

(19) C2 (11) 101004 (13) UA

(98) а/с 230, м. Київ, 01042
(85) 2010-07-13
(74) Слободянюк Алла Василівна, (UA)
(45) [2013-02-25]
(43) [2010-10-25]
(24) 2013-02-25
(22) 2008-12-11
(12) Патент України (на 20 р.)
(21) а201008620
(46) 2020-09-25

(86) 2008-12-11 PCT/US2008/086472

(30) 61/013,517 2007-12-13 US

(54) ПОХІДНІ БЕНЗИЛФЕНІЛЦИКЛОГЕКСАНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛФЕНИЛЦИКЛОГЕКСАНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ DERIVATIVES OF BENZYLPHENYL CYCLOHEXANE AND USE THEREOF

(56) US 2006009400 (A1), 12.01.2006 2 US 2007072896 (A1), 29.03.2007 2 US 2006035841 (A1), 16.02.2006 2

(71) US ТЕРАКОС, ИНК. US ТЕРАКОС, ИНК. US THERACOS, INC.

(72) US Чень Юаньвей US Чень Юаньвей US Chen, Yuanwei CN Пен Кун CN Пен Кун CN Peng, Kun CN Жан Лілі CN Жан Лілі CN Zhang, Lili CN Льв Бінхуа CN Льв Бинхуа CN Lv, Binhua CN Сюй Байхуа CN Сюй Байхуа CN Xu, Baihua CN Донг Цзяцзя CN Донг Цзяцзя CN Dong, Jiajia CN Дю Цзіюан CN Дю Цзиюан CN Du, Jiyan CN Фен Ян CN Фен Ян CN Feng, Yan CN Сюй Ге CN Сюй Ге CN Xu, Ge IN Райяппан Васантакумар IN Райяппан Васантакумар IN Rajappan, Vasanthakumar US Сід Брайан US Сид Брайан US Seed, Brian

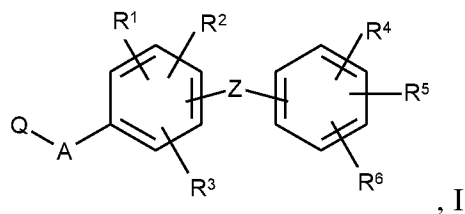
(73) US ТЕРАКОС, ИНК. US ТЕРАКОС, ИНК. US THERACOS, INC.

Предлагаются соединения, которые проявляют ингибирующее влияние на натрийзависимый котранспортер глюкозы SGLT. Данным изобретением предлагаются также фармацевтические композиции, способы получения указанных соединений и синтетических интермедиатов и применение этих соединений, собственно как таковых или в комбинации с другими терапевтическими агентами, для лечения заболеваний и состояний, на которые влияет ингибирование SGLT.

Пропонуються сполуки, які проявляють інгібуючий вплив на натрійзалежний котранспортер глюкози SGLT. Даним винаходом пропонуються також фармацевтичні композиції, способи одержання зазначених сполук і синтетичних інтермедіатів і застосування цих сполук, власне як таких або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, для лікування захворювань і станів, на які впливає інгібування SGLT.

Provided are compounds having an inhibitory effect on sodium-dependent glucose cotransporter SGLT. The invention also provides pharmaceutical compositions, methods of preparing the compounds, synthetic intermediates, and methods of using the compounds, independently or in combination with other therapeutic agents, for treating diseases and conditions which are affected by SGLT inhibition.

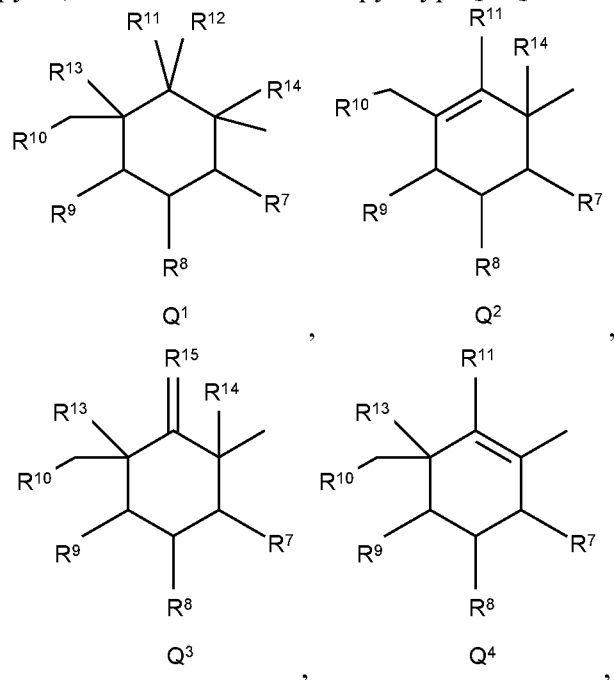
1. Сполука формули I:



де

A вибирають із групи, яка складається з кисню, NH, метилену й одинарного зв'язку;

Q вибирають із групи, яка складається зі структур Q¹-Q⁴;



Z вибирають із групи, яка складається з кисню, сірки, SO, SO₂, 1,1-циклопропілену, карбонілу й метилену, за необхідності заміщених одним або двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₃-алкоксигрупи, C₃-C₆-циклоалкілу й C₃-C₆-циклоалкілоксигрупи;

R¹, R² і R³ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₅-C₁₀-циклоалкенілу, C₁-C₆-алкілоксигрупи, C₃-C₁₀-циклоалкілоксигрупи, ціано-, аміно- і нітрогрупи, причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна й циклоалкенільна групи або частини за необхідності частково або повністю фторовані й моно- або дизаміщені однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, яка складається із хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, а в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂, і одна або дві метинові групи за необхідності замінені N, або, в тому випадку, якщо R¹ і R² зв'язані із двома сусідніми атомами вуглецю фенільного кільця, R¹ і R² за необхідності з'єднані між собою так, що разом утворюють C₃-C₅-алкіленовий, C₃-C₅-алкеніленовий або бутадієніленовий місток, який за необхідності частково або повністю фторований і моно- або дизаміщений однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, причому одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені O, S, CO, SO, SO₂ або NR^a і одна або дві метинові групи за необхідності замінені N;

R⁴ вибирають із групи, яка складається із водню, галогену, ціано-, нітро-, аміно-, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₅-C₁₀-циклоалкенілу, C₁-C₆-алкілокси-, C₃-C₁₀-циклоалкілокси-, (C₁-C₆-алкілокси)C₁-C₆-алкілокси-,

C₅-C₇-циклоалкенілоксигрупи, арилу, гетероарилу, арилокси-, гетероарилокси-, (C₂-C₄-алкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₂-C₄-алкініл)C₁-C₃-алкілокси-, (арил)C₁-C₃-алкілокси-, (гетероарил)C₁-C₃-алкілоксигрупи, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілу, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілоксигрупи, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілу, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілоксигрупи, (C₁-C₄-алкілокси)C₁-C₃-алкілу, (C₃-C₇-циклоалкілокси)C₁-C₃-алкілу, (C₃-C₇-циклоалкілокси)C₂-C₄-алкенілу, (C₃-C₇-циклоалкілокси)C₂-C₄-алкінілу, (C₃-C₇-циклоалкілокси)C₁-C₃-алкілоксигрупи, (C₁-C₄-алкіламіно)C₁-C₃-алкілу, ді-(C₁-C₃-алкіламіно)C₁-C₃-алкілу, три-(C₁-C₄-алкіл)силіл-C₁-C₆-алкілу, три-(C₁-C₄-алкіл)силіл-C₂-C₆-алкенілу, три-(C₁-C₄-алкіл)силіл-C₂-C₆-алкінілу, три-(C₁-C₄-алкіл)силіл-C₁-C₆-алкілоксигрупи, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₂-C₅-алкенілу, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкінілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкінілоксигрупи, C₃-C₆-циклоалкіліденметилу, (C₁-C₄-алкіл)карбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, амінокарбонілу, (C₁-C₄-алкіл)амінокарбонілу, ді-(C₁-C₃-алкіл)амінокарбонілу, гідроксикарбонілу, (C₁-C₄-алкілокси)карбонілу, C₁-C₄-алкіламіно-, ді-(C₁-C₃-алкіл)аміно-, (C₁-C₄-алкіл)карбоніламіно-, арилкарбоніламіно-, гетероарилкарбоніламіно-, C₁-C₄-алкілсульфоніламіно-, арилсульфоніламіногрупи, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкілсульфінілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₃-C₁₀-циклоалкілсульфанілу, C₃-C₁₀-циклоалкілсульфінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілсульфонілу, C₅-C₁₀-циклоалкенілсульфанілу, C₅-C₁₀-циклоалкенілсульфінілу, C₅-C₁₀-циклоалкенілсульфонілу, арилсульфонілу, арилсульфінілу або арилсульфонілу, причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна групи або частини за необхідності частково або повністю фторовані й моно- або дизаміщені однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, а в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂ і одна або дві метинові групи за необхідності замінені N;

R⁵ і R⁶ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, ціано-, нітро-, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₃-алкілокси- або C₃-C₆-циклоалкілоксигрупи, причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна групи або частини за необхідності частково або повністю фторовані й моно- або дизаміщені однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, а в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂ і одна або дві метилових групи за необхідності замінені N, або

якщо R⁵ і R⁶ зв'язані із двома сусідніми атомами вуглецю фенільного кільця, то R⁵ і R⁶ за необхідності з'єднані один з одним так, що утворюється C₃-C₅-алкіленовий, C₃-C₅-алкеніленовий або бутадієніленовий місток, який за необхідності частково або повністю фторований і моно- або дизаміщений однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, причому одна або дві метиленові групи за необхідності замінені незалежно одна від одної O, S, CO, SO, SO₂ або NR^a, а одна або дві метинові групи замінені N;

R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з гідрокси-, (C₁-C₁₈-алкіл)карбонілокси-, (C₁-C₁₈-алкіл)оксикарбонілокси-, арилкарбонілокси-, арил-(C₁-C₃-алкіл)карбонілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)карбонілоксигрупи, водню, галогену, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілу, (C₅-C₇-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілу, (арил)C₁-C₃-алкілу, (гетероарил)C₁-C₃-алкілу, C₁-C₆-алкілокси-, C₂-C₆-алкенілокси-, C₂-C₆-алкінілокси-, C₃-C₇-циклоалкілокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, арилокси, гетероарилокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₅-C₇-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (арил)C₁-C₃-алкілокси-, (гетероарил)C₁-C₃-алкілокси-, амінокарбонілу, гідроксикарбонілу, (C₁-C₄-алкіл)амінокарбонілу, ді-(C₁-C₃-алкіл)амінокарбонілу, (C₁-C₄-

алкілокси)карбонілу, (амінокарбоніл)C₁-C₃-алкілу, (C₁-C₄-алкіл)амінокарбоніл-(C₁-C₃)-алкілу, ді-(C₁-C₃-алкіл)амінокарбоніл-(C₁-C₃)-алкілу, (гідроксикарбоніл)C₁-C₃-алкілу, (C₁-C₄-алкілокси)карбоніл-(C₁-C₃)-алкілу, (C₃-C₇-циклоалкілокси)C₁-C₃-алкілу, (C₅-C₇-циклоалкенілокси)C₁-C₃-алкілу, (арилокси)C₁-C₃-алкілу, (гетероарилокси)C₁-C₃-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілокси-, арилсульфонілокси-, (арил)C₁-C₃-алкілсульфонілокси-, триметилсилілокси-, трет-бутилдиметилсилілокси- і ціаногрупи; причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна й циклоалкенільна групи або частини за необхідності частково або повністю фторовані й моно- або дизаміщені однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, а одна або дві метиленові групи в циклоалкілній і циклоалкенільній групах або частинах за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂;

і за необхідності R¹⁰ і R¹¹ можуть бути об'єднані з атомами вуглецю, до яких кожний з них приєднаний, так, що утворюється 5-7-членне конденсоване циклоалканове або циклоалкенове кільце, яке за необхідності може бути частково або повністю фторованим й моно- або дизаміщеним однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу, а одна або дві метиленові групи циклоалкільного й циклоалкенільного кільця за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂;

R¹¹ і R¹² кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілокси-, C₂-C₆-алкенілокси-, C₂-C₆-алкінілокси- і C₃-C₆-циклоалкілоксигрупи, причому алкільна, алкенільна, алкінільна й циклоалкільна групи або частини за необхідності є частково або повністю фторованими, або

R¹¹ і R¹² за необхідності з'єднані так, що разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₇-спіроциклоалканове кільце, яке за необхідності частково або повністю фтороване й моно- або дизаміщене однаковими або різними замісниками, вибраними з-поміж хлору, гідроксигрупи, C₁-C₃-алкоксигрупи й C₁-C₃-алкілу;

де

(i) коли Q є Q¹, а R¹¹ і R¹² обидва представлені воднем, тоді щонайменше один з R¹⁰ або R¹⁴ представлений галогеном або R¹³ не є воднем, або R⁴ представлений C₂-C₆-алкінілом, C₃-C₁₀-циклоалкокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкінілокси-, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси- або (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкінілоксигрупою,

(ii) коли Q є Q² і R¹¹ представлений воднем, тоді щонайменше R¹⁰ представлений галогеном або R⁴ представлений C₂-C₆-алкінілом, C₃-C₁₀-циклоалкілокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкінілокси-, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси- або (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкінілоксигрупою;

(iii) коли Q є Q⁴, а R¹¹ представлений воднем, тоді щонайменше R¹⁰ є галогеном або R¹³ не є воднем, або R⁴ представлений C₂-C₆-алкінілом, C₃-C₁₀-циклоалкокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкінілокси-, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси- або (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкінілоксигрупою;

R¹³ і R¹⁴ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілокси-, C₂-C₆-алкенілокси-, C₂-C₆-алкінілокси- і C₃-C₆-циклоалкілоксигрупи, причому алкільна, алкенільна, алкінільна й циклоалкільна групи або частини за необхідності є частково або повністю фторованими;

R¹⁵ вибирають із групи, яка складається з кисню й CR^bR^c;

кожний R^a незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C₁-C₄-алкілу й

(C₁-C₄-алкіл)карбонілу, причому алкільні групи або частини за необхідності є частково або повністю фторованими; і

R^b і R^c кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену або C₁-C₄-алкілу, причому алкільні групи за необхідності є частково або повністю фторованими; і її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що A є киснем або одинарним зв'язком.

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що A є одинарним зв'язком.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Z вибирають із групи, яка складається з кисню, сірки й метилену, за необхідності заміщених одним-двома замісниками, незалежно вибраними з-поміж галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₃-алкоксигрупи, C₃-C₆-циклоалкілу й C₃-C₆-циклоалкілоксигрупи.

5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що Z є метиленом.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R¹, R² і R³ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілоксигрупи й ціаногрупи.

7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що R¹, R² і R³ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену й C₁-C₆-алкілу.

8. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що R¹ вибирають із групи, яка складається з водню, галогену й C₁-C₆-алкілу, а R² і R³ кожний є воднем.

9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R⁴ вибирають із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілокси-, C₃-C₁₀-циклоалкілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси- і (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкінілоксигрупи.

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R⁵ і R⁶ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксигрупи, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілоксигрупи й ціаногрупи.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що R⁵ і R⁶ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену й C₁-C₆-алкілу.

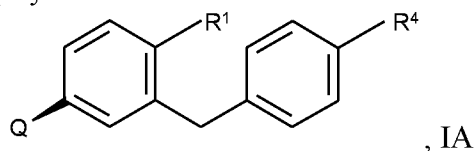
12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R⁵ і R⁶ кожний є воднем.

13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰ кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з гідроксигрупи, галогену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкілокси-, (C₃-C₇)циклоалкілокси-, арилокси й (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкілоксигрупи, причому алкільна й циклоалкільна групи або частини за необхідності є частково або повністю фторованими.

14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰ кожний є гідроксигрупою.

15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R¹¹ вибирають із групи, яка складається з водню й гідроксигрупи.

16. Сполука за п. 1 формули IA:

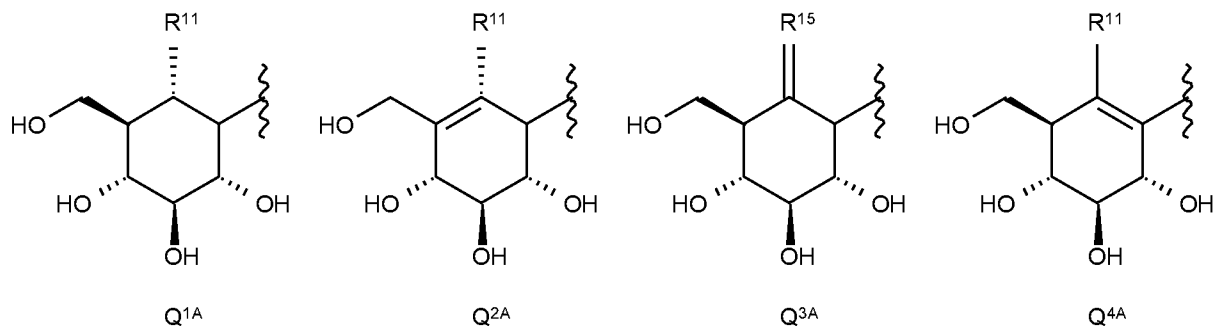


яка **відрізняється** тим, що

R¹ вибирають із групи, яка складається з водню, галогену й C₁-C₆-алкілу;

R⁴ вибирають із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілокси-, C₃-C₁₀-циклоалкілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси- і (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкінілоксигрупи; і

Q вибирають зі структур Q^{1A}-Q^{4A}:



де

R^{11} вибирають із групи, яка складається з водню й гідроксигрупи; і

R^{15} вибирають із групи, яка складається з кисню й CR^bR^c , де R^b і R^c кожний незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й галогену;

де, коли R^{11} є воднем, R^4 є C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_{10} -циклоалкілокси-, (C_3 - C_{10} -циклоалкіл) C_1 - C_3 -алкілокси-, (C_3 - C_7 -циклоалкіл) C_3 - C_5 -алкенілокси- або (C_3 - C_7 -циклоалкіл) C_3 - C_5 -алкінілоксигрупою.

17. Сполука за п. 16, яка **відрізняється** тим, що Q вибирають із групи, яка складається з Q^{1A} , Q^{2A} і Q^{3A} .

18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона вибирається із групи, яка складається з

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу,

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу,

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу,

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-хлор-3-(4-пропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу,

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-хлор-3-(4-циклогексилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу,

(1R,2S,3S,6R)-4-(4-хлор-3-(4-(3-циклопропілпроп-2-інілокси)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріолу,

((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-2,4,5,6-тетрагідроксициклогексил)метилацетату,

(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-етилбензил)фенокси)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу,

(1S,2R,3S,4S,6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-5-метиленциклогексан-1,2,3-тріолу,

(4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-8-(гідроксиметил)спіро[2.5]октан-5,6,7-тріолу,

1-(4-(2-хлор-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-тетрагідрокси-5-(гідроксиметил)циклогексил)бензил)феніл)етанону та

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-хлор-3-(4-(1-гідроксіетил)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу.

19. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що є ізотопно міченою.

20. Проліки (ефір) сполуки за п. 1.

21. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за п. 1.

22. Спосіб лікування захворювань або етапів, у яких відіграє роль SGLT, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 суб'єктові, який цього потребує.

23. Спосіб лікування діабету, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 суб'єктові, який цього потребує.

24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що зазначений діабет є діабетом типу 1.

25. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що зазначений діабет є діабетом типу 2.

26. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що вказану сполуку вводять у комбінації з другим терапевтичним агентом.

27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що зазначений другий терапевтичний агент вибирають із засобів проти діабету, агентів, які знижують/модулюють рівень ліпідів, засобів для лікування діабетичних ускладнень, засобів проти ожиріння, антигіпертензивних агентів, антигіперурикемічних агентів і засобів для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу або споріднених захворювань.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до похідних бензилфенілциклогексану, які проявляють інгібуючий вплив на натрій-залежний котранспортер глюкози (SGLT), а також до фармацевтичних композицій, способів одержання зазначених сполук, синтетичних інтермедіатів і способів застосування зазначених сполук для лікування захворювань і станів, на які впливає інгібування SGLT.

Рівень техніки

Згідно даним Всесвітньої організації охорони здоров'я приблизно 150 млн. чоловік в усьому світі страждають на цукровий діабет. Розрізняють дві основні форми цукрового діабету: типу 1, при якій підшлункова залоза не продукує інсуліну, і типу 2, при якій в організмі порушені механізми реакції на інсулін (інсулінорезистентність). Частка останньої становить близько 90 % усіх випадків діабету, на сьогоднішній день цукровий діабет типу 2 найпоширеніший. При обох формах захворювання відсутність ефекту інсуліну – через відсутність його самого або відповідної реакції на нього – призводить до підвищеного рівню глюкози в сироватці крові (гіперглікемія). З діабетом асоційовані серйозні ускладнення, які включають ретинопатію (яка призводить до порушень зору або сліпоту), серцево-судинні розлади, нефропатію, невропатію, виразки й синдром діабетичної стопи.

При діабеті типу 1 хворому потрібна постійна інсулінотерапія. При діабеті типу 2 у багатьох випадках можливим є купірування шляхом дієти й фізичних вправ, але часто потрібне й медикаментозне втручання. Крім інсуліну, який необхідний приблизно третині хворих з діабетом типу 2, сучасні терапевтичні засоби проти діабету включають бігуаніди (скорочують утворення глюкози в печінці й підвищують чутливість до інсуліну), сульфонілсечовини й меглітиніди (стимулюють утворення інсуліну), інгібітори альфа-глюкозидази (уповільнюють засвоєння крохмалю й утворення глюкози) і тіазолідиніони (підвищують чутливість до інсуліну). Ці лікарські засоби часто використовуються в комбінації один з одним, але й тоді вони не забезпечують адекватної регуляції рівня глюкози в крові, а крім того можуть викликати небажані побічні ефекти. Ці побічні ефекти включають лактоацидоз (бігуаніди), гіпоглікемію (сульфонілсечовини), набряки й збільшення ваги (тіазолідиніони). Отже, дуже потрібні нові агенти для лікування діабету, які б краще забезпечували регуляцію рівня глюкози й не мали цих негативних побічних ефектів.

Однією з перспективних мішеней терапевтичного втручання при діабеті й споріднених розладах є система транспорту глюкози в нирках. Транспорт глюкози в клітині здійснюється "пасивними" (полегшена дифузія) переносниками глюкози (GLUT) або ж "активними" переносниками - натрій-залежними котранспортерами (SGLT). SGLT1 знаходяться переважно в щітковій облямівці епітелію кишечника, а SGLT2 локалізовані в проксимальних каналцях нирок і, як повідомлялося, забезпечують більшу частину зворотного усмоктування глюкози в нирках. Недавно проведені дослідження дозволяють вважати, що інгібування ниркових SGLT може бути корисним підходом для лікування гіперглікемії шляхом збільшення кількості глюкози, екскретованої із сечею (Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999). Можливості цього підходу також підтверджуються тим, що, як недавно виявлено, у випадках сімейної ниркової глюкозурії (цей, ймовірно доброякісний, стан характеризується виведенням глюкози із сечею при нормальних її рівнях у сироватці крові й відсутності загальної дисфункції нирок або іншого захворювання) мають місце мутації гена SGLT2 (Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003). Таким чином, сполуки, які інгібують SGLT, зокрема SGLT2, видаються придатними кандидатами на роль ліків проти діабету. До числа сполук, про які раніше повідомлялося як про інгібітори SGLT, входять похідні циклогексану (наприклад, описані в публікації WO2006011469), С-глікозидні похідні (наприклад, описані в роботах US6414126, US20040138439, US20050209166, US20050233988, WO2005085237, US7094763, US20060009400, US20060019948, US20060035841, US20060122126 і WO2006108842), О-глікозидні похідні (наприклад, описані в роботах US6683056, US20050187168, US20060166899, US20060234954, US20060247179 і US20070185197), спірокеталь-глікозидні похідні (описані в публікації WO2006080421), і тіоглікопіранозидні похідні (типу описаних у роботах US2005029309 і WO2006073197).

Розкриття винаходу

Пропонуються сполуки, які проявляють інгібуючий вплив на натрій-залежний котранспортер глюкози (SGLT). Також пропонуються фармацевтичні композиції, способи одержання сполук за даним винаходом, синтетичні інтермедіати та способи застосування сполук запропонованих даним винаходом, як таких, або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, для лікування захворювань і станів, на які впливає інгібування SGLT.

Короткий опис креслень

Фігури 1-2 зображують загальні схеми синтезу сполук запропонованих даним винаходом

Фігури 3-8 зображують більш конкретні схеми синтезу сполук, обговорюваних у розділі "Приклади" нижче.

Здійснення винаходу

Визначення

У цьому документі термін "галоген", або "галоїд" позначає одновалентний радикал або атом

галогену, який обирається із фтору, хлору, броду і йоду. Серед них кращими є фтор, хлор і бром.

У цьому документі вираз "придатний замісник" означає хімічно або фармацевтично прийнятну групу, тобто структуру, яка суттєво не заважає одержанню або не знижує ефективність сполук запропонованих даним винаходом. Фахівцеві в даній галузі техніки не важко буде у звичайній практиці підібрати такі придатні замісники. Придатний замісник міг би бути обраним із груп, які складаються з галогену, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₁-C₆-галоалкілу, C₁-C₆-алкоксигрупи, C₁-C₆-галоалкоксигрупи, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₈-циклоалкенілу, (C₃-C₈-циклоалкіл)C₁-C₆-алкілу, (C₃-C₈-циклоалкіл)C₂-C₆, (C₃-C₈)C₁-C₆, C₃-C₇, (C₃-C₇)C₁-C₆, (C₃-C₇-гетероциклоалкіл)C₂-C₆-алкенілу, (C₃-C₇-гетероциклоалкіл)C₁-C₆-алкоксигрупи, гідроксильної групи, карбоксильної групи, оксогрупи, сульфанільної групи, C₁-C₆-алкілсульфанільної групи, арилу, гетероарилу, арилоксигрупи, гетероарилоксигрупи, аралкілу, гетероаралкілу, аралкоксигрупи, гетероаралкоксигрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи, C₁-C₆-алкіламіногрупи, ди-(C₁-C₆-алкіл)аміногрупи, карбамоїльної групи, (C₁-C₆-алкіл) карбонільної групи, (C₁-C₆-алкокси) карбонільної групи, (C₁-C₆-алкіл)амінокарбонільної групи, ди-(C₁-C₆-алкіл)амінокарбонільної групи, арилкарбонільної групи, арилоксикарбонільної групи, (C₁-C₆-алкіл)сульфонільної групи й арилсульфонільної групи. Групи, перераховані вище як придатні замісники, визначені нижче (за тим виключенням, що придатні замісники не можуть бути додатково, за необхідності, заміщеними).

У цьому документі термін "алкіл" ("алкільна група"), як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних насичених аліфатичних вуглеводневих радикалів, які містять вказане число атомів вуглецю. Такий радикал може бути нерозгалуженим або розгалуженим, за необхідності заміщеним там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади алкільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, ізопропіл, ізобутил, ізопентил, аміл, втор-бутил, трет-бутил, трет-пентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-додецил, н-тетрадецил, н-гексадецил, н-октадецил, н-ейкозил тощо. Кращі алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл та ізопропіл. Кращі придатні замісники, які за необхідності можуть використовуватися, включають галоген, метокси-, етокси-, ціано-, нітро- та аміногрупу.

У цьому документі термін "алкеніл" як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних аліфатичних вуглеводневих радикалів, які містять певне число атомів вуглецю і, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Такий радикал може бути нерозгалуженим або розгалуженим, в Е або Z-Формі, за необхідності заміщеним там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади алкенільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, ізобутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1,3-пентадієніл, 2,4-пентадієніл, 1,3-бутадієніл тощо. Кращими алкенільними групами є вініл, 1-пропеніл і 2-пропеніл. Кращі придатні замісники, які за необхідності використовуються, включають галоген, метокси-, етокси-, ціано-, нітро- і аміногрупу.

У цьому документі термін "алкініл" як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних аліфатичних вуглеводневих радикалів, які містять певне число атомів вуглецю й, щонайменше, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Такий радикал може бути нерозгалуженим або розгалуженим, за необхідності заміщеним там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади алкінільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) етиніл, 1-пропиніл, 2-пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-метил-1-пентиніл, 3-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл тощо. Кращими алкінільними групами є етиніл, 1-пропиніл і 2-пропиніл. Кращі придатні замісники, які за необхідності використовуються, включають галоген, метокси-, етокси-, ціано-, нітро- і аміногрупу.

У цьому документі термін "циклоалкіл" як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних аліциклічних насичених вуглеводневих радикалів, які містять три або більше атомів вуглецю, що утворюють карбоциклічне кільце, і за необхідності заміщеним там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади циклоалкільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл тощо. Кращими придатними замісниками, які за необхідності використовуються, є галоген, метил, етил, метокси-, етокси-, ціано-, нітро- і аміногрупа.

У цьому документі термін "циклоалкеніл" як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних аліциклічних вуглеводневих радикалів, які містять три або більше атомів вуглецю, які утворюють карбоциклічне кільце, і, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, і за необхідності заміщеним там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади циклоалкенільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) циклопентеніл, циклогексеніл тощо. Кращими придатними замісниками, які за необхідності використовуються, є галоген, метил, етил, метокси-, етокси-, ціано-, нітро- і аміногрупа.

У цьому документі терміни "алкілен", "алкенілен", "циклоалкілен" і "циклоалкенілен" відносяться (якщо не зазначене інакше) до двовалентних вуглеводневих радикалів, утворених шляхом видалення

атома водню з алкільного, алкенільного, циклоалкільного або циклоалкенільного радикалів, відповідні визначення яких подано вище.

У цьому документі термін «(C₃-C₁₀-циклоалкілен)(C₁-C₆-алкілен)» відноситься до двовалентного вуглеводневого радикала, утвореного шляхом зв'язування C₃-C₁₀-циклоалкіленового радикала з C₁-C₆-алкіленовим радикалом, визначення якого приведено вище.

У цьому документі термін "арил", як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних ароматичних вуглеводневих радикалів, які містять 6-10 атомів вуглецю, що утворюють карбоциклічне кільце, і за необхідності заміщені там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади арильних груп включають (але не обмежуються перерахованими) феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл та ін. Кращими арильними групами є феніл і нафтил, за необхідності одно- або двозаміщені однаковими або різними придатними замісниками, обраними з поміж галогену, ціаногрупи, C₁-C₃-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, диформетилу, триформетилу, C₁-C₃-алкокси-, диформетокси- і триформетоксигрупи.

У цьому документі термін "гетероциклоалкіл" як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до циклоалокільної групи, визначення якої приведено вище, у якій один або більше атомів вуглецю в кільці заміщений гетероатомом, обраним з поміж N, S і O. Ілюстративні приклади гетероциклоалкільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) піролідиніл, тетрагідрофураніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл тощо.

У цьому документі термін "гетероарил" як такий, або в словосполученні, відноситься (якщо не зазначене інакше) до одновалентних ароматичних гетероциклічних радикалів, які містять 2-9 атомів вуглецю й 1-4 гетероатоми, обраних з поміж N, S і O, що утворюють 10-членне кільце (одне або два конденсовані) і за необхідності заміщені там, де вказано, одним-трьома придатними замісниками, названими вище. Ілюстративні приклади гетероарильних груп включають (але не обмежуються перерахованими) піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, бензотриазиніл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензизоксазоліл, ізобензофурил, ізоіндоліл, індолізиніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіридини, бензотіаксоліл, бензофураніл, бензотієніл, індоліл, ізотіазоліл, піразоліл, індазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, тіазоліл, фурил, тієніл тощо. П'яти- або шестичленні гетероарильні моноцикли включають піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, тіазоліл, фурил, тієніл тощо. Восьми-десятичленні гетероарильні біцикли, які містять 1-4 гетероатоми, включають хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, бензотриазиніл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензизоксазоліл, ізобензофурил, ізоіндоліл, індолізиніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіридиніл, бензотіаксоліл, бензофураніл, бензотієніл, індоліл, індазоліл тощо. Кращі придатні замісники, які за необхідності використовуються, включають один або два однакові або різних замісники, обраних з поміж галогену, ціаногрупи, C₁-C₃-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, диформетилу, триформетилу, C₁-C₃-алкокси-, диформетокси- і триформетоксигрупи.

У цьому документі терміни "алкокси" і "алкілокси", самі як такі, або в словосполученнях відносяться (якщо не зазначене інакше) до аліфатичних радикалів вигляду алкіл-O-, у якому визначення алкілу подано вище. Ілюстративні приклади алкокси-груп включають (але не обмежуються перерахованими) метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, трет-бутокси-, пентокси-, ізопентокси-, неопентокси-, трет-пентокси-, гексокси-, ізогексокси-, гептокси, октокси-групу тощо. Кращими алкокси-групами є метокси- і етокси-група.

У цьому документі термін "галоалкіл" відноситься (якщо не зазначене інакше) до описаних вище алкільних радикалів, заміщених одним або більш атомами галогену. Ілюстративні приклади галоалкільних груп включають (але не обмежуються перерахованими) хлорметил, дихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трихлоретил тощо.

У цьому документі термін "галоалкокси" відноситься (якщо не вказано іншого) до описаних вище алкокси-радикалів, заміщених одним або більш атомами галогену. Ілюстративні приклади галоалкокси-груп включають (але не обмежуються перерахованими) трифторметокси-, дифторметокси-групу тощо.

У цьому документі термін "аралкіл" відноситься (якщо не вказано іншого) до описаних вище алкільних радикалів, які містять 1-6 атомів вуглецю й заміщені арильною групою, описаною вище.

У цьому документі термін "гетероаралкіл" відноситься (якщо не вказано іншого) до описаних вище алкільних радикалів, які містять 1-6 атомів вуглецю й заміщені гетероарильною групою, описаною вище.

У цьому документі термін "аралкокси" відноситься (якщо не вказано іншого) до описаних вище алкокси-радикалів, які містять 1-6 атомів вуглецю й заміщені арильною групою, описаною вище.

У цьому документі термін "гетероаралкокси" відноситься (якщо не вказано іншого) до описаних вище алкокси-радикалів, які містять 1-6 атомів вуглецю й заміщені гетероарильною групою, описаною вище.

У цьому документі термін "карбамоїл" відноситься (якщо не вказано іншого) до одновалентних радикалів вигляду $-C(O)NH(R)$, де R представлено воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_3 - C_6 - циклоалкілом або арилом, описані вище.

У цьому документі терміни "ди-(C_1 - C_3 -алкіл)аміно" і "ди-(C_1 - C_6 -алкіл)аміно" як такі, або в словосполученнях, відносяться (якщо не вказано іншого) до аміногрупи, заміщеної двома групами, обраними незалежно з поміж C_1 - C_3 -алкілу або C_1 - C_6 -алкілу відповідно.

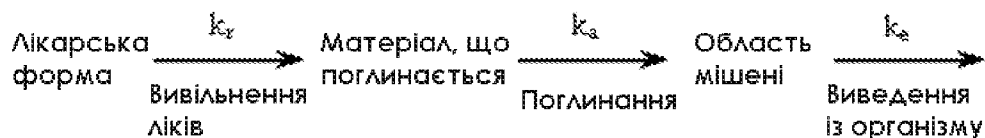
У цьому документі терміни "лікування" і "терапія" відносяться до затримки початку, уповільнення розвитку, запобігання прогресування, ослаблення або запобігання захворювання або стану, про який йде мова, або одного або більше симптомів цього захворювання або стану.

У цьому документі термін "введення" означає приймання через рот, застосування супозиторія, місцевий контакт, уведення в уражену тканину, внутрішньовенне, внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове, інтраназальне або підшкірне введення, або імплантат, який поступово вивільняє лікарський засіб (наприклад, осмотичний мінінасос). Уведення охоплює будь-які шляхи, включаючи парентеральні, через слизові оболонки (наприклад, ротової порожнини, носової порожнини піхви, прямої кишки) і через шкіру. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньоартеріальне, інтрадермальне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньошлуночкове й внутрішньочерепне. Інші шляхи доставки лікарського засобу включають (але не обмежуються перерахованими) застосування споряджених ліпосом, внутрішньовенне впорскування, пластирі для трансдермального введення тощо.

У цьому документі термін "проліки" відноситься до сполук-попередників, які, будучи введені в організм, утворюють *in vivo* у ході тих або інших хімічних або фізіологічних процесів біологічно активну речовину (наприклад, проліки перетворюються на біологічно активну речовину при досягненні фізіологічного pH або в результаті ферментативного впливу). Самі проліки як такі, можуть бути біологічно активними або така активність може бути відсутньою.

У цьому документі термін "сполуки/речовини" відноситься до молекул, одержаних будь-яким шляхом, включаючи (але не обмежуючись перерахованим) синтез *in vitro*, або утворення *in situ* або *in vivo*.

У цьому документі терміни "регульоване/ контрольоване/ уповільнене/ пролонговане/поступове вивільнення" вживаються синонімічно у відношенні до будь-якого препарату, який містить лікарський агент, з якого цей агент вивільняється не відразу. Наприклад, при пероральному прийманні препарату з регульованим вивільненням лікарського агента останній не відразу попадає в матеріал, що поглинається. Зазначені терміни синонімічні виразам, які вживаються у цьому контексті в довіднику Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Як там говориться, негайне й уповільнене вивільнення лікарського агента визначається кінетично відповідно до наступного рівняння:



"Матеріал, що поглинається" є розчином лікарської речовини, яка вводиться в певне місце поглинання; k_r , k_a і k_e - константи швидкості першого порядку для (1) вивільнення лікарського агента із препарату, що вводиться, (2) поглинання й (3) виведення з організму, відповідно. У випадку лікарських форм із негайним вивільненням константа швидкості вивільнення лікарського агента k_r значно перевищує константу швидкості поглинання k_a . У випадку регульованого вивільнення, навпаки, $k_r \ll k_a$, так, що швидкість вивільнення лікарського агента з лікарської форми є лімітуючим чинником його надходження в область мішені.

Терміни "поступове вивільнення" і "пролонговане вивільнення" вживаються в даному документі в їхньому буквальному (тривіальному) значенні у відношенні до лікарських препаратів, які забезпечують вивільнення лікарського агента не відразу, а протягом якогось відносно тривалого періоду часу, наприклад протягом 12 годин або більше, що бажано (хоча й не є обов'язковим) приведе до більш або менш постійного рівня лікарського агента в крові протягом відносно тривалого часу.

У цьому документі термін "затримане вивільнення" відноситься до фармацевтичних препаратів, які проходять через шлунок незмінними й розчиняються в тонкому кишківнику.

Загальна частина

Даним винаходом пропонуються сполуки, які проявляють інгібуючий вплив у відношенні натрій-залежного котранспортера глюкози (SGLT), переважно SGLT2. Деякі сполуки запропоновані даним винаходом також проявляють інгібуючу дію у відношенні натрій-залежного котранспортера глюкози SGLT1. Завдяки своїй здатності інгібувати SGLT сполуки запропоновані даним винаходом є придатними для лікування й/або запобігання будь-якого й усіх станів і захворювань, на які впливає пригнічення активності SGLT, зокрема активності SGLT2. Таким чином, сполуки запропоновані даним

винаходом придатні для профілактики й лікування деяких захворювань і станів, зокрема порушень обміну речовин, включаючи (але не обмежуючись перерахованим) цукрового діабету типу 1 і типу 2, гіперглікемії, ускладнень діабету (наприклад, ретинопатії, нефропатії (наприклад прогресуючого захворювання нирок), невропатії, виразок, мікро- і макроангіопатій і синдрому діабетичної стопи), інсулінорезистентності, метаболічного синдрому (синдрому X), гіперінсулінемії, гіпертензії, гіперурикемії, ожиріння, набряків, дисліпідемії, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу й споріднених захворювань.

Також пропонуються фармацевтично прийнятні солі й проліки сполук запропонованих даним винаходом.

Також пропонуються фармацевтичні композиції, які містять ефективну кількість сполуки або суміші сполук запропонованих даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі або проліки у фармацевтично прийнятному носії.

Також пропонуються синтетичні інтермедіати й способи одержання сполук запропонованих даним винаходом.

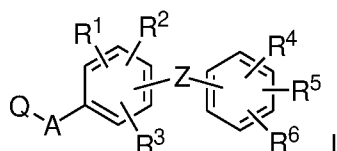
Також пропонуються способи застосування сполук запропонованих даним винаходом, власне як таких, або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, для лікування захворювань і станів, на які може впливати інгібування SGLT.

Також пропонуються способи застосування сполук запропонованих даним винаходом при виготовленні лікарських засобів для лікування захворювань і станів, на які може впливати інгібування SGLT.

Здійснення винаходу

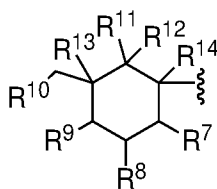
Сполуки й препаративні методи

В одному аспекті даного винаходу надаються сполуки формули I:

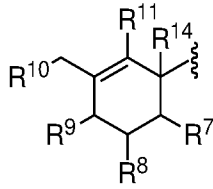


де A представлено киснем, NH, метиленом або одинарним зв'язком;

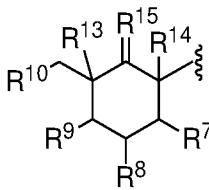
Q обирають із Q¹-Q⁴ наступних формул:



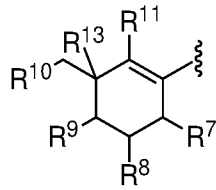
Q¹



Q²



Q³



Q⁴

де хвилястою лінією показане місце приєднання іншої частини молекули;

Z представлено киснем, сіркою, SO, SO₂, 1,1-циклопропіленом, карбонілом або метиленом, за необхідності заміщенням одним або двома замісниками, незалежно обраними з поміж галогену, гідрокси-групи, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси-групи, C₃-C₆-циклоалкілу й C₃-C₆-циклоалкілокси-групи;

R¹, R² і R³ кожний незалежно представлені воднем, галогеном, гідрокси-групою, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, C₃-C₁₀-циклоалкілом, C₅-C₁₀-циклоалкенілом, C₁-C₆-алкілокси-групою, C₃-C₁₀-циклоалкілокси-групою, ціано-, аміно- або нітро-групою, причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна й циклоалкенільна групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими й можуть бути моно- або дизаміщеними однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, C₁-C₃-алкокси-групи й C₁-C₃-алкілу, а в циклоалкільній і

циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a , O, S, CO, SO або SO_2 , і одна або дві метинових групи за необхідності замінені N, або

У тому випадку, коли R^1 і R^2 зв'язані із двома сусідніми атомами вуглецю фенільного кільця, R^1 і R^2 можуть бути з'єднані між собою, так що разом R^1 і R^2 утворюють $\text{C}_3\text{-C}_5$ -алкіленовий, $\text{C}_3\text{-C}_5$ -алкеніленовий або бутадієніленовий місток, який може бути частково або повністю фторованим і моно- або дизаміщеним однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси-групи і $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілу, причому одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені O, S, CO, SO, SO_2 або NR^a і одна або дві метинових групи за необхідності замінені N;

R^4 незалежно представлено воднем, галогеном, ціано-, нітро-, аміно-, гідрокси-групою, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкілом, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -циклоалкенілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілокси-, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкілокси-, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілокси})\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілокси-}$, $\text{C}_5\text{-C}_7$ -циклоалкенілокси-групою, арилом, гетероарилом, арилокси-, гетероарилокси-, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкеніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкініл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, $(\text{арил})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, $(\text{гетероарил})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-групою}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-групою}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-циклоалкеніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-циклоалкеніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-групою}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілокси})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілокси})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілокси})\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкенілом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілокси})\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкінілом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілокси})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-групою}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіламіно})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $\text{ди-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіламіно})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $\text{три-}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{силіл-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілом}$, $\text{три-}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{силіл-}\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенілом}$, $\text{три-}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{силіл-}\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкінілом}$, $\text{три-}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{силіл-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілокси-групою}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})\text{C}_2\text{-C}_5\text{-алкенілом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})\text{C}_3\text{-C}_5\text{-алкенілокси-}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})\text{C}_3\text{-C}_5\text{-алкінілокси-}$, $(\text{C}_5\text{-C}_8\text{-циклоалкеніл})\text{C}_3\text{-C}_5\text{-алкенілокси-}$, $(\text{C}_5\text{-C}_8\text{-циклоалкеніл})\text{C}_3\text{-C}_5\text{-алкінілокси-групою}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкіліденметилом}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліл})\text{карбонілом}$, арилкарбонілом, гетероарилкарбонілом, амінокарбонілом, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{амінокарбонілом}$, $\text{ди-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{амінокарбонілом}$, гідроксикарбонілом, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілокси})\text{карбонілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкикламіно-}$, $\text{ди-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{аміно-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{карбоніламіно-}$, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно-, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілсульфоніламіно-}$, арилсульфоніламіно-групою, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілсульфанілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілсульфінілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілсульфонілом}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкілсульфанілом}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкілсульфінілом}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкілсульфонілом}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-циклоалкенілсульфанілом}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-циклоалкенілсульфінілом}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-циклоалкенілсульфонілом}$, арилсульфанілом, арилсульфінілом або арилсульфонілом, причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими й моно- або дизаміщеними однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкокси-групи}$ й $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, а в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a , O, S, CO, SO або SO_2 і одна або дві метинових групи за необхідності замінені N;

[0001] R^5 і R^6 кожний незалежно представлені воднем, галогеном, ціано-, нітро-, гідрокси-групою, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкілом, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілокси- або $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкілокси-групою, причому алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна або циклоалкенільна групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими й моно- або дизаміщеними однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигрупи й $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілу, а в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах одна або дві метиленові групи за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a , O, S, CO, SO або SO_2 , і одна або дві метинових групи за необхідності замінені N, або

якщо R^5 і R^6 пов'язані із двома сусідніми атомами вуглецю фенільного кільця, то R^5 і R^6 за необхідності можуть бути з'єднані один з одним, так що R^5 і R^6 разом утворюють $\text{C}_3\text{-C}_5$ -алкіленовий, $\text{C}_3\text{-C}_5$ -алкеніленовий або бутадієніленовий місток, який може бути частково або повністю фторованим і моно- або дизаміщеним однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси-групи й $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілу, причому одна або дві метиленові групи за необхідності замінені незалежно одна від одної O, S, CO, SO, SO_2 або NR^a , а одна або дві метинових групи замінені N;

R^7 , R^8 , R^9 і R^{10} кожний незалежно представлені гідрокси-групою, $(\text{C}_1\text{-C}_{18}\text{-алкіл})\text{карбонілокси-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{18}\text{-алкіл})\text{оксикарбонілокси-}$, арилкарбонілокси-, арил- $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{карбонілокси-}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл})\text{карбонілокси-групою}$, воднем, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, $(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{-циклоалкеніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{арил})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{гетероарил})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілокси-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенілокси-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкінілокси-}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілокси-}$, $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-циклоалкенілокси-}$, арилокси, гетероарилкокси-, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{-циклоалкеніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, $(\text{арил})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, $(\text{гетероарил})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілокси-}$, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{амінокарбонілом}$, $\text{ди-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{амінокарбонілом}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілокси})\text{карбонілом}$, $(\text{амінокарбоніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{амінокарбоніл-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{ом}$, $\text{ди-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{амінокарбоніл-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{ом}$, $(\text{гідроксикарбоніл})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілокси})\text{карбоніл-}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл})\text{ом}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілокси})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{-циклоалкенілокси})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$,

(арилокси)C₁-C₃-алкілом, (гетероарилокси)C₁-C₃-алкілом, C₁-C₄-алкілсульфоніокси-, арилсульфоніокси-, (арил)C₁-C₃-алкілсульфоніокси-, триметилсилілокси-, трет-бутилдиметилсилілокси- або ціаногрупою; причому алкільна, алкенільна, алкинільна, циклоалкільна або циклоалкенільна групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими й моно- або дизаміщеними однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, C₁-C₃-алкокси-групи й C₁-C₃-алкілу, а одна або дві метиленові групи в циклоалкільній і циклоалкенільній групах або частинах за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂;

і за необхідності R¹⁰ і R¹¹ можуть бути об'єднані з атомами вуглецю, до яких кожний з них приєднаний, так що утворюється 7-членне конденсоване циклоалканове або циклоалкенове кільце, яке за необхідності може бути частково або повністю фторованим і моно- або дизаміщеним однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, C₁-C₃-алкокси-групи й C₁-C₃-алкілу, а одна або дві метиленові групи циклоалкільного й циклоалкенільного кілець за необхідності незалежно одна від одної замінені NR^a, O, S, CO, SO або SO₂;

R¹¹ і R¹² кожний незалежно представлені воднем, галогеном, гідрокси-групою, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкинілом, C₃-C₁₀-циклоалкілом, C₁-C₆-алкілокси-, C₂-C₆-алкенілокси-, C₂-C₆-алкинілокси- або C₃-C₆-циклоалкілокси-групою, причому алкільна, алкенільна, алкинільна й циклоалкільна групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими, або

R¹¹ і R¹² за необхідності можуть бути з'єднані, так що R¹¹ і R¹² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₇-спіроциклоалканове кільце, яке за необхідності може бути частково або повністю фторованим і моно- або дизаміщеним однаковими або різними замісниками, обраними з поміж хлору, гідрокси-групи, C₁-C₃-алкокси-групи й C₁-C₃-алкілу;

коли Q є Q¹, а R¹¹ і R¹² обидва представлені воднем, тоді, щонайменше, один з R¹⁰ або R¹⁴ представлений галогеном або R¹³ не є воднем, або R⁴ представлений C₂-C₆-алкинілом, C₃-C₁₀-циклоалкокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкинілокси-, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси- або (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкинілокси-групою, або

коли Q є Q² і R¹¹ представлений воднем, тоді, щонайменше, R¹⁰ представлений галогеном або R⁴ представлений C₂-C₆-алкинілом, C₃-C₁₀-циклоалкілокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкинілокси-, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси- або (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкинілокси-групою, або

коли Q є Q⁴, а R¹¹ представлений воднем, тоді, щонайменше, R¹⁰ є галогеном, або R¹³ не є воднем, або R⁴ представлений C₂-C₆-алкинілом, C₃-C₁₀-циклоалкокси-, C₅-C₇-циклоалкенілокси-, (C₃-C₁₀-циклоалкіл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкенілокси-, (C₃-C₇-циклоалкіл)C₃-C₅-алкинілокси-, (C₅-C₁₀-циклоалкеніл)C₁-C₃-алкілокси-, (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкенілокси- або (C₅-C₈-циклоалкеніл)C₃-C₅-алкинілокси-групою,

R¹³ і R¹⁴ кожний незалежно представлені воднем, галогеном, гідрокси-групою, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкинілом, C₃-C₁₀-циклоалкілом, C₁-C₆-алкілокси-, C₂-C₆-алкенілокси-, C₂-C₆-алкинілокси- або C₃-C₆-циклоалкілокси-групою, причому алкільна, алкенільна, алкинільна й циклоалкільна групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими;

R¹⁵ незалежно представлено киснем або CR^bR^c;

R^a незалежно представлено воднем, C₁-C₄-алкілом або (C₁-C₄-алкіл)карбонілом, причому алкільні групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими; і

R^b і R^c кожний незалежно представлені воднем, галогеном, або C₁-C₄-алкілом, причому алкільні групи або частини за необхідності можуть бути частково або повністю фторованими.

На приведених в даному документі зображеннях хімічних структур там, де зв'язок замісника фенільної групи показано таким, що закінчується біля центру фенільного кільця, це означає, що (якщо не зазначене інакше) даний замісник може бути зв'язаний у будь-якому вільному положенні фенільної групи, яка несе атом водню.

Даний винахід включає всі таутомери й стереоізомери сполук формули I, як у складі суміші, так і в чистому (або в основному чистому) виді. Сполуки запропоновані даним винаходом можуть містити асиметричні атоми вуглецю, і, відповідно, сполуки формули I можуть існувати в діастереомерних або енантіомерних формах або в їх сумішах. Усі конформаційні ізомери (наприклад, цис- і транс-ізомери) і всі оптичні ізомери (наприклад, енантіомери й діастереомери), рацемічні, діастереомерні та інші суміші таких ізомерів, так само як і сольвати, гідрати, ізоморфні, поліморфні й таутомерні форми охоплені обсягом даного винаходу. Сполуки запропоновані даним винаходом можна одержати, використовуючи як вихідний матеріал діастереомери, енантіомери або рацемічні суміші. Далі діастереомерні й енантіомерні продукти можуть бути розділені за допомогою методів хроматографії, фракційної кристалізації та інших методів, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Даним винаходом також пропонуються проліки сполук формули I. Проліки сполук запропонованих

даним винаходом включають (але не обмежуються перерахованими нижче) ефіри карбонових кислот, ефіри вугільної кислоти, напівефіри, ефіри фосфорної кислоти, нітроефіри, ефіри сірчаної кислоти, сульфоксида, амід, карбамати, азо-сполуки, фосфамід, глікозиди, прості ефіри, ацетали й кетали. Проліки-ефіри й проліки-карбонати можуть утворюватися, наприклад, шляхом взаємодії однієї або більше гідроксильних груп сполуки формули I з ацилюючими агентами, заміщеними алкілом, алкокси-групою або арилом за допомогою відомих фахівцям у даній галузі техніки методів одержання метилкарбонатів, ацетатів, бензоатів, півалатів та ін. Ілюстративні приклади проліків – ефірів сполук запропонованих даним винаходом включають (але не обмежуються перерахованими нижче) сполуки формули I, які несуть карбоксильну групу, у якій вільний водень заміщений C₁-C₄-алкілом, C₁-C₇-алканолілоксиметилем, 1-((C₁-C₅) алканолілокси)етилем, 1-метил-1-((C₁-C₅) алканолілокси)-етилем, C₁-C₅-алкоксикарбонілоксиметилем, 1-((C₁-C₅) алкоксикарбонілокси)етилем, 1-метил-1-((C₁-C₅) алкоксикарбонілокси)етилем, N-((C₁-C₅) алкоксикарбоніл) амінометилем, 1-(N-((C₁-C₅) алкоксикарбоніл) аміно)етилем, 3-фталідилем, 4-кротонолактонілом, гама-бутиролактон-4-ілом, ди-N, N-(C₁-C₂) алкіламіно(C₂-C₃) алкілом (наприклад, бета-диметиламіноетилем), карбамоїл-(C₁-C₂) алкілом, N, N-ди(C₁-C₂) алкілкарбамоїл-(C₁-C₂) алкілом і піперидино-, піролідино- або морфолідо(C₂-C₃) алкілом. Обсягом даного винаходу охоплено модифікації олігопептидів і похідні полімерів, які підлягають біологічній деградації (описані, наприклад, в Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995). Методи відбору й одержання придатних проліків представлені, наприклад, у роботах T. Higuchi, V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems, » Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs, » Elsevier, 1985; і "Bioreversible Carriers in Drug Design, » ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Пропонуються також фармацевтично прийнятні солі сполук формули I і їх проліки. Як реагенти для одержання зазначених фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей основних сполук запропонованих даним винаходом можуть використовуватися такі кислоти, які утворюють нетоксичні солі, що містять фармацевтично прийнятні аніони (наприклад, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, нітрати, сульфати, бісульфати, фосфати (одно- і двозаміщені), ацетати, лактати, цитрати, кислі цитрати, тартрати, бітартрати, сукцинати, малеати, фумарати, глюконати, сахарати, бензоати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, пара-толуолсульфонати й памоати (1,1'-метилен-біс-2-гідрокси-3-нафтоати)). Як реагенти для одержання зазначених фармацевтично прийнятних основних солей кислих сполук запропонованих даним винаходом можуть використовуватися такі основи, які утворюють нетоксичні солі, які містять фармацевтично прийнятні катіони, включаючи (але не обмежуючись перерахованими нижче) катіони лужних металів (наприклад, калію, літію й натрію) і лужноземельних металів (наприклад, кальцію й магнію), амонію або водорозчинних амінів, наприклад N-метилглюкаміну (меглуміну), нижчих алканолів амонію й інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів (наприклад, метиламіну, етиламіну, пропіламіну, диметиламіну, триетаноламіну, диетиламіну, трет-бутиламіну, трет-октиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етилендіаміну, гідроксиетиламіну, морфоліду, піперазину, дегідроабіетиламіну, лізину й гуанідину).

Даний винахід також включає ізотопно-мічені сполуки формули I, у яких один або більш атомів заміщені одним або більше атомами з характерною атомною масою або масовим числом. Приклади ізотопів, які можуть бути в складі сполук запропонованих даним винаходом, включають (але не обмежуються перерахованими нижче) ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фтору, сірки й хлору (наприклад, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F, ³⁵S і ³⁶Cl). Обсягом даного винаходу охоплено ізотопно-мічені сполуки формули I і їх проліки, фармацевтично прийнятні солі сполук формули I і їх проліків. Ізотопно-мічені сполуки запропоновані даним винаходом є корисними при вивченні поширення в тканинах організму сполук запропонованих даним винаходом і їх проліків і метаболітів; кращі ізотопи для таких досліджень включають ³H і ¹⁴C. Крім того, за деяких обставин заміщення більш важкими ізотопами, наприклад дейтерієм (²H), може забезпечити підвищену метаболічну стабільність, та інші терапевтичні переваги, як, наприклад, продовження часу напівжиття *in vivo* або скорочення необхідної дози. Ізотопно-мічені сполуки запропоновані даним винаходом і їх проліки, як правило, можна одержати описаними тут способами, замінюючи немічений реагент відповідним ізотопно-міченим реагентом.

У кращих втіленнях даного винаходу A представлено киснем або одинарним зв'язком. В найкращих втіленнях A представлено одинарним зв'язком.

У кращих втіленнях даного винаходу Z представлено киснем, сіркою або метиленом, за необхідності заміщенням одним або двома замісниками, незалежно обраними з поміж галогену, гідрокси-групи, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси-групи, C₃-C₆-циклоалкілу й C₃-C₆-циклоалкілокси-групи. В найкращих втіленнях даного винаходу Z представлений метиленом.

У кращих втіленнях даного винаходу R¹, R² і R³ незалежно один від одного представлені кожен воднем, галогеном, гідрокси-групою, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, C₃-C₁₀-циклоалкілом, C₁-C₆-алкілокси-групою або ціаногрупою. В найкращих втіленнях R¹, R² і R³ незалежно один від одного представлені кожний воднем, галогеном або C₁-C₆-алкілом. У ще кращих втіленнях R¹

представлено воднем, галогеном або С₁-С₆-алкілом, а R² і R³ обидва представлені воднем.

У кращих втіленнях даного винаходу R⁴ представлено С₁-С₆-алкілом, С₂-С₆-алкенілом, С₂-С₆-алкінілом, С₃-С₁₀-циклоалкілом, С₁-С₆-алкілокси-, С₃-С₁₀ циклоалкілокси-, (С₃-С₁₀ циклоалкіл)С₁-С₃-алкілокси-, (С₃-С₇-циклоалкіл)С₃-С₅-алкенілокси- або (С₃-С₇-циклоалкіл)С₃-С₅ алкінілокси-групою.

У кращих втіленнях даного винаходу R⁵ і R⁶ незалежно один від одного представлені кожен воднем, галогеном, гідрокси-групою, С₁-С₆-алкілом, С₂-С₆-алкенілом, С₂-С₆-алкінілом, С₃-С₁₀-циклоалкілом, С₁-С₆-алкілокси- або ціаногрупою. В найкращих втіленнях R⁵ і R⁶ незалежно один від одного кожен представлений воднем, галогеном або С₁-С₆-алкілом. У ще кращих втіленнях R⁵ і R⁶ обидва представлені воднем.

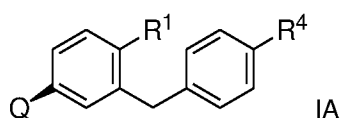
У кращих втіленнях даного винаходу R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰ незалежно один від одного представлені кожен галогеном, гідрокси-групою, С₁-С₆-алкілом, С₁-С₆-алкілокси-, (С₃-С₇) циклоалкілокси-, арилокси- або (С₃-С₇)циклоалкіл-(С₁-С₃) алкілокси-групою, у яких алкільна й циклоалкільні групи або частини можуть бути частково або повністю фторованими. В найкращих втіленнях R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰ кожен представлений гідрокси-групою.

У кращих втіленнях даного винаходу R¹¹ представлено воднем або гідрокси-групою.

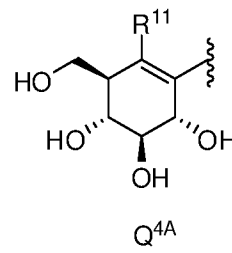
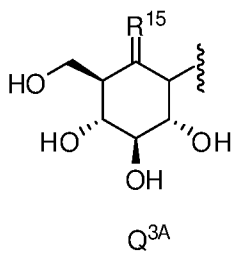
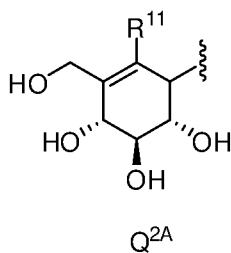
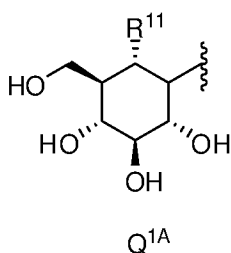
У кращих втіленнях даного винаходу, R¹², R¹³ і R¹⁴ представлені воднем.

У кращих втіленнях даного винаходу R¹⁵ представлено киснем або CR^bR^c, де R^b і R^c незалежно один від одного кожен представлений воднем або галогеном.

Як відзначалося вище, формула 1A представляє інші кращі втілення:

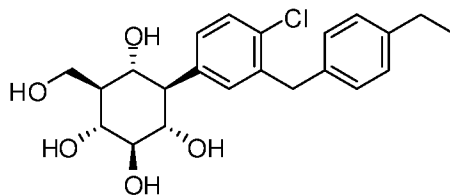


де R¹ представлено воднем, галогеном або С₁-С₆-алкілом; R⁴ представлено С₁-С₆-алкілом, С₂-С₆-алкенілом, С₂-С₆-алкінілом, С₃-С₁₀-циклоалкілом, С₁-С₆-алкілокси-групою, С₃-С₁₀-циклоалкілокси-, (С₃-С₁₀-циклоалкіл)С₁-С₃-алкілокси-групою, (С₃-С₇-циклоалкіл)С₃-С₅-алкенілокси-групою або (С₃-С₇-циклоалкіл)С₃-С₅-алкінілокси-групою; а Q вибирають з поміж наступних формул Q^{1A}-Q^{4A}:

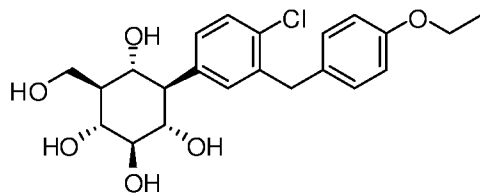


де R¹¹ представлено воднем або гідрокси-групою, а R¹⁵ представлено киснем або CR^bR^c, де R^b і R^c незалежно один від одного кожен представлений воднем або галогеном; де в тому випадку, коли R¹¹ є воднем, R⁴ представлено С₂-С₆-алкінілом, С₃-С₁₀-циклоалкілокси-, (С₃-С₁₀-циклоалкіл)С₁-С₃-алкілокси-групою, (С₃-С₇-циклоалкіл)С₃-С₅-алкенілокси-групою або (С₃-С₇-циклоалкіл)С₃-С₅-алкінілокси-групою. У деяких втіленнях винаходу Q вибирають із групи, яка складається з формул Q^{1A}-Q^{3A}.

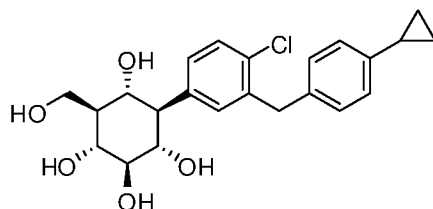
В найкращих втіленнях сполуки запропоновані даним винаходом вибирають із:



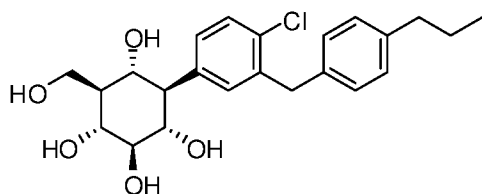
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3, 5-тетраолу



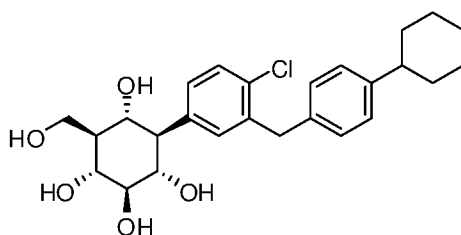
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу



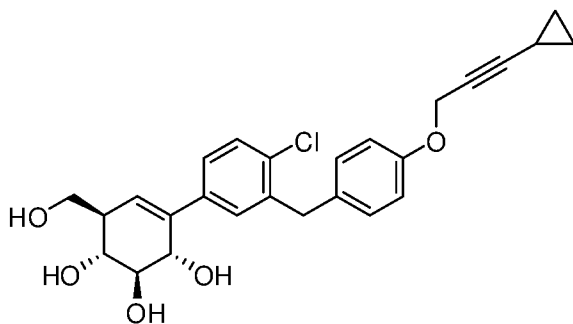
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3, 5-тетраолу



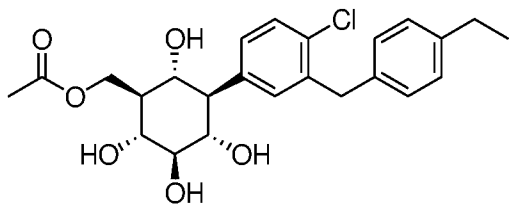
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-пропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу



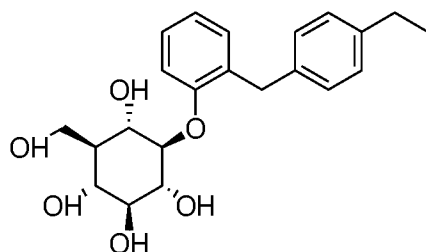
(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-циклогексилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу



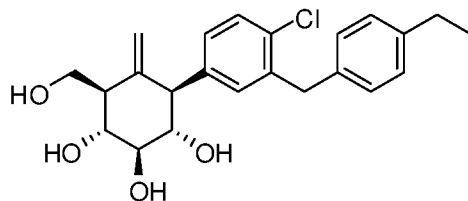
(1R, 2S, 3S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-(3-циклопропіл-2-пропінілокси)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріолу



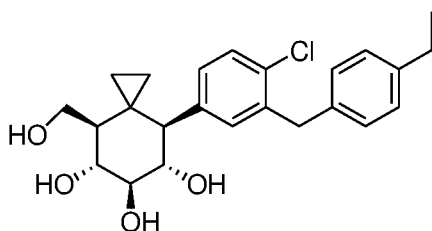
(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-2,4,5,6-тетрагідроксициклогексил)метилацетату



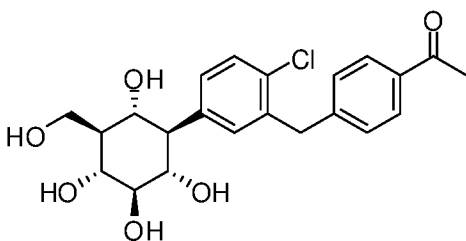
(1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(2-(4-етилбензил)фенокси)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу



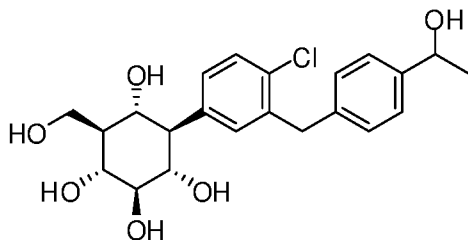
(1S, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-5-метиленциклогексан-1,2,3-тріолу



(4S, 5S, 6R, 7R, 8R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-8-(гідроксиметил)спіро[2.5]октан-5,6,7-тріолу



1-(4-(2-хлор-5-((1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2,3,4,6-тетрагідрокси-5-гідроксиметил)циклогексил)бензил)феніл) етанону



(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-(1-гідроксиетил) бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу

Інший варіант даного винаходу включає сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі, проліки й/або ізотопно-мічені сполуки, у яких алкільна, алкенільна, алкинільна, циклоалкільна, циклоалкенільна, арильна й гетероарильна групи або частини за необхідності заміщено одним-трьома придатними замісниками, описаними вище.

У ще одному варіанті даного винаходу пропонуються інтермедіати та способи, застосовні для одержання перерахованих нижче інтермедіатів, а також сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей і проліків.

Такі способи наведені в описаних нижче загальних препаративних методах, зображених на схемах Фігур 1 і 2, а більш детальні конкретні приклади представлені в розділі, присвяченому експериментам, що й описують робочі приклади (Фігури 3-8). Послугуючись обговореними нижче загальними препаративними методами або застосовуючи варіанти альтернативних методів, можна легко одержати сполуки запропоновані даним винаходом, використовуючи хімічні реакції та методи, відомі фахівцям у даній галузі техніки. Значимі групи, які варіюють (наприклад, R-групи) в описаних нижче загальних методах мають те значення, яке зазначено вище, якщо не зазначено інакше.

Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що сполуки запропоновані даним винаходом з кожної з описаних функціональних груп, як правило, можна одержати, трохи змінюючи перераховані нижче загальні способи. У рамках кожного способу використовуються функціональні групи, придатні для умов даної реакції. Функціональні групи, які можуть заважати певним реакціям, представлені, якщо необхідно, у захищеній формі; видалення захисних груп здійснюється на відповідних стадіях за допомогою методів, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки.

У деяких випадках сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути отримані з інших сполук запропонованих даним винаходом шляхом зміни, обміну тощо, наявних функціональних груп. Такі зміни включають (але не вичерпуються перерахованим) гідроліз, відновлення, окиснення, алкілювання, ацилювання, етерифікацію, амідування й дегідрування. Для здійснення цих змін у деяких випадках може знадобитися використання захисних груп за допомогою методів, описаних у роботах T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition; Wiley: New York, (2007) і P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Edition; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, (2005), включених у даний документ шляхом посилання. Такі методи застосовують після синтезу бажаної сполуки або на іншій стадії шляху синтезу – де саме, повинне бути ясно фахівцям у даній галузі техніки.

В іншому своєму аспекті даний винахід надає синтетичні інтермедіати, які можна використовувати для одержання сполук формули I, їх фармацевтично прийнятних солей і проліків, відповідно до загальних препаративних методів, які будуть обговорюватися нижче, та інших методів, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

У тексті нижче використовуються наступні скорочення в зазначенім тут значенні:

Ac₂O – оцтовий ангідрид; AcOEt – етилацетат; AcOH – оцтова кислота; AlBr₃ – бромід алюмінію; AlCl₃ – хлорид алюмінію; BBr₃ – трибромід бору; BF₃·Et₂O – ефірат трифтористого бору; n-BuLi – н-бутиллітій; s-BuLi – втор-бутиллітій; t-BuLi – трет-бутиллітій; t-BuOK – трет-бутоксид калію; CaCl₂ – хлорид кальцію; розрах. – розрахункова величина; CD₃OD – метанол-d₄; CDCl₃ – хлороформ-d; CF₃SO₃H – трифторметансульфонова кислота; CH₂Cl₂ – хлористий метилен; CH₂I₂ – йодистий метилен; CH₃CN – ацетонітрил; (COCl)₂ – оксалілхлорид; DAST – трифторид діетиламіносірки; DCM – дихлорметан; DIAD – диізопропілазодикарбоксилат; DMAP-4-диметиламінопіридин; DMEM – середовище Ігла, модифіковане за Дульбекко; DMF-N, N-диметилформамід; DMP – періодинан Десс-Мартина; DMSO – диметилсульфоксид; EA – етилацетат; екв. – еквіваленти; ESI – іонізація електророзпиленням; Et – етил; Et₃SiH – триетилсилан; EtOAc – етилацетат; EtOH – етиловий спирт (етанол); FBS – фетальна теляча сироватка; год. – година; H₂ – водень (газ); H₂SO₄ – сірчана кислота; Нерес-4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота; ¹H-ЯМР – протонний магнітний резонанс; HPLC – вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ); K₂CO₃ – карбонат калію; K₂CrO₇ – біхромат калію; KOH – гідроксид калію; LC-ESI-MS – рідинна хроматографія/іонізація електророзпиленням/мас-спектрометрія; LC-MS- рідинна хроматографія/мас-спектрометрія; Me – метил; MeOH – метанол (метиловий спирт); MeSO₃H – метансульфонова кислота; Mg – магній; MgCl₂ –

хлористий магній; хв. – хвилини; MS – мас-спектрометрія; MsOH – метансульфонова кислота; NaH – гідрид натрію; NaHCO₃ – бікарбонат натрію; NaOAc – ацетат натрію; NaOH – гідроксид натрію; Na₂SO₄ – сульфат натрію; NH₄Cl – хлористий амоній; Pd/C – паладій на вугіллі; PE – петролейний ефір; Ph – феніл; POCl₃ – оксихлорид фосфору; PPh₃ – трифенілфосфін; R_f – коефіцієнт утримання; rt – кімнатна температура; SOCl₂ – тіонілхлорид; TBAI – йодистий тетрабутиламоній; TFA – трифтороцтова кислота; THF – тетрагідрофуран; TLC – тонкослойна хроматографія; TMS – триметилсиліл; Tris – тригідроксиметиламінометан (або 2-аміно -2-(гідроксиметил)пропан -1, 3-діол).

Загальний спосіб синтезу за схемою I

Сполуки запропоновані даним винаходом формули I можна одержати відповідно до послідовності реакцій, як показано на схемі I (фігура 1).

Як показано на схемі I, кислота A1, куплена або отримана за стандартними описаними у літературі методиками, перетворюється на хлорид A2 під дією ацилюючого агента, як, наприклад, оксалілхлориду, SOCl₂ або POCl₃ тощо. Хлорид A2 взаємодіє із заміщеним бензолом A3 у присутності кислоти Льюїса, наприклад AlCl₃ або AlBr₃, з утворенням кетону A4. Кетогрупа інтермедіата A4 вибірково відновлюється в метиленову при участі відновлювача, наприклад Et₃SiH, у присутності кислоти Льюїса, наприклад BF₃•Et₂O або TFA. У результаті обробки A5 активуючим агентом, наприклад n-BuLi, s-BuLi або t-BuLi, або Mg при придатній температурі в такому розчиннику, як THF, з наступним додаванням інтермедіата A6, утворюється інтермедіат A7. Інтермедіат A8 виходить шляхом обробки A7 відновлювачем, наприклад Et₃SiH, у присутності кислоти Льюїса, наприклад BF₃•Et₂O або TFA. Потім A8 окисниться з утворенням інтермедіата A9, який зазнає депротекції, так що виходить сполука запропонована даним винаходом A10. Або ж шляхом окиснення A9 може бути отримана сполука A11.

Загальний спосіб синтезу за схемою II

Сполуку запроповану даним винаходом формули I можна також одержати згідно з послідовністю реакцій, як показано на схемі II (Фігура 2).

Як показано на схемі II, кислота A12, покупна або отримана за стандартними описаними у літературі методиками, перетворюється в хлорид A13 під дією ацилюючого агента, як, наприклад, оксалілхлориду, SOCl₂ або POCl₃ тощо. Хлорид A13 взаємодіє із заміщеним бензолом A3 у присутності кислоти Льюїса, наприклад AlCl₃ або AlBr₃, з утворенням кетона A14. Кетогрупа інтермедіата A14 вибірково відновлюється в метиленову при участі відновлювача, наприклад Et₃SiH, у присутності кислоти Льюїса, наприклад BF₃•Et₂O або TFA, а потім у результаті зняття захисту виходить інтермедіат A15. Шляхом реакції комбінації A15 з A16 утворюється інтермедіат A17. У результаті окиснення A17 утворюється інтермедіат A18, який зазнає зняття захисту з утворенням сполуки запропонованої даним винаходом A19.

Фармацевтичні композиції й способи застосування

Даний винахід також надає фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість сполуки або суміші сполук формули I, або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків у фармацевтично прийнятному носії.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути включені до складу різних лікарських форм для терапевтичного введення. Більш конкретно сполуки запропоновані даним винаходом можуть входити до складу фармацевтичних композицій, окремо або разом з придатними фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, і можуть бути в складі препаратів, які мають тверду, напіврідку, рідку або газоподібну форму, наприклад таблеток, капсул, пігулок, порошків, гранул, драже, гелів, суспензій, мазей, розчинів, супозиторіїв, препаратів для ін'єкцій, для інгаляцій і аерозолів. Відповідно, введення в організм сполук запропонованих даним винаходом може здійснюватися різними шляхами, включаючи пероральний, трансбуккальний, парентеральний, внутрішньовенний, внутрішньошкірний (наприклад, підшкірний, внутрішньом'язовий), трансдермальний тощо. Крім того, сполуки запропоновані даним винаходом можуть застосовуватися не системно, а місцево, наприклад, у складі препаратів типу депо або з поступовим вивільненням лікувального агента.

Придатні препарати для застосування в даному винаході наведені в роботі Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), яка включена в даний документ шляхом посилання. Описані тут фармацевтичні композиції можуть бути виготовлені за допомогою методів, добре відомих фахівцям у даній галузі, а саме шляхом змішування, розчинення, гранулювання, формування драже, подрібнення на порошок, емульгування, покриття оболонкою або ліофілізації. Описані нижче способи й ексципієнти служать лише для прикладу й не обмежують обсяг винаходу.

В одному кращому втіленні сполуки запропоновані даним винаходом готують для доставки в організмі з поступовим, контрольованим, тривалим (пролонгованим) або відстроченим, безперервним або періодичним вивільненням, наприклад, у напівпроникних матриксах із твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний агент. Для поступового вивільнення ліків існують різні матеріали, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Сучасні лікарські форми для тривалого вивільнення

лікувального агента включають покриті плівкою таблетки, системи на основі множинних мікрогранул або мікрокапсул (пеллет), матриксні (каркасні) технології з використанням гідрофільних або ліпофільних матеріалів, парафіновані таблетки з поротвірними ексципієнтами (див., наприклад, Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9 (2001)). Системи доставки з поступовим вивільненням лікувального агента залежно від свого обладнання виділяють сполуки запропоновані даним винаходом протягом годин або днів, наприклад протягом 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 годин або більше. Звичайно препарати з поступовим вивільненням лікувального агента можна виготовити, використовуючи природні або синтетичні полімери, наприклад, полімерні вінілпіролідони (полівінілпіролідон - PVP тощо), карбоксивінілові гідрофільні полімери, гідрофобні й/або гідрофільні гідроколоїди (метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза тощо), а також карбоксиполіметилен.

Препарати з поступовим або тривалим вивільненням лікувального агента також можуть бути виготовлені з використанням природних інгредієнтів, наприклад, мінералів, включаючи діоксид титану, діоксид кремнію, оксид цинку й глину (див. патент США 6,638,521, включений у даний документ шляхом посилання). Приблизні склади препаратів із пролонгованим вивільненням лікарської речовини, які можуть використовуватися для доставки сполук запропонованих даним винаходом, включають наведені в патентах США №№ 6,635,680; 6,624,200; 6,613,361; 6,613,358, 6,596,308; 6,589,563; 6,562,375; 6,548,084; 6,541,020; 6,537,579; 6,528,080 і 6,524,621, кожний з яких включений у даний документ шляхом посилання. Препарати з контрольованим вивільненням, які представляють особливий інтерес, включають описані в патентах США №№ 6,607,751; 6,599,529; 6,569,463; 6,565,883; 6,482,440; 6,403,597; 6,319,919, 6,150,354; 6,080,736; 5,672,356; 5,472,704; 5,445,829; 5,312,817 і 5,296,483, кожний з яких включений у даний документ шляхом посилання. Фахівцям у даній галузі техніки очевидні й інші придатні склади для поступового вивільнення лікувального агента.

Для перорального введення сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути легко об'єднані з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній галузі техніки. Такі носії дозволяють включити сполуки запропоновані даним винаходом до складу таблеток, пігулок, драже, капсул, емульсій, ліпофільних і гідрофільних суспензій, рідких форм, гелів, сиропів, суспензій, суспензій та ін. для приймання через рот пацієнтом, який потребує такого лікування. Фармацевтичні препарати для перорального введення можуть бути отримані шляхом змішування сполук запропонованих даним винаходом із твердими ексципієнтами, за необхідності зі подрібненням одержаної суміші, і переробкою її на гранули після додавання бажаних додаткових компонентів для формування таблеток або серцевинної частини драже. До числа придатних ексципієнтів належать, зокрема, наповнювачі, наприклад цукри, включаючи лактозу, сахарозу, маніт або сорбіт; препарати целюлози, наприклад кукурудзяний, пшеничний, рисовий і картопляний крохмаль, желатин, трагакантову камедь, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу й/або полівінілпіролідон (PVP). За бажанням можуть бути додані дезінтегруючі агенти, наприклад поперечно-зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або їх солі, наприклад альгінат натрію.

Фармацевтичні препарати, які можна застосовувати перорально, включають тверді (push-fit) капсули з желатину, а також м'які закриті капсули, зроблені з желатину й пластифікатору, наприклад гліцерину або сорбіту. Тверді (push-fit) капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, наприклад лактозою; з'єднувальними агентами, наприклад крохмаллями; змащувальними агентами, наприклад тальком або стеаратом магнію, і, за необхідності, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, наприклад рідких жирах, вазеліновій олії або рідких поліетиленгліколях. Крім того, можна додавати стабілізатори. Усі композиції для перорального приймання повинні бути в лікарській формі, придатній для даного способу введення.

У препаратах типу драже ядро покривають придатною оболонкою. Для цієї мети можна використовувати концентровані розчини цукрів, які за необхідності можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, карбополовий гель, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакові розчини й придатні органічні розчинники або суміші розчинників. В оболонки для драже або таблеток можна додавати барвники або пігменти для того, щоб відрізнити даний препарат від інших або характеризувати різні комбінації доз активних сполук.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути підготовлені для парентерального введення шляхом ін'єкції, наприклад ін'єкції ударної дози або ж безперервної інфузії. Для ін'єкції сполуки запропоновані даним винаходом може бути включене до складу препарату для ін'єкції шляхом розчинення, суспендування або емульгування у водному або неводному розчиннику, наприклад у рослинній або іншій подібній олії, синтетичних гліцеридах аліфатичних кислот, ефірах вищих аліфатичних кислот або пропіленгліколі; за бажанням до складу такого препарату можуть бути включені додаткові компоненти, наприклад солюбілізуючі, ізотонічні, суспендуючі, емульгуючі

стабілізуючі агенти і консерванти. Переважно сполуки запропоновані даним винаходом включають до складу водних розчинів, переважно з фізіологічно сумісними буферними речовинами, наприклад розчинів Хенкса, Рінгера або фізіологічного сольового розчину. Склади для ін'єкції можуть бути представлені у вигляді єдиної лікарської форми, наприклад в ампулах або ємностях, що містять кілька доз, з доданими консервантами. Композиції запропоновані даним винаходом можуть бути у формі суспензій, розчинів або емульсій у олійному або водному носії й можуть містити такі звичайні у використанні в лікарських препаратах компоненти, як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі. Крім того, можна готувати суспензії активних сполук на придатній олійній основі для ін'єкцій. Прийнятні ліпофільні розчинники або носії включають рідкі жири, наприклад кунжутну олію, або синтетичні ефіри жирних кислот, наприклад етилолеат або тригліцериди, або ж ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, що збільшують в'язкість, наприклад натрій-карбоксиметилцелюлозу, сорбіт або декстран. За необхідності суспензія запропонована даним винаходом може містити також прийнятні стабілізуючі агенти або агенти, що підвищують розчинність сполук запропонованих даним винаходом, щоб можна було готувати висококонцентровані розчини. Або ж активний інгредієнт може бути у формі порошку, призначеного для об'єднання із прийнятним носієм, наприклад стерильною апірогенною водою, перед використанням.

Системне введення може здійснюватися також через слизову або шкіру. Для трансдермального або трансмукозального введення до складу препарату включаються компоненти, які забезпечують його проникнення через бар'єр покривних тканин. Для місцевого введення лікувальні агенти включаються до складу мазей, кремів, лініментів, порошоків і гелів. В одному втіленні даного винаходу агентом для трансдермальної доставки служить ДМСО. Системи трансдермальної доставки ліків включають, наприклад, пластирі. Для трансмукозального введення до складу лікарського препарату включають речовини, що забезпечують його проникнення через бар'єр покривних тканин; такі речовини широко відомі в даній галузі техніки. Приблизні склади препаратів для трансдермального введення, які можна використовувати в даному винаході, включають описані в патентах США №№. 6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717 і 6,310,177, кожний з яких включається в даний документ шляхом посилання.

Для трансбуккального введення композиції запропоновані даним винаходом можуть бути у формі таблеток або ледьяників, виготовлених звичайним чином.

Крім раніше описаних препаратів, сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути також включені до складу депо-препаратів. Такі довго діючі препарати можуть вводитися шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язево) або шляхом внутрішньом'язевої ін'єкції. Так, наприклад, до складу такого препарату разом із сполуками запропонованими даним винаходом можуть входити прийнятні для цієї мети полімерні або гідрофобні матеріали (наприклад, у вигляді емульсії з придатною олією) або іонообмінні смоли, або помірно розчинні похідні, наприклад, помірно розчинні солі.

Фармацевтичні композиції запропоновані даним винаходом можуть також містити придатні тверді або гелеві носії або ексципієнти. Приклади таких носіїв або ексципієнтів включають (але не обмежуються перерахованим тут) карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, наприклад поліетиленгліколі.

Фармацевтичні композиції, придатні для використання за даним винаходом, включають композиції, у яких активні інгредієнти містяться в терапевтично ефективній кількості. Даний винахід також охоплює фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули I у суміші з ефективною кількістю інших терапевтичних агентів, у комбінації з якими вони повинні застосовуватися, зокрема тих, які використовуються для лікування захворювань і станів, які піддаються впливу інгібування SGLT, наприклад ліків проти діабету; агентів, які знижують/модулюють рівень ліпідів; засобів для лікування діабетичних ускладнень; засобів проти ожиріння; антигіпертензивних агентів; антигіперурикемічних агентів; засобів для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу й споріднених розладів. Ефективна кількість сполуки(к) за даним винаходом та комбінованих з ним(и) інших лікувальних агентів, буде, зрозуміло, залежати від конкретного випадку: індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня ураження й шляху введення ліків. Визначення ефективної кількості лікувальних агентів цілком у компетенції фахівців у даній галузі техніки, особливо у світлі представленого в даному документі докладного опису. Звичайно дієвість або ефективність тієї або іншої кількості якої-небудь сполуки визначають, вводячи перший раз низьку дозу або невелику кількість і потім потроху збільшуючи дозу, що вводиться, або підвищуючи дозування доти, поки в індивіда, що одержує ліки, не буде досягнутий бажаний терапевтичний ефект із мінімальними токсичними побічними ефектами або взагалі без них. Застосовувані на практиці методи для визначення оптимальних доз, дозування й схеми введення ліки, прийнятні в даному винаході, описані, наприклад, у роботах Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-hill (2006), і Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams &

Wilkins (2003), які включені в даний документ шляхом посилання.

Даним винаходом пропонуються також способи застосування сполук формули I для запобігання й лікування захворювань. В одному втіленні даного винаходу пропонується спосіб лікування цукрового діабету типів 1 і 2, гіперглікемії, діабетичних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, діабетичних виразок, мікро- і макроангіопатій, подагри й синдрому діабетичної стопи), інсулінорезистентності, метаболічного синдрому (синдрому X), гіперінсулінемії, гіпертензії, гіперурикемії, ожиріння, набряків, дисліпідимії, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу й споріднених захворювань; цей спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або суміші сполук формули I, або їх фармацевтичної прийнятних солей або проліків суб'єктові, який того потребує. В іншому втіленні пропонується спосіб застосування сполуки або суміші сполук формули I, або їх фармацевтичної прийнятних солей або проліків для приготування лікарського препарату для лікування цукрового діабету типів 1 і 2, гіперглікемії, діабетичних ускладнень, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, гіперінсулінемії, гіпертензії, гіперурикемії, ожиріння, набряків, дисліпідимії, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу й споріднених захворювань.

Даний винахід також охоплює застосування сполук формули I, або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків у комбінації з іншими терапевтичними агентами, особливо з тими, які застосовуються для лікування перерахованих вище захворювань і станів, наприклад ліків проти діабету; агентів, які знижують/модулюють рівень ліпідів; засобів для лікування діабетичних ускладнень; засобів проти ожиріння; антигіпертензивних агентів; антигіперурикемічних агентів; засобів для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу й споріднених розладів. Фахівцям у даній галузі техніки повинне бути зрозуміло, що інші обговорювані нижче терапевтичні агенти можуть знайти безліч застосувань, а згадування того або іншого агента в якому-небудь конкретному застосуванні не покладає ніяких обмежень на його використання в комбінованій терапії із сполуками запропонованими даним винаходом.

Приклади засобів проти діабету, придатних для застосування в комбінації із сполуками запропонованими даним винаходом, включають інсулін і інсуліноміметики, сульфонілсечовини (наприклад, ацетогексамід, карбутамід, хлорпропамід, глібенкламід, гліборнурид, гліклазид, глімепірид, гліпізид, глікідон, глізоксепід, глібурид, гліклопірамід, толазамід, толцикламід, толбутамід тощо), підсилювачі секреції інсуліну (наприклад, JTT-608, глібузол тощо), бігуаніди (наприклад, метформін, буформін, фенформін тощо), комбінації сульфонілсечовин з бігуанідами (наприклад, глібурид/метформін тощо), меглітиніди (наприклад, репаглінід, натеглінід, митиглінід тощо), тіазолідиндіони (наприклад, розиглітазон, піоглітазон, ізаглітазон, нетоглітазон, ривоглітазон, балаглітазон, дарглітазон, CLX-0921 тощо), комбінації тіазолідиндіонів з бігуанідами (наприклад, піоглітазон/метформін тощо), оксадіазолідиндіони (наприклад, YM440 тощо), агоністи гама-рецептора, який активує проліферацію пероксисом (PPAR) (наприклад, фарглітазар, метаглітазен, MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 тощо), агоністи двох PPAR (альфа/гама) (наприклад, мураглітазар, навеглітазар, тезаглітазар, пеліглітазар, JTT-501, GW-409544, GW-501516 тощо), агоністи альфа, гама й дельта-PPAR (наприклад, PLX204, Glaxosmithkline 625019, Glaxosmithkline 677954 тощо), агоністи X-рецептора ретиноїдів (наприклад, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, бексаротен тощо), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза, миглітол тощо), стимулятори тирозинкінази рецептора інсуліну (наприклад, TER-17411, L-783281, KRX-613 тощо), інгібітори трипептидил-пептидази II (наприклад, UCL-1397 тощо), інгібітори дипептидил-пептидази IV (наприклад, ситагліптин, відагліптин, денагліптин, саксагліптин, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, сполуки, описані в патентах США №№ 6,869,947; 6,727,261; 6,710,040; 6,432,969; 6,172,081; 6,011,155, та подібн.), інгібітори тирозинової протеїнфосфатази-1B тощо (наприклад, KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, °C-86839, PNU-177496, сполуки, описані в роботі Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249, тощо), інгібітори глікогенфосфорилази (наприклад, NN-4201, CP-368296 тощо), інгібітори глюкозо-6-фосфатази, інгібітори фруктозо-1,6-дифосфатази (наприклад, CS-917, MB05032 тощо), інгібітори піруватдегідрогенази (наприклад, AZD-7545 тощо), похідні імідазоліну (наприклад, BL11282 тощо), інгібітори глюконеогенезу в печінці (наприклад, FR-225659 тощо), D-хіроїнозитол, інгібітори кінази-3 глікогенсинтази (наприклад, сполуки, описані в роботі Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249, тощо), інкретин-міметики (наприклад, екзенатид тощо), антагоністи рецептора глюкагона (наприклад, BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 тощо), глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1), аналоги GLP-1 (наприклад, ліраглутид, CJC-1131, AVE-0100 тощо), агоністи рецептора GLP-1 (наприклад, AZM-134, LY-315902, Glaxosmithkline 716155 тощо), амелін, аналоги й агоністи амеліну (наприклад, прамелітид тощо), інгібітори білка, який зв'язує жирні кислоти (αP2) (наприклад, сполуки, описані в патентах США №№ 6,984,645; 6,919,323; 6,670,380; 6,649,622; 6,548,529 тощо), агоністи адренергічних бета-3-рецепторів (наприклад, солабегрон, CL-316243, L-771047, FR-149175 тощо) та інші підсилювачі чутливості до інсуліну (наприклад, регліксан, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 тощо).

Приклади агентів для лікування діабетичних ускладнень, придатних для застосування в комбінації із сполуками запропонованими даним винаходом, включають інгібітори альдозоредуктази (наприклад, епалрестат, імірестат, толрестат, мінапрестат, понапрестат, зополрестат, фідарестат, аскорбілгамоленат, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, ризарестат, зенарестат, метосорбінілом, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, ліндолрестат, сорбініл тощо), інгібітори утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозування (AGE) (наприклад, піридоксамін, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, пімагедін тощо), агенти, які руйнують AGE (наприклад, ALT-711 тощо), сулодексид, 1-метилгідантоїн, інсуліноподібний фактор росту; фактор росту, що походить із тромбоцитів; аналоги фактора росту, що походить із тромбоцитів; фактор росту епідерміса, фактор росту нервів, уридин, інгібітори протеїнкінази C (наприклад, рубоксистаурин, мідостаурин тощо), антагоністи натрієвих каналів (наприклад, мексилетин, окскарбазепін тощо), інгібітори ядерного фактора κB (NF-κB) (наприклад, декспіпотам тощо), інгібітори пероксидази ліпідів (наприклад, тирилазад мезилат тощо), інгібітори NAAG-пептидази (глутаматкарбоксипептидази, яка розщеплює N-ацетиласпартилглутамат) (наприклад, GPI-5232, GPI-5693 тощо) і похідні карнітину (наприклад, карнітин, левацекамін (ацетил-L-карнітин), левокарнітин, ST-261 тощо).

Приклади антигіперурикемічних агентів, придатних для застосування в комбінації із сполуками запропонованими даним винаходом, включають інгібітори синтезу сечової кислоти (наприклад, алопуринол, оксипуринол тощо), урикозуричені агенти (наприклад, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон тощо) і засоби, які підвищують лужність сечі (наприклад, бікарбонат натрію, цитрат калію, цитрат натрію та ін.).

Приклади агентів, які понижують/модулюють рівень ліпідів, придатних для застосування в комбінації із сполуками запропонованими даним винаходом, включають інгібітори гідроксиметилглутарил-коензим А-редуктази (наприклад, ацитемат, аторвастин, бервастатин, карвастатин, церивастатин, колестолон, крілвастатин, далвастатин, флувастатин, гленвастатин, ловастатин, мевастатин, нісвастатин, пітавастатин, правастатин, ритонавір, розувастатин, сакінавір, симвастатин, візастатин, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, сполуки, описані в патентах США №№ 5,753,675; 5,691,322; 5,506,219; 4,686,237; 4,647,576; 4,613,610; 4,499,289 тощо), похідні фібрової кислоти (наприклад, гемфіброзілом, фенофібрат, безафібрат, беклофібрат, бініфібрат, ципрофібрат, клінофібрат, клофібрат, етофібрат, нікофібрат, піріфібрат, роніфібрат, симфібрат, теофібрат, АНЛ-157 тощо), агоністи PPAR-альфа (наприклад, Glaxosmithkline 590735 тощо), агоністи PPAR-дельта (наприклад, Glaxosmithkline 501516 тощо), інгібітори ацилкоензим А: холестерин-ацилтрансферази (наприклад, авасиміб, ефлусиміб, елдасиміб, лесимібід, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-c8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 тощо), пробукол, агоністи рецептора тиреоїдних гормонів (наприклад, ліотиронін, левотироксин, KB-2611, GC-1 тощо), інгібітори всмоктування холестерину (наприклад, езетиміб, SCH48461 тощо), інгібітори ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A2 (наприклад, рилапладиб, дарапладиб тощо), інгібітори мікосомального білка-переносника тригліцеридів (наприклад, CP-346086, BMS-201038, сполуки, описані в патентах США №№ 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; 5,885,983; 5,962,440; 6,197,798; 6,617,325; 6,821,967; 6,878,707 тощо), активатори рецептора ліпопротеїнів низької щільності (наприклад, LY295427, MD-700 тощо), інгібітори ліпоксигенази (наприклад, сполуки, описані в публікаціях WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144 тощо), інгібітори карнітин-пальмітоїл-трансферази (наприклад, етомоксир тощо), інгібітори сквален-синтази (наприклад, YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, сполуки, описані в патентах США №№ 5,712,396; 4,924,024; 4,871,721 тощо), похідні нікотинової кислоти (наприклад, аципімокс, нікотинава кислота, рикотинамід, нікомол, ніцеритрол, нікоранділ тощо), секвестранти жирних кислот (наприклад, колестипол, холестирамін, колестилан, колесевелам, GT-102-279 тощо), інгібітори котранспортера натрію /жирних кислот (наприклад 264W94, S-8921, SD-5613 тощо) та інгібітори білка-переносника ефірів холестерину (наприклад, торсетрапіб, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 тощо).

Приклади засобів проти ожиріння, придатних для застосування в комбінації із сполуками запропонованими даним винаходом, включають інгібітори зворотного захоплення норадреналіну й серотоніну (наприклад, сибутрамін, мілнаципран, міртазапін, венлафаксин, дулоксетин, дезвенлафаксин тощо), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну й дофаміну (наприклад, радафаксин, бупропіон, амінептин тощо), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, серотоніну й дофаміну (наприклад, тезофензин тощо), вибіркові інгібітори зворотного захоплення серотоніну (наприклад, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін тощо), вибіркові інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (наприклад, ребоксетин, атомоксетин тощо), стимулятори вивільнення норадреналіну (наприклад, роліпрам, YM-992 тощо), анорексигенні засоби

(наприклад, амфетамін, метамфетамін, декстроамфетамін, фентермін, бензфетамін, фендиметразин, фенметразин, диетилпропіон, мазиндол, фенфлурамін, дексфенфлурамін, фенілпропаноламін тощо), агоністи дофаміну (наприклад, ER-230, допрексин, бромкриптину мезилат тощо), Н₃-антагоністи гістаміну (наприклад, імпентамін, тіоперамід, ципроксифан, клобенпропіт, GT-2331, GT-2394, A-331440 тощо), агоністи рецептора 5-HT_{2c} (наприклад, 1-(мета-хлорфеніл)піперазин (m-cPP), міртазапін, APD-356 (лоркасерин), SCA-136 (вабікасерин), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 тощо) (див., наприклад, Nilsson B.M., J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034)), агоністи адренергічних бета-3-рецепторів (наприклад, L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 тощо), агоністи холецистокініну (наприклад, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823 тощо), антидепресанти в комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази (наприклад, венфлаксин/ривастигмін, сертралін/галантамін тощо), інгібітори ліпази (наприклад, орлістат, ATL-962 тощо), засоби проти епілепсії (наприклад, топірамат, зонисамід тощо), лептин, аналоги лептину й агоністи рецептора лептину (наприклад, LY-355101 тощо), антагоністи й модулятори рецептора нейропептиду Y (NPY) (наприклад, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 тощо), циліарний нейротрофічний фактор (наприклад, аксокин тощо), агоністи бета-рецептора тиреоїдних гормонів (наприклад, KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 тощо), антагоністи рецептора канабіноїдів CB1 (наприклад, римонабант, SR147778, SLV 319 тощо) (див., наприклад, Antel J. et al., J. Med. Chem. 2006, 49:4008-4016)), антагоністи рецептора меланін-концентруючого гормону (наприклад, Glaxosmithkline 803430X, Glaxosmithkline 856464, SNAP-7941, T-226296 тощо) (див., наприклад, Handlon A.L., Zhou H., J. Med. Chem. 2006, 49:4017-4022)), агоністи рецептора меланокортину-4 (включаючи PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 тощо) (див., наприклад, Nargund R.P. et al., J. Med. Chem. 2006, 49:4035-4043), вибіркові антагоністи рецептора мускарину M₁ (наприклад, телензепін, пірензепін тощо), антагоністи рецептора опіоїдів (наприклад, налтрексон, метилналтрексон, налмефен, налоксон, алвімопан, норбіналторфамін, налорфін тощо) та їхні комбінації.

Приклади антигіпертензивних агентів і засобів для лікування хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу й споріднених захворювань, придатних для застосування в комбінації із сполуками запропонованими даним винаходом, включають бімокломол, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (наприклад, каптоприлом, еналаприлом, фозиноприлом, лізиноприлом, периндоприлом, кінаприлом, раміприл, тощо), інгібітори нейтральної ендопептидази (наприклад, тіорфан, омапатрилат, MDL-100240, фазидотрилом, сампатрилат, GW-660511, міксанприлом, SA-7060, E-4030, SLV-306, екадотрил тощо), антагоністи рецептора ангіотензину II (наприклад, кандесартан, цилексетилом, епросартан, ірбесартан, лосартан, олмесартана медоксомилом, телмисартан, валсартан, тазосартан, енолтазосартан тощо), інгібітори ендотелін-перетворюючого ферменту (наприклад, CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 тощо), антагоністи рецептора ендотеліну (наприклад, траклір, ситаксентан, амбрисентан, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, дарусентан, TBC-3711, босентан, тезосентан, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, енласентан, BMS-207940 тощо), діуретики (наприклад, гідрохлортіазид, бендрофлуметазид, трихлорметазимід, індапамід, метолазон, фуросемід, буметанід, торсемід, хлорталідон, метолазон, циклопентіазид, гідрофлуметіазид, трипамід, мефрузид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутізид, метиклотіазид, азосемід, етакринова кислота, торасемід, піретанід, метикран, канреноат калію, спіронолактон, триамтерен, амінофілін, циклетанін, LLU-α, PNU-80873A, ізосорбід, D-маніт, D-сорбіт, фруктоза, гліцерин, ацетазоламід, метазоламід, FR-179544, OPC-31260, ликсиваптан, коніваптан тощо), антагоністи кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін, беприділом, дилтіазем, фелодипін, ізрадипін, нікардипен, німодипін, верапамілом, S-верапамілом, аранидипін, ефонидипін, барнідипін, бенидипін, манідипін, силнідипін, нізолдипін, нітрендипін, ніфедипін, нілвадипін, фелодипін, пранідипін, лерканидипін, ізрадипін, елгодипін, азелнідипін, лацидипін, ватанидипін, лемилдипін, дилтіазем, клентіазем, фазудилом, беприділом, галлопаміл тощо), судинорозширювальні антигіпертензивні агенти (наприклад, індапамід, тодралазін, гідралазін, кадралазін, будралазін тощо), бета-блокатори (наприклад, ацебутолол, бісопролол, есмолол, пропанолол, атенолол, лабеталол, карведилол, метопролол тощо), блокатори симпатичної передачі (наприклад, амозулолол, теразозин, буназозин, празозин, доксазозин, пропранолол, атенолол, метопролол, карведилол, ніпраділол, целіпролол, небіволол, бетаксоллол, піндолол, тертатолол, бевантолол, тімоллол, картеолол, бісопролол, бопіндолол, ніпраділол, пенбутолол, ацебутолол, тилізоллол, надолол, урадіпілом, індорамін тощо), агоністи альфа-2-адренорецепторів (наприклад, клонідин, метилдопа, CHF-1035, гуанабенза ацетат, гуанфацин, моксонідин, лофексидин, таліпексол тощо), антигіпертензивні засоби центральної дії

(наприклад, резерпін тощо), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, варфарин, дикумарол, фенпрокумон, аценокумарол, анізидион, феніндион, ксимелагатран тощо), антитромбоцитарні агенти (наприклад, аспірин, клопідогрел, тиклопідин, дипіридамон, цилостазол, етилікозапентат, сарпогрелат, дилазеп, трапідилом, берапрост тощо).

Крім того, в іншому своєму аспекті даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить ефективні кількості сполуки або суміші сполук формули I, їх фармацевтично прийнятних солей або проліків і, щонайменше, один компонент, обраний із групи перерахованих вище терапевтичних агентів, з яким сполука(и) запропонована даним винаходом діє в комбінації, у фармацевтично прийнятному носії.

Лікування за даним винаходом може проводитися профілактично для запобігання або відтермінування початку/прогресування захворювання або стану (наприклад, гіперглікемії) або терапевтично для досягнення бажаного ефекту (наприклад, бажаного рівня глюкози в сироватці крові) на якийсь більш-менш тривалий час.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть вводитися суб'єктові лікування, наприклад, людині, яка цього потребує, свійській тварині (наприклад, кішці або собаці) як такі, або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, у формі їх фармацевтично прийнятних солей або проліків, або у формі фармацевтичної композиції, у якій сполуки запропоновані даним винаходом й/або терапевтичні агенти, що сполучаються з ними інші, у терапевтично ефективній кількості перебувають у суміші з придатними носіями або ексципієнтами. Відповідно, сполуки або суміш сполук формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, що й сполучається з ним(и) додатковий активний агент можуть бути разом у складі єдиного препарату, наприклад капсули або таблетки, або у вигляді двох роздільних препаратів, які можуть бути в різній або ж однаковій лікарській формі, наприклад, у вигляді набору, що містить деяке число доз кожного з агентів.

Оптимальне дозування вибирають залежно від призначеного шляху введення, від складу композиції й від інших факторів, у числі яких індивідуальна реакція об'єкта лікування. Дозування можна змінювати згодом відповідно до потреб індивіда. Пацієнтові може бути спочатку введена низька доза, яку потім підвищують до ефективної й у той же час стерпної даним індивідом. Як правило доза, що приносить користь, для дорослої людини при пероральнім прийманні становить від 1 до 2000 мг, переважно 1-200 мг, при внутрішньовенному введенні 0,1-100 мг, переважно 1-30 мг (у всіх варіантах 1-4 рази в добу). Коли сполуки запропоновані даним винаходом застосовують у комбінації з іншим терапевтичним агентом, дозування додаткового лікарського засобу береться 20-100 % від звичайно рекомендованої.

Кількісна й часова схема дозування підбирається індивідуально для того, щоб забезпечити достатній для досягнення й підтримки терапевтичного ефекту рівень активних речовин у плазмі крові. Бажано терапевтично ефективні рівні в сироватці крові досягаються при введенні препарату щодня один раз на добу, але в даний винахід включений також схеми із щоденним введенням у кілька методів. У випадку місцевого застосування або вибіркового поглинання ефективна локальна концентрація лікарського препарату може бути не пов'язана з його концентрацією в сироватці крові. У фахівця в даній галузі техніки не повинна викликати ускладнень оптимізація терапевтично ефективного дозування при місцевому введенні без неприйнятного експериментування.

Усі публікації й заявки на патент, процитовані в даному описі, включаються до даного документа шляхом посилання, так ніби про кожну окрему публікацію або заявку на патент було окремо конкретно сказано, що вона включена в даний документ шляхом посилання. Усяка розбіжність між процитованими тут джерелами й твердженнями даного опису слід витлумачувати на користь останнього. Точно так само всяка різниця між прийнятими в даній галузі техніки визначеннями того або іншого терміна або формулювання й такими за даним описом повинна розцінюватися на користь останнього. Хоча попередній винахід докладно описано за допомогою ілюстрацій і прикладів з метою ясності й розуміння, фахівцям у даній галузі техніки повинне бути очевидно у світлі тверджень даного опису, що можливі певні зміни й модифікації, які не виходять за межі принципів і обсягу приведеної формули винаходу. Більш докладний даний винахід описується за допомогою конкретних прикладів.

Приклади

Наведені нижче приклади служать для ілюстрації й ніяк не повинні обмежувати даний винахід. Фахівці в даній галузі техніки легко зрозуміють, які параметри не є критичними й можуть бути змінені або модифіковані не впливаючи на результати.

Назви сполук, які вживаються в нижченаведених прикладах, походять від структур, показаних за допомогою алгоритму Struct=Name програми Chemdraw Ultra, версія 10.0 (Cambridgesoft). Якщо не зазначене інакше, структура синтезованих сполук, які фігурують у нижченаведених прикладах, підтверджувалася наступними методами:

(1) Аналіз методом газової хроматографії-мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням (MS ESI) здійснювали на мас-спектрометрі Agilent 5973N з газовим хроматографом Agilent 6890 і колонкою HP-5 MS (довжина 30 м, внутрішній діаметр 0,25 мм, товщина плівки нерухомої фази 0,25 мкм. Джерело іонів тримали за температури 230 °C, спектри сканували в діапазоні 25-500 а.е.м. зі

швидкістю 3,09 сек/скан.

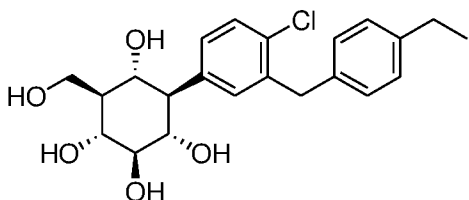
(2) Рідинну хроматографію високого тиску з мас-Спектрометрією (LC-MS) здійснювали за допомогою системи Finnigan Surveyor HPLC із градієнтним насосом Quaternary Pump, детектором змінної довжини хвилі, установленим на 254 нм, колонкою XB-C18 (4,6 × 50 мм, 5 мкм), і мас-Спектрометром Finnigan LCQ з іонною пасткою (іонізація електророзсіюванням). Спектри сканували в діапазоні 80-2000 а.е.м., використовуючи змінний час захоплення іонів відповідно числу іонів у пастці. Для елюювання зі колонки використовували ацетонітрил (B) і воду (D). Градієнт елюції брали від 10 % до 90 % B за 8 хв. при швидкості потоку 1,0 мл/хв., завершуючи 90 % B протягом 7 хвилин. Загальний час елюювання 15 хвилин.

(3) Стандартна одновимірна ЯМР-спектроскопія проводилася на спектрометрах Varian Mercury-Plus (400 МГц або 300 МГц). Зразки розчиняли в дейтерованому розчиннику, отриманому у фірмі Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., і переносили в пробірки для ЯМР-аналізатора (внутрішній діаметр 5 мм). Спектри знімали за температури 293 К. Хімічне зрушення вимірювали в мільйонних частках (ppm, або м.д.) і відносили до відповідних до сигналів розчинника, наприклад 2,49 м.д. для DMSO-d₆, 1,93 м.д. для CD₃CN, 3,30 м.д. для CD₃OD, 5,32 м.д. для CD₂Cl₂ і 7,26 м.д. для CDCl₃ для спектрів ¹H.

Приклад 1

Цей приклад ілюструє одержання сполуки 5 (R=Et) шляхом синтезу, зображеним на фігурі 3. Нумерація сполук відповідає такий на фігурах. Даний загальний спосіб застосуємо до інших сполук за даним винаходом.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил) феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан -1,2,3,5-тетраолу

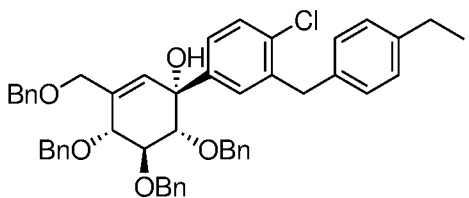


5 (R=Et)

(1) Одержання реактиву Грин'яра

В атмосфері аргону порошок магнію (0,216 г, 8,98 ммоль, 1,2 екв.) поміщали в тригорлову колбу, потім додавали частину розчину хлор-2-(4-етилбензил)бензолу 8 (0,769 г, 2,49 ммоль) у безводному THF (6 мл), і 1, 2-диброметану (10 молярних відсотків). Суміш нагрівали до кипіння (зі зворотним холодильником). Після того, як починалася реакція (екзотермічна, з поглинанням магнію), додавали краплями розчин, що залишився, 2-(4-етилбензил)- 1-хлорбензолу 8 (1,539 г, 4,99 ммоль) у безводному THF (14 мл). Залишали суміш для протікання реакції ще на 1 годину при слабкому кипінні зі зворотним холодильником доти, поки не поглиналася більша частина магнію.

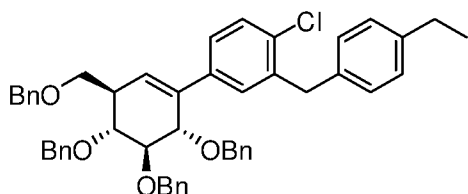
(2) Одержання сполуки 2



2 (R=Et)

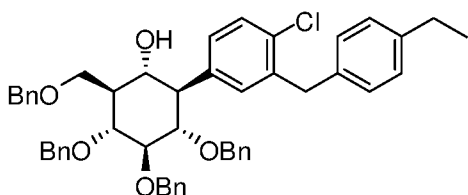
Вищевказаний реактив Грин'яра додавали краплями у розчин (4R, 5S, 6R)- 4,5, 6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил) циклогекс-2-енону 1 (2 г, 3,74 ммоль, 1 екв.) у безводному THF (20 мл) в атмосфері аргону за кімнатної температури (близько 25 °C), і залишали для протікання реакції на 3 години. Для зупинки реакції в цю суміш додавали водний насичений розчин NH₄Cl. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (20 мл × 3), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й фільтрат випаровували насухо. Матеріал, що залишився, очищали шляхом хроматографії із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір/етилацетат (20:1). У результаті одержували бажану сполуку 2 (2,428 г, 3,17 ммоль, вихід 84.8 %) у вигляді олії жовтого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,42 (1H, s), 7,28-7,41 (17H, m), 7,04-7,254 (8H, m), 5,83 (1H, s), 4,74 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,39-4,64 (7H, m), 4,33 (1H, d, J=12,4 Гц), 4,23 (1H, s), 4,08 (2H, s), 4,03 (1H, d, J=12,8 Гц), 3,70-3,73 (2H, m), 2,93 (1H, s), 2,58 (2H, q, J=7,6 Гц), 1,19 (3H, t, J=7,6

Гц); MS (ESI⁺): 765 [M+H]⁺, 782 [M+H₂O]⁺, 787 [M+Na]⁺,
(3) Одержання сполуки 3 (R=Et)



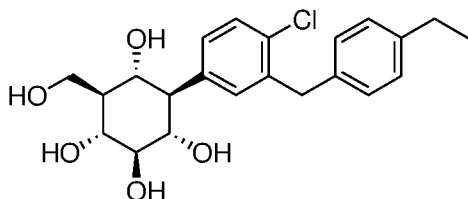
3 (R=Et)

Триетилсилан (1 мл, 7,44 ммоль, 3 екв.) і ефірат трифторида бору (0,44 мл, 4,96 ммоль, 2 екв.) додавали в тому порядку, у якому вони тут перераховані, до розчину сполуки 2 (1,9 г, 2,48ммоль, 1 екв) в CH₂Cl₂ в атмосфері аргону за температури -20 °С, після чого залишали для протікання реакції не менш чому на 4 години, підтримуючи температуру -20 °С. Для зупинки реакції додавали водний насичений розчин NaCl. Отриману суміш екстрагували CH₂Cl₂ (20 мл × 3), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й фільтрат випаровували насуху. Матеріал, що залишився, очищали шляхом хроматографії із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір/етилацетат (20:1). У результаті одержували бажану сполуку (1,67 г, 2,23 ммоль, вихід 89,9 %) у вигляді олії жовтого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,26-7,40 (16H, m), 7,15-7,25 (7H, m), 7,04-7,06 (4H, m), 6,85-6,87 (2H, m), 5,89 (1H, s), 4,85-4,98 (3H, m), 4,75-4,77 (1H, m), 4,45-4,56 (4H, m), 4,32 (1H, d, J=10,8 Гц), 3,97-4,09 (4H, m), 3,74 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,62-3,65(1H, m), 3,54-3,57 (1H, m), 2,63-2,71 (1H, m), 2,59 (2H, q, J=7,6 Гц), 1,21 (3H, t, J=7,6 Гц); MS (ESI⁺) 749 [M+H]⁺, 766 [M+H₂O]⁺,
(4) Одержання сполуки 4 (R=Et)



4 (R=Et)

Диметилсульфідборан (2М в THF) (1,678 мл, 3,34 ммоль, 10 екв.) додавали в розчин сполуки 3 (250 мг, 0,334 ммоль, 1 екв.) у безводному THF (10 мл) в атмосфері аргону за температури 0 °С, потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш обробляли NaOH (3 М в H₂O, 1 мл, 3,34 ммоль, 10 екв.) за температури 0 °С, потім 30 %-ний H₂O₂ (0,11 мл, 3,34 ммоль, 10 екв.) за кімнатної температури (вище 30 °С) і залишали для протікання реакції на ніч за кімнатної температури (~25 °С). Для припинення реакції в цю суміш додавали насичений водний розчин NH₄Cl. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й фільтрат випаровували насуху. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної TLC і в результаті одержували бажану сполуку 4 (108,8 мг, 0,142 ммоль, 42,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29-7,40 (15H, m), 7,12-7,24 (7H, m), 7,03-7,07 (4H, m), 6,74 (2H, d, J=6,8 Гц), 4,94 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,91 (2H, s), 4,46-4,58 (4H, m), 4,01-4,13 (2H, m), 3,83-3,93 (3H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 3,52-3,62 (2H, m), 2,74 (1H, t, J=10,8 Гц), 2,59 (2H, q, J=7,6 Гц), 1,89-1,96 (1H, m), 1,19 (3H, t, J=7,6 Гц); MS (ESI⁺) 767 [M+H]⁺, 784 [M+H₂O]⁺, 789 [M+Na]⁺,
(5) Одержання сполуки 5 (R=Et)



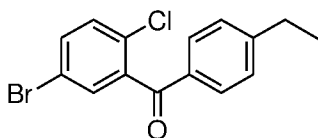
5 (R=Et)

Розчин сполуки 4 (12 мг, 1,57×10⁻² ммоль, 1 екв.) в THF:CH₃OH=2:1 (9 мл) обробляли 1, 2-дихлорбензолом (1 мол. %) and Pd/C (10 %, 12 мг, коефіцієнт якості 100 %) і перемішували протягом 2 годин в атмосфері H₂ за кімнатної температури (вище 30 °С). За ходом реакції стежили за допомогою

LC-MS, щоб упевнитися в її завершенні. Отриману суміш фільтрували, фільтрат випаровували насухо. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної HPLC і в результаті одержували бажану сполуку 5 (2,82 мг, $0,69 \times 10^{-2}$ ммоль, вихід 43,9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,07-7,17 (6H, m), 4,05 (2H, s), 3,91 (2H, d, $J=3,2$ Гц), 3,65 (1H, t, $J=10,4$ Гц), 3,39-3,49 (2H, m), 3,31 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 2,51-2,62 (3H, m), 2,53 (1H, m), 1,19 (3H, t, $J=8,0$ Гц); MS (ESI⁺): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 424 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 448 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, 813 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI⁻): 405 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 451 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

Наступний спосіб є варіантом методики, розкритої в заявці на патент США 2006/0063722 A1.

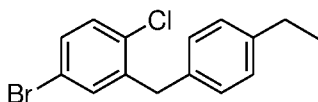
(6) Одержання (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етилфеніл)метанону (сполуки 7)



7 (R=Et)

В 2-літрову круглодонну колбу, яка містить суспензію купленої 2-хлорбензойної кислоти (410 г, 1,74 моля), що перемішується за допомогою магнітної мішалки в 700 мл CH_2Cl_2 , додавали оксалілхлорид (235 г, 1,85 моль), а потім 1,5 мл DMF. Для того, щоб збирати утворену в результаті HCl, колба була обладнана відповідною трубкою, так що газ попадав на поверхню водного розчину, що перемішується, КОН. Коли через 2 години бурхливе виділення газу припинялося, гомогенну реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого видаляли летучі компоненти у вакуумі, використовуючи ротаційний випарник. Отримана олія затвердівала у результаті подальшої вакуумації. Неочищений хлорид 2-хлорбензолу розчиняли в 530 мл етилбензолу, після чого жовтий розчин охолоджували до температури -3°C , а потім додавали AlCl_3 (257 г, 1,93 моль) порціями приблизно по 30 г протягом 60 хвилин, щоб температура не піднімалася вище 10°C . Газоподібну HCl, яка бурхливо виділяється з'являється після того, як було додано 60 % AlCl_3 , збирали шляхом пропущення її над концентрованим розчином, що перемішується, NaOH. Якщо реакційна суміш більш концентрована, то магнітна мішалка не забезпечує потрібного перемішування по завершенню додавання AlCl_3 . Після перемішування тривалістю 1 година, протягом якої баня нагрівалася до температури $\sim 15^\circ\text{C}$, баню забирали. Через 4 години за температури 20°C густий концентрований розчин виливали на лід (1,5 кг). Коли суспензія, що перемішується, охолола, додали H_2O (1 л), а потім екстрагували 4 рази 1. HCl, 3 рази 1M КОН і 2 рази сольовим розчином, після чого висушували над Na_2SO_4 . Леткі компоненти видаляли, використовуючи спочатку ротаційний випарник, а потім нагрівання при 60°C і тиску 1 торр. У результаті одержували темна олія, яке, по даним ^1H -ЯМР, являло собою суміш 1:14 орто/параізомерів. Після розчинення цього матеріалу в гексані й фільтрування через силікагель він ставав практично безбарвним. У результаті концентрування одержували 560 г речовини (99 % суміші 14:1 (2-хлорфеніл)(4-етилфеніл)метанон/(2-хлорфеніл)(2-етилфеніл)метанон).

(7) Одержання 4-бром-1-хлор-2-(4-етилбензил)бензолу (сполуки 8)



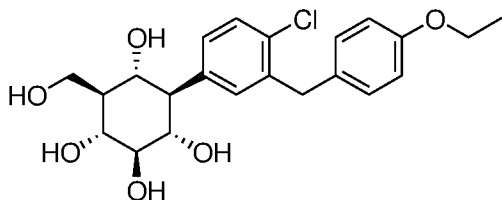
8 (R=Et)

До перемішуваного розчину Et_3SiH (400 г, 3,45 моль) і (5-бром-2-хлорфеніл)(4-етилфеніл)метанону (534 г, 1,65 моль), який містить $\sim 7\%$ ізомерного кетона в 300 мл TFA за температури 30°C додавали $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1,5 г, 0,01 моль). За кілька хвилин температура розчину підвищувалася, що викликало бурхливе випаровування (зі зворотним холодильником). Обережно: при цьому екзотермічному процесі потрібне охолодження за допомогою зовнішньої крижаної бані. Через 1 годину за допомогою HPLC визначали, що реакція на 90 % завершилася. Додавали ще Et_3SiH (20 г) і нагрівали протягом ночі при 70°C , після чого реакція виявлялася завершеною більш ніж на 95 % (за даними HPLC). Реакційну суміш охолоджували, леткі компоненти видаляли шляхом простої дистиляції при зниженому тиску. У результаті одержували ~ 1 л легкої олії сірого кольору, яку виливали в 1 л H_2O . Суміш тричі екстрагували гексаном, органічні фази поєднували й промивали три рази H_2O , два рази водним розчином Na_2CO_3 і два рази сольовим розчином, після чого висушували над Na_2SO_4 . Після концентрування за допомогою ротаційного випарника отримуючи ~ 1 л прозорої олії ясно-жовтого кольору. Цей матеріал далі концентрували, шляхом перегонки видаляли $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ (450 мл) доти, поки температура головної фракції не досягала 75°C ; матеріалу, що залишився, давали охолонути. Аналіз матеріалу, що залишився, шляхом ^1H -ЯМР показав, що він містив суміш диарилметану й $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$.

(~8:1). Для кристалізації цю суміш виливали в, що інтенсивно перемішується холодну (10 °C) суміш 85 % EtOH:H₂O (1,2 л) і перемішували кілька годин. кристали, що утворювалися, збирали шляхом фільтрування, промивали холодним розчином EtOH/H₂O (1:1) і висушували у вакуумі. У результаті одержували хлор-2-(4-етилбензил)бензол (500 г) у вигляді низькоплавкої твердої речовини, що містить ~1 % (Et₃Si)₂O, ; його використовували без подальшого очищення.

Приклад 2

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етоксибензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 9).



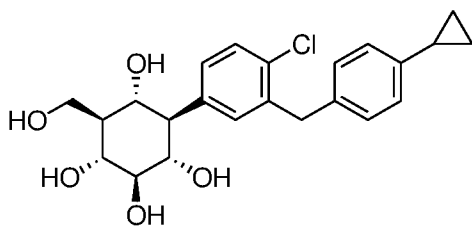
9

Сполуку 9 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,32 (1H, d, J=8,0), 7,11-7,16 (4H, m), 6,79 (2H, d, J=6,8 Гц), 3,96-4,02 (4H, m), 3,91 (1H, d, J=3,2 Гц), 3,63 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,39-3,47 (2H, m), 3,32 (1H, t, J=8,8 Гц), 2,54 (1H, t, J=10,4 Гц), 1,53 (1H, tt, J=3,2, 10,4 Гц), 1,36 (3H, t, J=7,2 Гц); MS (ESI⁺): 423 [M+H]⁺, 440 [M+NH₄]⁺, 845 [2M+H]⁺, 862 [2M+NH₄]⁺, (ESI⁻): 467 [M+HCOO]⁻.

Приклад 3

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-циклопропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил) циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 10).



10

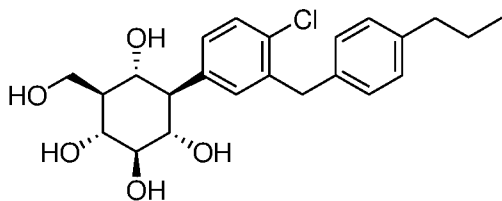
Сполуку 10 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,33 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,16-7,12 (2H, m), 7,09 (2H, d, J=8,0 Гц), 6,96 (2H, d, J=8,0 Гц), 4,04 (2H, s), 3,91 (2H, d, J=3,2 Гц), 3,65 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,48 (1H, t, J=10,0 Гц), 3,42 (1H, t, J=10,0 Гц), 3,32 (1H, t, J=9,0 Гц), 2,54 (1H, t, J=10,8 Гц), 1,87-1,82 (1H, m), 1,57-1,51 (1H, m,), 0,94-0,89 (2H, m), 0,64-0,60 (2H, m);

MS (ESI⁺): 419 [M+H]⁺, 436 [M+NH₄]⁺,

Приклад 4

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-пропілбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 11).



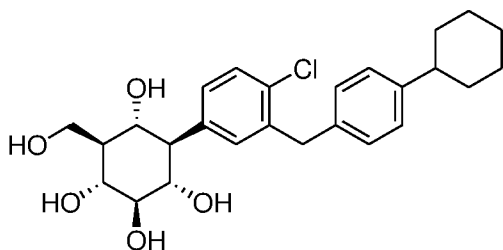
11

Сполуку 11 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,20 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,16-7,13 (3H, m), 7,08 (2H, d, J=8,0 Гц), 4,07 (2H, s), 3,93 (2H, d, J=3,2 Гц), 3,67 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,49 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,43 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,33 (1H, t, J=9,0 Гц), 2,58-2,53 (3H, m), 1,67-1,58 (2H, m), 1,58-1,52 (1H, m), 0,94 (3H, t, J=7,2 Гц); MS (ESI⁺): 438 [M+NH₄]⁺.

Приклад 5

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-циклогексилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил) циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 12).



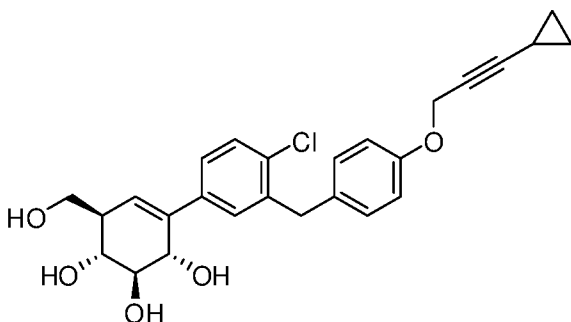
12

Сполуку 12 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 1.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,34 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,19 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 7,15-7,12 (3H, m), 7,09 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 4,05 (2H, s), 3,92 (2H, d, $J=3,2$ Гц), 3,66 (1H, t, $J=10,6$ Гц), 3,48 (1H, t, $J=10,0$ Гц), 3,43 (1H, t, $J=10,2$ Гц), 3,32 (1H, t, $J=9,0$ Гц), 2,55 (1H, t, $J=10,6$ Гц), 2,48-2,42 (1H, m), 1,84-1,81 (4H, m), 1,76-1,73 (1H, m), 1,57-1,50 (1H, m), 1,47-1,36 (4H, m), 1,34-1,22 (1H, m); MS (ESI⁺): 478 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Приклад 6

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2S, 3S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-(3-циклопропілпроп-2-ініокси)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріолу (сполуки 13).

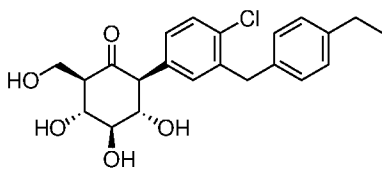


13

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,27-7,31 (2H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,09 (2H, d, $J=8,8$ Гц), 6,82-6,84 (2H, m), 5,83-5,84 (1H, m), 4,02 (2H, dd, $J=14,8$ Гц), 3,83-3,86 (1H, m), 3,48-3,65 (3H, m), 2,36 (1H, b), 0,72-0,77 (2H, m), 0,57-0,60 (2H, m); MS (ESI⁺): 472 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 479 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (ESI⁻): 499 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

Приклад 7

Цей приклад ілюструє одержання (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)циклогексанону (сполуки 15) шляхом синтезу відповідно до зображеного на фігурі 4.



15

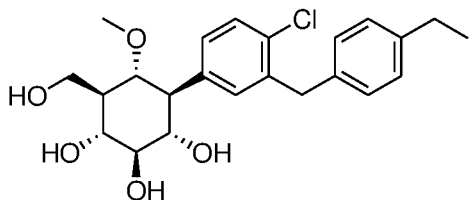
Реагент Десс-Мартіна (мол.маса 424,5, білий порошок, 1,5 екв.) додавали до розчину (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексанолу (сполуки 4, R=Et) (1,0 г, 1,3 ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (20 мл) за температури 0 °C. Цю суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакцію зупиняли 1 н. NaOH, і, коли водний шар відділявся, його екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні фази поєднували, висушували над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат випаровували насуху матеріал, що й залишився, очищали шляхом препаративної TLC. У результаті одержували сполуки 14 (0,92 г, тверда речовина білого кольору, чистота 95 %, вихід 92,3 %). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,29-7,37 (14H, m), 7,13-7,23 (5H, m), 7,03-7,08 (4H, dd, $J=8,4$ Гц), 6,97-6,99 (2H, m), 6,76 (2H, d, $J=7,6$ Гц), 4,91-4,95 (3H, m), 4,64 (1H, d, $J=10,8$ Гц), 4,50-4,57 (3H, m), 3,91-4,14 (6H, m), 3,74-3,76 (3H, m), 2,80 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 2,58 (2H, dd, $J=7,6$ Гц), 1,20 (3H, t, $J=7,6$); MS (ESI⁺): 765 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 782 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 787 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Розчин сполуки 14 (0,92 г, чистота 95 %, 1,20 ммоль, 1 екв.) у суміші THF: CH_3OH (2:1) (12 мл) обробляли 1, 2-дихлорбензолом (0,354 г, 0,3 мл, 2,41 ммоль, 2 екв.) і Pd/C (10 %, 74 мг, 8 % (маса/маса)) і перемішували протягом 4 годин в атмосфері H_2 за кімнатної температури (близько 25 °C). За ходом реакції стежили за допомогою LC-MS аж до її завершення. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат випаровували насуху. Матеріал, що залишився (олія жовтого кольору) очищали за допомогою препаративної HPLC і в результаті одержували сполуку 15 (450 мг, тверда

речовина білого кольору, чистота 98 %, вихід 92,6 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,34 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 6,99-7,12 (6H, m), 4,05 (2H, s), 3,98 (1H, dd, $J=2,8, 10,8$ Гц), 3,88 (1H, dd, $J=5,6, 11$ Гц), 3,77-3,81 (2H, m), 3,57-3,67 (2H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 2,59 (2H, d, $J=7,6, 15,2$ Гц), 1,20 (3H, t, $J=7,6$ Гц); MS (ESI $^+$): 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 422 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, (ESI $^-$): 403 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 449 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

Приклад 8

Одержання (1R, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-5-метоксициклогексан-1,2,3-тріолу (сполуки 16)



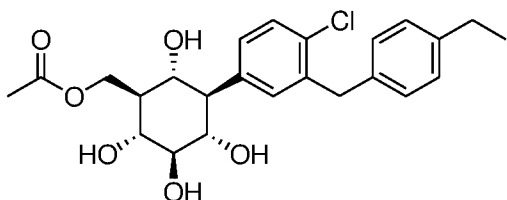
16

(1) Одержання 4-((1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2,3,4-трис (бензилокси)-5-(бензилоксиметил)- 6-метоксициклогексил)-2-(4-етилбензил)- 1-хлорбензолу

NaH (157 г, 1,5 екв., 60 % у олії) додавали до розчину (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл) циклогексанолу (сполуки 4, R=Et, 2 г, 2,61 ммоль) у безводному THF (10 мл) за температури 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при тій же температурі, після чого додавали TBAI (0,1 екв.) і CH_3I (760 мг, 2 екв.) і отриману суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Для зупинки реакції додавали насичений водний розчин NH_4Cl , і отриману суміш екстрагували EtOAc. Об'єднану органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й фільтрат випаровували насucho. Матеріал, що залишився (олія жовтого кольору, 2,05 г) розчиняли в суміші THF: $\text{CH}_3\text{OH}=2:1$, обробляли 1, 2-дихлорбензолом (у молярнім відношенні 1 %) і Pd/C (10 %, 1/1 маса/маса), і перемішували протягом 2 годин в атмосфері H_2 за кімнатної температури. За ходом реакції стежили за допомогою LC-MS аж до її завершення. Отриману суміш фільтрували, фільтрат випаровували насucho й очищали шляхом препаративної HPLC. У результаті одержували бажану сполуку 16 (987 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 90,0 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3COCD_3): δ 7,32-7,34 (2H, m), 7,22 (1H, dd, $J=2,4, 8,0$ Гц), 7,12 (4H, dd, $J=8,4$ Гц), 4,15 (2H, s), 3,93-3,98 (1H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,65-3,67 (1H, m), 3,54-3,60 (2H, m), 3,37 (1H, t, $J=10,4$ Гц), 3,30 (1H, t, $J=8,8$ Гц), 2,84 (3H, s), 2,52-2,65 (3H, m), 1,51-1,58 (1H, m), 1,17 (3H, t, $J=7,2$ Гц); MS (ESI $^+$): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 438 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 841 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 858 $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$, (ESI $^-$): 465 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

Приклад 9

Одержання ((1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-2,4,5,6-тетрагідроксициклогексил) метилацетату (сполуки 17)



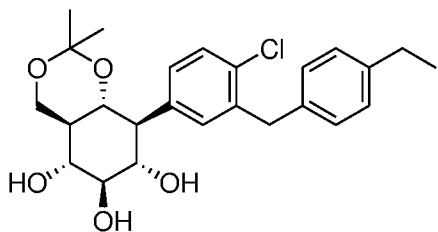
17

У розчин (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил) феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 5, R=Et, 1 г, 2,46 ммоль) і DMAP (каталізатор) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали краплями As_2O (377 мг, 1,5 екв.) за температури 0 °C, а потім піридин (292 мг, 1,5 екв.) і суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш промивали HCl (3 н.), об'єднану органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й фільтрат випаровували насucho. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної HPLC і в результаті одержували бажану сполуку (566 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 50,4 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,32 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 7,06-7,14 (6H, m), 4,37 (2H, ddd, $J=2,0, 10,8, 16,8$ Гц), 4,04 (2H, s), 3,57 (1H, t, $J=10,8$ Гц), 3,40-3,47 (1H, m), 2,49-2,60 (3H, m), 2,04 (3H, s), 1,60-1,66 (1H, m), 1,18 (3H, t, $J=8,0$ Гц); MS (ESI $^+$): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 466 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 897 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI $^-$): 492 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, 941 $[2\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

Приклад 10

Одержання (4aR, 5R, 6R, 7S, 8S, 8aR)-8-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-2,2-диметилгексагідро-4H-бензо [d][1,3] діоксин-5,6,7-тріолу (сполуки 18)

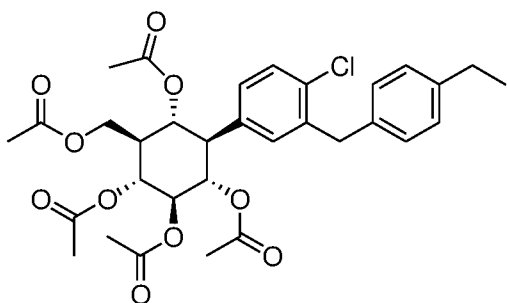


18

У розчин (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 5, R=Et, 1г, 2,46 ммоль) в MeOH (80 мл) і ацетоні (20 мл) додавали краплями 1 н. HCl (5 мл) і перемішували протягом ночі, після чого суміш випаровували насухо. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної HPLC, і в результаті одержували бажану сполуку (864 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 75,3 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3COCD_3): δ 7,26-7,29 (2H, m), 7,10-7,16 (5H, m), 3,74-4,21 (6H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,35-3,37 (1H, m), 2,56-2,66 (3H, m), 1,72-1,75 (1H, m), 1,28 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,6 Гц), 1,13 (3H, s); MS (ESI⁺): 447 [M+H]⁺, 488 [M+H+CH₃CN]⁺, 910 [2M+NH₄]⁺, 491 [M+HCOO]⁻, 937 [2M+HCOO]⁻.

Приклад 11

Одержання (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраїлтетраацетату (сполуки 19).



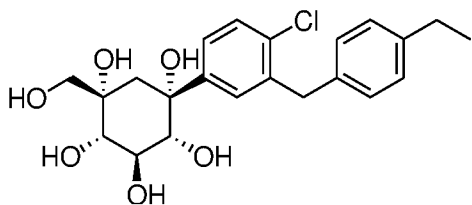
19

Сполуку 19 одержували із сполуки 5 (R=Et), як описано в прикладі 20.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,29 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,30-7,12 (6H, m), 5,27-5,38 (3H, m), 5,20 (1H, t, J=9,6 Гц), 4,03-4,06 (3H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 2,98 (1H, t, J=11,6), 2,61 (2H, q, J=7,6 Гц), 2,14-2,20 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,66 (6H, s), 1,21 (3H, t, J=7,6 Гц); MS (ESI⁺): 617 (M+H)⁺, 934 [M-NH₄]⁺, (ESI⁻): 661 [M+HCOO]⁻.

Приклад 12

Цей приклад надає одержання (1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-1-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-5-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,4, 5-пентаолу (сполуки 22, R=Et) шляхом синтезу, зображеним на фігурі 5.



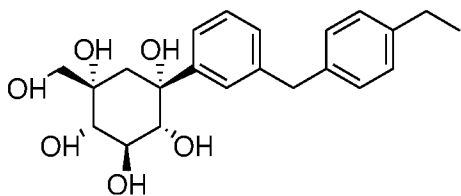
22 (R=Et)

Сполуку 22 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 1.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,45 (1H, s), 7,32-7,33 (2H, m), 7,05-7,10 (4H, m), 4,05 (2H, s), 3,86 (1H, t, J=9,6 Гц), 3,67 (1H, d, J=9,2 Гц), 3,54-3,57 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 2,57 (2H, q, J=8,0 Гц), 2,00 (1H, d, J=15,2 Гц), 1,81 (1H, d, J=15,2 Гц), 1,18 (3H, t, J=8,0 Гц).

Приклад 13

Одержання (1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-1-(3-(4-етилбензил)феніл)-5-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,4,5-пентаолу (сполуки 23).



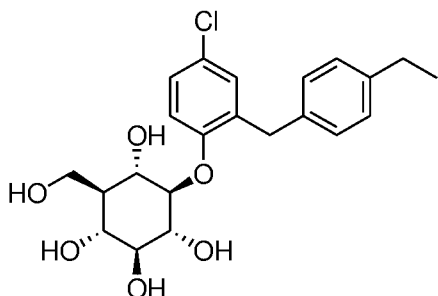
23

Сполуку 23 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 12.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,39 (1H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,03-7,11 (5H, m), 3,92 (2H, s), 3,88 (1H, t, J=9,2 Гц), 3,72 (1H, d, J=9,6 Гц), 3,56 (1H, d, J=10,4 Гц), 3,32-3,35 (1H, m), 2,58 (2H, q, J=7,6 Гц), 2,02 (1H, d, J=15,2 Гц), 1,82 (1H, d, J=15,2 Гц), 1,18 (3H, t, J=7,6 Гц),

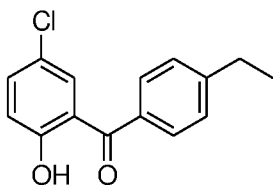
Приклад 14

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(4-хлор-2-(4-етилбензил)фенокси)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 29), як зображено на Фігурі 6.



29

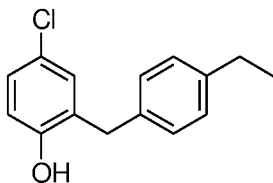
(5-хлор-2-гідроксифеніл)(4-етилфеніл)метанон



24

Розчин 2-метокси-5-хлорбензойної кислоти (2,0 г, 10,5 ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (10 мл) перемішували за кімнатної температури в атмосфері аргону. До нього краплинами додавали оксалілхлорид (2,0 г, 15,8 ммоль) і потім DMF (0,04 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого леткі компоненти випаровували за допомогою ротаційного випарника, а матеріал, що залишився, розчиняли в безводному CH₂Cl₂ (10 мл) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджували до -5 °C і додавали етилбензол (2,57 мл, 21 ммоль), потім порціями AlCl₃ (2,80 г, 21 ммоль), підтримуючи температуру суміші між -5 °C і 0 °C. Реакційну суміш перемішували 4 години за кімнатної температури, потім виливали в крижану воду й екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл x 2). Органічний шар промивали 1 н. HCl (50 мл), 1 н. NaOH (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), потім висушували над безводним Na₂SO₄. Фільтрат концентрували, отриманий неочищений матеріал очищали шляхом колоночної хроматографії (PE:EA=10:1). У результаті одержували бажану сполуку (1,944 г).

4-хлор-2-(4-етилбензил)фенол

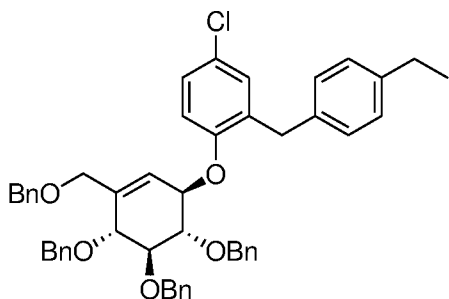


25

До перемішуваного за температури 0 °C розчину Et₃SiH (2,26 мл, 14,2 ммоль) і (2-гідроксифеніл)(4-етилфеніл)метанону (1,944 г, 7,08 ммоль) в 10 мл TFA додавали CF₃SO₃H (30 мкл) з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші трималася близько 0 °C. Закінчивши додавання зазначеного реагенту, отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й за цієї температури перемішували протягом ночі. Після цього леткі компоненти випаровували при зниженому тиску. Матеріал, що залишився, розділяли на фази в суміші етилацетату й води. Органічний шар відокремлювали,

промивали водою, водним розчином Na_2CO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом колоночної хроматографії (PE:EA=10:1). У результаті одержували бажану сполуку (1,659 г).

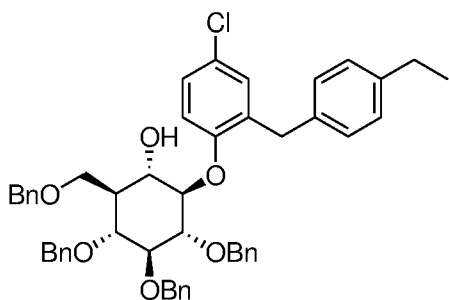
((1S, 2S, 3R, 6R)-4-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-2-(4-етилбензил)фенокси)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріл) трис(окси)трис(метилен)трибензол (сполука 27)



27

(1S, 4R, 5S, 6S)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил) циклогекс-2-енол (0,5 г, 0,933 ммоль) і трифенілфосфін (367 мг, 1,400 ммоль) додавали до розчину 4-хлор-2-(4-етилбензил)фенолу (345 мг, 1,400 ммоль) в THF (6 мл) у потоці аргону за кімнатної температури. У цю суміш при тій же температурі додавали DIAD (0,276 мл, 1,400 ммоль) Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин, потім концентрували при зниженому тиску й отриманий матеріал очищали шляхом препаративної LC-MS. У результаті одержували 157 мг ((1S, 2S, 3R, 6R)-4-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-2-(4-етилбензил)фенокси)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріл)трис(окси)трис(метилен)трибензолу (сполука 27).

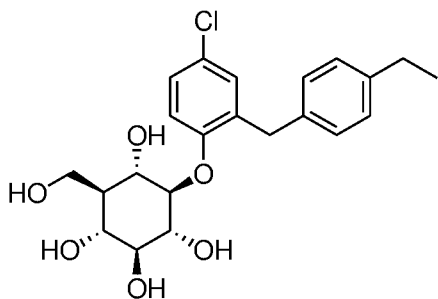
(1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-2-(4-етилбензил)фенокси) циклогексанол (сполука 28)



28

До перемішуваного за температури 0 °C розчину ((1S, 2S, 3R, 6R)-4-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-2-(4-етилбензил) фенокси)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріл)трис(окси)трис(метилен) трибензолу (сполука 27, 150 мг, 0,196 ммоль) в THF додавали краплями BH_3OEt_2 (2M, 0,98 мл, 1,962 ммоль) Цю суміш перемішували протягом 2 годин за температури 0 °C, потім нагрівали до 25 °C і перемішували протягом ночі. Після цього в реакційну суміш додавали H_2O_2 (30 %, 4,2 мл) і потім водний розчин NaOH (1M, 3,93 мл, 3,93 ммоль) за температури 0 °C. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до 25 °C і перемішували протягом 3 годин. Реакцію зупиняли додаванням розведеної HCl (1 н., 10 мл) і отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Органічну фазу промивали водою й сольовим розчином, після чого висушували над безводним Na_2SO_4 . Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної TLC (EA:PE=1:8 об'єм/об'єм). У результаті одержували 59 мг (1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,4, 5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(хлор-2-(4-етилбензил)фенокси) циклогексанолу (сполука 28).

(1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(4-хлор-2-(4-етилбензил)фенокси)-6(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраол (сполука 29)

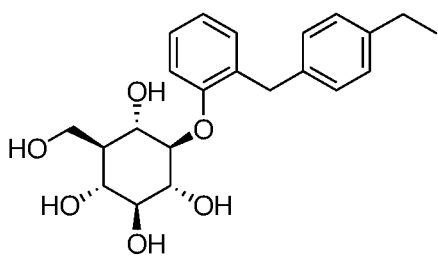


29

У колбу, що містить (1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-2-(4-етилбензил)феноксид)циклогексанол (сполука 28, 55 мг, 0,070 ммоль), поміщали 14 мл суміші THF і метанолу (1:1). До цієї суміші додавали в один прийом 55 мг Pd/C (10 %). Реакційну суміш дегазували 5 разів H_2 і отриману суспензію перемішували в атмосфері H_2 протягом 3 годин за температури навколишнього середовища, потім фільтрували й концентрували. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної LC-MS і в результаті одержували 25 мг (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(4-хлор-2-(4-етилбензил)феноксид)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуку 29). 1H -ЯМР (D_2O): δ 7,22~7,2 (1H, d, $J=9,2$ Гц), 7,17~7,11 (4H, q), 7,08~7,06 (1H, dd), 6,92~6,91 (1H, d, $J=3,2$ Гц), 4,11~4,08 (1H, t, $J=9,2$ Гц), 4,01 (2H, s), 3,92~3,91 (2H, m), 3,69~3,665 (1H, dd, $J=10,8, 8,8$ Гц), 3,46~3,39 (2H, m), 3,35~3,30 (1H, m), 2,66~2,58 (2H, q), 1,52~1,46 (1H, tt), 1,24~1,19 (3H, t).

Приклад 15

Одержання (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(2-(4-етилбензил)феноксид)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 30)



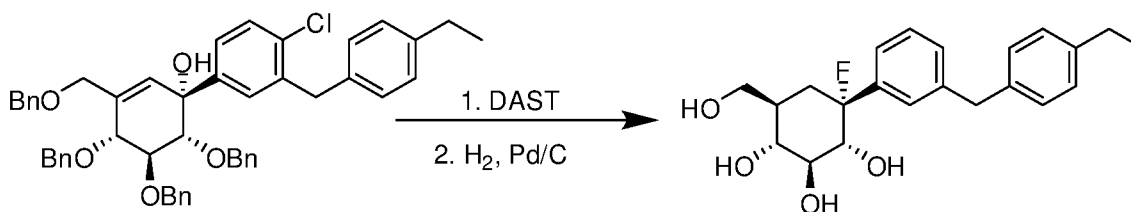
30

Сполуку 30 одержували способом, аналогічним до описаного в прикладі 14.

1H -ЯМР (D_2O): δ 7,24~7,22 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,17~7,08 (5H, m), 7,02~6,99 (1H, d, $J=7,2$ Гц), 6,83~6,79 (1H, t, $J=7,2$ Гц), 4,14~4,09 (1H, t, $J=9,2$ Гц), 4,03 (2H, s), 3,94~3,87 (2H, m), 3,68~3,63 (1H, dd, $J=10,8, 9,2$ Гц), 3,46~3,38 (2H, m), 3,34~3,30 (1H, m), 2,62~2,56 (2H, q), 1,53~1,46 (1H, tt), 1,22~1,18 (3H, t).

Приклад 16

Одержання (1R, 2S, 3R, 4R, 6R)-4-(3-(4-етилбензил)феніл)-4-фтор-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3-тріолу (сполуки 31)



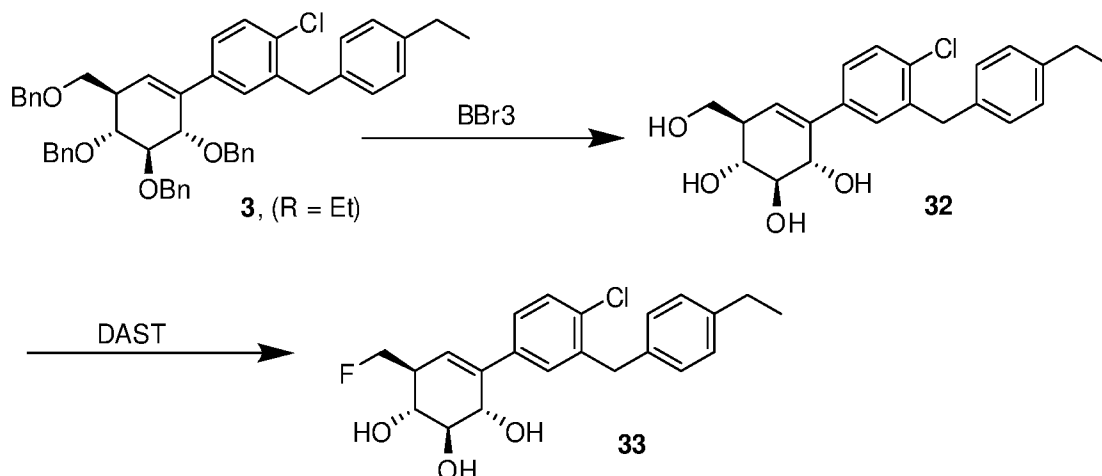
2 (R=Et) 31

До розчину сполуки 2 (30 мг) в CH_2Cl_2 (1 мл) додавали DAST (7 мкл) за температури $-78^\circ C$ в атмосфері аргону. Через 2 години до реакційної суміші додавали MeOH (0,5 мл), нагрівали її до кімнатної температури й додавали насичений водний розчин NaCl (5 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 $\times$ 10 мл). Об'єднані органічні екстракти випаровували матеріал, що залишився, розчиняли в суміші MeOH/THF (1:1, 5 мл), потім обробляли Pd/C 10 % (10 мг) в атмосфері H_2 . Через 4 години шляхом препаративної HPLC виділяли сполуки 31 (1,4 мг). 1H -ЯМР (300 МГц): δ 7,18~7,01 (8H, m), 3,90~3,86 (3H, m), 3,77~3,72 (1H, m), 3,61~3,31 (3H, m), 2,62~2,54 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 2,45~2,60 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,20~1,17 (3H, t, $J=7,6$ Гц); MS (ESI $^+$): 375 [M+H] $^+$, 392 [M+H $_2O$] $^+$, 416 [M+CH $_3$ CN+H] $^+$.

Приклад 17

Одержання (1R, 2S, 3S, 6S)-4-(4-хлор(3-(4-етилбензил) феніл)-6-(фторметил)циклогекс-4-ен-1,2,3-

тріолу (сполуки 33)



До розчину сполуки 3 (R=Et) (122 мг) в CH₂Cl₂ (5 мл) додавали краплями BBr₃ (0,33 мл) в атмосфері аргону за температури -78°C. Цю суміш перемішували протягом 2 годин, після чого додавали водний насичений розчин NaHCO₃ (1 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над Na₂SO₄, концентрували й очищали шляхом препаративної HPLC. У результаті одержували 18 мг сполуки 32. ¹H-ЯМР (400 МГц): δ 7,33-7,30 (2H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,10 (4H, s), 5,85 (1H, d), 4,58 (2H, s), 4,51-4,49 (1H, m), 4,12-4,01 (2H, q, J=15,2 Гц), 3,89-3,85 (1H, dd, J=4, 10,4 Гц), 3,68-3,53 (3H, m), 2,63-2,57 (2H, q, J=7,6 Гц), 1,23-1,19 (3H, t, J=7, Гц); MS (ESI⁺): 406 [M+H₂O]⁺.

Розчин сполуки 32 (11 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл) обробляли DAST (3 екв., 0,02 мл) за температури -78 °C в атмосфері аргону. Через 2 години до реакційної суміші додавали MeOH (0,5 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й додавали до неї насичений водний розчин NaCl (5 мл). Водну частину екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти випаровували і матеріал, який залишився, очищали шляхом препаративної HPLC. У результаті одержували 1,8 мг сполуки 33.

¹H-ЯМР (400 МГц) δ 7,30-7,08(7H, m), 5,85 (1H, m), 4,59-4,57 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,13-4,03 (2H, q, J=15,2 Гц), 3,90-3,86 (1H, dd, J=4, 10,4 Гц), 3,70-3,58 (3H, m), 2,60-2,55 (2H, q, J=7,6 Гц), 1,22-1,18 (3H, t, J=7,6 Гц); MS (ESI⁺): 391 [M+H]⁺; 408 [M+H₂O]⁺.

Приклад 18

Цей приклад ілюструє одержання (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-5-метиленциклогексан-1,2,3-тріолу (сполуки 35) шляхом синтезу, зображеним на Фігурі 7.

У прикладах 18 і 19 структура синтезованих сполук була підтверджена в такий спосіб. Дані ¹H-ЯМР були отримані за допомогою спектрометра Varian Mercury 300 при 300 МГц, віднесення сигналів проводили за хімічним зрушенням внутрішнього стандарту, за який було взято TMS. Рідинну хроматографію й мас-спектрометрію з іонізацією електророзпиленням (LC-ESI-MS) здійснювали на устаткуванні, яке складалося з рідинного хроматографа Shimadzu LC-10ADVP, двохвильового Уф-детектора, автосамплера Gilson 215, випарного детектора світлорозсіювання (ELS) Sedex 75c і мас-спектрометра PE/Sciex API 150EX. Детектор ELS був установлено на температуру 40°C, посилення 7, тиск N₂ 3,3 атм. Джерело іонів Turbo використовувався на API 150 при напрузі іонізації 5 кВ, температурі 300 °C, напрузі на діафрагмі 5 В, напрузі на контактних кільцях 175 В. Позитивно заряджені іони сканували в Q1 від 160 до 650 маса/заряд. Кожний зразок наносили в кількості 5,0 мкл на колонку Phenomenex Gemini C18 (5 мкм). Рухома фаза складалася з 0,05 %-вого водного (чистоти для HPLC) розчину мурашиної кислоти (А) і ацетонітрилу (чистоти для HPLC) (В); використовувалися наступні градієнти (швидкість потоку 2 мл/хв.): 0,00 хв., 95 % А, 5 % В; 4,00 хв. 0 % А, 100 % В; 5,80 хв., 0 % А, 100 % В; 6,00 хв., 95 % А, 5 % В; 7,00 хв., 95 % А, 5 % В.

Одержання (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл) циклогексанону (сполуки 14)

До розчину трет-бутанолу (28,2 мкл, 296 мкмоль) у дихлорметані (4 мл) додавали періодинан Десс-Мартіна [1,1, 1-трис(ацетилокси)-1, дигідро-1, бензидоксол-3-(1H)-ОН] (116 мг, 274 мкмоль) і отриману суміш перемішували в атмосфері аргону за кімнатної температури протягом 10 хвилин. До цієї суміші додавали розчин спирту 4 (R=Et, суміш ізомерів) у дихлорметані (2 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш розлучали 4 мл етилацетату й протягом 1 години енергійно перемішували з 3,5 мл суміші водних розчинів насиченого сульфату

натрію/насиченого бікарбонату натрію/сольового розчину (1,5:1:1). У результаті фази розділялися, і водну фазу екстрагували етилацетатом (3 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (2 мл), висушували (безводний Na_2SO_4), фільтрували й випаровували. Шляхом препаративної TLC з дихлорметаном як проявляючим розчинником, одержували сполуки 14 (91 мг, 52 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,35-6,90 (m, 25H), 6,80 (m, 2H), 4,96 (m, 3H), 4,55 (m, 4H), 4,11 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,47 (s, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,62 (q, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,16 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), LC-ESI-MS m/z 766 (M+H), 788 (M+Na).

((1S, 2R, 3R, 4R, 6S)-4-(бензилоксиметил-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-5-метиленциклогексан-1,2,3-трііл)трис(окси)трис(метилен)трибензол (сполуки 34):

До 0,5 мл безводного THF у ємності під шаром азоту додавали циклодибромди- μ -метилен[μ -(тетрагідрофуран)]трицинк [реагент Ністед] (179 мг, 151 мкл, 78 мкмоль, 20 %-ва (маса/маса) суспензія в THF). Отриману суміш охолоджували до -78°C і додавали до неї (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексанон (сполуки 14, 40 мг, 52 мкмоль) в 0,5 мл безводного THF, після чого краплинами додавали TiCl_4 (78 мкл, 78 мкмоль, 1 M в DCM). Цю суміш перемішували за температури -78°C протягом 20 хвилин, потім охолоджувальну баню забирали й суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (2 мл) і отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин. Цю суміш екстрагували етилацетатом (2 $\times$ 4 мл), органічний шар промивали сольовим розчином (2 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випаровували. Шляхом препаративної TLC (8:1 H/Etoac) одержували 25 мг (63 %) сполуки 34. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34-6,99 (m, 25H), 6,63 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,53 (m, 5H), 4,2 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,56 (q, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,16 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), LC-ESI-MS m/z 764 (M+H), 786 (M+Na),

(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)-5-метиленциклогексан-1,2,3-тріол (сполука 35)

До розчину ((1S, 2R, 3R, 4R, 6S)-4-(бензилоксиметил-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-5-метиленциклогексан-1,2,3-трііл)трис(окси)трис(метилен)трибензолу (сполуки 34, 24 мг, 31,4 мкмоль) у безводному DCM (0,8 мл) за температури -78°C у ємності під шаром азоту додавали краплинами протягом 15 хвилин BCl_3 (1 M в DCM, 0,25 мл). Отриману суміш перемішували за температури -78°C протягом 30 хвилин, потім поступово нагрівали до -20°C . За температури -20°C реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин, і на цьому, судячи з даних LC-MS, реакція завершувалася. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і повільно додавали метанол (1 мл). Отриманий розчин нагрівали до кімнатної температури й концентрували при зниженому тиску. Матеріал, що залишився, розчиняли в 0,5 мл суміші DCM:MeOH (1:1) і наносили на пластину для препаративної TLC, яку проявляли в суміші DCM:MeOH (15:1). У результаті одержували 9 мг (71 %) сполуки 35 у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,29-6,89 (m, 7H), 4,80 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,58 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,18 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), LC-ESI-MS m/z 425 (M+Na).

Приклад 19

Цей приклад ілюструє одержання (4S, 5S, 6R, 7R, 8R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-8-(гідроксиметил)спіро[2,5]октан-5,6,7-тріолу (сполуки 37) шляхом синтезу, зображеним на Фігурі 8.

(4R, 5R, 6R, 7S, 8S)-5,6,7-трис(бензилокси)-4-(бензилоксиметил)-8-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)спіро[2,5]октан (сполуки 36)

До енергійно перемішаного розчину ((1S, 2R, 3R, 4R, 6S)-4-(бензилоксиметил-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-5-метиленциклогексан-1,2,3-трііл)трис(окси)трис(метилен)трибензолу (сполуки 34, 25 мг, 32,7 мкмоль) у безводному толуолі (2 мл) в атмосфері азоту за температури -10°C додавали краплинами 2M розчин диметилцинку (146 мкл, 291 мкмоль) і перемішували протягом 15 хвилин. Потім додавали краплинами диіодметан (47 мкл, 583 мкмоль) і отриману суміш перемішували протягом ночі. Спостерігалось утворення 40 % продукту. Додавали ще диметилцинк (ще 18 екв. у два прийоми протягом 48 годин) і диіодметан (35 екв. у два прийоми протягом 48 годин); через 96 годин реакція завершувалася на 80 %. До реакційної суміші додавали насичений розчин NH_4Cl (1 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Цю суміш розбавляли водою (1 мл) і екстрагували етилацетатом (3 $\times$ 1 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10 %-ний сірчаною кислотою (1,5 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (1,5 мл) і сольовим розчином (1,5 мл), висушували (Na_2SO_4), фільтрували й випаровували. У результаті препаративної TLC (гексан:етилацетат 9:1) одержували 85 % сполуки 36, яке безпосередньо використовували в наступній реакції.

(4S, 5S, 6R, 7R, 8R)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-8-(гідроксиметил)спіро[2,5]октан-5,6,7-тріол (сполука 37)

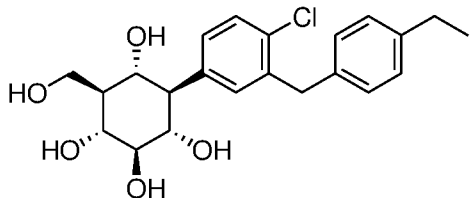
До розчину (4R, 5R, 6R, 7S, 8S)-5,6,7-трис(бензилокси)-4-(бензилоксиметил)-8-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)спіро[2,5]октану (сполуки 36, 20 мг, 25,7 мкмоль) у суміші THF (0,2 мл) і метанолу (0,8 мл) додавали 1, 2-дихлорбензол (58 мкл, 515 мкмоль) і потім 14 мг паладій на вугіллі (10 %)

Отриману суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) протягом 40 хвилин. Суміш фільтрували крізь прокладку із целіту в 6-мілілітровому шприці й прокладку промивали метанолом (1 мл). Розчинник випаровували при зниженому тиску. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної TLC (DCM:EtOH 8:1). У результаті одержували 4 мг (37 %) сполуки 37 у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,27-6,85 (m, 7H), 4,01 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,35 (d, J=5,1 Гц, 2H), 3,02 (d, J=11,1 Гц, 1H), 2,62 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,21 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,40 (m, 1H), 0,29 (m, 1H), 0,076 (m, 1H), -0,326 (m, 1H), LC-ESI-MS m/z 418 (M+H), 440 (M+Na).

Приклад 20

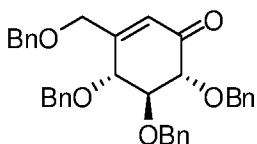
Цей приклад ілюструє одержання сполуки 5 (R=Et) у великій кількості.

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу



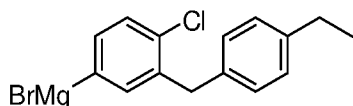
5 (R=Et)

(1) Одержання (4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил) циклогекс-2-енону



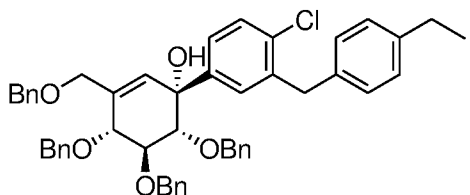
До розчину (3S, 4S, 5S, 2R)-5-гідрокси-5-[(фенілметокси)метил]-2,3,4-трис(фенілметокси)циклогексан-1-ону (580,0 г, 1,051 моль) у безводному метиленхлориді (3,6 л) додавали трифтороцтовий ангідрид (331,1 г, 222 мл, 1,577 моль), а потім піридин (149,7 г, 153 мл, 1,892 моль) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Цю суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин, після чого реакцію зупиняли додаванням крижаної води (1,0 л). Органічний шар відокремлювали, водний шар екстрагували метиленхлоридом (3 × 2 л). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3 × 0,5 л), насиченим водним сольовим розчином (3 × 1,0 л), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. У результаті одержували 476,7 г олії жовтого кольору (чистота 90 %, вихід 85 %). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,26-7,48 (m, 20H), 6,26 (s, 1H), 5,15 (d, J=11,2 Гц, 1H), 5,05 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,77-4,81 (m, 2H), 4,72 (d, J=11,2 Гц), 4,55 (s, 2H), 4,40-4,42 (m, 1H), 4,31 (d, J=16 Гц, 1H), 4,03-4,13 (m, 3H).

(2) Одержання (4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)магнію броміду



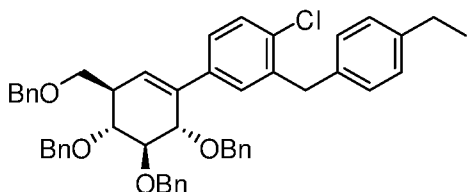
Порошок магнію (34,7 г, 1,446 моль) поміщали (в атмосфері аргону) у тригорлову колбу, додавали частину розчину 2-(4-етилбензил)-1-хлорбензолу (122,5 г, 0,398 моль) у безводному тетрагідрофурані (0,4 л) і 1, 2-диброметан (2,89 г, 1,34 мл, 0,015 моль). Суміш нагрівали до кипіння (зі зворотним холодильником) і, коли реакція починалася (екзотермічна з поглинанням магнію), краплями додавали інший розчин 2-(4-етилбензил)-4-бром-1-хлорбензолу (245,0 г, 0,796 моль) у безводному тетрагідрофурані (0,81 л). Реакційну суміш залишали для протікання реакції на 1 годину при слабкому кипінні зі зворотним холодильником доти, доки не поглиналася більша частина магнію.

(3) Одержання (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-2-енолу



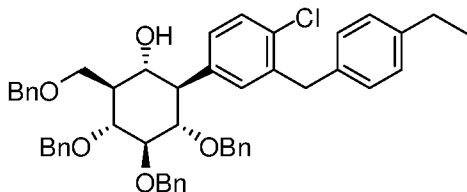
У розчин (4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)циклогекс-2-енону (476,7 г, чистота 90 %, 0,893 моль) у безводному тетрагідрофурани (1,0 л) додавали краплинами реагент Грин'яра, отриманий на попередній стадії, в атмосфері аргону за кімнатної температури (близько 25 °C) і цю суміш перемішували протягом 3 годин. Потім додавали насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл) і отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 1 л). Органічний шар промивали сольовим розчином (3×0,5 л), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. У результаті одержували олію жовтого кольору (614 г, вихід 90 %). Неочищений (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-2-енол використовували безпосередньо на наступній стадії. MS (ESI⁺) (m/z): 782 (M+18)⁺, 787 (M+23)⁺.

(4) Одержання ((1R, 2S, 3S, 6R)- 6-бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріл)трис(окси)трис(метилен)три бензолу



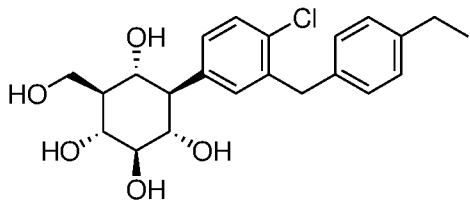
Триетилсилан (167,9 г, 229,7 мл, 1,446 моль, 2 екв.) і ефірат трифториду бору (205,2 г, 204,1 мл, 1,446 моль, 2 екв.) додавали послідовно в розчин (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-трис(бензилокси)-3-(бензилоксиметил)-1-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-2-ену (614,0 г, неочищений, ~0,723 моль, 1 екв.) у метиленхлориді (2,6 л) в атмосфері аргону за температури -20 °C, і цю суміш перемішували протягом 1 години за температури -20 °C. Потім додавали водний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і отриману суміш екстрагували метиленхлоридом (3 × 1 л). Органічний шар промивали сольовим розчином (3 × 0,5 л), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Матеріал, що залишився, очищали шляхом перекристалізації з киплячої суміші безводного етанолу й ізопропілового ефіру (зі зворотним холодильником). У результаті одержували тверду речовину білого кольору (513 г, чистота 95 %, вихід 95 %).

(5) Одержання (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексанолу



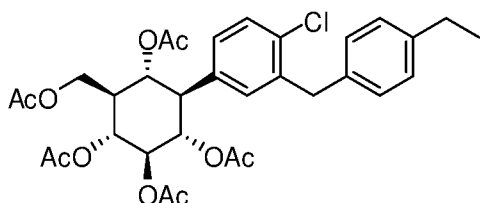
До розчину ((1R, 2S, 3S, 6R)-6-бензилоксиметил)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогекс-4-ен-1,2,3-тріл)трис(окси) трис(метилен)трибензолу (513 г, чистота 95 %, 0,651 моль, 1 екв.) і боргідриду літію (7,1 г, 2 M у тетрагідрофурани, 0,326 моль, 0,5 екв.) у безводному тетрагідрофурани (5 л) у реакційній ємності високого тиску з нержавіючої сталі додавали комплекс боран-тетрагідрофуран (1 M у тетрагідро-фурани) (1,31 л, 1,302 моль, 2 екв.) в атмосфері аргону за температури 0 °C. Суміш нагрівали до близько 70~80 °C, після чого тиск у реакторі досягав близько 2~2,5 атм. За цієї температури реакційну суміш перемішували протягом 40 хвилин. Потім реакційна судина остиджували до кімнатної температури, його вміст переносили в тригорлову колбу й остиджували до -20 °C. Туди додавали холодний (0 °C) розчин гідроксиду натрію (78,1 г, 3 M у воді, 1,953 моль, 3 екв.), потім 30 %-ний перекис водню (442,8 г, 438,4 мл, 1,953 моль, 20 екв.) і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш підкисляли 1 н. соляною кислотою до pH 6 і розчинник видаляли при зниженому тиску. До матеріалу, що залишився, додавали воду (5 л) і отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 2 л). Органічну фазу промивали сольовим розчином (3 × 1 л), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Матеріал, що залишився, очищали шляхом перекристалізації в суміші етиловий ефір/ н-гексан (1:10 об'єм/об'єм, 10 мл/г неочищеної речовини). У результаті одержували тверду речовину білого кольору (314,7 г, чистота 95 %, вихід 60 %).

(6) Одержання неочищеного (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу



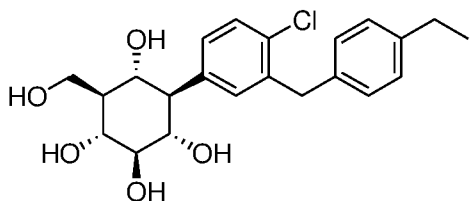
До розчину (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-(бензилоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл) циклогексанолу (60 г, чистота 98 %, 0,077 моль, 1 екв.) у суміші тетрагідрофуран:метанол (2:1 об'єм/об'єм) (600 мл) додавали 1, 2-дихлорбензол (21,5 г, 16,54 мл, 0,82 моль, 2 екв.), паладій на вугіллі (10 %, 4,8 г) і перемішували протягом 4 годин в атмосфері водню (1 атм.) за кімнатної температури (близько 25 °C). Отриману суміш фільтрували, фільтрат випаровували насухо й у результаті одержували олію жовтого кольору (чистота 80 %).

(7) Одержання (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраілтетраацетата (сполуки 19)



Оцтовий ангідрид (78,8 г, 72,9 мл, 0,77 моль, 10 екв.), N, N-диізопропілетиламін (99,5 г, 134,1 мл, 0,77 моль, 10 екв.) і 4-диметиламінопіридин (DMAP) (0,47 г, 3,85 ммоль, 0,05 екв.) повільно додавали до розчину отриманого, як описано вище, неочищеної олії (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(3-(4-етилбензил)- 4-хлорфеніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (0,077 моль, чистота 80 %) у метиленхлориді (300 мл) при 0 °C і цю суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Суміш підкисляли 1 н. соляною кислотою до pH 6 і органічний шар промивали 1 н. соляною кислотою (3 × 200 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Матеріал, що залишився, перекристалізовували в киплячій суміші етанол:етилацетат (3:1 об'єм/об'єм, 15 мл/г неочищеного продукту). Тверда речовина з'являлася при ~58 °C, і суміш перемішували 2 години за цієї температури, після чого давали охолонути до кімнатної температури протягом 2 годин. У результаті одержували тверду речовину білого кольору (42,2 г, чистота 99,4 %, вихід 88,7 % на двох стадіях).

(8) Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу

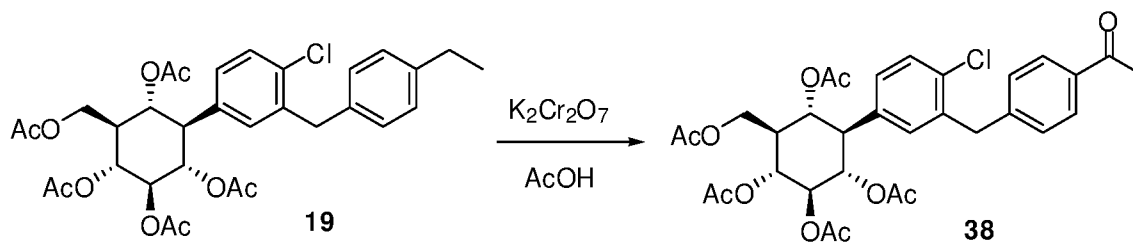


До розчину, що перемішується (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл)циклогексан-1,2,3, 5-тетраілтетраацетату (98 г, >99 %, 0,158 моль, 1 екв.) у метанолі (1 л) додавали гідроксид натрію (порошок, 12,6 г, 0,315 моль, 2 екв.) і цю суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш підкисляли 1 н. соляною кислотою до pH 6 і видаляли леткі компоненти при зниженому тиску. Матеріал, що залишився, розчиняли в етилацетаті (3 л), промивали водою (1 л), потім сольовим розчином (1 л), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. У результаті виходила біла піна, яку концентрували, двічі прокип'ятивши зі зворотним холодильником у суміші етанол:вода (1:3 об'єм/об'єм, 20 мл/г неочищеного продукту). У результаті одержували тверду речовину білого кольору (58 г, чистота 99,3 %, вихід 90 %).

Приклад 21

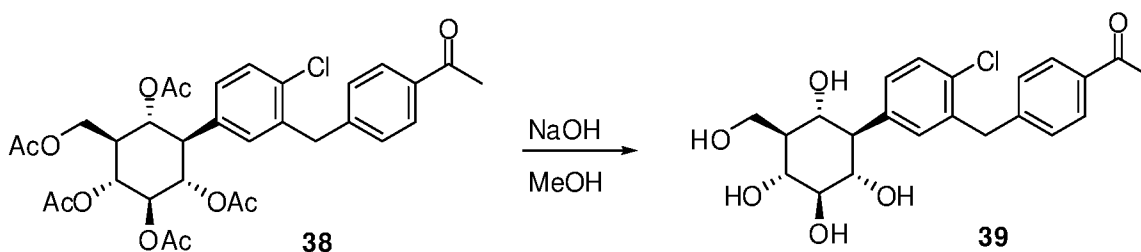
Цей приклад ілюструє одержання 1-(4-(2-хлор-5-((1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2,3,4,6-тетрагідрокси-5-(гідроксиметил)циклогексил)бензил)феніл)етанона (сполуки 39).

Одержання (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)- 4-хлорфеніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраілтетраацетату (сполуки 38)



До енергійно перемішаного розчину (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-етилбензил)феніл) циклогексан-1,2,3,5-тетраіттетраацетату (сполуки 19) (300 мг, 48,7 мкмоль) в оцтовій кислоті (5 мл) додавали $K_2Cr_2O_7$ (172 мг, 0,58 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 22 годин за температури 125 °С, після чого остиджували до кімнатної температури, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ (3 × 10 мл), потім сольовим розчином (20 мл), висушували (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Шляхом препаративної TLC (гексан:етилацетат 2:1) одержували 100 мг бажаного сполуки. MS (ESI⁺): 631 [M+H]⁺, 648 [M+H₂O]⁺.

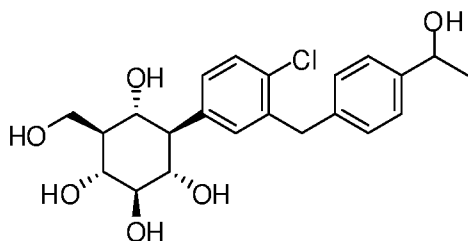
Одержання 1-(4-(2-хлор-5-((1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2,3,4,6-тетрагідрокси-5-(гідроксиметил)циклогексил)бензил)феніл) етанону (сполуки 39)



До розчину (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл)циклогексан-1,2,3,5-тетраіттетраацетату (сполуки 38) (300 мг, 47,6 мкмоль) в MeOH (5 мл) додавали гідроксид натрію (29 мг, 72 мкмоль) і перемішували протягом 1,5 години зі зворотним холодильником. Отриману суміш підкисляли 1 н соляною кислотою до рН 6 і розчинники видаляли при зниженому тиску. Матеріал, що залишився, очищали шляхом препаративної HPLC і в результаті одержували 30 мг бажаного сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,90 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,35 (3H, m), 7,22 (H, d, J=1,6 Гц), 7,18 (1H, d, J=8,4, 1,6 Гц), 4,17 (2H, s), 3,91 (2H, d, J=3,2 Гц), 3,66 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,49-3,40 (2H, m), 3,30 (1H, m), 2,57-2,52 (4H, m), 1,55-1,50 (1H, m); MS (ESI⁺): 421 [M+H]⁺, 443 [M+Na]⁺, (ESI⁻): 465 [M+HCOO]⁻.

Приклад 22

Одержання (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-хлор-3-(4-(1-гідроксиетил)бензил)феніл)-6-(гідроксиметил)циклогексан-1,2,3,5-тетраолу (сполуки 40)



Сполуку 40 одержували шляхом відновлення (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(ацетоксиметил)-6-(3-(4-ацетилбензил)-4-хлорфеніл) циклогексан-1,2,3,5-тетраіттетраацетату (сполуки 38) у присутності надлишку боргідриду натрію й очищення шляхом препаративної HPLC. У результаті одержували 0,6 мг прозорої плівки. MS (ESI⁺): 445 [M+Na]⁺, (ESI⁻): 467 [M+HCOO]⁻.

Приклад 23

Ефект інгібування сполук запропонованих даним винаходом у відношенні SGLT був продемонстрований у такий спосіб.

Одержання вектора для експресії людського SGLT2

Клон повнорозмірної кДНК, що забезпечує експресію людського SGLT2 (Genscript Corporation), субклонували в сайти Hind III і Not I вектора експресії pEAK15. Клоні, що містять вставку кДНК,

ідентифікували шляхом рестрикційного аналізу.

Одержання лінії клітин зі стабільною експресією SGLT2

Плазмиду, яка містить ген людського SGLT2, лінеаризували за допомогою рестриктази Nsi I і очищали шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Використовуючи для трансфекції ліпофектамін 2000 (Invitrogen Corporation), ДНК трансфецирували в клітини HEK293.ETN, які культивували в середовищі Ігла, модифікованому за Дульбекко (DMEM), що містить 10 % фетальної телячої сироватки (FBS), за температури 37°C в атмосфері, що містить 5 % CO₂, протягом 24 годин. Трансфецировані клітини відбирали в тому ж середовищі для росту з додаванням пуроміцину (Invitrogen Corporation) протягом двох тижнів. Клітини, стійкі до пуроміцину, висівали на новий 96-комірковий планшет (одна клітина на комірку) і культивували в присутності пуроміцину до конфлюентного стану. У клонів, стійких до пуроміцину, визначали активність SGLT2 за поглинанням метил-α-D-[U-¹⁴C]глюкопіранозиду, як описано нижче. Для визначення поглинання метил-α-D-[U-¹⁴C]глюкопіранозиду використовувався той клон, у якого спостерігалось найбільше відношення сигнал/фон.

Одержання клітин з експресією людського SGLT1

Повнорозмірна кДНК людського SGLT1 в експресійному векторі pdream2,1 була надана Genscript Corporation і розмножена в штамі DH5α Escherichia coli з використанням середовища Лурія-Бертані (LB), що містить ампіцилін. Плазмідну ДНК виділяли, використовуючи набір QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN Inc,). Плазмідну ДНК для експресії людського SGLT1 трансфецирували в клітини COS-7 (American Type Culture Collection) за допомогою ліпофектаміну 2000 згідно із протоколом, пропонуваним виробником даного реагенту. Трансфецировані клітини зберігали в середовищі DMEM, яке містить 10 % диметилсульфоксиду (DMSO), за температури -80 °C.

Визначення поглинання метил-α-D-[U-¹⁴C]глюкопіранозиду

Клітини з експресією SGLT1 або SGLT2 висівали на 96-коміркові планшети для сцинтиляційного рахунку Scintiplat (Perkinelmer, Inc.) у середовищі DMEM, яке містить 10 % FBS, (1×10⁵ клітин на комірку в 100 мкл середовища) і інкубували за температури 37°C в атмосфері, що містить 5 % CO₂, протягом 48 годин. Клітини промивали двічі по 150 мкл буферного розчину з натрієм (137 мМ NaCl, 5,4 мМ KCl, 2,8 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgCl₂, 10 мМ трис(гідроксиметил)амінометан/ гідроксиетилпіперазин-N'-етансульфонова кислота [Tris/Hepes], pH 7,2) або без натрію (137 мМ N-метил-глюкамін, 5,4 мМ KCl, 2,8 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgCl₂, 10 мМ Tris/Hepes, pH 7,2). У комірки 96-коміркового планшета вносили досліджувану сполуку в буферному розчині з натрієм або без натрію, що містить 40 мкКи/мл метил-α-D-[U-¹⁴C]глюкопіранозиду (Amersham Biosciences/GE Healthcare) і 25 % людської сироватки крові, у кількості 50 мкл на комірку й інкубували за температури 37°C і перемішуванні струшуванням протягом 2 годин (у випадку SGLT1) або 1,5 години (у випадку SGLT2). Клітини промивали двічі 150 мкл буферного розчину для промивання (137 мМ N-метилглюкамін, 10 мМ Tris/Hepes, pH 7,2) і визначали поглинання метил-α-D-[U-¹⁴C]глюкопіранозиду за допомогою сцинтиляційного лічильника Торсcount (Perkinelmer, Inc.). Розраховували натрій-залежне поглинання глюкопіранозиду, віднімаючи значення, отримані з буферним розчином без натрію, зі значень, отриманих з буферним розчином, що містять натрій (середнє із трьох визначень).

Таблица 1

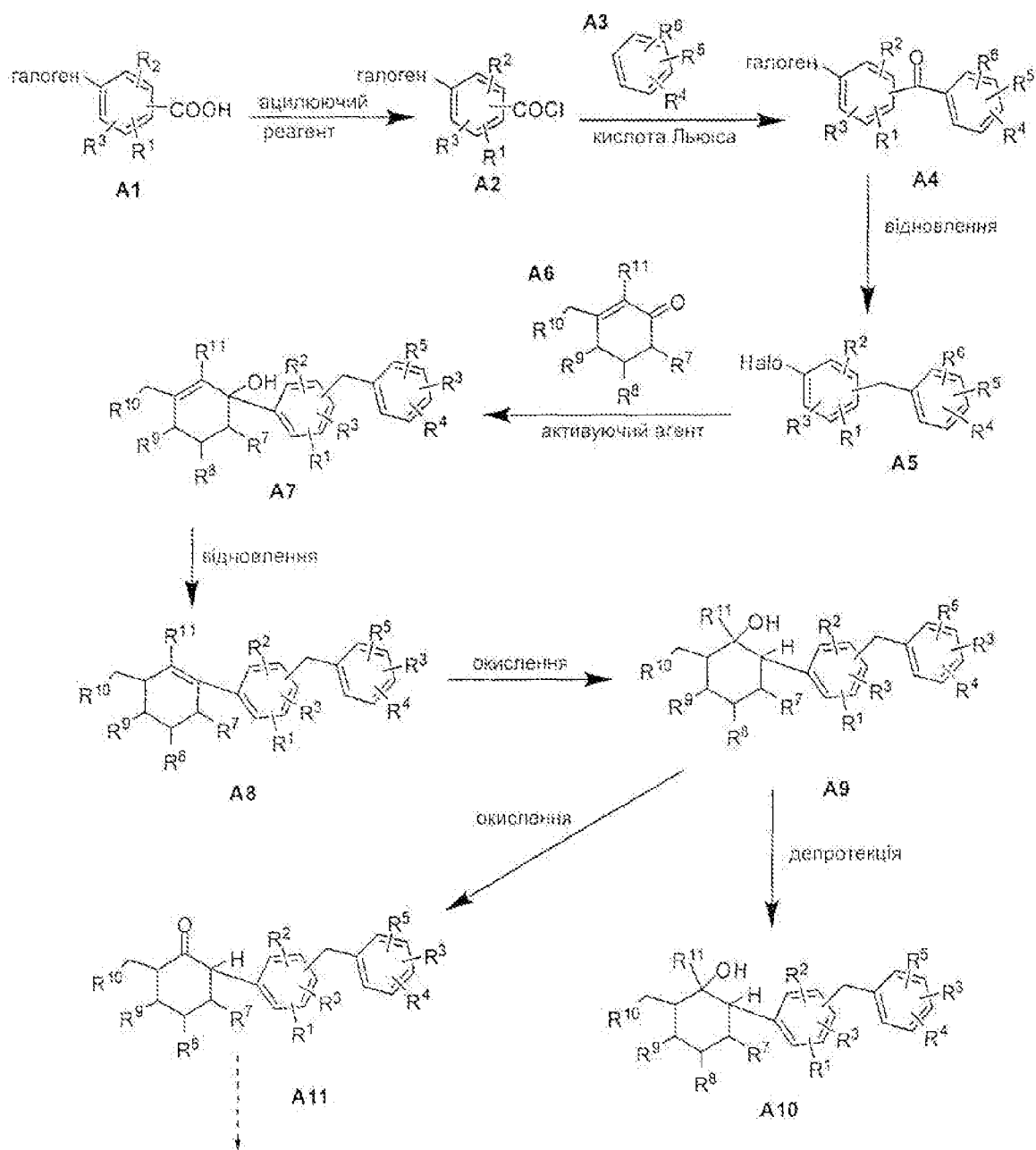
Сполука	IC ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
5 (R=Et)	+	+
9	+	++
10	+	+
11	+	++
12	+	+++
13	+	+++
17	+	++
30	+	+++
35	+	++
37	+	++
39	+	++
40	+	++

* Умовні позначки

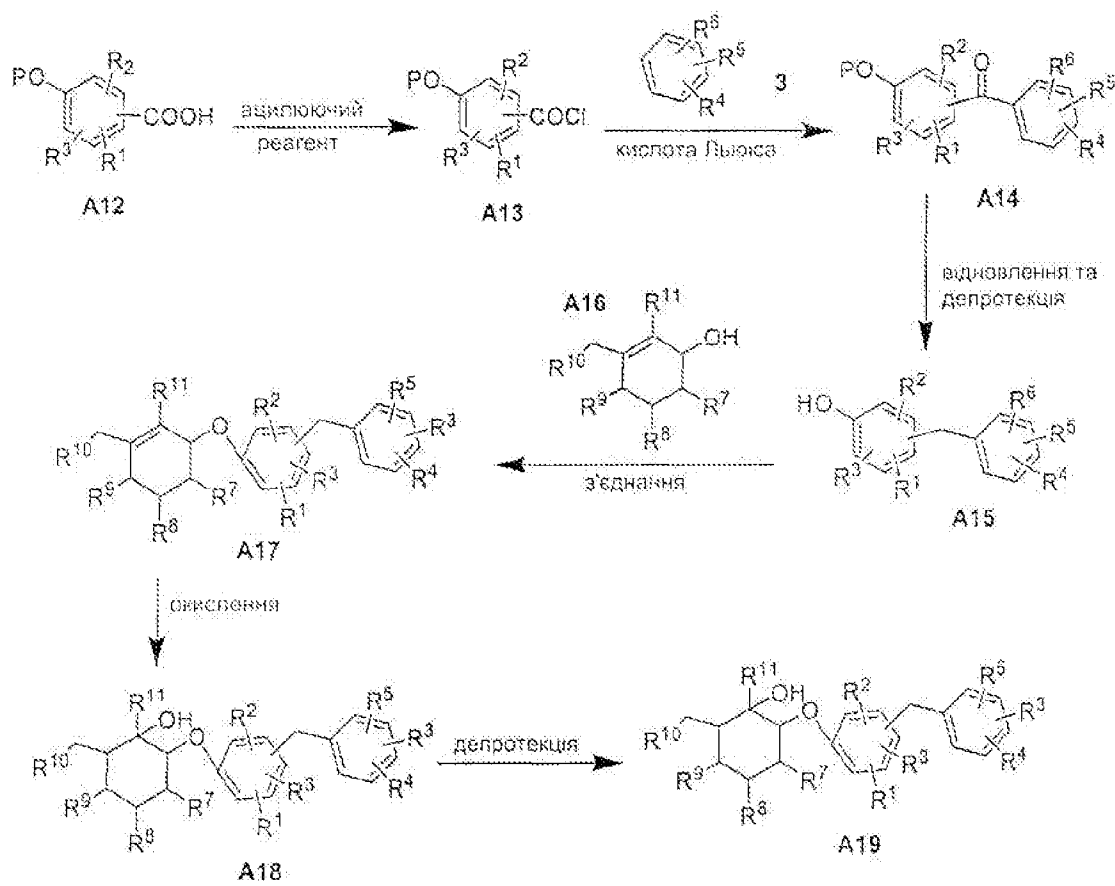
+ <1мкМ

++ 1 мкМ-10 мкМ

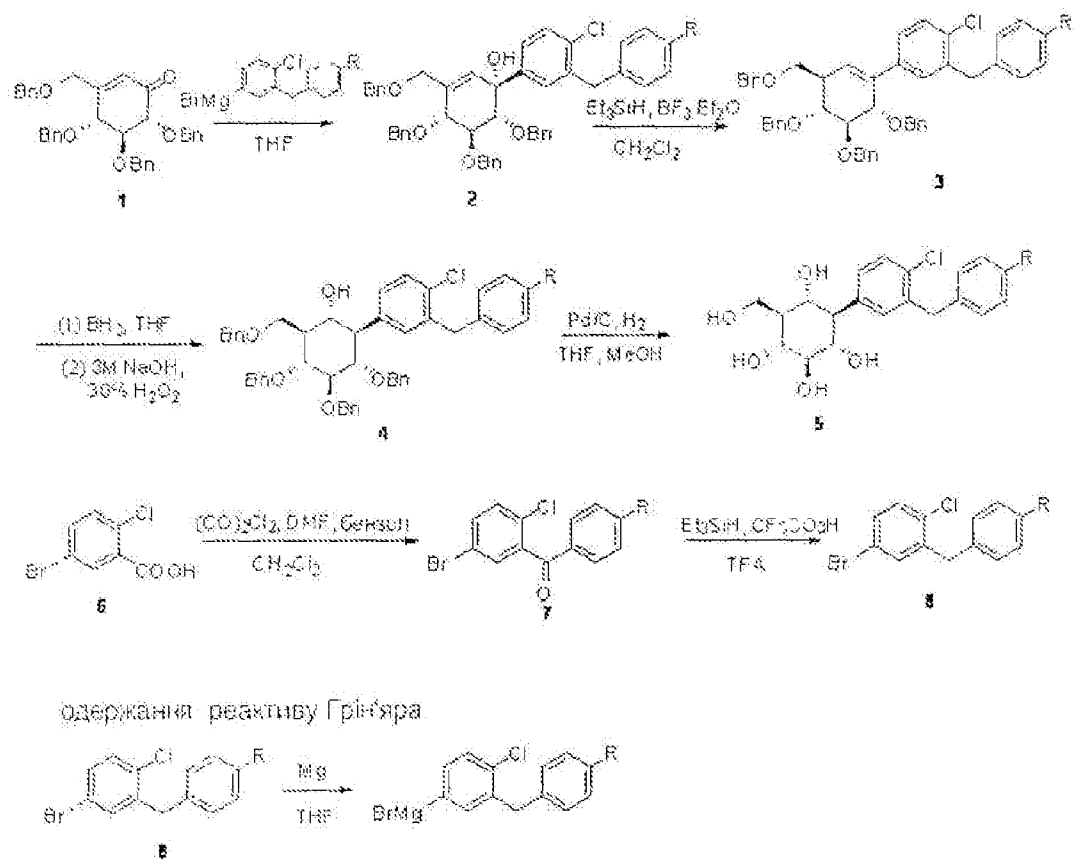
+++ >10 мкМ



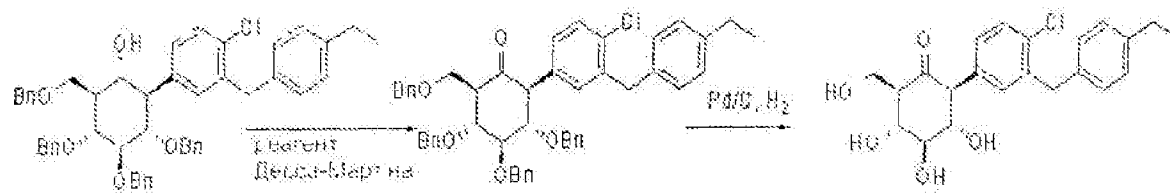
Фіг. 1



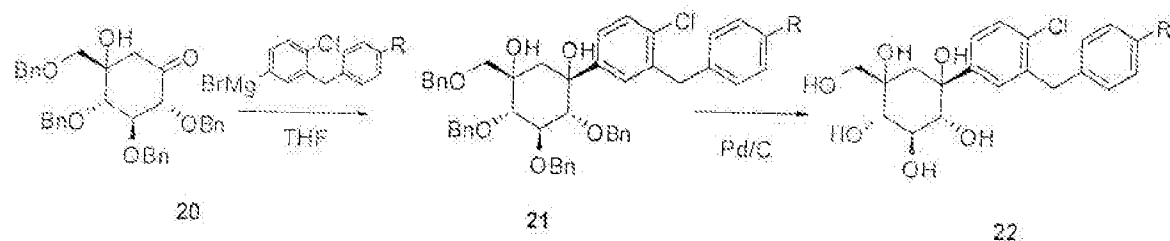
Фіг. 2



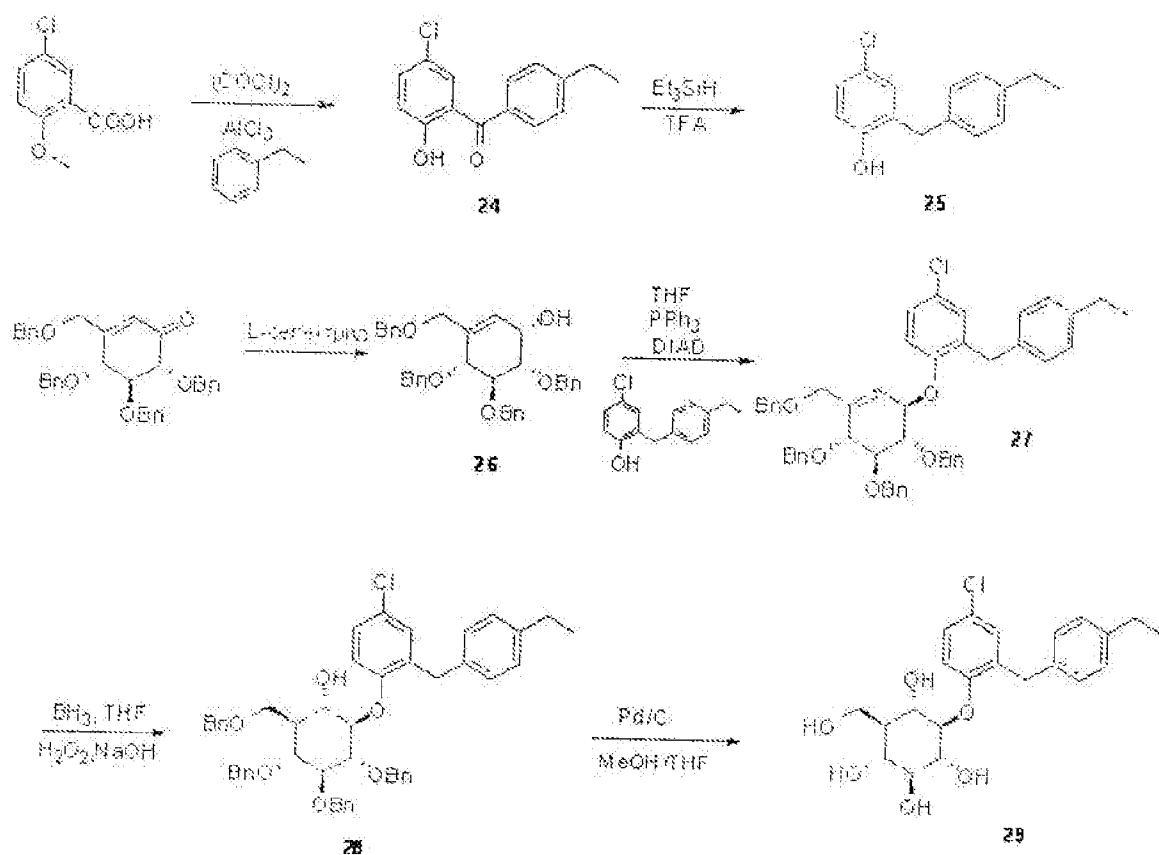
Фиг. 3



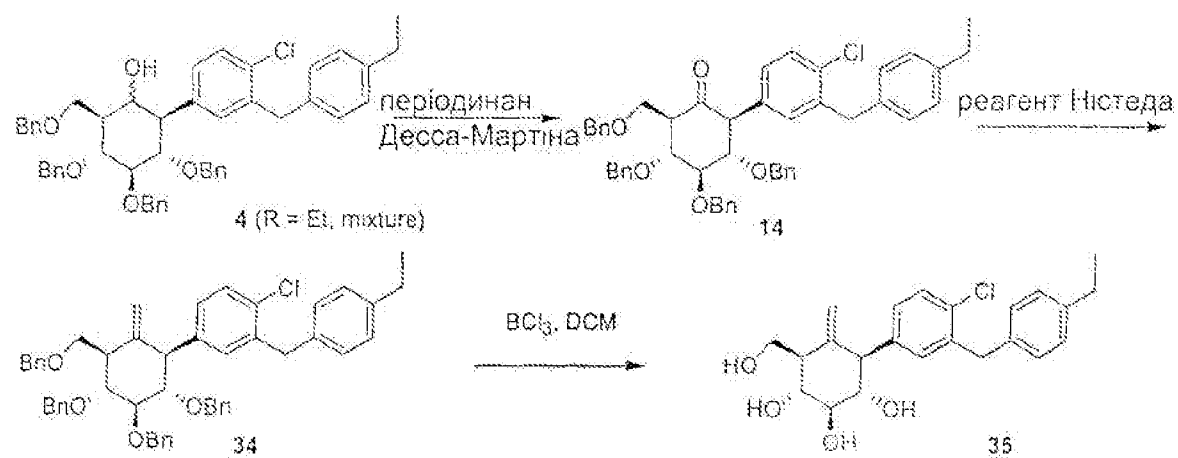
Фиг. 4



Фиг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7

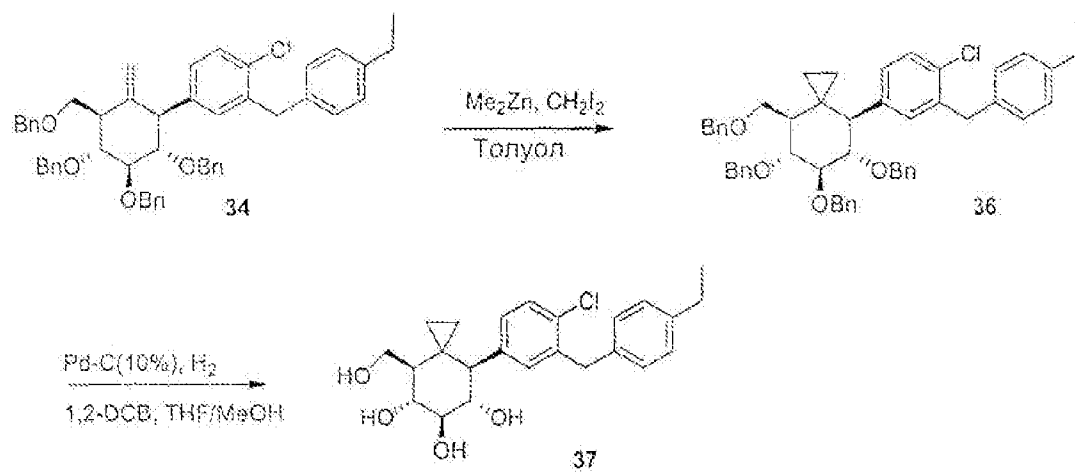


Fig. 8