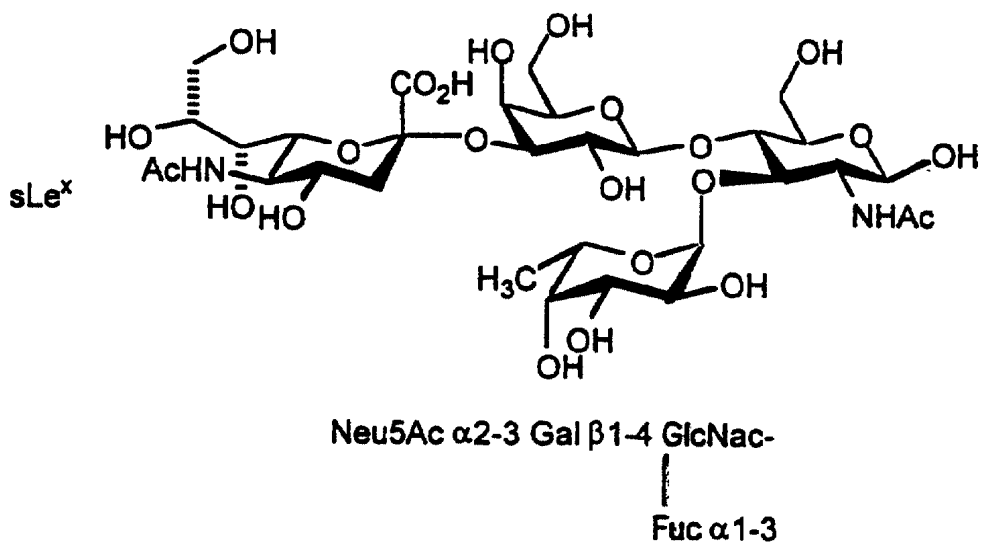
1,6-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил]гексан.

7. Фармацевтическая композиция, ингибирующая связывание E-селектина или P-селектина с Sle^x или Sle^a , отличающаяся тем, что содержит эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

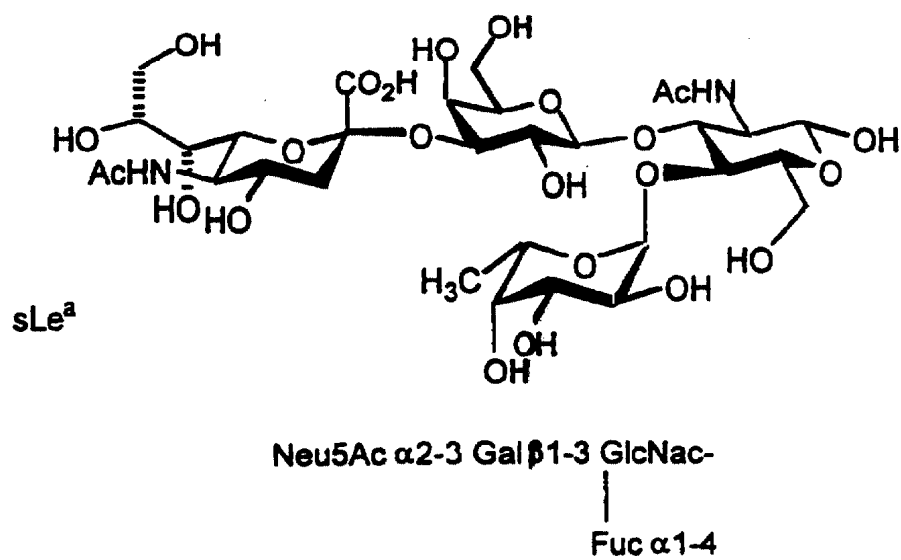
8. Способ ингибирования связывания E-селектина, P-селектина или L-селектина с Sle^x или Sle^a , включающий введение пациенту эффективного количества соединения по п.1.

9. Способ по п. 8, где соединением является

1,6-бис-[3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопиранозилокси)фенил]гексан.



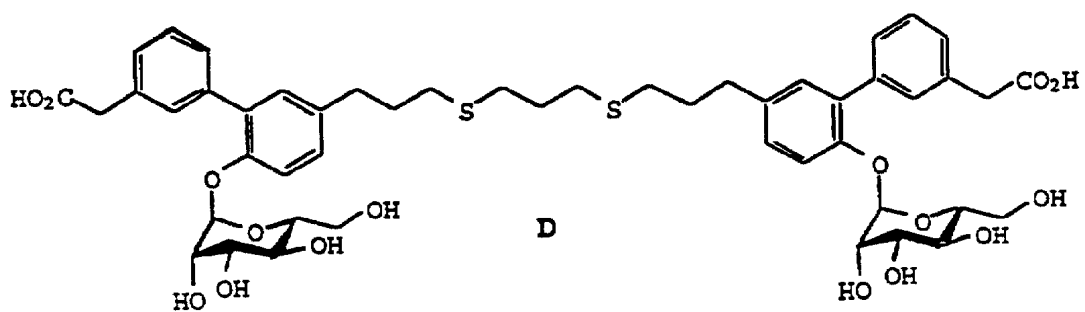
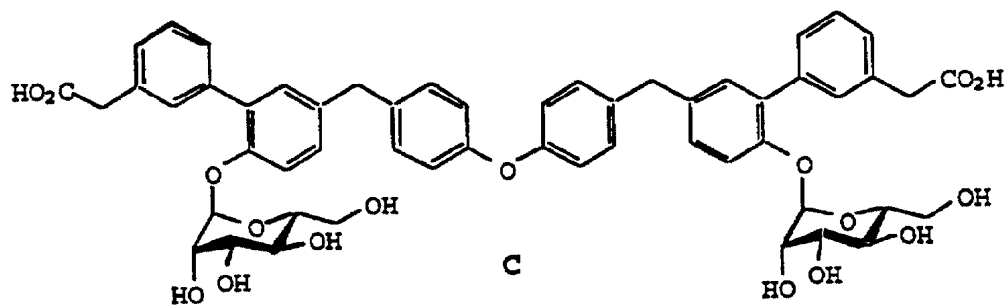
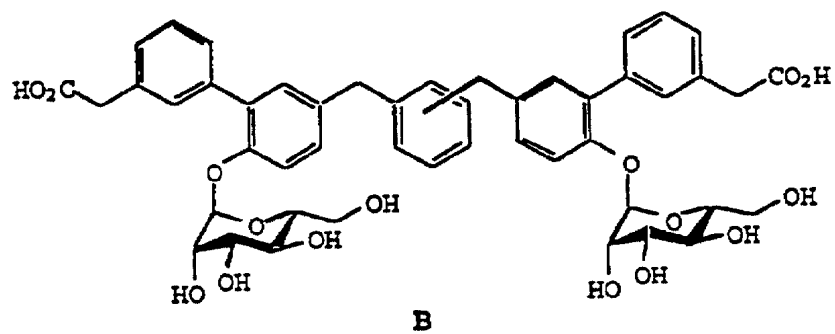
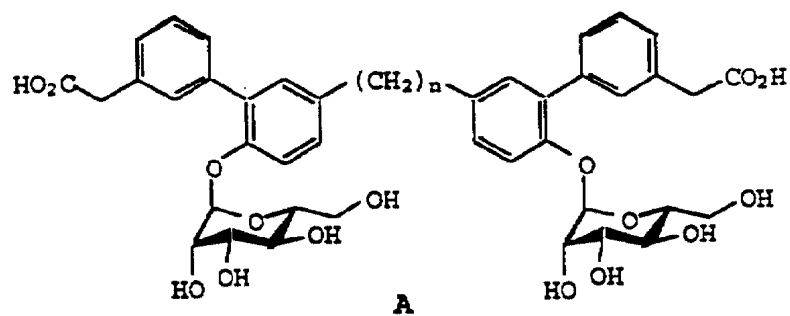
Ia

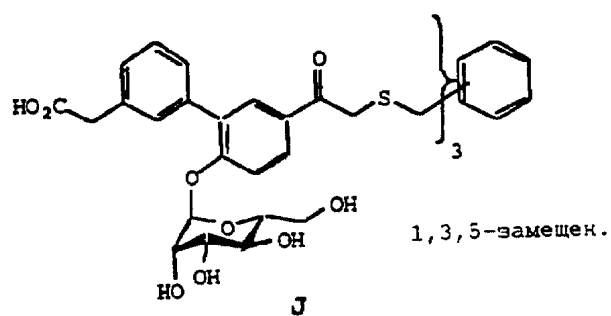
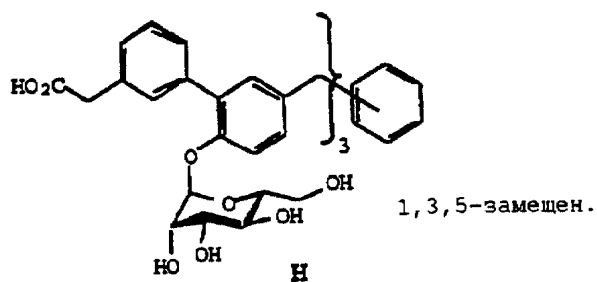
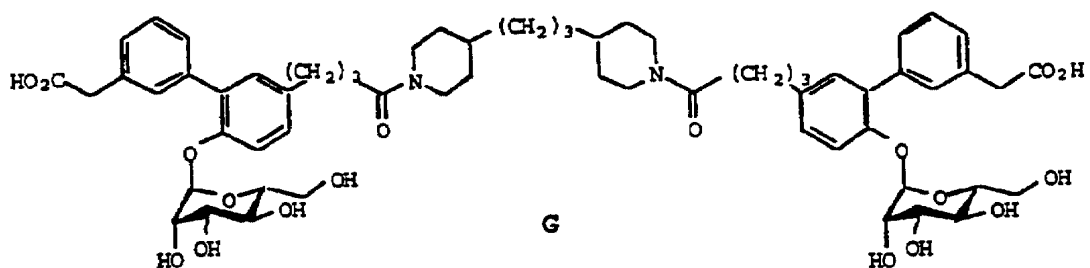
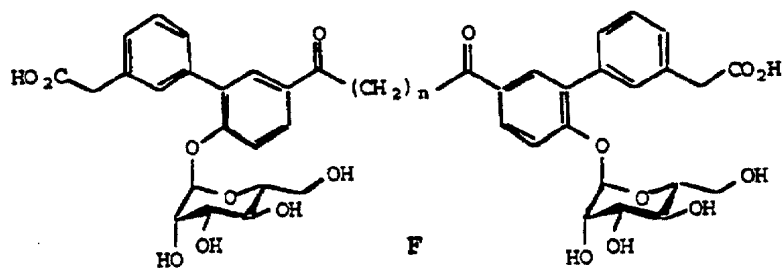
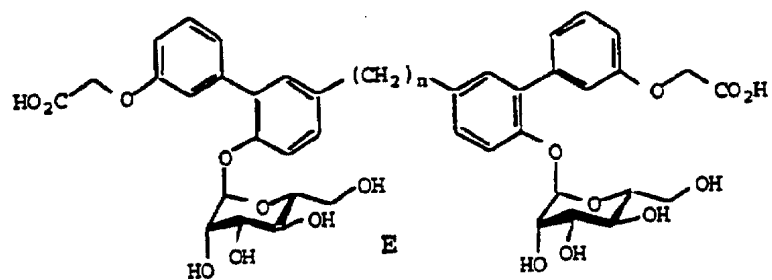


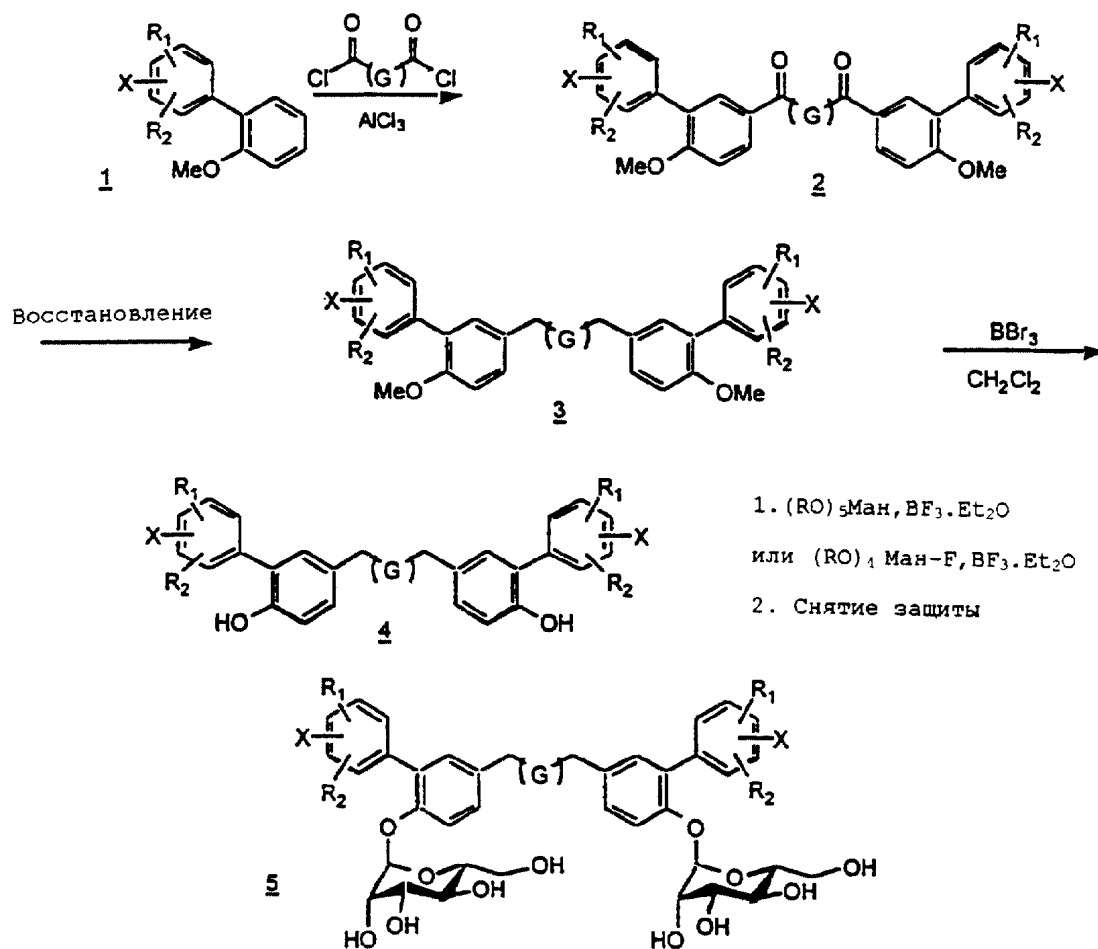
Ib

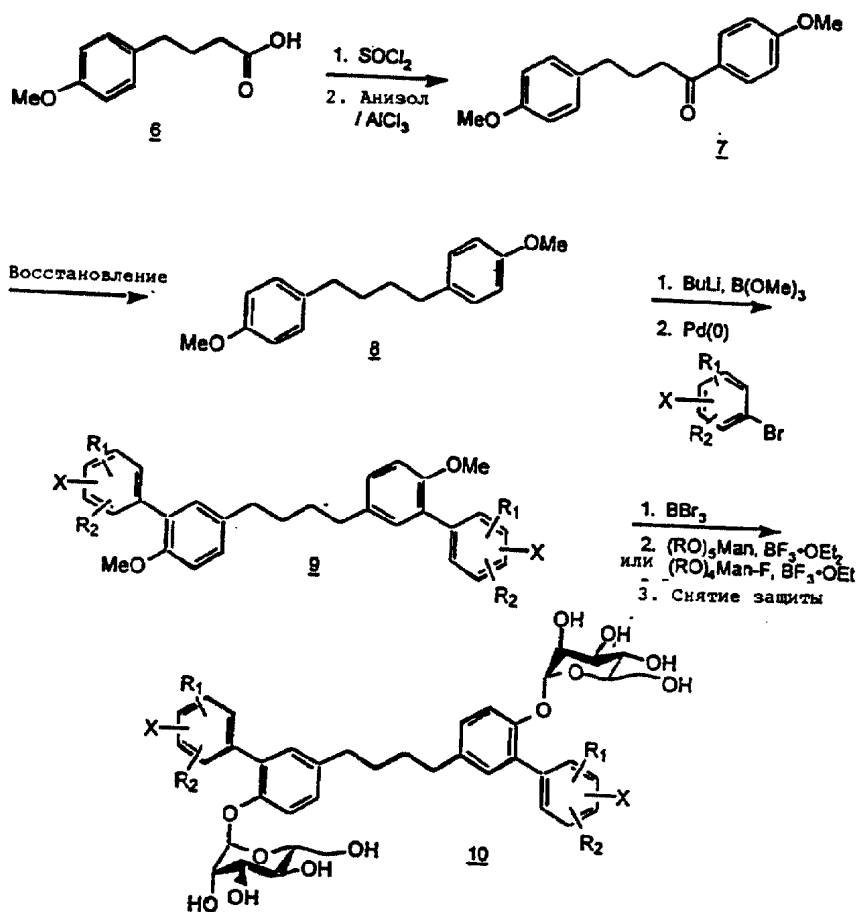
RU 2165931 C2

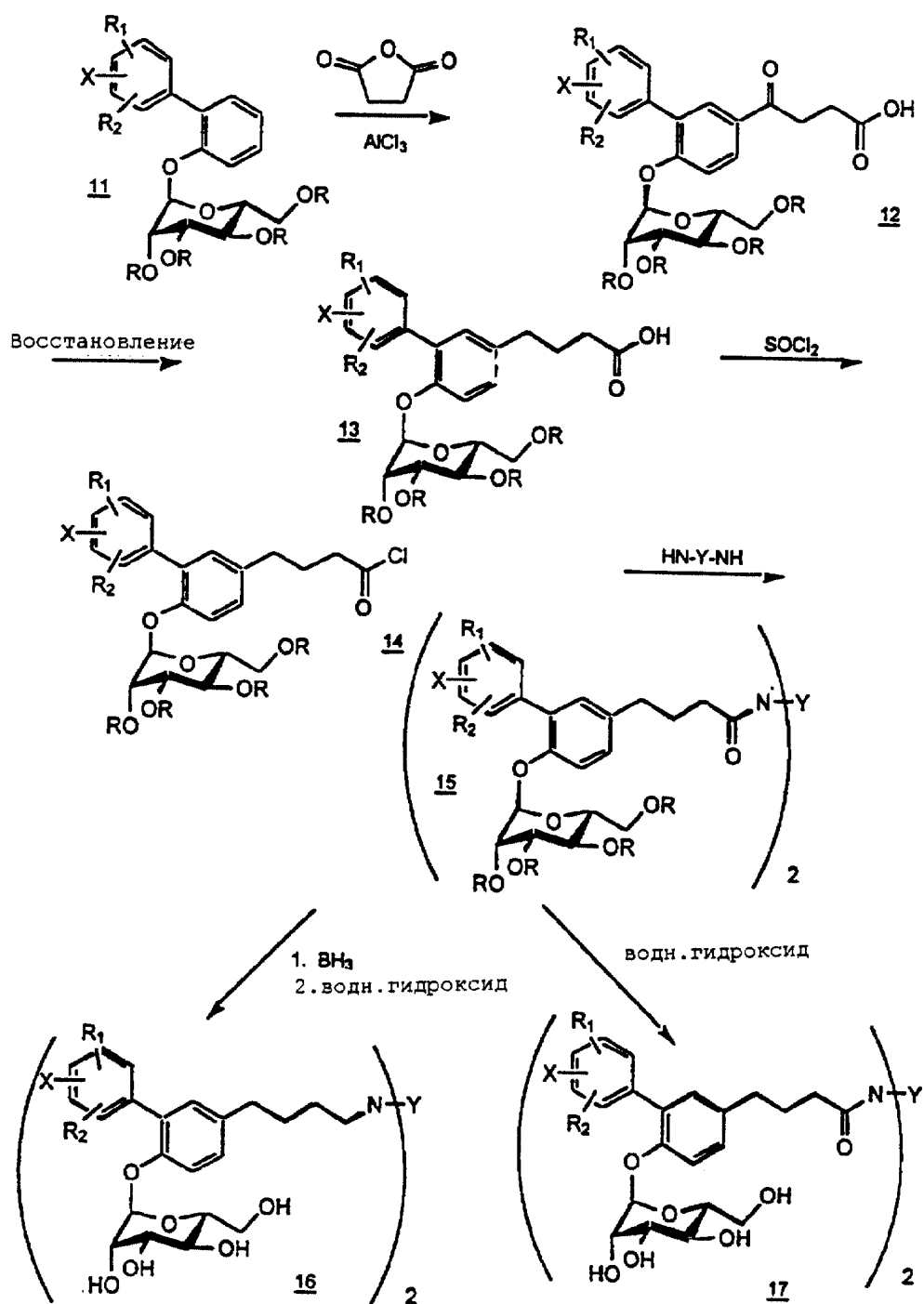
RU 2165931 C2

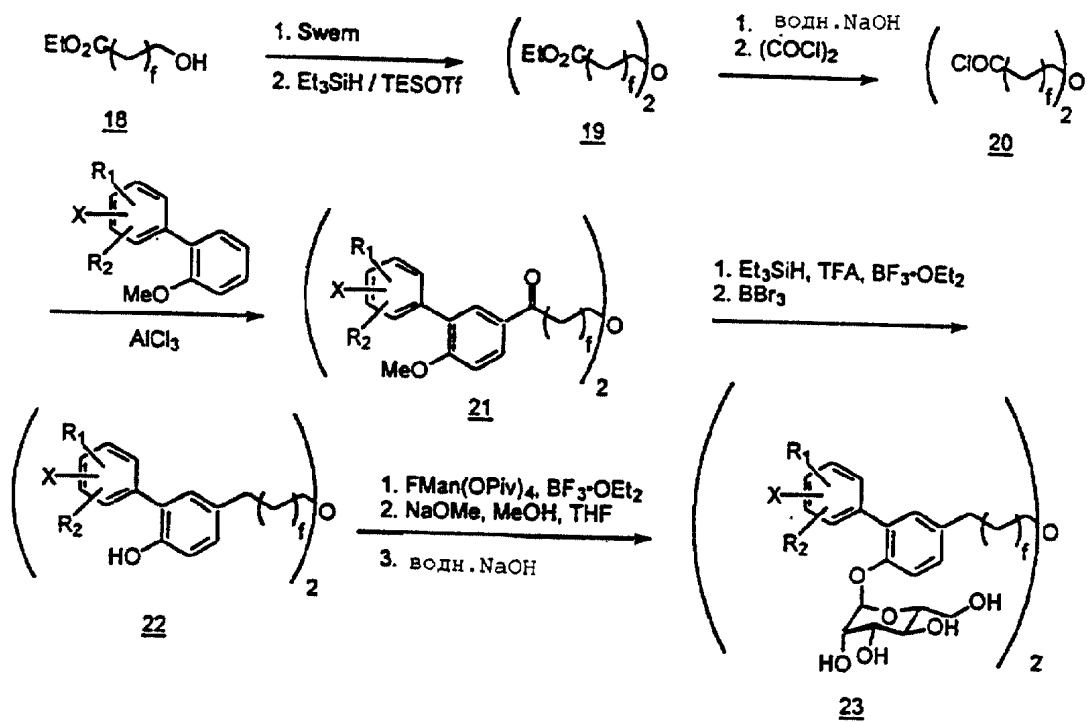












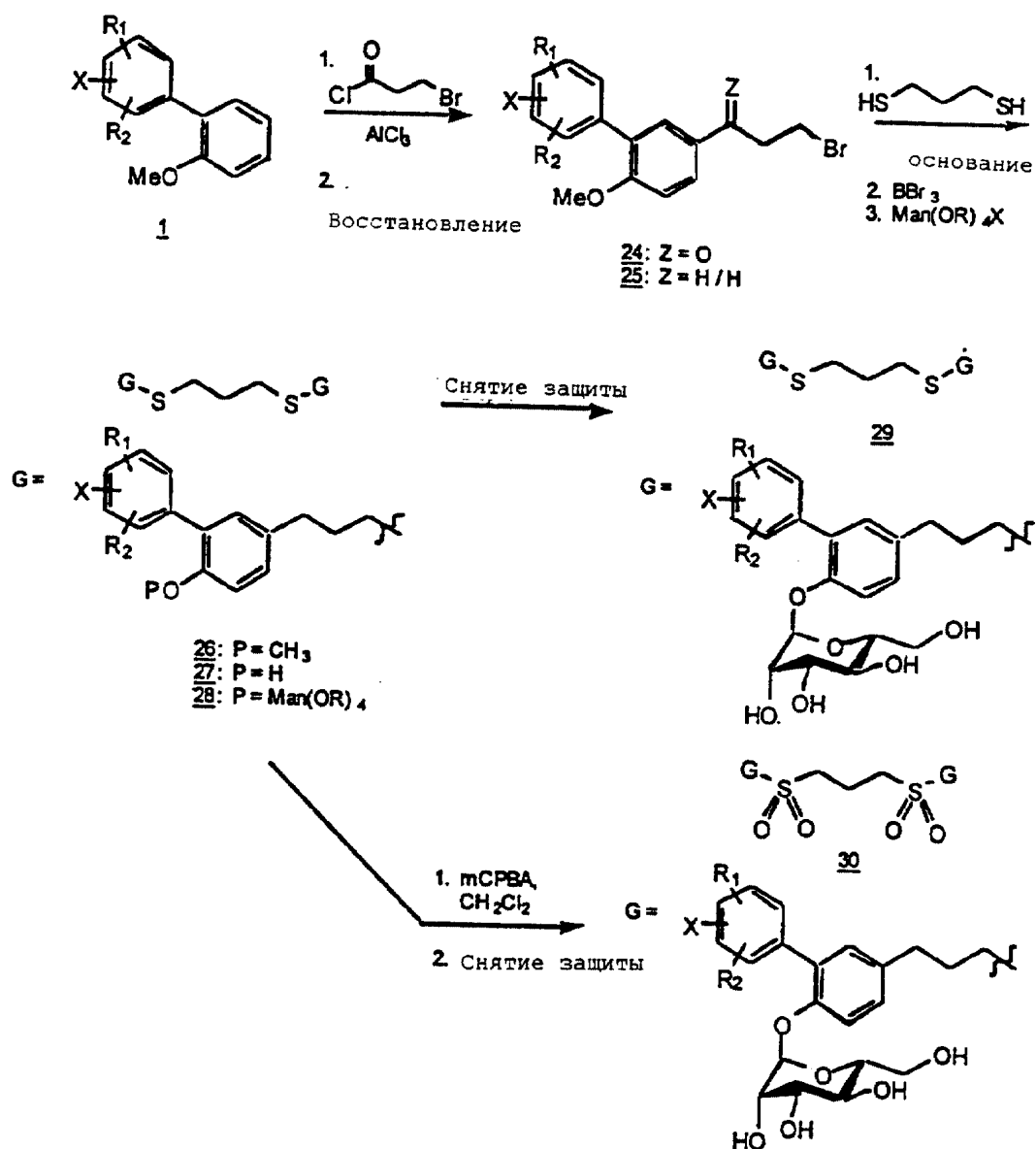


СХЕМА 6

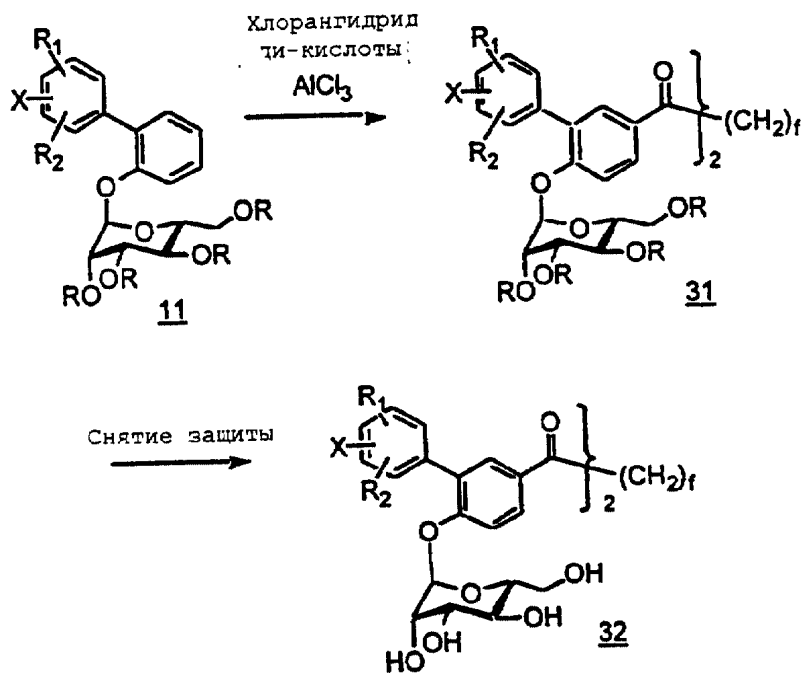
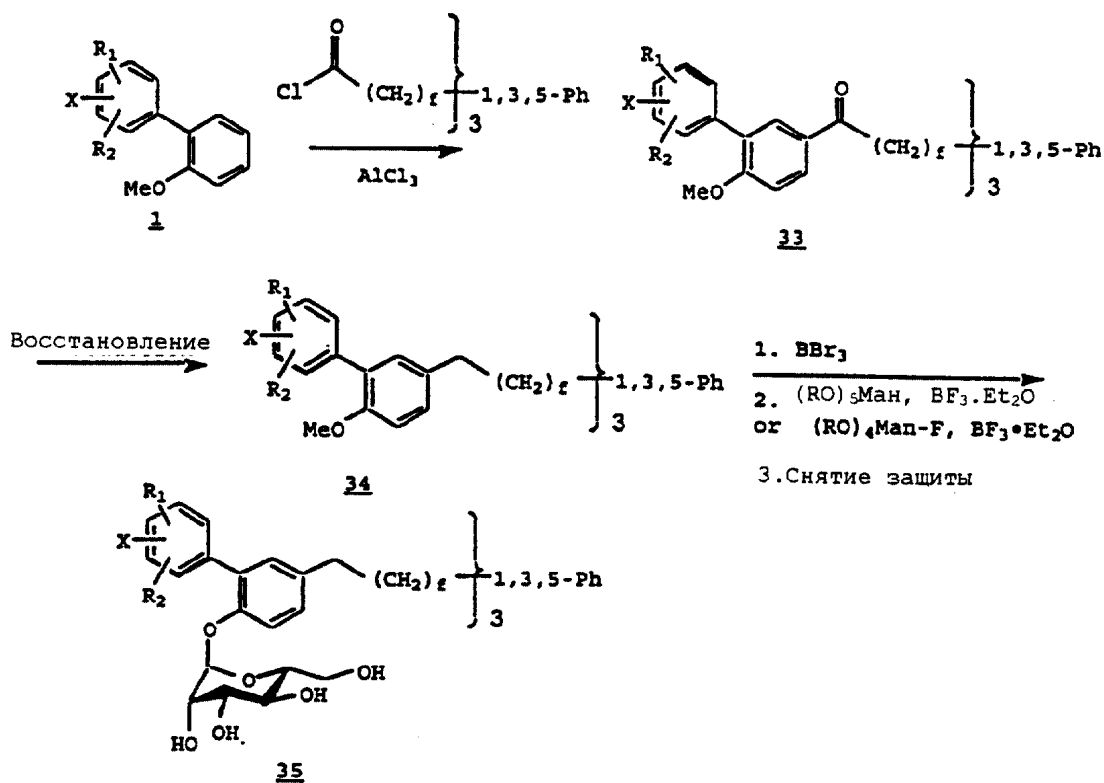


СХЕМА 7



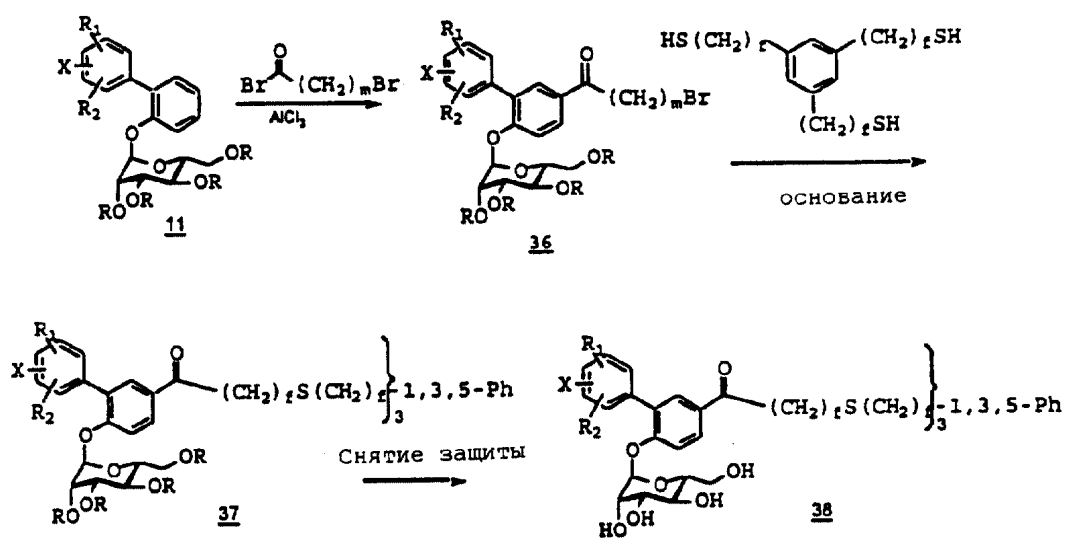


Таблица данных анализа селектина in vitro

Соединение	n= или м/п замещен	Е-селектин IC ₅₀ (мМ) или % ингибир./ (мМ)	Р-селектин IC ₅₀ (мМ) или % ингибир./ (мМ)	Л-селектин IC ₅₀ (мМ) или % ингибир./ (мМ)
А-4	4	5,0	2,5	2,0
А-5	5	0,4	0,3	0,3
А-6	6	0,5	0,07	0,56
А-7	7	0,5	0,4	0,75
А-9	9	1,0	1,0	1,0
В-м	м	0/1	0,22	3,0
В-р	п	2,0	2,0	3,0
С		2,5	0,7	0/2
Д		29/2	0,5	5,0
Е	6	3,27	0,54	1,4
F	4	1,0	1,0	3,0
G		1,5	1,0	0/3
Н		0,7	0,2	0,5
Ж		4,0	0/7	2,0

RU 2 1 6 5 9 3 1 C 2

RU 2 1 6 5 9 3 1 C 2