



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 437 876** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 309/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008150383/04, 18.05.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.05.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.05.2006 JP 2006-139891
21.07.2006 JP 2006-200033

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2010 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 27.12.2011 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2005092877 A, 06.10.2005. US 6414126 B1, 02.07.2002. WO 0127128 A1, 19.04.2001. RU 2005131838 A, 10.05.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.12.2008

(86) Заявка РСТ:
JP 2007/060653 (18.05.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/136116 (29.11.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КАКИНУМА Хироюки (JP),
КОБАСИ Йохеи (JP),
ХАСИМОТО Юко (JP),
ОИ Такахиро (JP),
ТАКАХАСИ Хитоми (JP),
АМАДА Хидеаки (JP),
ИВАТА Юки (JP)

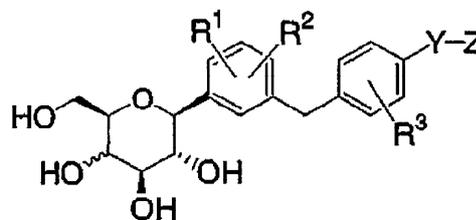
(73) Патентообладатель(и):

ТАЙСО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

(54) СОЕДИНЕНИЕ С-ФЕНИЛГЛИЦИТОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

(57) Реферат:

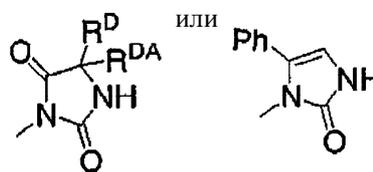
Изобретение относится к новому соединению С-фенилглицитолу, которое может служить профилактическим или терапевтическим средством при сахарном диабете, ингибируя как активность SGLT1, так и активность SGLT2; демонстрируя угнетающее воздействие на абсорбцию глюкозы, а также воздействует на выделение глюкозы с мочой. Соединение С-фенилглицитола представлено формулой (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом,



(I)

где R¹ и R² являются одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C₁₋₆алкильную группу, C₁₋₆алкоксигруппу или

атом галогена, R^3 является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой или C_{1-6} алкоксигруппой, Y является C_{1-6} алкиленовой группой, $-O-(CH_2)_n-$ (n является целым числом, принимающим значения от 1 до 4), при условии, что, когда Z представляет собой $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCO(R^B)R^C$, n не равен 1, Z является $-CONHR^A$, $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCON(R^B)R^C$,



Изобретение относится также к фармацевтической композиции на основе соединений формулы 1. 2 н. и 17 з.п. ф-лы, 8 табл.

RU 2 4 3 7 8 7 6 C 2

RU 2 4 3 7 8 7 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 309/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008150383/04, 18.05.2007**

(24) Effective date for property rights:
18.05.2007

Priority:

(30) Priority:
19.05.2006 JP 2006-139891
21.07.2006 JP 2006-200033

(43) Application published: **27.06.2010 Bull. 18**

(45) Date of publication: **27.12.2011 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **19.12.2008**

(86) PCT application:
JP 2007/060653 (18.05.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/136116 (29.11.2007)

Mail address:

129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

KAKINUMA Khirojuki (JP),
KOBASI Jokhei (JP),
KhASIMOTO Juko (JP),
OI Takakhiro (JP),
TAKAKhASI Khitomi (JP),
AMADA Khideaki (JP),
IVATA Juki (JP)

(73) Proprietor(s):

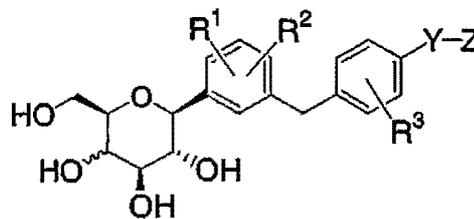
TAJSO FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)

(54) C-PHENYL GLYCITOL COMPOUND FOR TREATING DIABETES

(57) Abstract:

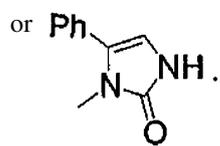
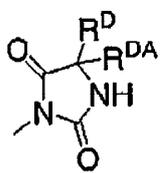
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a novel C-phenyl glycitol compound which serves as a preventive or therapeutic agent for sugar diabetes by inhibiting SGLT1 activity, as well as SGLT2 activity; demonstrating inhibiting effect on glucose absorption, and also acts on release of glucose with urine. The C-phenyl glycitol compound has formula (I) given below, or pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof,



(I)

where R^1 and R^2 are identical or different and denote a hydrogen atom, a hydroxyl group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a halogen atom, R^3 is a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group or a C_{1-6} alkoxy group, Y is a C_{1-6} alkylene group, -O-(CH_2) $_n$ - (n is a whole number which assumes values from 1 to 4), provided that when Z denotes -NHC(=NH)NH $_2$ or -NHCON(R^B) R^C , n not equal to 1, Z is -CONHR A , -NHC(=NH)NH $_2$ or -NHCON(R^B) R^C ,



The invention

also relates to a pharmaceutical composition based on compounds of formula I.

EFFECT: high efficiency of the compounds.
19 cl, 8 tbl

R U 2 4 3 7 8 7 6 C 2
2 4 3 7 8 7 6 9

R U 2 4 3 7 8 7 6 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению С-фенилглицитола, обладающему ингибирующей активностью по отношению к натрийзависимому сопереносчику 1 глюкозы (SGLT1) и натрийзависимому сопереносчику 2 глюкозы (SGLT2).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Когда человек болен сахарным диабетом, уровень глюкозы в крови натощак составляет 126 мг/дл или более. Даже если содержание глюкозы в крови натощак попадает в пределы нормы, есть люди, которые после приема пищи демонстрируют уровень глюкозы в крови, такой как 140-200 мг/дл. У такого человека диагностируют нарушенную толерантность к глюкозе (в дальнейшем обозначаемую как "IGT"). Полагали, что риск сердечно-сосудистого расстройства можно снизить, замедляя возникновения сахарного диабета из IGT-состояния. В подтверждение этого было получено некоторое количество дополнительных данных. Например, в результате изучения Da Qing IGT и сахарного диабета, проведенного в Китае в 1997 г, сообщали, что прогрессирующее развитие IGT до сахарного диабета II типа существенно подавляют диетой и физической нагрузкой (см., Pan XR, et al., *Diabetes Care*, vol 20, p. 534, 1997). Медикаментозное лечение является эффективным в случае, когда вводят ингибитор α -глюкозидазы, акарбозу, которая ингибирует гидролиз олигосахарида, с замедлением абсорбции глюкозы из тонкой кишки и подавляет развитие IGT до сахарного диабета II типа и, кроме того, значительно подавляет возникновение артериальной гипертензии. Это сообщение приведено в документе J.-L. Chiasson, et al., *Lancet*, vol. 359, p. 2072, 2002.

Из сказанного выше следует, что существенным для подавления возникновения сахарного диабета является контроль IGT путем диетотерапии, физической нагрузки и путем медикаментозного лечения.

Тем не менее, когда больной страдает сахарным диабетом, постоянный контроль уровня глюкозы в крови становится необходимым. Сахарный диабет лечат, в основном, диетическим питанием и физической нагрузкой; однако, когда с помощью такой терапии не достигают адекватного эффекта, необходимо применять медикаментозное лечение.

Натрийзависимый сопереносчик 1 глюкозы (SGLT1) с высокой частотой экспрессируется на эпителии тонкой кишки млекопитающего. Известно, что SGLT1 функционирует зависимо от натрия и играет роль в активном транспорте глюкозы или галактозы в тонкой кишке. Поэтому, если можно угнетать потребление глюкозы из пищи, то IGT можно предотвращать или лечить. Основываясь на этой концепции, сообщали о производном пиразола, ингибирующем активность SGLT1 (см., WO2002/098893, 2004/014932, 2004/018491, 2004/019958, 2005/121161 и 2004/050122).

Более того, натрийзависимый сопереносчик 2 глюкозы (SGLT2) с высокой частотой экспрессируется в почке. Глюкоза, будучи отфильтрована почечным клубочком, повторно абсорбируется с помощью SGLT2 (см., E. M. Wright, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, vol. 280, p. F10, 2001). Когда ингибитор SGLT2 вводят больной диабетом крысе, экскреция глюкозы в мочу облегчается, стимулируя гипогликемическое действие. Исходя из этого, специфический ингибитор SGLT2 рассматривали как молекулу-мишень, служащую терапевтическим средством для лечения сахарного диабета (см., G. Toggenburger, et al. *Biochem. Biophys. Acta.*, vol. 688, p. 557, 1982). В этих обстоятельствах исследования были направлены на ингибитор SGLT2, и были предложены различные типы производных О-арилгликозида (см., публикацию ЕР патентной заявки № 0850948А1 и публикацию международной заявки WO2001/068660).

Соответственно, если возможно одновременное ингибирование активности SGLT1 и SGLT2, то может быть предложен новый тип терапевтического средства для лечения сахарного диабета, который обладает не только высоким угнетающим воздействием на уровень глюкозы после приема пищи, относимый за счет ингибирования SGLT1, но также и нарастающим гипогликемическим действием, относимым за счет ингибирования SGLT2.

До настоящего времени сообщали о производном С-фенилгликозида, обладающим селективной ингибирующей активностью по отношению к SGLT2 (см., публикацию международной заявки WO 2001/027128), однако не сообщали о производном С-фенилгликозида, сильно ингибирующим как SGLT1, так и SGLT2.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

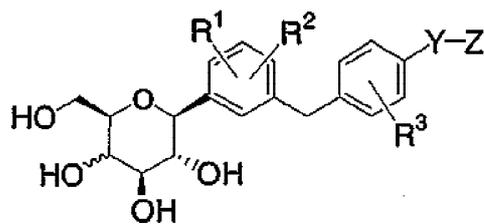
Целью настоящего изобретения является получение соединения С-фенилглицитола, которое предположительно рассматривают как новый тип фармацевтического агента для лечения сахарного диабета, способный к ингибированию активности и SGLT1, и SGLT2, обладающий не только подавляющим воздействием на абсорбцию глюкозы из пищеварительного тракта, но также и влиянием на экскрецию глюкозы с мочой.

Для достижения указанной выше цели авторы настоящего изобретения провели ряд интенсивных исследований. В результате, они обнаружили, что соединение С-фенилглицитола, которое образуется введением определенной боковой цепи в концевой участок агликона, обладает отличным ингибирующим действием на активность SGLT1 и активность SGLT2. На основе этой находки было выполнено настоящее изобретение.

Соединение С-фенилглицитола по настоящему изобретению (в дальнейшем обозначаемое как "соединение по изобретению") будет рассмотрено ниже.

На основании настоящего изобретения оказалось возможным предложить новое соединение С-фенилглицитола, способное ингибировать как активность SGLT1, так и активность SGLT 2.

Первый вариант осуществления настоящего изобретения (вариант осуществления изобретения 1) относится к соединению С-фенилглицитола нижеследующей формулы или к его фармацевтически приемлемой соли, или его гидрату:



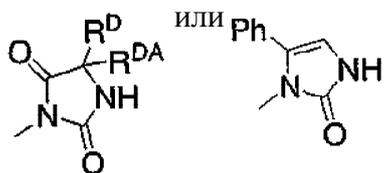
(I)

где R^1 и R^2 одинаковы или различны, и представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или атом галогена,

R^3 является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} алкоксигруппой или атомом галогена,

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, $-O-(CH_2)_n-$ (n является целым числом, принимающим значения от 1 до 4) или C_{2-6} алкениленовой группой, при условии, что когда Z является $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCON(R^B)R^C$, n не равно 1,

Z является $-CONHR^A$, $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCON(R^B)R^C$,



5

где R^A является

C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы,

10

R^B является

(1) атомом водорода,

(2) C_{1-6} алкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы А,

15

(3) C_{3-12} циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

20

(4) (3-12) - членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех, циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S, SO_2 , CO и NR^{10} (R^{10} является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, фенил- C_{1-6} алкильной группой или C_{2-6} алкоксикарбонильной группой), и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы, или

25

(5) C_{6-13} арильной группой, которая может быть частично насыщенной и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C_{1-6} алкильной группы, фенил- C_{1-6} алкильной группой и C_{1-6} алкилсульфонильной группой, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами),

30

где группа А состоит из

атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), карбоксильной группой, C_{2-6} алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, аминогруппой, C_{1-6} алкиламиногруппой, ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, C_{2-6} ациламиногруппой, C_{1-6} алкилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами);

35

феноксигруппы,

40

фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы В (Группа В состоит из гидроксильной группы, атома галогена, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{1-6} алкилтиогруппой, тиенильной группой, фенилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами), и пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами)),

45

C_{3-12} циклоалкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

50

(3-12)-членной гетероциклоалкильной группы или (5-13)-членной гетероарильной группы, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от

одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S, SO₂, CO и NR¹⁰ (R¹⁰ является атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, фенил-C₁₋₆ алкильной группой или C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой), и может быть
 5 замещена (1-3) заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₆ гидроксильной группы, и

-CONR^{B1}R^{B2}, где R^{B1} и R^{B2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют (5-6)-членную гетероциклоалкильную группу, которая может содержать в качестве другого циклообразующего атома, атом кислорода, атом азота или атом
 10 серы и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой и фенил C₁₋₆ алкильной группой,

15 R^C является

атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, диC₁₋₆ алкиламиногруппы, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группы и C₁₋₆ алкоксигруппы, или
 20 C₃₋₁₂ циклоалкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), и

R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать (3-12)-членную гетероциклоалкильную группу или (5-13)-членную гетероарильную группу, которая может быть частично насыщенной; каждая из
 25 которых может содержать 1 или 2 циклообразующих атома, выбираемых из O, N, NR¹¹, S, SO₂ и CO, и которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, C₂₋₆ ацил(C₁₋₆ алкил)аминогруппы, ди-C₁₋₆ алкиламинокарбонильной группы, пирролидинильной группы, морфолиногруппы, пирролидин-1-ил-карбонильной группы, C₁₋₆ алкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, пирролидин-1-ильной группы, фенильной группы C₂₋₆ алкоксикарбонильной группы, и фенильной группы, которая может быть
 30 замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы и атома галогена,

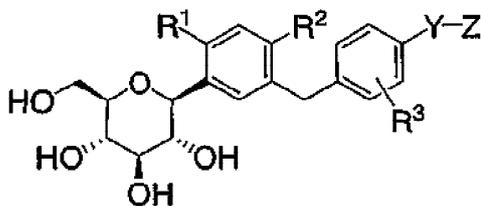
где R¹¹ является атомом водорода, C₂₋₆ ацильной группой, фенильной группой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), пиридинильной
 40 группой, фурилкарбонильной группой, оксоланилкарбонильной группой, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой или C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, фенильной группы, диC₁₋₆ алкиламиногруппы, морфолиногруппы и пирролидин-1-илкарбонильной группы, и
 45

R^D является атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещена 1 или 2 заместителями из группы, состоящей из гидроксильной группы, C₃₋₁₂ циклоалкильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), пиридинильной группой, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой, имидазолильной группой и 1-бензилимидазолильной группой, и R^{DA} является атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группой.

ЛУЧШИЙ СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагают нижеследующие другие варианты осуществления изобретения 2-19:

2. Соединение С-фенилглицитола, которое является соединением С-фенилглицита, представленным формулой (II), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью, или его гидратом,



(II)

где R^1 , R^2 , R^3 , Y и Z определены в формуле (I).

3. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат по формуле (II), где R^1 является атомом водорода, гидроксильной группой, C_{1-4} алкильной группой или C_{1-4} алкоксигруппой, и R^2 является C_{1-4} алкильной группой или атомом галогена.

4. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, где R^3 является атомом водорода.

5. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат по варианту осуществления изобретения 3 или 4; где Y является C_{1-6} алкиленовой группой или $-O-(CH_2)_n-$ (n представляет собой целое число от 2 до 4), и Z является $-NHCON(R^B)R^C$, где R^B и R^C определены для формулы (I).

6. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат по варианту осуществления изобретения 3 или 4, где

Y является C_{1-6} алкиленовой группой или $-O-(CH_2)_n-$ (n представляет собой целое число от 2 до 4), и Z является $-NHCON(R^B)R^C$,

где R^B является

(1) C_{1-6} алкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы А,

(2) C_{3-12} циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

(3) (3-12)-членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S и NR^{10} (R^{10} является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, фенил- C_{1-6} алкильной группой или C_{2-6} алкоксикарбонильной группой) и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы, или

(4) C_{6-13} арильной группой, которая может быть частично насыщенной и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы, и C_{1-6} алкильной группы, фенил- C_{1-6} алкильной группы C_{1-6} алкилсульфонильной группы, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами),

в которых

группа А состоит из:

атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{2-6} алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, ди C_{1-6} алкиламиногруппой, C_{1-6} алкилтиогруппой, которая

5 может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), феноксигруппы, тиенильной группы, бензотиенильной группы, фурильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, атома галогена, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{1-6} алкилтиогруппой, фенилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами) и пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами),

10 C_{3-12} циклоалкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

20 (3-12)-членной гетероциклоалкильной группы, которая содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S и NR^{10} (R^{10} является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, фенил- C_{1-6} алкильной группой или C_{2-6} алкоксикарбонильной группой); и которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы; и

4- C_{1-6} алкилпиперидин-1-илкарбонильной группы,

R^C является атомом водорода, и

30 R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую группу, которая может быть замещена пирролидинильной группой или C_{1-6} алкильной группой, которая замещена ди C_{1-6} алкиламиногруппой или пирролидин-1-ильной группой или группой тиоморфолина или группой декагидроизохинолина.

35 7. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по любому из вариантов осуществления изобретения 2-4,

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой,

Z является $-CONHR^A$,

40 где R^A является C_{1-6} алкильной группой, замещенный 1 - 3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и карбамоильной группы.

8. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по любому из вариантов осуществления изобретения 2-4, где

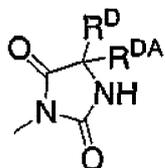
45 Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHC(=NH)NH_2$.

9. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по любому из вариантов осуществления изобретения 2-4, где

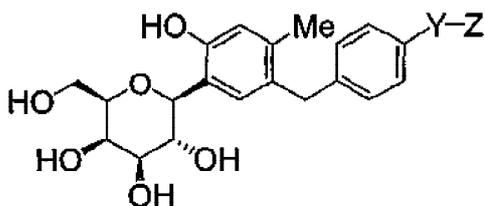
50 Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является



R^D является C_{1-6} алкильной группой, которая замещена C_{3-12} циклоалкильной группой или фенильной группой; и R^{DA} является атомом водорода или C_{1-6} алкильной группой.

10. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 1, которое является соединением С-фенилгалацитолола, представленным формулой (III), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью, или его гидратом,

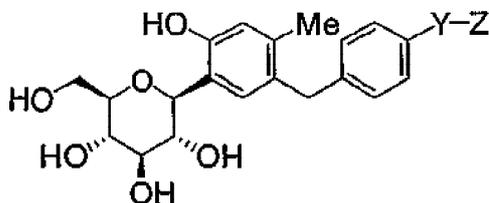


(III)

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и Z является $-\text{CONHR}^A$,

где R^A является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы карбамоильной группы.

11. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 1, которое является соединением С-фенилглюцита, представленным формулой (IV), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом



(IV)

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и Z является $-\text{CONHR}^{A1}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-\text{NHCOR}^{B1}$,

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенный 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы, и

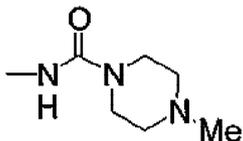
R^{B1} является

C_{1-6} алкиламиногруппой, которая может быть замещена 1-3 гидроксильными группами, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-илкарбонильной группой, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-ильной группой.

12. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в которых

Y является C_{1-6} алкиленовой группой,

Z является $-\text{CONHR}^{A1}$ или $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, или



5

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы.

10

13. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в которых

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-CONHR^{A1}$

15

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы.

14. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в которых

20

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHC(=NH)NH_2$.

15. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в которых

25

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHCOR^{B1}$ (где R^{B1} является C_{1-6} алкиламиногруппой, замещенной 1-3 гидроксильными группами или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-илкарбонильной группой, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-ильной группой).

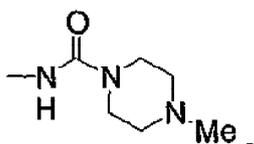
16. Соединение С-фенилглицитола по варианту осуществления изобретения 11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в которых

30

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z представлен формулой

35



17. Фармацевтический препарат, который в качестве активного ингредиента содержит соединение С-фенилглицитола по любому из вариантов осуществления изобретения 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

40

18. Фармацевтический препарат по варианту осуществления изобретения 17, который является ингибитором активности натрийзависимого сопереносчика глюкозы 1 (SGLT1) и ингибитором активности натрийзависимого сопереносчика глюкозы 2 (SGLT2).

45

19. Фармацевтический препарат по варианту осуществления изобретения 17, который является профилактическим или терапевтическим средством для лечения или предотвращения сахарного диабета.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

50

Термины, используемые в настоящем изобретении, будут определены нижеследующим образом.

Термин " C_{1-6} алкильная группа" обозначает линейную или разветвленную

алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры ее могут включать метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, трет-бутильную группу, втор-бутильную группу, н-пентильную группу, трет-пентильную группу, н-гексильную группу и изогексильную группу.

Термин “C₁₋₆ алкоксигруппа” обозначает линейную или разветвленную алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Из них, C₁₋₄ алкоксигруппа является предпочтительной. Примеры C₁₋₄ алкоксигруппы могут включать метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, изобутоксигруппу и трет-бутоксигруппу.

Термин “атом галогена” обозначает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода.

Термин “C₁₋₆ алкиленовая группа” обозначает двухвалентную группу, получаемую удалением атома водорода от атома углерода C₁₋₆ алкильной группы. Примеры линейной алкиленовой группы могут включать метиленовую группу, этиленовую группу, триметиленовую группу, тетраметиленовую группу, пентаметиленовую группу и гексаметиленовую группу.

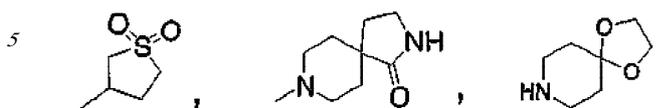
Термин “C₂₋₆ алкениленовая группа” обозначает двухвалентную группу, образованную удалением атома водорода от атома углерода C₂₋₆ алкенильной группы. Примеры линейного алкенилена могут включать виниленовую (этениленовую группу), пропениленовую группу, бутениленовую группу, пентениленовую группу и гексениленовую группу.

Термин “C₁₋₆ алкильная группа, замещенная 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы” обозначает линейную или разветвленную C₁₋₆ алкильную группу, в которой от 1 до 3 атомов водорода C₁₋₆ алкильной группы замещены, по крайней мере, одним членом группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы. Примеры ее могут включать гидроксиметильную группу, гидроксиэтильную группу, 2-гидрокси-1,1-диметилэтильную группу, 1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ильную группу, 1,3-дигидрокси-2-гидроксиметилпропан-2-ильную группу, карбамоилметильную группу и 2-карбамоилэтильную группу.

Термин “C₃₋₁₂ циклоалкильная группа” обозначает циклическую алкильную группу, имеющую от 3 до 12 атомов углерода, и включает моноциклические-, бициклические- и спироуглеводороды. Примеры моноциклического углеводорода могут включать циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу. Примеры бициклического углеводорода могут включать адамантильную группу, бицикло[2.2.1]гептильную группу и бицикло[2.2.2]гептильную группу. Примеры спироуглеводородов могут включать спиро[3.4]октильную группу и спиро[4.5]деканильную группу.

Термин “(3-12)-членная гетероциклоалкильная группа, которая содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемым из группы, состоящей из O, N, NR¹⁰, S, SO₂ и CO” обозначает определенную выше C₃₋₁₂ циклоалкильную группу, в которой от 1 до 3 метиленовых групп или метиновых групп замещены атомом(ами), выбираемым(и) из группы, состоящей из O, N, NR¹⁰, S, SO₂ и CO. Примеры ее могут включать оксанильную группу, 2-оксооксанильную группу, 1,3-диоксанильную группу, пирролидинильную группу, пиперидиногруппу, 2-пиперидильную группу, 4-

пиперидильную группу, пиперазинильную группу, морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу, хинуклидинильную группу, декагидроизохинолинилльную группу, декагидрохинолинилльную группу,



Термин “(5-13)-членная гетероарильная группа, которая может быть частично насыщенной; и которая содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, NR¹⁰, S, SO₂ и CO”, обозначает (5-13)-членный ненасыщенный моноциклический, дициклический или трициклический гетероцикл; и может включать фурильную группу, имидазолильную группу, тиенильную группу, пиридилльную группу, бензотиенильную группу, 2,3-дигидробензофуранильную группу, 2,3-дигидро-1H-бензо[de]изохинолинилльную группу, 2,3-дигидро-1H-индолильную группу, 2,3-дигидро-1H-изоиндолильную группу и 2,3,4,9-тетрагидро-1H-b-карболинилльную группу.

Термин “C₆₋₁₃ арильная группа, которая может быть частично насыщенной” обозначает ненасыщенный моноциклический, бициклический или трициклический углеводородный цикл, имеющий от 6 до 13 атомов углерода. Примеры ее могут включать фенильную группу, нафтильную группу, флуоренильную группу, 1,2,3,4-тетрагидронафтильную группу, инданильную группу.

Термин “(5-6)-членная гетероциклоалкильная группа, которую образуют R^{B1} и R^{B2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, и которая может содержать атом кислорода, атом азота или атом серы в качестве еще одного циклообразующего атома” может включать пиперидиногруппу, пиперазиногруппу, морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу.

Термин “фенил C₁₋₆ алкильная группа” обозначает линейную или разветвленную C₁₋₆ алкильную группу, которая замещена фенильной группой. Примеры ее могут включать бензильную группу, фенилэтильную группу.

Термин “C₂₋₆ алкоксикарбонильная группа” определяет структуру, состоящую из линейной или разветвленной C₁₋₅ алкоксигруппы и карбонильной группы, предпочтительной является C₂₋₅ алкоксикарбонильная группа. Примеры ее могут включать метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу, изопроксикарбонильную группу, н-бутоксикарбонильную группу и трет-бутоксикарбонильную группу.

Термин “C₁₋₆ алкилтиогруппа” определяет структуру, состоящую из линейной или разветвленной C₁₋₆ алкильной группы и одной тиогруппы (-S-). Предпочтительной является C₁₋₄ алкилтиогруппа. Примеры C₁₋₆ алкилтиогруппы включают метилтиогруппу, этилтиогруппу и пропилтиогруппу.

Термин “C₁₋₆ алкиламиногруппа” определяет структуру, состоящую из линейной или разветвленной C₁₋₆ алкильной группы и аминогруппы. Примеры ее могут включать метиламиногруппу и этиламиногруппу.

Термин “диC₁₋₆алкиламиногруппа” определяет структуру, состоящую из двух линейных или разветвленных C₁₋₆ алкильных групп и аминогруппы. Примеры ее могут включать диметиламиногруппу и диэтиламиногруппу.

Термин “C₂₋₆ацильная группа” обозначает линейную или разветвленную алифатическую ацильную группу, которая содержит от 2 до 6 атомов углерода. Примеры включают ацетильную группу, пропионильную группу, пивалоильную

группу, бутирильную группу, изобутирильную группу и валерильную группу.

Термин “C₂₋₆ ациламиногруппа” определяет структуру, состоящую из C₂₋₆ ацильной группы и аминогруппы; и предпочтительной является ацетиламиногруппа.

Термин “C₂₋₆ ацил(C₁₋₆ алкил)аминогруппа” определяет структуру, состоящую из C₂₋₆ ацильной группы, C₁₋₆ алкильной группы и аминогруппы.

Термин “диC₁₋₆ алкиламинокарбонильная группа” определяет структуру, состоящую из диC₁₋₆ алкиламиногруппы и карбонильной группы.

Термин “C₁₋₆ гидроксилалкильная группа” обозначает C₁₋₆ алкильную группу, которая замещена, по крайней мере, одной гидроксильной группой. Примеры включают гидроксиметильную группу, 1-гидроксиэтильную группу, 2-гидроксиэтильную группу, 3-гидроксиэтильную группу и 2-гидрокси-2-метилбутильную группу.

Термин “(3-12)-членная гетероциклоалкильная группа или (5-13)-членная гетероарильная группа, которую могут образовывать R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены; и каждая из которых может содержать 1 или 2 циклообразующих атома, выбираемых из O, N, NR¹¹, S, SO₂ и CO” обозначает (3-12)-членную гетероциклоалкильную группу или (5-13)-членную гетероарильную группу, определенную выше.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” обозначает соль щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония, алкиламмония, или соль минеральной кислоты или органической кислоты. Примеры ее могут включать натриевую соль, калиевую соль, соль кальция, аммонийную соль, алюминиевую соль, соль триэтиламония, ацетат, пропионат, бутират, формиат, трифторацетат, малеат, тартрат, цитрат, стеарат, сукцинат, этилсукцинат, лактобионат, глюконат, глюкогептонат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, лаурилсульфат, малат, аспарат, глутамат, адипат, соль цистеина, соль N-ацетилцистеина, гидрохлорид, гидробромат, фосфат, сульфат, гидроидат, никотинат, оксалат, пикрат, тиоцианат, ундеканоат, соль полиакрилата и соль карбоксивинилового полимера.

Термин “гидрат” обозначает фармацевтически приемлемый гидрат соединения по изобретению или его соль. Соединение по изобретению или его соль, подвергаясь воздействию воздуха или перекристаллизации, поглощает влагу, в результате, оно необязательно содержит гигроскопическую воду или обращается в гидрат. Такой гидрат может быть включен в «гидрат» по настоящему изобретению.

Некоторые соединения по изобретению и их промежуточные соединения, которые имеют хиральный центр, могут присутствовать в форме диастереомера или энантиомера. Более того, некоторые соединения по изобретению и промежуточные соединения могут присутствовать в виде кето-енольного таутомера. Более того, некоторые соединения по изобретению и их промежуточные соединения могут присутствовать в виде геометрического изомера (E, Z форма). Поэтому, все изомеры и их смеси, указанные выше, включены в соединение по изобретению и его промежуточное соединение.

В частности, в соединении, представляемом формулой (I), стерическая конфигурация гидроксильной группы в 4-положении глюкозной части представляет собой или R-форму, или S-форму, что обозначают волнистой линией.

Предпочтительные примеры соединения по изобретению будут приведены ниже.

В формуле (I), предпочтительными положениями, замещаемыми R¹ и R², являются положения, показанные в формуле (II).

R^1 предпочтительно является атомом водорода, гидроксильной группой, C_{1-4} алкильной группой и C_{1-4} алкоксигруппой, более предпочтительны гидроксильная группа и C_{1-4} алкоксигруппа, и еще предпочтительнее гидроксильная группа и метоксигруппа.

R^2 , предпочтительно, является гидроксильной группой, C_{1-6} алкильной группой, атомом галогена, более предпочтительно C_{1-4} алкильной группой и атомом галогена; еще предпочтительнее метильной группой и атомом хлора.

В формуле (I) или (II), R^3 предпочтительно является атомом водорода, C_{1-4} алкильной группой и атомом галогена, более предпочтительно атомом водорода, метильной группой и атомом фтора и, наиболее предпочтительно, атомом водорода. Когда R^3 не является атомом водорода, предпочтительно замещение в орто-положении бензильной части формулы (I) или (II).

В формуле (I) или (II), Y, предпочтительно, может быть C_{1-4} алкиленовой группой, $-O-(CH_2)_2-$ или C_{2-4} алкениленовой группой, более предпочтительно C_{1-3} алкиленовой группой, или $-O-(CH_2)_2-$, и еще предпочтительнее C_{1-3} алкиленовой группой. Когда Z является $-NHCON(R^B)R^C$, Y, наиболее предпочтительно, является $-(CH_2)_2-$.

В формуле (I) или (II), где Z является $-NHCON(R^B)R^C$, R^B и R^C предпочтительно представляют собой нижеследующие (i)-(v) варианты осуществления изобретения.

(i) R^C является атомом водорода, и R^B является C_{1-6} алкильной группой, которая может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из группы A.

Группа A здесь представляет собой

атом галогена, гидроксильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{2-6} алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, ди C_{1-6} алкиламиногруппой, C_{2-6} ациламиногруппой, C_{1-6} алкилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), феноксигруппой, фурильной группой, тиенильной группой, бензотиенильной группой, 2,3-дигидробензофуранильной группой, фенильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы B (группа B состоит из гидроксильной группы, атома галогена, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{1-6} алкилтиогруппой, фенилтиогруппой которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами), пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами)),

C_{3-12} циклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

(3-12)-членную гетероциклоалкильную группу, которая содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S и NR¹⁰ (R^{10} является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, фенил- C_{1-6} алкильной группой или C_{2-6} алкоксикарбонильной группой), и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы; и

4- C_{1-6} алкилпиперидин-1-илкарбонильную группу.

Более предпочтительные примеры группы A включают гидроксильную группу,

метоксигруппу, этоксигруппу, C₃₋₆ циклоалкильную группу (циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу), которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₆ гидроксильной группы, метоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, диметиламиногруппы, ацетиламиногруппы, метилтиогруппы, фенильной группы, 4-гидроксифенильной группы, 4-метилтиофенильной группы, 3-метоксифенильной группы, 3,4-диметоксифенильной группы, феноксигруппы, 2-(гидроксиметилфенилтио)фенильной группы, тиенильной группы, фурильной группы, бензотиенильной группы, 2,3-дигидробензофуранильной группы, 4-метилпиперазин-1-илкарбонильной группы, 1-пирролидинильной группы, 1,3-диоксан-2-ильной группы, 2-оксанильной группы и пиперидиногруппы.

(ii) R^C является атомом водорода и R^B является C₃₋₁₂ циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆ гидроксильной группы.

C₃₋₁₂ Циклоалкильная группа здесь предпочтительно является циклопропильной группой, циклобутильной группой, циклопентильной группой, циклогексильной группой, циклогептильной, циклооктильной группой, адамантильной группой, бицикло[2.2.1]гептильной группой, бицикло[2.2.2]гептильной группой, более предпочтительно, циклопентильной группой, циклогексильной группой, бицикло[2.2.1]гептильной группой или адамантильной группой.

(iii) R^C является атомом водорода. R^B является “(3-12)-членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; и каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S и NR¹⁰ (R¹⁰ является атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, фенил-C₁₋₆ алкильной группой или C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой); предпочтительно пирролидинильной группой, пиперидильной группой и хинуклидинильной группой, более предпочтительно пирролидинильной группой, 4-пиперидильной группой, в которой атом азота замещен фенил-C₁₋₆ алкильной группой или C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой, и еще предпочтительнее 3-(1-бензил)пирролидинильной группой, 4-(1-бензил)пиперидильной группой, или 4-(1-этоксикарбонил)пиперидильной группой.

(iv) R^C является атомом водорода. R^B является (6-13)-членной арильной группой (C₆₋₁₃ арильной группой), которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆ алкильной группы, фенил-C₁₋₆ алкильной группы и C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или (6-13)-членной арильной группой, которая является частично насыщенной, которая может быть замещена 1 или 2 гидроксильными группами. Здесь термин “(6-13)-членная арильная группа” включает фенильную группу или нафтильную группу; и термин “(6-13)-членная арильная группа, которая является частично насыщенной” включает флуоренильную группу, 1,2,3,4-тетрагидронафтильную группу или инданильную группу.

Предпочтительным из них является R^B, являющийся фенильной группой, замещенной фенил-C₁₋₆ алкильной группой или флуоренильной группой, 1,2,3,4-тетрагидронафтильной группой или инданильную группой, каждая из которых может быть замещена 1 или 2 гидроксильными группами.

(v) В качестве другого предпочтительного примера

R^B и R^C вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют (3-12)-

членную гетероциклоалкильную группу, которая может содержать 1 или 2 циклообразующего атома, выбираемых из O, N, S и NR¹¹ (R¹¹ является C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещена диC₁₋₆ алкиламиногруппой) и которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из пирролидинильной группы и C₁₋₆ алкильной группы, которая может быть замещена заместителем, выбираемым из группы, состоящей из гидроксильной группы и пирролидин-1-ильной группы.

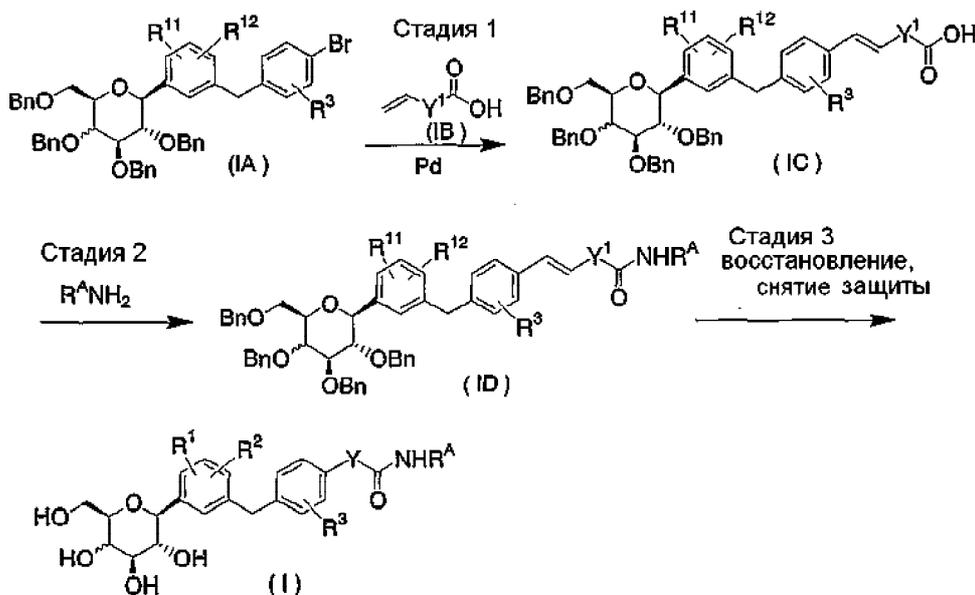
Примеры (v) варианта осуществления изобретения включают пиперидиногруппу, 4-метилпиперидиногруппу, 2-декагидроизохинолинильную группу, тиоморфолиногруппу, 4-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидиногруппу, 4-(пирролидин-1-ил)пиперидиногруппу, 3-декагидрохинолинильную группу, 4-[2-(N,N-диметиламино)этил]пиперазин-1-ильную группу и 3-гидроксиметилпиперидиногруппу.

В формуле (I) или (II), где Z является -CONHR^A, R^A, предпочтительно, является C₁₋₆ алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и карбамоильной группы.

Способы получения соединения (I) по изобретению будут описаны ниже.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1

Соединение (I) по изобретению, где Y является C₂₋₆ алкиленовой группой или C₂₋₆ алкениленовой группой, и Z представляет собой -CONHR^A, может быть синтезировано по нижеследующему способу.



Заметим, что в формуле, R¹¹ и R¹² могут быть одинаковы или различны и представляют собой атом водорода, бензилоксигруппу, метоксиметоксигруппу, (C₁₋₆ алкил)₃SiO-, C₁₋₆ алкильную группу, C₁₋₆ алкоксигруппу или атом галогена, Y¹ представляет одинарную связь или C₁₋₄ алкиленовую группу; другие упомянутые обозначения определены выше.

(1) Стадия 1 (Реакция Хека)

Соединение (IA) и олефинуксусную кислоту (IB) в присутствии палладиевого катализатора, фосфинового лиганда и соответствующего основания подвергают взаимодействию по реакции Хека, для того чтобы синтезировать соединение (IC). Примеры используемого здесь палладиевого катализатора могут включать ацетат палладия, тетраакс(трифенилфосфин)палладий, дибензилиденацетонпалладий, бис(трифенилфосфин)палладийхлорид и палладий/активированный уголь. Примеры

фосфинового лиганда могут включать трифенилфосфин и трис(2-метилфенил)фосфин. Примеры основания включают триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат кальция, карбонат цезия и трет-бутилат калия. Примеры растворителя, используемого по этой реакции, могут включать ацетонитрил, толуол и тетрагидрофуран. Температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя. Однако использовать микроволновую печь необязательно.

(2) Стадия 2. Преобразование до амидной группы

Соединение (IC) подвергают реакции конденсации с амином ($R^A NH_2$) с отщеплением воды и получением соединения (ID). Предпочтительные примеры растворителя используемого по реакции включают хлороформ, дихлорметан и N,N-диметилформамид. Предпочтительные примеры конденсирующего агента в реакции конденсации с отщеплением воды включают N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (WSC), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) и WSC/1-гидроксibenзотриазол моногидрат. Температура реакции здесь составляет 0°C-60°C.

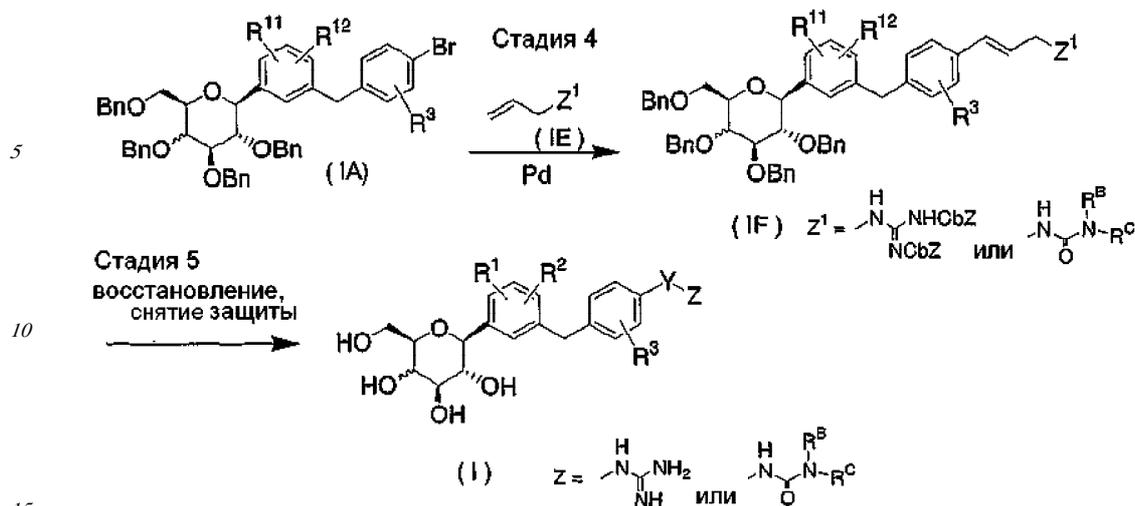
(3) Стадия 3. Восстановление и снятие защиты

Каталитическое гидрирование соединения (ID), получаемого выше, осуществляют в атмосфере водорода, используя такой катализатор, как палладий на активированном угле, гидроксид палладия или платина-палладий на активированном угле. В этом способе, для получения соединения (I) по изобретению, восстановление олефина и дебензилирование можно осуществлять одновременно. Из указанных выше катализаторов палладий на активированном угле или гидроксид палладия являются предпочтительными. Примеры используемого в этой реакции растворителя могут включать метанол, этанол, 2-пропанол, этилацетат, уксусную кислоту и растворитель из их смесей. Температура реакции находится в интервале от комнатной температуры до температуры кипения растворителя; однако комнатная температура является предпочтительной.

Альтернативно при дебензилировании можно использовать кислоту Льюиса, такую как $BF_3 \cdot Et_2O$, BCl_3 , $BCl_3 \cdot Me_2S$, BBr_3 , $AlCl_3$, CF_3COOH или TfOH. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать хлороформ, дихлорметан, ацетонитрил, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диметилсульфид и анизол. Из них предпочтительно использовать CF_3COOH , TfOH или этандитиол в диметилсульфиде. Температура реакции предпочтительно находится в интервале от -78°C до 40°C.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2

Соединение (I) по изобретению, где Y является C_{2-6} алкиленовой группой или C_{2-6} алкениленовой группой, и Z является $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCON(R^B)R^C$, может быть синтезировано нижеследующим способом. Заметим, что в формуле, Z^1 представляет гуанидиногруппу, защищенную бензилоксикарбонильной группой или $-NHCON(R^B)R^C$, а другие упомянутые обозначения аналогичны определенным выше.



(4) Стадия 4. Реакция Хека

Соединение (IA) и аллиламин (IE) по реакции Хека, описанной на стадии 1, могут быть преобразованы в соединение (IF).

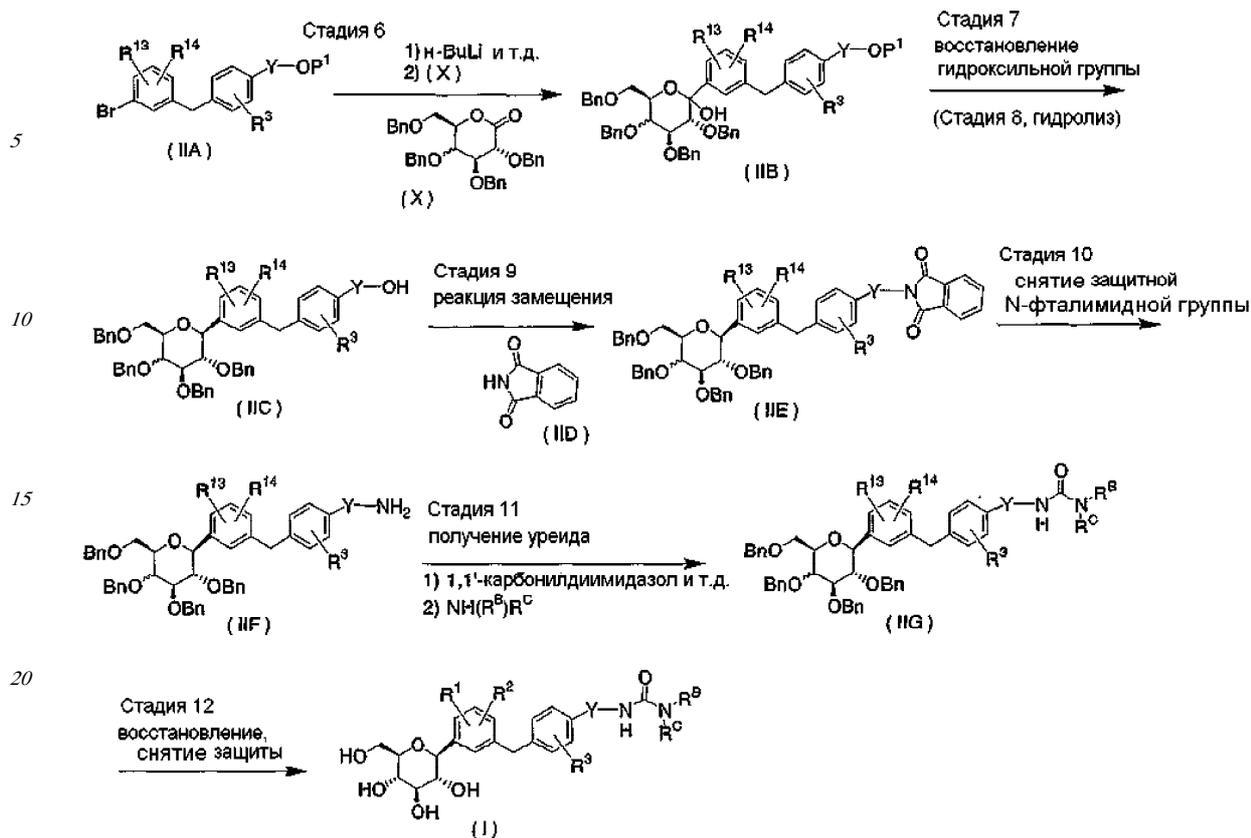
(5) Стадия 5. Восстановление и снятие защиты

В соединении (IF), полученном выше, снимают защиту каталитическим гидрированием или кислотой Льюиса, как описано на стадии 3, с получением соединения (I) по изобретению, где Z представляет собой гуанидиногруппу или уреидогруппу.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3

Соединение (I) по изобретению, где Y является одинарной связью или C₁₋₆ алкиленовой группой и Z является -NHCON(R^B)R^C, также может быть синтезировано нижеследующим способом.

Заметим, что R¹³ и R¹⁴ формулы могут быть одинаковы или различны и представлять собой атом водорода, бензилоксигруппу, C₁₋₆ алкильную группу, C₁₋₆ алкоксигруппу или атом галогена. R¹ представляет собой метоксиметильную группу, тетрагидропиранильную группу или (C₁₋₆алкил)₃Si-, а другие упомянутые обозначения аналогичны определенным выше. Промежуточное соединение (IIВ) или промежуточное соединение (IIF), где Y представляет собой одинарную связь или C₁₋₆ алкиленовую группу, также могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному для стадий 34-36, приведенных ниже.



(6) Стадия 6

Ариллитиевый реагент может быть получен из промежуточного соединения (IIA) (которое может быть синтезировано, согласно описанию, приведенному в WO06/073197) посредством использования металлоорганического реагента, такого как n -бутиллитий, втор-бутиллитий или трет-бутиллитий. Его подвергают реакции конденсации с δ -лактоном (X) с получением соединения (IIB). Примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и толуол. Температура реакции находится в интервале от -80°C до комнатной температуры, и предпочтительно от -78°C до -25°C .

(7) Стадия 7. Восстановление гидроксильной группы

Соединение (IIB) и Et_3SiH , $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$, $t\text{-BuMe}_2\text{SiH}$ или Ph_2SiHCl подвергают взаимодействию в присутствии кислоты Льюиса для восстановления гидроксильной группы. Примеры кислоты Льюиса, используемой в этой реакции, могут включать $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH , InCl_3 , TiCl_4 , TMSOTf , p -толуолсульфокислоту и метансульфоновую кислоту. Примеры растворителя включают хлороформ, дихлорметан, толуол, тетрагидрофуран, ацетонитрил и растворитель, представляющий собой их смеси. Предпочтителен растворитель, являющийся смесью, содержащей ацетонитрил, такой как смесь ацетонитрил/хлороформ, смесь ацетонитрил/дихлорметан, смесь ацетонитрил/тетрагидрофуран и смесь ацетонитрил/тетрагидрофуран/толуол. Температура реакции здесь находится в интервале от -60°C до 25°C и, предпочтительно, от -30°C до 25°C .

В указанной выше реакции, в зависимости от температуры реакции, защитную группу P^1 необязательно удаляют. В этом случае необязательно получают соединение (IIC), из которого P^1 удалена.

(8) Стадия 8. Гидролиз

После стадии 7 защитная группа R^1 может быть удалена при использовании хлористоводородной кислоты, серной кислоты, моногидрата п-толуолсульфокислоты, пиридиний-п-толуолсульфокислоты, пиридина-фтористого водорода, $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ и тому подобное. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать метанол, этанол, 2-пропанол, хлороформ, дихлорметан, толуол, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диизопропиловый эфир, воду и растворитель, представляющий собой их смеси. Когда R^1 является метоксиметильной группой, предпочтительной кислотой является хлористоводородная кислота и предпочтительным растворителем являются метанол, диизопропиловый эфир, толуол или тетрагидрофуран. И более предпочтительным является растворитель, представляющий собой смесь, содержащую метанол, такую как смесь метанол/толуол, смесь метанол/диизопропиловый эфир или смесь метанол/толуол/диизопропиловый эфир. Температура реакции различается, в зависимости от используемого растворителя или кислоты, однако она находится в интервале от 0°C до 100°C и предпочтительно от 0°C до 80°C .

(9) Стадия 9. Реакция замещения

Соединение (IIС), где Y является C_{1-6} -алкиленовой группой, а реагент (IID) подвергают конденсации в условиях реакции Мицунобу (Org. reactions, Vol. 42, p. 335), используя азореагент и фосфин, чтобы получить соединение (IIE).

Примеры фосфина, который может быть использован в реакции Мицунобу, могут включать трифенилфосфин, три- n -бутилфосфин, три-трет-бутилфосфин, тритолилфосфин и дифенил-2-пиридилфосфин. Из них трифенилфосфин дифенил-2-пиридилфосфин являются предпочтительными; и трифенилфосфин является более предпочтительным. Примеры азореагента включают диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат, дитрет-бутилазодикарбоксилат, 1,1'-азо-бис(N,N -диметилформаид) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин. Из них диэтилазодикарбоксилат и диизопропилазодикарбоксилат являются предпочтительными. Примеры растворителя включают тетрагидрофуран, диоксан, толуол, метиленхлорид, хлороформ, ацетонитрил, этилацетат, диметилсульфоксид и N,N -диметилформаид и, предпочтительно, тетрагидрофуран и толуол. Температура реакции предпочтительно находится в интервале от -20°C до комнатной температуры.

(10) Стадия 10. Удаление фталимида

Соединение (IIE) и гидразингидрат или метилгидразин подвергают взаимодействию в соответствующем растворителе для получения амина (IIF). Предпочтительные примеры используемого здесь растворителя включают метанол, этанол, тетрагидрофуран, воду и растворитель, представляющий собой их смеси. Температура реакции находится в интервале от комнатной температуры до 100°C и, предпочтительно, от комнатной температуры до 60°C .

Полученный амин (IIF) может быть очищен посредством образования соли с минеральной кислотой или органической кислотой, как указывалось выше. Примеры соли, предпочтительно используемой для очистки, включают гидрохлорид, метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат; и, более предпочтительно, бензолсульфонат.

(11) Стадия 11. Образование мочевины

Соединение (IIF) может быть синтезировано с помощью реагента карбонилирования и $\text{NH}(\text{R}^B)\text{R}^C$ для синтеза соединения (IIG). Примеры реагента карбонилирования включают 1,1'-карбонилдиимидазол, п-нитрофенилхлорформиат и трифосген. В этой реакции, предпочтительно, может быть использовано такое

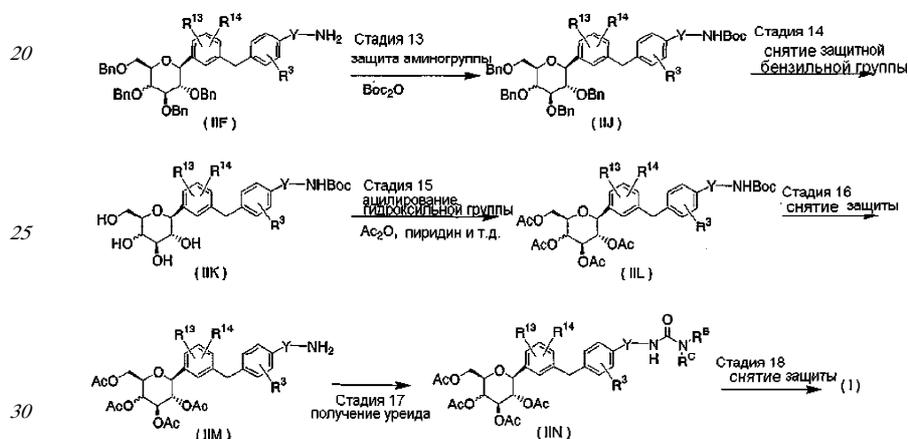
основание как триэтиламин, пиридин или N-метилморфолин. Примеры используемого здесь растворителя включают хлороформ, дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид и диметилсульфоксид. Может быть использован смешанный растворитель. Предпочтительные примеры смешанного растворителя включают смесь хлороформ/N,N-диметилформамид, смесь хлороформ/диметилсульфоксид и смесь тетрагидрофуран/N,N-диметилформамид. Температура реакции находится в интервале от комнатной температуры до 80°C. При низкой скорости реакции температуру можно повысить.

(12) Стадия 12. Снятие защиты

В соединении (II G), полученном выше, снимают защиту каталитическим гидрированием или кислотой Льюиса, как описано для стадии 3, чтобы получить соединение (I) по изобретению, где Z является уреидогруппой.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4

Соединение (I) по изобретению, где Z является уреидогруппой, может быть синтезировано после защиты гидроксильной группы в глюкозной части ацильной группой, такой как ацетильная группа.



(13) Стадия 13. Защита аминогруппы

Аминогруппу соединения (II F) защищают с помощью защитной группы, устойчивой к каталитическому гидрированию, например, трет-бутилкарбонатом (Boc) или 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc). Соединение (II F), $(\text{Boc})_2\text{O}$ и Fmoc-Cl оставляют для взаимодействия в растворителе, таком как хлороформ, дихлорметан, тетрагидрофуран или диоксан в присутствии соответствующего основания, чтобы получить соединение (II J). Предпочтительные примеры основания включают карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидроксид калия, гидрид натрия, пиридин и триэтиламин.

(14) Стадия 14. Снятие бензильной защитной группы

Снятие защиты в соединении (II J), полученном выше, осуществляют каталитическим гидрированием, описанным для стадии 3, с получением соединения (II K).

(15) Стадия 15. Ацилирование

Гидроксильную группу соединения (II K) защищают ацильной группой, такой как ацетильная группа, чтобы получить соединение (II L). Соединение (II K), уксусный ангидрид, пивалоилхлорид, бензоилхлорид и так далее оставляют для взаимодействия в растворителе в присутствии соответствующего основания, чтобы получить соединение (II L). Примеры растворителя, используемого в реакции, включают хлороформ, дихлорметан, диоксан, этилацетат, тетрагидрофуран и N,N-

диметилформаид. Предпочтительные примеры основания включают триэтиламин, коллидин и пиридин. В качестве катализатора можно использовать 4-диметиламинопиридин. Температура реакции предпочтительно находится в интервале от 0°C до комнатной температуры.

5 (16) Стадия 16. Снятие защиты

В соединении (III), снимают защитную группу аминогруппы, чтобы получить соединение (IIИ). При защитной группе Вос, соединение (III) оставляют для взаимодействия с хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой в таком растворителе, как дихлорметан, хлороформ или диоксан, или без использования растворителя. Для случая группы Fмос соединение (III) оставляют для взаимодействия, предпочтительно, с пиперидином или морфолином в N,N-диметилформамиде.

15 (17) Стадия 17. Образование мочевины

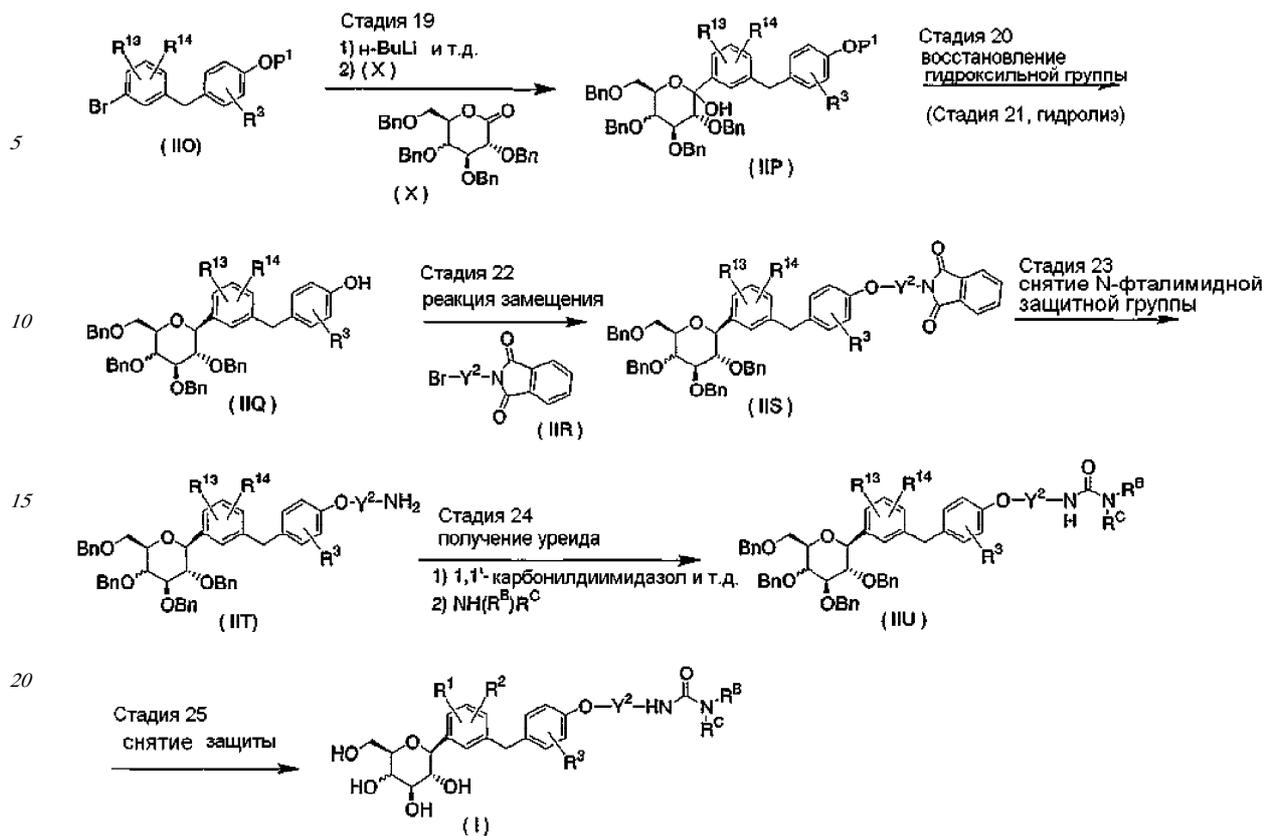
Соединение (IIИ) может быть синтезировано из соединения (IIИ) способом, аналогичным способу, используемому на стадии 11, описанной выше.

(18) Стадия 18. Снятие защиты

Ацильную группу соединения (IIИ) удаляют в щелочных условиях, чтобы получить соединение (I) по изобретению. Примеры щелочей могут включать метилат натрия, гидроксид натрия, гидроксид лития, карбонат калия, карбонат цезия и триэтиламин. Предпочтительные примеры растворителя включают метанол, этанол и водный метанол.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5

25 Соединение (I) по изобретению, где Y является -O-(CH₂)_n-, и Z является -NHCON(R^B)R^C может быть синтезировано нижеследующим способом. Заметим, что, на схеме Y² является C₂₋₄ алкиленовой группой, а другие упомянутые обозначения аналогичны определенным выше.

(19) Стадия 19

Соединение (IIР) может быть получено аналогично способу получения 3, стадия 6 из соединения (IIО) (которое может быть синтезировано в соответствии с описанием, приведенным в WO06/073197) и соединения (X).

(20-21) Стадия 20 и Стадия 21

В соединении (IIР) восстанавливают гидроксильную группу и снимают защитную группу R^1 способом, аналогичным способу, приведенному в способе получения 3, стадии 7 и 8, чтобы получить соединение (IIQ).

(22) Стадия 22

Соединение (IIQ) и реагент (IIR) оставляют для взаимодействия в присутствии основания, чтобы получить соединение (IIS). Предпочтительные примеры основания, используемого здесь, могут включать карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид калия, гидрид натрия, пиридин, триэтиламин. Примеры используемого в этой реакции растворителя могут включать диоксан, ацетонитрил, толуол, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформаид. Температура реакции здесь предпочтительно находится в интервале от 20°C до 100°C .

(23) Стадия 23

В соединении (IIS) снимают фталимидную группу способом, аналогичным способу, приведенному в способе получения 3, стадии 10, чтобы получить соединение (IIТ).

(24) Стадия 24

Соединение (IIU) может быть получено из соединения (IIТ) способом, аналогичным способу получения 3, стадии 11.

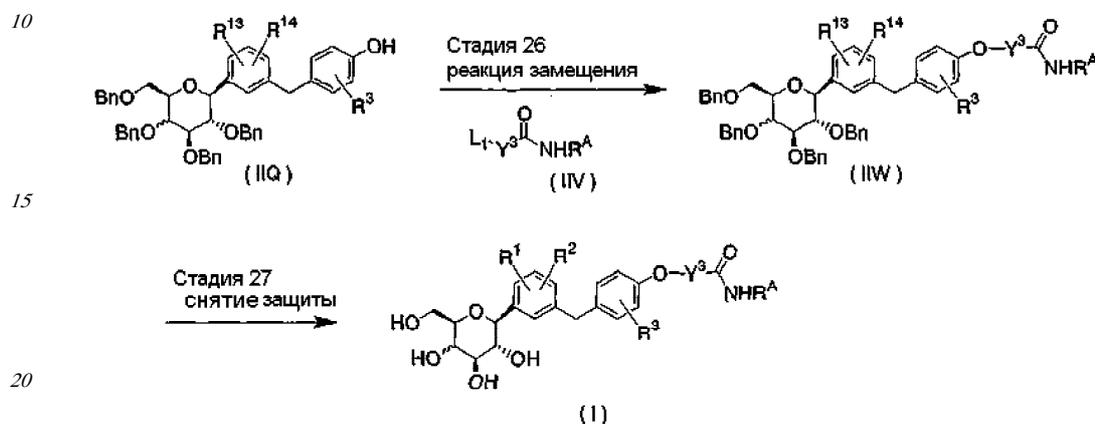
(25) Стадия 25

В соединении (IIU) снимают защиту методом, аналогичным методу, приведенному в способе получения 3, стадии 12, чтобы получить соединение (I) по изобретению, где Y

является $-O-(CH_2)_n-$.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6

Соединение (I) по изобретению, где Y является $-O-(CH_2)_n-$ и Z является $-CONHR^A$ может быть синтезировано также нижеследующим способом. Заметим, что на схеме Y^3 является C_{1-4} алкиленовой группой, L_1 представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, $MeSO_2O-$ и так далее, а другие упомянутые обозначения аналогичны определенным выше.



(26) Стадия 26

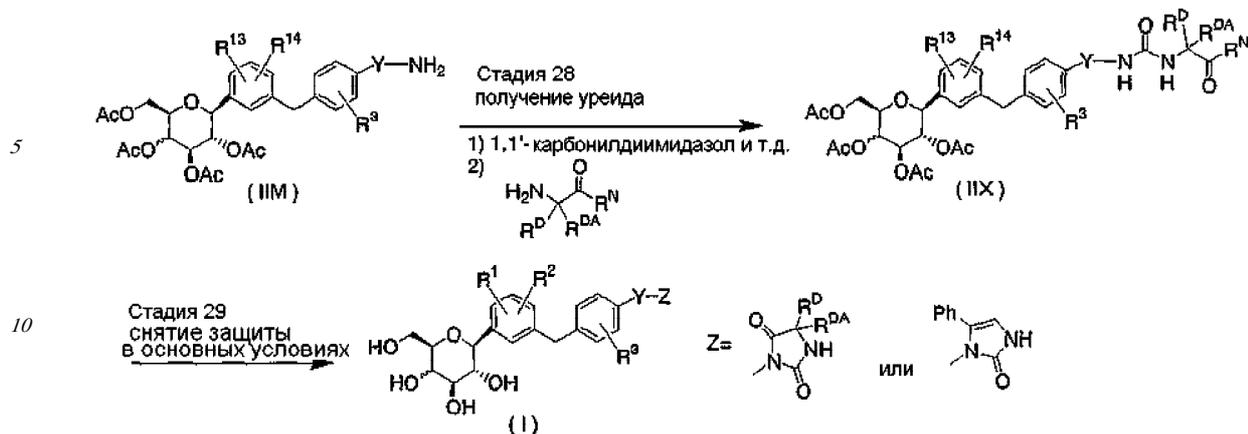
Соединение (IIQ) и соединение (IV) оставляют для взаимодействия в присутствии основания, чтобы получить соединение (IIW). Предпочтительные примеры оснований, используемых здесь, могут включать гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, н-бутиллитий. Предпочтительные примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, N,N-диметилформаид, ацетон, ДМСО (DMSO). Температура реакции здесь находится в интервале от $0^\circ C$ до $60^\circ C$.

(27) Стадия 27

В соединении (IIW) снимают защиту методом, аналогичным методу, приведенному в способе получения 3, стадии 12, чтобы получить соединение (I) по изобретению, где Y является $-O-(CH_2)_n-$ и Z является $-CONHR^A$.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 7

Соединение (I) по изобретению, где Z является гетероциклоалкильной группой, такой как 2,4-диоксоимидазолил, может быть синтезировано нижеследующим способом. Заметим, что на схеме R^N является гидроксильной группой, C_{1-4} алкоксигруппой или фенильной группой, а другие упомянутые обозначения аналогичны определенным выше.



(28) Стадия 28

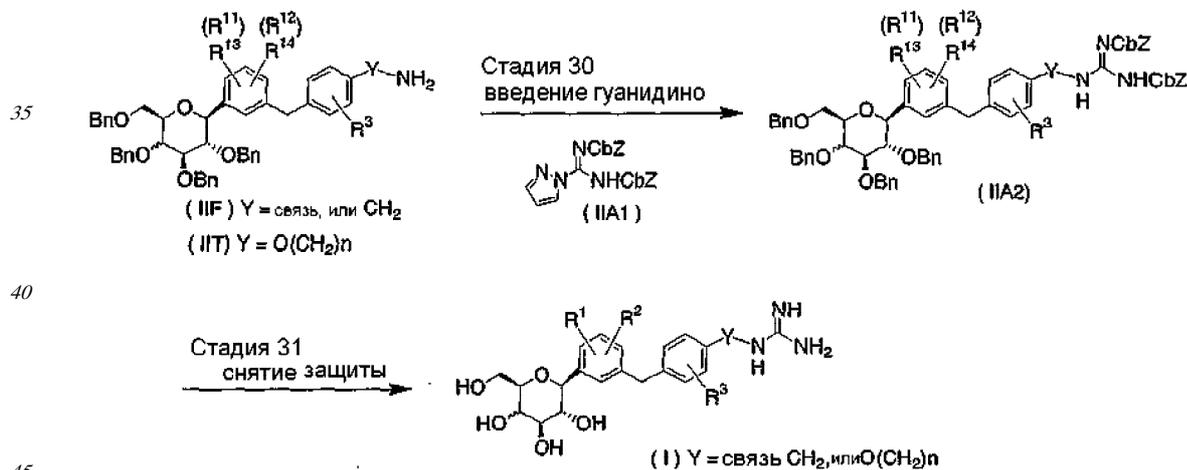
15 Соединение (IIМ) подвергают конденсации с $R^A R^B NH$, например, амином, имеющим карбонильную группу в α -положении, таким как 2-аминоацетофенон или аминокислота, методом, аналогичным методу, приведенному в способе получения 4, стадии 17, чтобы получить соединение (IIХ).

(29) Стадия 29. Снятие защиты в основных условиях

20 В соединении (IIХ) снимают защиту ацетильной группой и одновременно подвергают боковую цепь соединения (IIХ) внутримолекулярной циклизации, чтобы получить соединение (I) по изобретению, где Z является гетероциклоалкильной группой, определенной выше. Используемое здесь основание предпочтительно является метилатом натрия, а растворитель предпочтительно является метанолом или этанолом.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 8

30 Соединение (I) по изобретению, где Y представляет собой одинарную связь, метиленовую группу или $-O-(CH_2)_n-$, а Z является $-NHC(=NH)NH_2$, может быть синтезировано нижеследующим способом.



(30) Стадия 30. Введение гуанидиногруппы

45 Соединение (IIФ) или соединение (IIТ), полученные на стадии 38 или стадии 23, подвергают взаимодействию с реагентом (IIА1), чтобы получить соединение (IIА2). Предпочтительные примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, метанол, этанол, изопропанол, этилацетат, толуол. Температура реакции здесь находится в интервале от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

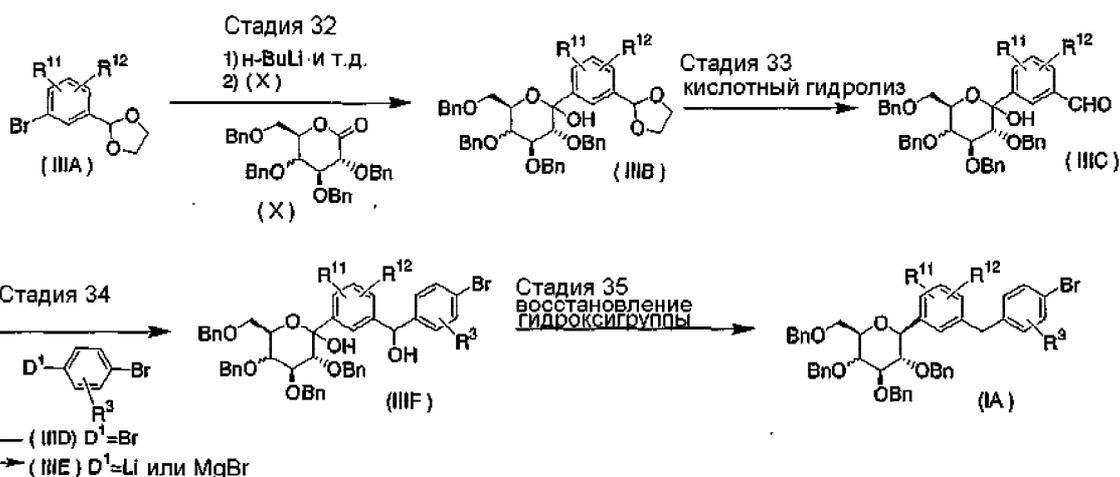
(31) Стадия 31

В соединении (IIA2) снимают защиту методом, аналогичным методу, приведенному для стадии 12 способа получения 3, чтобы получить соединение (I) по изобретению, где Y представляет собой одинарную связь, метиленовую группу или -O-(CH₂)_n- и Z является -NHC(=NH)NH₂.

Способы получения промежуточных соединений для получения соединения (I) будут описаны ниже.

Способ получения промежуточного соединения (IA)

Способ получения промежуточного соединения (IA), необходимого для получения соединения (I) по изобретению, будет описан ниже. Заметим, что D¹ представляет собой Li или MgBr (MgBr₂). Другие упомянутые обозначения аналогичны обозначениям, определенным выше.

(32) Стадия 32

Реагент ариллития может быть получен из промежуточного соединения (IIA) (которое может быть синтезировано, согласно изложенному в WO06/073197) при использовании такого металлоорганического реагента, как н-бутиллитий, втор-бутиллитий или трет-бутиллитий. Реагент ариллития подвергают конденсации с δ-лактоном (X), чтобы получить соединение (IIВ). Примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и толуол. Температура реакции находится в интервале от -80°C до комнатной температуры и, предпочтительно, в интервале от -78°C до -25°C.

(33) Стадия 33. Кислотный гидролиз

Ацетальную группу соединения (IIВ) подвергают гидролизу, используя хлористоводородную кислоту и моногидрат п-толуолсульфокислоты и так далее, чтобы получить соединение (IIС). Предпочтительные примеры растворителя, используемого здесь, включают тетрагидрофуран, этанол, метанол, воду и их смеси. Температура реакции находится в интервале от 4°C до комнатной температуры; комнатная температура является предпочтительной. Время реакции меняется, в зависимости от температуры реакции, и составляет от 1 часа до 24 часов.

(34) Стадия 34

Соединение монолитиевого реагента (IIE) можно получить из соединения (IID), используя один эквивалент н-бутиллития, втор-бутиллития или трет-бутиллития по отношению к соединению (IID). Примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и толуол. Температура реакции находится в интервале от -80°C до комнатной температуры и,

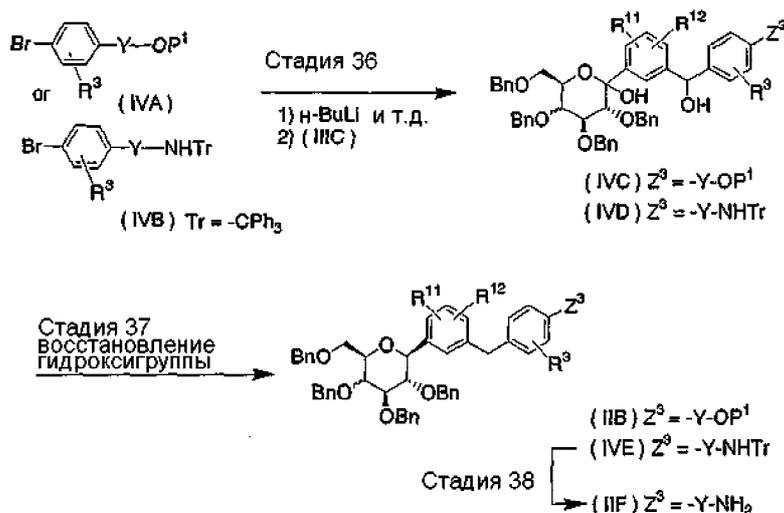
предпочтительно, в интервале от -78°C до -25°C . Время реакции предпочтительно составляет от 5 минут до 30 минут. Более того, реактив Гриньяра (ШЕ) также можно получить, используя один эквивалент металлического магния. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, могут включать тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и диглим. Затем реагент (ШЕ) добавляют к промежуточному соединению (ШС), чтобы получить соединение (ШФ). Температура реакции находится в интервале от -80°C до комнатной температуры и, предпочтительно, в интервале от -78°C до -25°C .

(35) Стадия 35. Восстановление гидроксильной группы.

Соединение (IA) может быть синтезировано из соединения (ШФ) методом, аналогичным методу стадии 7, приведенной выше.

Способ получения промежуточного соединения (ИВ) или (ИФ)

Промежуточное соединение (ИВ) или (ИФ), описанное выше, можно синтезировать другим путем, показанным ниже



(36) Стадия 36

Соединение (IVC) или (IVD) может быть синтезировано из соединения (IVA) или (IVB) методом, аналогичным методу стадии 34, приведенной выше.

(37) Стадия 37. Восстановление гидроксильной группы

Промежуточное соединение (ИВ) может быть синтезировано из соединения (IVC) методом, аналогичным методу стадии 7, приведенной выше. Более того, промежуточное соединение (ИЕ) может быть синтезировано из соединения (IVD).

(38) Стадия 38

Соединение (ИЕ) обрабатывают хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой в хлороформе или дихлорметане для удаления тритильной (Tr) защитной группы аминогруппы, так чтобы в результате могло быть синтезировано промежуточное соединение (ИФ). Температура реакции здесь предпочтительно находится в интервале от 0°C до комнатной температуры.

Соединение по изобретению ингибирует как активность SGLT1, так и активность SGLT2, которые вовлечены в процесс подавления поглощения глюкозы из пищеварительного тракта и в процесс экскреции глюкозы с мочой, соответственно. Через ингибирование SGLT1 соединение по изобретению способно лечить сахарный диабет и уменьшать IGT, препятствуя тем самым развитию сахарного диабета. Через ингибирование SGLT2 соединение по изобретению может препятствовать реабсорбции сахара и удалять избыточный сахар из организма, чтобы тем самым лечить сахарный диабет. Таким образом, соединение по настоящему изобретению способно

корректировать гипергликемию без истощения панкреатических β -клеток, вследствие токсичности глюкозы, и улучшать инсулинорезистентность.

Поэтому соединение по настоящему изобретению может быть использовано как ингибитор SGLT1 и как ингибитор SGLT2. Настоящее изобретение предлагает фармацевтический препарат для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, которые можно облегчить ингибированием активностей SGLT1 и SGLT2, например сахарный диабет, заболеваний, связанных с сахарным диабетом, и осложнения, вызванные сахарным диабетом.

Термин “сахарный диабет”, используемый здесь, включает сахарный диабет 1-го типа и сахарный диабет 2-го типа и другие типы сахарного диабета специфической этиологии.

Примеры термина “заболевания, связанные с сахарным диабетом”, используемого здесь, могут включать ожирение, гиперинсулинемию, аномальный углеводный метаболизм, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, аномальный липидный метаболизм, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, отек, гиперурикемию и подагру.

Термин “осложнения сахарного диабета”, используемый здесь, можно классифицировать как острые осложнения и хронические осложнения.

Примеры, охватываемые термином “острые осложнения”, могут включать гипергликемию (например, кетоацидоз) и инфекционные заболевания (например, кожные инфекции, инфекции мягких тканей, инфекции системы желчных протоков, респираторные инфекции и инфекции мочевых путей).

Примеры, охватываемые термином “хронические осложнения”, могут включать микроангиопатию (например, нефропатию, ретинопатию), атеросклероз (например, атеросклероз, инфаркт миокарда, церебральный инфаркт, окклюзионное поражение артерий нижних конечностей), невропатию (например, сенсорные нервы, двигательные нервы, вегетативные нервы), гангрену стопы и так далее.

Примеры основных осложнений включают диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию и диабетическую невропатию.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в комбинации с каким-либо лекарственным средством (в дальнейшем обозначаемым здесь просто как “сопутствующее лекарственное средство”), таким как диабетические лекарственные средства, лекарственные средства против диабетических осложнений, противолипидемические лекарственные средства, гипотензивные лекарственные средства, лекарственные средства против ожирения, диуретические лекарственные средства и лекарственные средства, снижающие свертываемость крови, которые подчиняются иному механизму действия, чем ингибирование активности SGLT1 и SGLT2. Можно ожидать, что при объединении соединения по настоящему изобретению с другими лекарственными средствами произойдет усиление воздействия и снижение дозы соединения. В этом случае не ограничивают время введения соединения по изобретению и сопутствующего лекарственного средства. Они могут быть введены пациенту одновременно или в разное время. Более того, соединение по изобретению и сопутствующее лекарственное средство могут быть введены как два независимых препарата, каждый из которых содержит активный ингредиент. Или они могут быть введены как единый препарат, содержащий в виде активного ингредиента оба средства. Доза сопутствующего лекарственного средства может быть выбрана, основываясь, соответственно, на клинически используемой дозировке. Соотношение компонентов в смеси соединения по изобретению и сопутствующего лекарственного

средства может быть соответственно выбрано при учете особенности пациента, которому вводят лекарство, пути введения, заболевания, подвергаемого лечению, проявления заболевания и комбинации. Например, если пациент, которому вводят лекарство, является человеком, сопутствующее лекарственное средство может быть
 5 использовано в количестве от 0,01 до 100 массовых частей по отношению к 1 массовой части соединения по изобретению.

Заметим, что примеры диабетических лекарственных средств могут включать инсулиновые препараты (например, препараты животного инсулина,
 10 экстрагированного из поджелудочной железы крупного рогатого скота и свиней; препараты человеческого инсулина, генетически синтезированного при использовании *Escherichia coli* или дрожжей; инсулин-цинк; смесь протамин/инсулин-цинк, инсулиновый фрагмент или производное (например, INS-1), оральные
 15 инсулиновые препараты); модификатор инсулинорезистентности, (например, пиоглитазон или его соль (предпочтительно, гидрохлорид), розиглитазон или его соль (предпочтительно малеат), ривоглитазон (CS-011)(R-119702), сипоглитазар (ТАК-654), метаглидазен (МВХ-102), наведглитазар (LY-519818), МХ-6054, балаглитазон (NN-2344), Т-131 (АМГ131); агонист PPAR γ , антагонист PPAR γ , двойственный агонист PPAR γ/α ;
 20 ингибитор α -глюкоцидазы (например, воглибоза, акарбоза, миглитол, эмиглитат); бигуанидный агент (например, феноформин, метформин, буформин или их соли (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат)); стимулятор секреции инсулина (сульфонилмочевина (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид,
 25 хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол, репаглинид, сенаглинид, натеглинид, митиглинид или гидраты их кальциевых солей); агонист GPR40, антагонист GPR40, агонист GLP-1 рецептора (например, GLP-1, агент GLP-1MR, лиралитид (NN-2211), экзенатид (AC-2993) (экзендин-4), экзенатид LAR, BIM-51077, Aib (8, 35) hGLP-1(7, 37)NH₂, CJC-1131, AVE0010, GSK-716155); агонист амилина (например, прамлинтид); ингибитор
 30 фосфотирозинфосфатазы (например, ванадат натрия); ингибитор дипептидилпептидазы IV (например, соединения, описанные в WO02/038541, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, вилдаглиптин (LAF-237), P93/01, ситаглиптин (МК-431), саксаглиптин (BMS-477118), SYR-322, MP-513, T-6666, GRC-8200); агонист β 3
 35 (например, AJ-9677, AZ40140); ингибитор гликогеногенеза (например, ингибитор гликогенфосфорилазы, ингибитор глюкоза-6-фосфатазы, антагонист глюкогона, ингибитор фруктоза-1,6-бисфосфатазы); ингибитор SGLT (сопереносчика натрий-глюкозы) (например, соединения, описанные в WO04/014931, WO04/089967,
 40 WO06/073197, T-1095, серглифлозин (GSK-869682), GSK-189075, KGT-1251, KGT-1681, KGA-2727, BMS-512148, AVE2268, SAR7226); ингибитор 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (например, соединения, описанные в WO06051662, BVT-3498, INCB13739); агонист GPR119 (например, PSN-632408, APD-668), адипонектин или его агонист; ингибитор ИКК (например, AS-2868), активатор АМПК; модификатор
 45 лептинорезистентности; агонист рецептора соматостатина; активатор глюкокиназы (например, Ro-28-1675), ингибитор панкреатического фермента липазы (например, орлистат, ATL-962), и ингибитор DGAT-1.

Примеры лекарственных средств для лечения диабетических осложнений могут включать ингибитор альдозоредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зенарестат,
 50 зополрестат, миналрестат, фидарестат, СТ-112); нейротрофический фактор и стимулирующее его лекарственное средство, (например, NGF, NT-3, BDNF, продуцирование нейротрофина/стимулятора секреции); стимулятор реактивации

нервной системы (например, Y-128); ингибитор РКС (например, рубоксισταуринмезилат, LY-333531); ингибитор возрастных изменений (например, ALT946, пимагедин, пиратоксатин, N-фенацилтиазолбромид (ALT766), ALT-711, EXO-226, пиридорин, пиридоксамин); агент удаления активного кислорода (например, тиоктовая кислота); церебральный сосудорасширяющий агент (например, тиаприд, мексилетин); агонист соматостатинового рецептора (например, BIM 23190) и ингибитор киназы-1(ASK-1), регулирующей сигнал апоптоза.

Примеры гиполипидемических лекарственных средств могут включать такие соединения, как статины (например, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, итавастатин, розувастатин, питавастатин или их соли (например, натриевая соль, кальциевая соль)); ингибитор скваленсинтазы (например, TAK-475); соединения фибратов (например, бензафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат); ингибитор АСАТ (например, авазимиб), эфлюсимиб), анионообменную смолу (например, холестирамин); пробукол, никотиновое лекарственное средство (например, никомол), ницеритрол), этиликосапентат, стерин растительного происхождения (например, соевый стерин), γ -оризанол); ингибитор СЕТР (например, торсетрапиб, JTT-705, JTT-302, FM-VP4) и супрессор абсорбции холестерина (например, эзетимид).

Примеры гипотензивного средства могут включать ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл); антагонист ангиотензина II (например, кандесартан, силексетил, лозартан, эпросартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, тазосартан, азилсартан (TAK-536)); антагонист кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин), агент, открывающий калиевые каналы, (например, левкромалим, L-27152, A L0 671, NIP-121) и клонидин.

Примеры лекарственных средств, препятствующих ожирению, могут включать лекарственное средство против ожирения центрального действия (например, дексфенфлурамин, фенфлурамин, фентермин, сибутрамин, амфепрамон, дексамфетамин, мазиндол, фенилпропаноламин, клобензорекс); антагонист МСН рецептора (например, соединения, описанные в WO06/035967, SB-568849; SNAP-7941, T-226296); антагонист нейрпептида Y (например, CP-422935); антагонист каннабиноидного рецептора (например, римонабант (SR-141716), SR-147778); антагонист грелина; ингибитор 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа (например, BVT-3498, INCB13739)); ингибитор панкреатического фермента липазы (например, орлистат, ATL-962); ингибитор DGAT-1; агонист β 3 (например, AJ-9677, AZ40140), пептидергическое лекарственное средство, снижающее аппетит (например, лептин, CNTF (нейротрофический фактор цилиарного тела); агонист холицистокинина (например, линтитрипт, FPL-15849); агент угнетения питания (например, P-57).

Примеры диуретических лекарственных средств могут включать производное ксантина (например, теоброминсалицилат натрия, теоброминсалицилат кальция); тиазидный препарат (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутиазид, политаазид, метиклотиазид); антиальдостероновый препарат (например, спиронолактон, триамтерен); ингибитор карбоангидразы (например, ацетазоламид, хлорбензолсульфонамидный препарат (например, хлорталидон, мефрусид, индапамид, азосемид, изосорбид, этакриновую кислоту, пиретанид, буметанид и фуросемид).

Примеры антитромботических лекарственных средств могут включать гепарин (например, гепарин-натрий, гепарин-кальций, далтепарин-натрий, AVE-5026),

варфарин (например, варфарин-калий); антитромботический агент (например, аргатробан, ксимелагатран, дабигатран, одипрасил, лепирудин, бивалирудин, дезирудин, ART-123, идрапаринукс, SR-123781, AZD-0837, MCC-977, TGN-255, TGN-167, RWJ-58436, LB-30870, MPC-0920, пегмузирудин, Org-426751); тромболитическое
 5 средство (например, урокиназа, тизокиназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памитеплаза); ингибитор агрегации тромбоцитов (например, тиклепидин гидрохлорид, цилостазол, этиликозапентат, берапрост-натрий, сарпогрелат гидрохлорид); ингибитор фактора Ха (например, фондапаринукс, BAY-59-7939, DU-176b, YM-150, SR-
 10 126517, апиксабан, разаксабан, LY-517717, MLN-102, октапарин, отамиксабан, EMD-503982, TC-10, CS-3030, AVE-3247, GSK-813893, KFA-1982); ингибитор карбоксипептидазы В плазмы (или, известный как [TAFIa] ингибитор фибринолиза, активируемого активной формой тромбина), такой как AZD-9684, EF-6265, MN-462.

15 Фармацевтический препарат по настоящему изобретению может быть введен системно или местно через оральный путь введения или парентеральный путь введения (например, через прямую кишку, подкожно, внутримышечно, внутривенно, чрескожно).

Для использования в качестве фармацевтического препарата соединение по
 20 настоящему изобретению может быть составлено в виде любой требуемой дозированной формы, выбираемой из твердых композиций, жидких композиций и других соответствующих назначению композиций. Фармацевтический препарат по настоящему изобретению может быть получен путем смешения соединения по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым(ми) носителем(ями). Более
 25 конкретно, соединение по настоящему изобретению может быть дополнено широко применяемыми эксципиентами, разбавителями, связующими веществами, дезинтегрирующими агентами, агентами для покрытий, покрывающими сахаром агентами, регуляторами pH, солюбилизаторами, водными или неводными
 30 растворителями и так далее; затем, используя стандартные методики, формируют таблетки, пилюли, капсулы, гранулы, порошки, растворы, эмульсии, суспензии, растворы для инъекций и так далее.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению перед составлением может
 35 быть модифицировано с образованием соединения включения с, например, α - β - или γ -циклодекстрином или метилированным циклодекстрином.

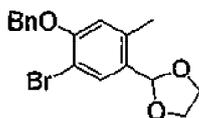
Доза для взрослых соединения по настоящему изобретению будет варьировать, в зависимости от заболевания или симптома, подвергаемого лечению, массы тела, возраста, пола, и пути введения. Но она попадает в интервал от 0,1 до 1000 мг/кг
 40 массы/день, предпочтительно, 0,1-200 мг/кг массы/день, и более предпочтительно, 0,1-10 мг/кг массы/день. Она может быть введена за один раз или разделена на несколько раз в день.

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ

45 Получение промежуточных соединений, необходимых для получения соединений по настоящему изобретению, будет показано ниже со ссылками на нижеследующие справочные примеры.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 1

Получение 2-[4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил]-1,3-диоксолана



(1) Получение 1-[4-(бензилокси)-2-метилфенил]этанона

К раствору 4'-гидрокси-2'-метилацетофенона (3,06 г, 20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (3,66 г, 26,4 ммоль), бензилбромид (2,7 мл, 22,4 ммоль) и n-Bu₄NI (0,75 г, 2,03 ммоль); и смесь перемешивали 14 часов при комнатной температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и затем воду и этилацетат, чтобы отделить органический слой. Органический слой промывали 20% водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным соевым раствором, и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан: этилацетат = от 8:1 до 6:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (5,05 г, количественно), в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,55 (с, 3H) 2,57 (с, 3H) 5,11 (с, 2H) 6,78-6,86 (м, 2H) 7,30-7,47 (м, 5H) 7,75 (дд, J=7,93, 1,09 Гц, 1H).

(2) Получение 4-(бензилокси)-5-бром-2-метилбензойной кислоты

К раствору в ацетоне (300 мл) 1-[4-(бензилокси)-2-метилфенил]этанона (20,9 г, 87,1 ммоль) добавляли водный раствор (100 мл) NaBr (9,86 г, 95,9 ммоль), воду (200 мл), и Оксон (зарегистрированный товарный знак, оксон-хлорангидрид надсерной кислоты, (Aldrich) (59,0 г, 95,9 ммоль); и смесь перемешивали 2,5 часа при комнатной температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли водный раствор (50 мл) сульфита натрия (20 г), затем воду и этилацетат, чтобы отделить органический слой. Органический слой промывали 20% водным раствором сульфита натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить смесь (27,2 г) 1-[4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил]этанона и 1-[4-(бензилокси)-3-бром-2-метилфенил]этанона. К смеси добавляли 5% водный раствор (300 мл, 255 моль) гипохлорита натрия и водный раствор (10 мл) гидроксида калия (4,80 г, 85,3 ммоль), перемешивали при 120°C один час, охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали осажденное нерастворимое вещество. К этому нерастворимому веществу добавляли 2 М хлористоводородную кислоту, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 2 М хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток промывали метанолом, чтобы получить соединение, обозначенное в названии (16,6 г, 59%, 2 стадии), в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-D₆) δ м.д. 2,45-2,57 (м, 3H) 5,28 (с, 2H) 7,18 (с, 1H) 7,31-7,54 (м, 5H) 8,03 (с, 1H) 12,83 (уш.с, 1H).

ESI (электрораспылительная ионизация) m/z=319(M-H), 321(M+2-H).

(3) Получение 2-[4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил]-1,3-диоксолана

К суспензии 4-(бензилокси)-5-бром-2-метилбензойной кислоты (16,6 г, 51,7 ммоль) в хлороформе (80 мл) добавляли оксалилхлорид (5 мл, 56,9 ммоль) и N,N-диметилформамид (6 капель); и смесь перемешивали один час при комнатной температуре. Затем реакционный раствор концентрировали, чтобы получить 4-(бензилокси)-5-бром-2-метилбензоилхлорид. Затем к суспензии в хлороформе (60 мл) N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (5,55 г, 56,9 ммоль) и триэтиламина (15 мл, 103 ммоль), охлажденной во льду, по каплям добавляли раствор в хлороформе (60

мл) 4-(бензилокси)-5-бром-2-метилбензоилхлорида, и смесь перемешивали один час при комнатной температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли воду и хлороформ, чтобы отделить органический слой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 4-(бензилокси)-5-бром-N-метокси-N-метилбензамид. К раствору в тетрагидрофуране (150 мл) 4-(бензилокси)-5-бром-N-метокси-N-метилбензида добавляли при -10°C алюмогидрид лития (1,96 г, 51,7 ммоль), и смесь перемешивали один час при той же температуре. К реакционному раствору добавляли 1 М хлористоводородную кислоту и затем этилацетат, чтобы отделить органический слой. Органический слой промывали 1 М хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 4-(бензилокси)-5-бром-2-метилбензальдегид. К раствору в толуоле (120 мл) 4-(бензилокси)-5-бром-2-метилбензальдегида добавляли этиленгликоль (30 мл, 517 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфокислоты (0,50 г, 2,58 ммоль) и нагревали 1,5 часа в аппарате Дина-Старка до температуры кипения растворителя. К реакционному раствору добавляли этилацетат, чтобы отделить органический слой. Органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан: этилацетат = 5:1). В дополнение, остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле NH типа (хлороформ), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (12,8 г, 71%, 3 стадии), в виде бесцветного порошка.

³⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,34 (с, 3H) 3,92-4,19 (м, 4H) 5,15 (с, 2H) 5,87 (с, 1H) 6,74 (с, 1H) 7,27-7,51 (м, 5H) 7,72 (с, 1H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 1-2

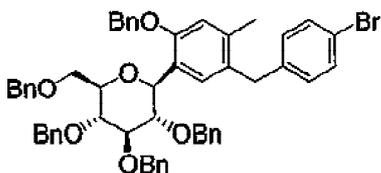
Получение 2-[4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил]-1,3-диоксолана

³⁵ К суспензии в метаноле (3,75 мл) 4-(бензилокси)-2-метилбензальдегида (0,50 г, 2,21 ммоль), охлажденной во льду, добавляли гидробромид пербромпиридиния (1,06 г, 3,32 ммоль); и смесь перемешивали 30 минут. Реакционную смесь перемешивали 2,5 часа при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли 20% раствор Na_2SO_3 , воду и этилацетат. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. К органическому слою добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (20 мл), и смесь перемешивали 5 минут. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 1,03 г остатка. К раствору остатка в толуоле (7,0 мл) добавляли этиленгликоль (1,89 мл, 33,9 ммоль) п-толуолсульфонат пиридиния (43 мг, 0,170 ммоль) и нагревали 14 часов до температуры кипения растворителя с помощью аппарата Дина-Старка. После охлаждения реакционного раствора органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток

перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат (10:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (748 мг, 63%).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 2

5 Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-
бромбензил)-4-метилфенил]-D-глюцита



10 (1) Получение 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы

15 К раствору в тетрагидрофуране (36 мл) 2-[4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил]-1,3-диоксолана (5,82 г, 16,6 ммоль) в атмосфере азота при -78°C по каплям добавляли 2,67 М раствор н-бутиллития в гексане (6,40 мл, 16,6 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор в
20 тетрагидрофуране (18 мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюконо-1,5-лактона (8,16 г, 15,1 ммоль), и смесь перемешивали 20 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель
25 выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = от (3:1) до (2:1)) чтобы получить соединение, обозначенное в названии (10,7 г, 87%), в виде желтого маслянистого соединения.

30 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,40 (с, 3H) 3,65-3,86 (м, 3H) 3,89-4,21 (м, 8H) 4,45-4,69 (м, 4H) 4,78-5,03 (м, 5H) 5,91 (с, 1H) 6,71 (с, 1H) 6,97 (дд, J=7,31, 2,18 Гц, 2H) 7,10-7,37 (м, 23H) 7,81 (с, 1H).

(2) Получение 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-формил-4-метилфенил]-
D-глюкопиранозы

35 К раствору в тетрагидрофуране (80 мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы (10,6 г, 13,0 ммоль), охлажденному во льду, добавляли 6 М хлористоводородную кислоту (80 мл), и смесь перемешивали 14 часов при комнатной температуре. К реакционному раствору
40 добавляли ледяную воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на
45 силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 2:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (10,2 г, количественно), в виде желтого маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,66 (с, 3H) 3,60-3,72 (м, 2H) 3,74-3,82 (м, 1H) 4,01 (т, J=9,09 Гц, 1H) 4,07-4,20 (м, 3H) 4,40-4,61 (м, 5H) 4,71-5,05 (м, 5H) 6,70 (с, 1H)
50 6,87 (д, J=6,68 Гц, 2H) 7,06-7,40 (м, 23H) 8,07 (с, 1H) 10,06 (с, 1H).

(3) Получение 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-[(4-
бромфенил)(гидрокси)метил]-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы

К раствору 1,4-дибромбензола (6,20 г, 26,1 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл)

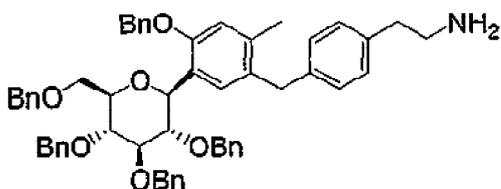
печь производства Biotage. Реакционный раствор выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 5:1; смесь хлороформ:метанол = 40:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (681 мг, 87%), в виде оранжево-желтого аморфного соединения.

¹H ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,17 (с, 3H) 3,25 (д, J=5,50 Гц, 2H) 3,53-3,84 (м, 6H) 3,84-3,95 (м, 2H) 4,00 (д, J=10,55 Гц, 1H) 4,43 (д, J=10,55 Гц, 1H) 4,50 (д, J=11,92 Гц, 1H) 4,57-4,65 (м, 2H) 4,80-4,93 (м, 4H) 4,99 (с, 2H) 6,12-6,22 (м, 1H) 6,42 (д, J=15,59 Гц, 1H) 6,74 (с, 1H) 6,89-7,03 (м, 4H) 7,11-7,47 (м, 26H).

ESI m/z=893(M-H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 4

Получение (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита



(1) Получение 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-[гидрокси[4-[2-(третиламино)этил]фенил]метил]-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы

К раствору 2-(4-бромфенил)-N-третиламина (0,814 г, 1,84 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в атмосфере азота при -78°C по каплям добавляли 2,66 М раствор в гексане н-бутиллития (0,69 мл, 1,84 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор в тетрагидрофуране (3 мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-формил-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы (0,670 г, 0,876 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле NH типа (хлороформ), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (0,634 г, 64%), в виде желтого маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,12-2,22 (м, 3H) 2,30-2,43 (м, 2H) 2,65-2,76 (м, 2H) 3,64-3,84 (м, 3H) 3,99-4,22 (м, 4H) 4,42-4,65 (м, 5H) 4,75-5,04 (м, 5H) 5,83-5,91 (м, 1H) 6,67-6,72 (м, 1H) 6,88-7,43 (м, 44H).

(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-4-метил-5-[4-[2-(третиламино)этил]бензил]фенил]-D-глюцита

К раствору в ацетонитриле (6 мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-[гидрокси[4-[2-(третиламино)этил]фенил]метил]-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы (0,638 г, 0,565 ммоль) в атмосфере азота при 0°C добавляли Et₃SiH (0,27 мл, 1,695 ммоль) и VF₃·Et₂O (1,58 мл, 1,24 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 9:1), чтобы получить соединение,

обозначенное в названии (0,402 г, 59%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,16 (с, 3H) 2,36 (т, J=6,84 Гц, 2H) 2,68 (т, J=6,84 Гц, 2H) 3,52-3,65 (м, 1H) 3,67-3,92 (м, 7H) 4,00 (д, J=10,88 Гц, 1H) 4,37-4,67 (м, 5H) 4,78-5,06 (м, 5H) 6,73 (с, 1H) 6,83-7,01 (м, 5H) 7,05-7,45 (м, 40H).

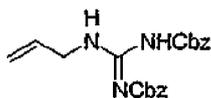
(3) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-D-глюцита

¹⁰ К раствору в хлороформе (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-4-метил-5-[4-[2-(третиламино)этил]бензил]фенил]-D-глюцита (0,402 г, 0,336 ммоль) при комнатной температуре добавляли трифторацетат (0,5 мл), и смесь перемешивали 3 часа при той же температуре. К реакционному раствору добавляли этанол, и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле NH типа (смесь гексан: ¹⁵ этилацетат = 4:6; смесь хлороформ:метанол = 20:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (0,296 г, количественно), в виде бесцветного маслянистого соединения.

²⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,20 (с, 3H) 2,65 (т, J=6,84 Гц, 2H) 2,89 (т, J=6,84 Гц, 2H) 3,52-3,95 (м, 8H) 4,00 (д, J=10,72 Гц, 1H) 4,38-4,67 (м, 5H) 4,81-5,04 (м, 5H) 6,74 (с, 1H) 6,88-7,45 (м, 30H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 5

Получение дибензил[(Z)-(аллиламино)метилилиден]бискарбамата



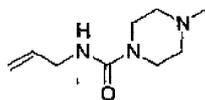
³⁰ К раствору в тетрагидрофуране (4,3 мл) аллиламина (250 мг, 4,38 ммоль) добавляли N,N'-бисбензилоксикарбонил-1-гуанилпиразол (1,98 г, 5,25 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 4:1), чтобы ³⁵ получить соединение, обозначенное в названии (1,45 г, 90%), в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 4,03-4,12 (м, 2H) 5,11-5,28 (м, 6H) 5,81-5,96 (м, 1H) 7,23-7,43 (м, 10H) 8,35-8,45 (м, 1H) 11,76 (с, 1H).

ESI m/z=368(M+H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 6

Получение N-аллил-4-метилпиперазин-1-карбоксамид



⁵⁰ К раствору в хлороформе (70 мл) аллиламина (400 мг, 7,00 ммоль) добавляли триэтиламин (1,31 мл, 9,45 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиат (1,62 г, 8,06 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К этому реакционному раствору добавляли 1-метилпиперазин (771 мг, 7,70 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор выпаривали при пониженном давлении. К полученному таким образом остатку добавляли этилацетат, и осажденное нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, и полученный таким образом остаток очищали

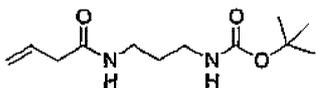
колоночной хроматографией на силикагеле NH типа (смесь гексан:этилацетат = 5:1; этилацетат) и колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат, смесь хлороформ:метанол = от (20:1) до (5:1)), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (1,38 г, количественно), в виде бесцветного порошка.

⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-D₆) δ м.д. 2,16 (с, 3H) 2,18-2,26 (м, 4H) 3,23-3,31 (м, 4H) 3,59-3,68 (м, 2H) 4,95-5,12 (м, 2H) 5,72-5,87 (м, 1H) 6,63 (т, J=5,44 Гц, 1H).

ESI m/z=206(M+Na).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 7

Получение трет-бутил[3-(бута-3-еноиламино)пропил]карбамата



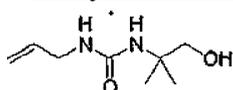
¹⁵ К раствору винилацетата (500 мг, 5,81 ммоль) в хлороформе (58 мл) добавляли трет-бутил N-(3-аминопропил)карбамат (2,02 г, 11,6 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,86 г, 6,39 ммоль) иWSC (1,56 г, 8,13 ммоль); и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 1:1; этилацетат), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (1,32 г, 94%), в виде бесцветного порошка.

²⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,44 (с, 9H) 1,52-1,71 (м, 2H) 3,01 (д, J=6,99 Гц, 2H) 3,09-3,23 (м, 2H) 3,30 (кв, J=6,37 Гц, 2H) 4,89 (с, 1H) 5,14-5,31 (м, 2H) 5,83-6,06 (м, 1H) 6,21 (с, 1H).

²⁵ ESI m/z=265(M+Na).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 8

Получение N-аллил-N'-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)мочевины



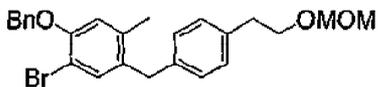
³⁵ К раствору аллиламина (1,5 г, 26,3 ммоль) в хлороформе (60 мл) добавляли триэтиламин (4,9 мл, 35,5 ммоль) и при 4°C добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (6,09 г, 30,2 ммоль); и смесь перемешивали один час. К реакционному раствору добавляли при той же температуре раствор в хлороформе (3 мл) 2-амино-2-метилпропанола (2,58 г, 28,9 ммоль); и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (4,0 г, 88%), в виде желтого маслянистого соединения.

⁴⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,26 (с, 6H) 3,55 (с, 2H) 3,71-3,80 (м, 2H) 4,85-5,08 (м, 2H) 5,08-5,24 (м, 2H) 5,77-5,91 (м, 1H).

⁴⁵ ESI m/z=195 (M+Na).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 9

Получение 1-бензилокси-2-бром-5-метил-4-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]бензола



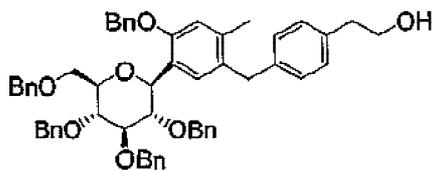
К раствору в тетрагидрофуране (1 л) 1-бром-4-[2-(метоксиметокси)этил] бензола (50,2 г, 0,205 моль) по каплям добавляли в атмосфере азота при -78°C 2,6 М раствор *n*-бутиллития в гексане (78,8 мл, 0,205 моль); и смесь перемешивали 15 минут при той же температуре. Затем на протяжении часа по каплям добавляли раствор в тетрагидрофуране (150 мл) 4-бензилокси-5-бром-2-метилбензальдегида (56,9 г, 0,195 моль), и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить [4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил][4-[2-(метоксиметокси)этил]фенил]метанол.

Затем, к раствору в хлороформе (1 л) [4-(бензилокси)-5-бром-2-метилфенил][4-[2-(метоксиметокси)этил]фенил]метанола (102 г), охлажденному во льду, добавляли Et_3SiH (46,7 мл, 0,293 моль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (29,7 мл, 0,243 моль); и смесь перемешивали 15 минут при той же температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и нагревали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, и затем органический слой сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле NH типа (смесь гексан:этилацетат = от (19:1) до (9:1)), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (60 г, 68%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- D) δ м.д. 2,16 (с, 3H) 2,87 (т, $J=6,99$ Гц, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,75 (т, $J=6,99$ Гц, 2H) 3,85 (с, 2H) 4,61 (с, 2H) 5,12 (с, 2H) 6,77 (с, 1H) 7,03 (д, $J=8,08$ Гц, 2H) 7,15 (д, 2H) 7,26 (д, $J=3,57$ Гц, 1H) 7,30-7,45 (м, 3H) 7,47 (д, 2H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 10

Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита



К раствору в тетрагидрофуране (150 мл) 1-бензилокси-2-бром-5-метил-5-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]бензола (13,0 г, 28,5 ммоль) в атмосфере азота при -78°C по каплям добавляли 2,6 М раствор *n*-бутиллития в гексане (11, 0 мл, 28,5 ммоль); и смесь перемешивали 15 минут при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор в тетрагидрофуран (30 мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюконо-1,5-лактона (14,0 г, 26,0 ммоль), и смесь перемешивали 15 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученную смесь экстрагировали толуолом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и

растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 26,0 г остатка.

Остаток растворяли в ацетонитриле (70 мл) и тетрагидрофуране (70 мл). К этому раствору, охлажденному во льду, добавляли Et_3SiH (2,90 мл, 17,8 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,90 мл, 14,9 ммоль), и смесь перемешивали один час при той же температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и нагревали до комнатной температуры. К этому раствору добавляли воду (70 мл), и полученную смесь экстрагировали толуолом. И затем органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 27,0 г остатка.

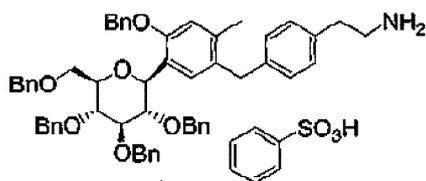
Остаток растворяли в изопропиловом эфире (140 мл). Затем к этому раствору добавляли 2-пропанол (140 мл) и 6 М хлористоводородную кислоту (140 мл); и реакционную смесь 2 часа перемешивали при 80°C . После охлаждения смеси до комнатной температуры к смеси добавляли воду (70 мл). Полученную смесь экстрагировали толуолом. Затем органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = от (9:1) до (7:3)), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (12,0 г, 54%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,20 (с, 3H) 2,78 (т, $J=6,53$ Гц, 2H) 3,54-3,64 (м, 1H) 3,68-3,88 (м, 8H) 3,93 (уш.с, 2H) 4,00 (д, $J=10,72$ Гц, 1H) 4,42 (д, $J=10,72$ Гц, 1H) 4,50 (д, 1H) 4,56-4,66 (м, 2H) 4,81-4,95 (м, 3H) 5,00 (с, 2H) 6,75 (с, 1H) 6,92 (д, $J=7,77$ Гц, 2H) 7,02 (с, 4H) 7,10-7,35 (м, 22H) 7,36-7,44 (м, 2H).

ESI $m/z=873$ ($M+\text{NH}_4$).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 11

Получение (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-бензилокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита



К раствору в тетрагидрофуране (140 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (12,0 г, 14,0 ммоль), трифенилфосфина (5,51 г, 21,0 ммоль) и фталимида (2,27 г, 15,4 ммоль) на протяжении 3 минут при 0°C в атмосфере азота добавляли 40% раствор в толуоле диизопропилазодикарбоксилата (11,1 мл, 21,0 ммоль). Этот реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре 30 минут, и затем туда добавляли метанол (70 мл). Затем добавляли моногидрат гидразина (6,79 мл, 140 ммоль), и реакционную смесь 3 часа перемешивали при 60°C . После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (100 мл), и полученную смесь экстрагировали толуолом. Органический слой промывали 2 М водным раствором гидроксида натрия (100 мл) и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 22,7 г остатка.

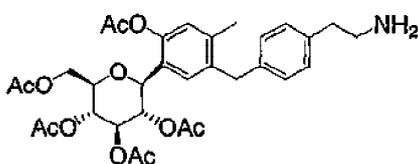
Остаток растворяли в метаноле (140 мл), туда добавляли раствор в метаноле (50 мл)

моногидрата бензолсульфоновой кислоты (2,51 г, 14,0 ммоль); и смесь 15 минут перемешивали при комнатной температуре. Эту смесь упаривали при пониженном давлении, чтобы получить аморфное соединение. К полученному таким образом остатку аморфного соединения добавляли 2-пропанол (230 мл) и метанол (90 мл); и смесь нагревали до температуры кипения растворителя, чтобы растворить остаток. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на 15 часов. Полученный таким образом кристалл фильтровали, чтобы получить бесцветное соединение, обозначенное в названии (9,89 г, 70%).

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,12 (с, 3H) 2,72-2,85 (м, 2H) 2,89-3,05 (м, 2H) 3,54-3,63 (м, 1H) 3,68-3,89 (м, 8H) 3,99 (д, J=10,57 Гц, 1H) 4,39-4,53 (м, 2H) 4,56-4,65 (м, 2H) 4,82-4,94 (м, 3H) 4,98 (с, 2H) 6,72 (с, 1H) 6,79-6,85 (м, 2H) 6,87-6,96 (м, 4H) 7,06-7,44 (м, 25H) 7,75-7,90 (м, 4H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 12

Получение (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-ацетокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1-[5-[4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)бензил]-2-ацетокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюцита

К раствору в хлороформе (100 мл) (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцитбензолсульфоновой кислоты (10,7 г, 10,6 ммоль), охлажденному во льду, в атмосфере азота добавляли триэтиламин (2,22 мл, 15,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,78 г, 12,7 ммоль); и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и смесь нагревали до комнатной температуры. Затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1 М хлористоводородной кислотой и насыщенным солевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 11,8 г остатка.

Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и метаноле (100 мл). И туда добавляли 20% гидроксид палладия (2,50 г), и смесь 2,5 часа перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток.

Этот остаток растворяли в пиридине (100 мл). К этому раствору добавляли в атмосфере азота уксусный ангидрид (6,01 мл, 63,6 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин; и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого туда дополнительно добавляли уксусный ангидрид (4,00 мл, 42,4 ммоль), и смесь перемешивали 2 часа при той же температуре. К реакционному раствору добавляли воду, полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 3 М хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток растворяли, добавляя туда этилацетат, и, чтобы

получить кристалл, добавляли гексан. Полученный таким образом кристалл фильтровали, чтобы получить соединение, обозначенное в названии (5,58 г, 74%), в виде бесцветного порошка.

⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,43 (с, 9H) 1,77 (с, 3H) 2,00 (с, 3H) 2,04 (с, 3H) 2,07 (с, 3H) 2,19 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,75 (т, J=6,92 Гц, 2H) 3,28-3,42 (м, 2H) 3,75-3,83 (м, 1H) 3,92 (с, 2H) 4,08 (дд, J=12,43, 2,18 Гц, 1H) 4,30 (дд, J=12,36, 4,74 Гц, 1H) 4,54 (т, 1H) 5,14-5,23 (м, 1H) 5,25-5,37 (м, 2H) 6,87 (с, 1H) 7,02 (д, 2H) 7,10 (д, 2H) 7,16 (с, 1H).
ESI m/z=731 (M+NH₄).

¹⁰ (2) Получение (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-ацетокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюцита

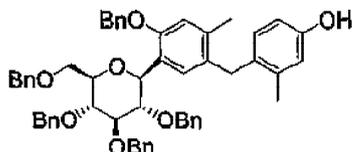
¹⁵ К раствору в хлороформе (80 мл) (1S)-1-[5-[4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)бензил]-2-ацетокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюцита добавляли трифторуксусную кислоту (23 мл), и смесь перемешивали 1,5 часа при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток разбавляли хлороформом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Этот раствор сушили безводным ²⁰ сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить соединение, обозначенное в названии (4,67 г, количественно), в виде бесцветного порошка.

²⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,77 (с, 3H) 2,00 (с, 3H) 2,04 (с, 3H) 2,07 (с, 3H) 2,19 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,67 (т, 2H) 2,85-3,07 (м, 2H) 3,75-3,84 (м, 1H) 3,92 (с, 2H) 4,08 (дд, J=12,36, 2,10 Гц, 1H) 4,30 (дд, J=12,36, 4,59 Гц, 1H) 4,53 (т, 1H) 5,13-5,23 (м, 1H) 5,24-5,36 (м, 2H) 6,86 (с, 1H) 7,02 (д, 2H) 7,11 (д, 2H) 7,17 (с, 1H).

ESI m/z=614 (M+H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 13

³⁰ Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-гидрокси-2-метилбензил)-4-метилфенил]-D-глюцита



⁴⁰ К раствору в тетрагидрофуран (15 мл) 1-бром-4-метоксиметокси-2-метилбензола (0,80 г, 3,46 ммоль) по каплям добавляли в атмосфере азота при -60°C 2,6 М раствор в гексане н-бутиллития (1,33 мл, 3,46 ммоль), и смесь 15 минут перемешивали при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор в тетрагидрофуране (6 мл) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-5-формил-4-метилфенил]-D-глюкопиранозы (1,10 г, 1,44 ммоль), и смесь перемешивали 15 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный ⁴⁵ раствор хлорида аммония и нагревали до комнатной температуры. Затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы ⁵⁰ получить 1,7 г маслянистого вещества.

Затем маслянистое вещество растворяли в ацетонитриле (10 мл) и хлороформе (10 мл). К этому раствору добавляли при 4°C Et₃SiH (0,92 мл, 5,76 ммоль) и VF₃·Et₂O (0,46 мл, 3,60 ммоль). Реакционный раствор 30 минут перемешивали при той же

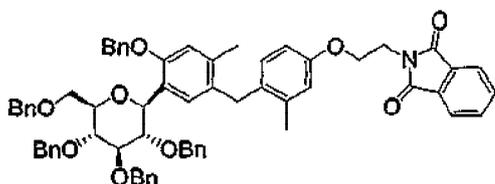
температуре, и смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. И летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 3:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (420 мг, 35%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,17 (с, 3H) 2,22 (с, 3H) 3,49-3,59 (м, 1H) 3,63-3,84 (м, 6H) 3,97 (д, J=11,04 Гц, 1H) 4,31-4,50 (м, 3H) 4,52-4,68 (м, 3H) 4,79-4,92 (м, 4H) 5,02 (с, 2H) 6,37 (дд, J=8,32, 2,41 Гц, 1H) 6,55 (д, J=2,49 Гц, 1H) 6,66 (д, J=8,24 Гц, 1H) 6,78 (с, 1H) 6,88-6,97 (м, J=5,21, 4,43 Гц, 2H) 7,01 (с, 1H) 7,10-7,50 (м, 23H).

ESI $m/z=858$ (M+NH₄), 839 (M-H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 14

Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этокси]-2-метилбензил]-4-метилфенил]-D-глюцита



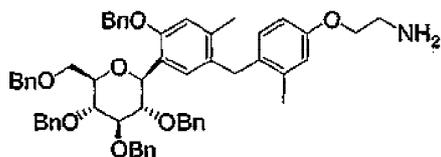
К раствору в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-гидрокси-2-метилбензил)-4-метилфенил]-D-глюцита (340 мг, 0,40 ммоль) и N-(2-бромэтил)фталимида (1,02 г, 4,0 ммоль) добавляли карбонат калия (553 мг, 4,0 ммоль) и n-Bu₄NI (14 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3,5 часа при 80°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры туда добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 3:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (60 мг, 15%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,17 (с, 3H) 2,18 (с, 3H) 3,49-3,60 (м, 1H) 3,63-3,85 (м, 6H) 3,89-4,19 (м, 5H) 4,34-4,52 (м, 3H) 4,53-4,65 (м, 3H) 4,75-4,93 (м, 3H) 5,01 (с, 2H) 6,44 (дд, J=8,55, 2,64 Гц, 1H) 6,60-6,71 (м, 2H) 6,77 (с, 1H) 6,88-6,97 (м, 2H) 7,05 (с, 1H) 7,13-7,45 (м, 23H) 7,66-7,72 (м, 2H) 7,80-7,88 (м, 2H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 15

Получение (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтокси)-2-метилбензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита



К раствору (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-(1,3-

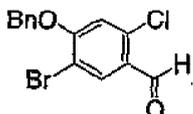
диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этокси]-2-метилбензил]-4-метилфенил]-D-
 глюкоита (60 мг, 0,059 ммоль) в тетрагидрофуране (0,8 мл) и метаноле (0,2 мл)
 добавляли моногидрат гидразина (30 мг, 0,59 ммоль), и реакционную смесь один час
 перемешивали при 65°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры туда
 добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия, и полученную смесь
 экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым
 раствором и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при
 пониженном давлении, чтобы количественно получить соединение, обозначенное в
 названии.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,21 (с, 3H) 2,22 (с, 3H) 3,03 (т, J=4,74 Гц,
 2H) 3,50-3,62 (м, 1H) 3,65-3,83 (м, 6H) 3,88 (т, J=4,74 Гц, 2H) 3,98 (д, J=10,88 Гц, 1H) 4,34-
 4,51 (м, 3H) 4,55-4,65 (м, 3H) 4,77-4,93 (м, 3H) 5,02 (с, 2H) 6,43-6,51 (м, 1H) 6,66-6,72 (м,
 2H) 6,78 (с, 1H) 6,91-6,98 (м, 2H) 7,06 (с, 1H) 7,11-7,45 (м, 23H).

В дополнение, соединение (I), в котором R³ представляет собой метоксигруппу или
 атом фтора, может быть синтезировано при использовании в качестве исходного
 вещества 1-бром-2-метокси-4-метоксиметоксибензола или 1-бром-2-фтор-4-
 метоксиметоксибензола по способу справочных примеров 13-15.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 16

Получение 4-(бензилокси)-5-бром-2-хлорбензальдегида



К раствору в хлороформе (300 мл) 2-хлор-4-гидроксибензонитрила (14,0 г, 91,2
 ммоль) при -50°C в атмосфере азота по каплям добавляли 0,95 М раствор в гексане
 диизобутиллалюмогидрида (307 мл, 291 ммоль), и смесь 1,5 часа перемешивали при той
 же температуре. Температуру раствора повышали до комнатной температуры, и смесь
 дополнительно перемешивали 3 часа. Затем реакционный раствор охлаждали во льду,
 и туда по каплям добавляли метанол. К реакционному раствору добавляли 3 М
 хлористоводородную кислоту, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом.
 Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия
 и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния.
 Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении,
 чтобы получить 7,25 г остатка.

Остаток растворяли в метаноле (140 мл). К этому раствору, охлажденному во льду,
 в атмосфере азота добавляли пербромпиридина гидробромид (16,3 г, 50,9 ммоль), и
 смесь перемешивали 4 часа. К реакционному раствору добавляли 20% раствор Na₂SO₃,
 и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 3 М
 хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия
 и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния.
 Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении.
 Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на
 силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 3:1), чтобы получить 6,17 г бесцветного
 порошка.

Этот порошок растворяли в ацетоне (260 мл). К этому раствору в атмосфере азота
 добавляли бензилбромид (3,45 мл, 28,8 ммоль) и карбонат калия (4,70 г, 34,1 ммоль), и
 смесь 4,5 часа перемешивали при 50°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной
 температуры и затем фильтровали через целит. Растворитель выпаривали при

пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 10:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (2,02 г, 6,9%), в виде бесцветного порошка.

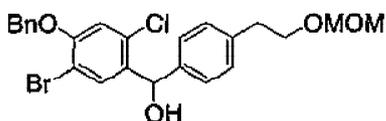
⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 5,23 (с, 2H) 6,97 (с, 1H) 7,32-7,50 (м, 5H) 8,15 (с, 1H) 10,27 (с, 1H).

ESI m/z=325 (M+H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 17

Получение [4-(бензилокси)-5-бром-2-хлорфенил][4-[2-(метоксиметокси)этил]фенил]

¹⁰ метанола



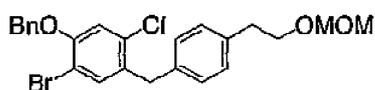
¹⁵ К раствору в тетрагидрофуране (6 мл) 1-бром-4-[2-(метоксиметокси)этил] бензола (1,52 г, 6,20 ммоль) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли 2,6 М гексанового раствора н-бутиллития (2,38 мл, 6,20 ммоль), и смесь перемешивали 10 минут при той же температуре. Затем на протяжении 10 минут по каплям добавляли ²⁰ раствор в тетрагидрофуране (6 мл) 4-(бензилокси)-5-бром-2-хлорбензальдегида (2,02 г, 6,20 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при той же температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали ²⁵ насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан: ³⁰ этилацетат = 10:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (750 мг, 25%), в виде бесцветного маслянистого соединения.

³⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,24 (д, J=3,57 Гц, 1H) 2,89 (т, J=6,92 Гц, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,75 (т, J=6,84 Гц, 2H) 4,60 (с, 2H) 5,12 (с, 2H) 6,09 (д, J=3,57 Гц, 1H) 6,91 (с, 1H) 7,15-7,51 (м, 9H) 7,80 (с, 1H).

ESI m/z=508 (M+NH₄).

³⁵ СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 18

Получение 1-(бензилокси)-2-бром-5-хлор-4-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил] ⁴⁰ бензола



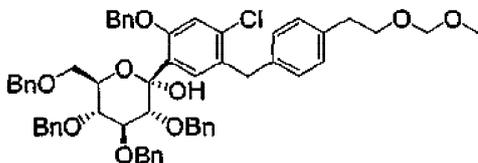
⁴⁵ К раствору в хлороформе (8 мл) [4-(бензилокси)-5-бром-2-хлорфенил][4-[2-(метоксиметокси)этил]фенил]метанола (750 мг, 1,53 ммоль), охлажденному во льду, добавляли Et₃SiH (367 мл, 2,30 ммоль) и BF₃·Et₂O (232 мл, 1,83 ммоль); и смесь ⁵⁰ перемешивали один час при той же температуре. К этому раствору, охлажденному во льду, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и нагревали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на ⁵⁰ силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 4:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (290 мг, 40%), в виде бесцветного маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,88 (т, J=7,15 Гц, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,75 (т, J=6,99 Гц, 2H) 3,97 (с, 2H) 4,61 (с, 2H) 5,12 (с, 2H) 6,96 (с, 1H) 7,10 (д, 2H) 7,17 (д, 2H) 7,28-7,50 (м, 6H).

ESI m/z=492 (M+NH₄).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 19

Получение 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-4-хлор-5-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]фенил]-D-глюкопиранозы



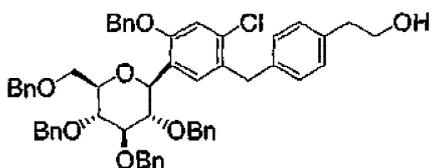
¹⁵ К раствору в тетрагидрофуране (3 мл) 1-(бензилокси)-2-бром-5-хлор-4-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]бензола (290 мг, 0,609 ммоль) в атмосфере азота при -78°C по каплям добавляли 2,6 М раствор в гексане н-бутиллития (234 мл, 0,609 ммоль), и смесь перемешивали 5 минут при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюконо-1,5-лактона (328 мг, 0,609 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), и смесь перемешивали один час при той же температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным солевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан: этилацетат = 3:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (124 мг, 22%), в виде бесцветного маслянистого соединения.

³⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,85 (т, J=6,99 Гц, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,60 (с, 5H) 3,94-4,02 (м, 3H) 4,04-4,15 (м, 3H) 4,43-4,61 (м, 6H) 4,71-4,97 (м, 5H) 6,89 (с, 3H) 7,37 (с, 27H) 7,50 (с, 1H).

ESI m/z=952 (M+NH₄).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 20

Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-4-хлор-5-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]фенил]-D-глюцита



⁴⁵ К раствору 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-4-хлор-5-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]фенил]-D-глюкопиранозы в ацетонитриле (0,5 мл) и тетрагидрофуране (0,5 мл) (124 мг, 0,133 ммоль), охлажденному во льду, добавляли Et₃SiH (63,6 мкл, 0,400 ммоль) и BF₃·Et₂O (40,4 мкл, 0,320 ммоль), и смесь перемешивали 1,5 часа при той же температуре. Смесь перемешивали 4,5 часа при комнатной температуре. К реакционному раствору, охлажденному во льду, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 119 мг остатка.

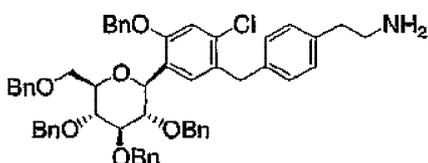
Остаток растворяли в изопропиловом эфире (0,7 мл). Затем к этому раствору добавляли 2-пропанол (0,7 мл) и 6 М хлористоводородную кислоту (0,7 мл); и реакционную смесь 3 часа перемешивали при 80°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры к смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Затем органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 7:3), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (79,1 мг, 68%), в виде бесцветного маслянистого соединения.

¹H ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,77 (т, J=6,42 Гц, 2H) 3,52-3,60 (м, 1H) 3,64-3,82 (м, 7H) 3,92-3,99 (м, 3H) 4,03 (д, 1H) 4,41-4,51 (м, 2H) 4,54-4,64 (м, 2H) 4,82-4,89 (м, 3H) 4,91-4,97 (м, 2H) 6,86 (д, J=7,34 Гц, 2H) 6,90 (с, 1H) 7,02-7,06 (м, 2H) 7,06-7,10 (м, 2H) 7,13 (т, J=7,34 Гц, 2H) 7,15-7,20 (м, 3H) 7,20-7,33 (м, 17H) 7,36 (д, J=7,79 Гц, 2H).

ESI m/z=892 (M+NH₄).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 21

Получение (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита



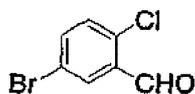
К раствору в тетрагидрофуране (2,0 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-4-хлор-5-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]фенил]-D-глюцита (79,0 мг, 0,090 ммоль), трифенилфосфина (53,1 мг, 0,203 ммоль), и фталимида (23,9 мг, 0,162 ммоль), охлажденному во льду, в атмосфере азота добавляли 40% раствор диизопропилазодикарбоксилата в толуоле (386 мл, 0,203 ммоль). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 1,5 часа, добавляли метанол (1 мл). Затем добавляли моногидрат гидразина (или гидразингидрат) (43,7 мл, 0,90 ммоль), и реакционную смесь 3 часа перемешивали при 60°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры туда добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 9:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (39,2 мг, 50%), в виде бесцветного маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,68 (т, 2H) 2,83-2,96 (м, 2H) 3,52-3,61 (м, 1H) 3,62-3,86 (м, 5H) 3,99 (т, J=10,57 Гц, 3H) 4,41-4,67 (м, 5H) 4,81-4,92 (м, 3H) 4,95 (с, 2H) 6,88 (д, J=5,60 Гц, 3H) 6,97-7,43 (м, 28H).

ESI m/z=874 (M+H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 22

Получение 5-бром-2-хлорбензальдегида



К суспензии в хлороформе (157 мл) 5-бром-2-хлорбензойной кислоты (18,5 г, 78,5

ммоль) добавляли N,N-диметилформаид (0,5 мл) и туда при комнатной температуре по каплям добавляли оксалилхлорид (8,1 мл, 94,2 ммоль). Этот реакционный раствор перемешивали 30 минут и затем концентрировали при пониженном давлении.

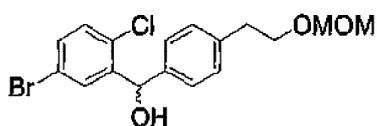
Полученный таким образом остаток растворяли в хлороформе (157 мл), и при 0°C по каплям добавляли к суспензии N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (9,19 г, 94,2 ммоль) и триэтиламина (26,3 мл, 188 ммоль) в хлороформе. Этот реакционный раствор перемешивали 30 минут при той же температуре и затем промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, и органический слой сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 24,0 г остатка.

Полученный таким образом остаток растворяли в тетрагидрофуране (157 мл), и туда при 0°C постепенно добавляли алюмогидрид лития (1,19 г, 29,0 ммоль). После этого реакционный раствор охлаждали до 0°C и туда постепенно добавляли 2 М хлористоводородную кислоту, и смесь 30 минут перемешивали при комнатной температуре. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток перекристаллизовывали из смешанного раствора этилацетат:гексан (1:9), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (11, 3 г, 65%), в виде бесцветных кристаллов.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 7,35 (д, J=8,47 Гц, 1H) 7,65 (дд, J=8,47, 2,56 Гц, 1H) 8,04 (д, J=2,56 Гц, 1H) 10,41 (с, 1H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 23

Получение (5-бром-2-хлорфенил)[4-[2-(метоксиметокси)этил]фенил]метанола

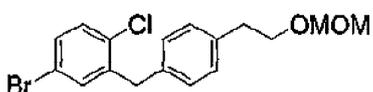


Осуществляя способ справочного примера 17, в котором 5-бром-2-хлорбензальдегид использовали вместо 4-(бензилокси)-5-бром-2-хлорбензальдегида, получали соединение, обозначенное в названии (4,55 г, 63%), в виде бесцветного маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,89 (т, J=6,99 Гц, 2H) 3,26 (с, 3H) 3,74 (т, J=6,99 Гц, 2H) 4,59 (с, 2H) 6,11 (с, 1H) 7,13-7,39 (м, 6H) 7,82-7,84 (м, 1H).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 24

Получение 5-бром-2-хлор-4-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]бензола



Триэтиламин (105 мл, 0,756 ммоль) добавляли к раствору в хлороформе (1,4 мл) (5-бром-2-хлорфенил)[4-[2-(метоксиметокси)этил]фенил]метанола (0,265 г, 0,687 ммоль). И при 0°C туда по каплям добавляли метансульфонилхлорид (58,5 мкл, 0,756 ммоль); и смесь 2 часа перемешивали при той же температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и полученную смесь дважды экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и органический слой сушили безводным сульфатом магния. Сушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток.

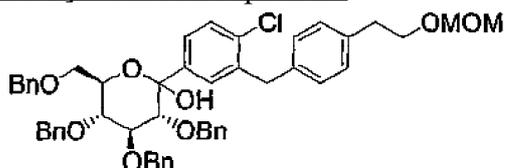
К раствору в хлороформе (3,4 мл) полученного таким образом остатка и Et₃SiH (165

мкл, 1,03 ммоль) добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (104 мкл, 0,824 ммоль) при 0°C , и смесь перемешивали один час при той же температуре. Этот реакционный раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды) и затем насыщенным соевым раствором; и органический слой сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 9:1), чтобы получить бледно-желтый неочищенный продукт (41 мг).

ESI $m/z=386$ ($\text{M}+\text{NH}_4$).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 25

Получение 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]фенил]-D-глюкопиранозы

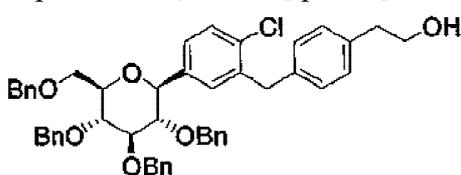


Неочищенный продукт соединения, обозначенного в названии (1,07 г), получали в виде бесцветного маслянистого вещества способом, приведены в опорном примере 19, в котором вместо 1-(бензилокси)-2-бром-5-хлор-4-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]бензола использовали 5-бром-2-хлор-4-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]бензол.

ESI $m/z=846$ ($\text{M}+\text{NH}_4$).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 26

Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]фенил]-D-глюцита

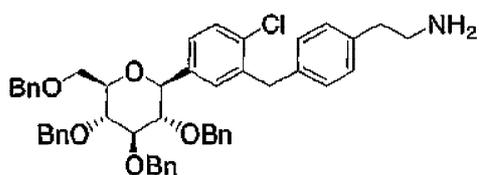


Неочищенный продукт соединения, обозначенного в названии (0,262 г), получали в виде бесцветного маслянистого вещества по способу справочного примера 20, в котором вместо 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[2-(бензилокси)-4-хлор-5-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]фенил]-D-глюкопиранозы использовали 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-С-[4-хлор-3-[4-[2-(метоксиметокси)этил]бензил]фенил]-D-глюкопиранозу

ESI $m/z=786$ ($\text{M}+\text{NH}_4$).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 27

Получение (1S)-1-[3-[4-(2-аминоэтил)бензил]-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита

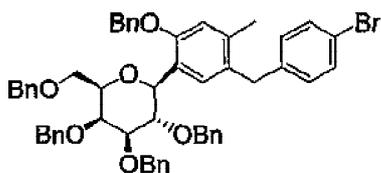


Неочищенный продукт соединения, обозначенного в названии (0,230 г), получали в виде бледно-желтого маслянистого вещества способом справочного примера 21, в котором (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[4-хлор-3-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]фенил]-D-глюцит использовали вместо (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-

(бензилокси)-4-хлор-5-[4-(2-гидроксиэтил)бензил]фенил]-D-глюцита.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 28

Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-бромбензил)-4-метилфенил]-D-галактит



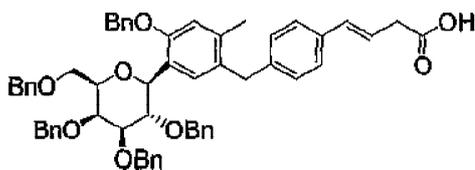
Соединение, обозначенное в названии, синтезировали по способу справочного примера 2, в котором 2,3,4,6-тетра-O-бензил-D-галактоно-1,5-лактон использовали вместо 2,3,4,6-тетра-O-бензил-D-глюконо-1,5-лактона.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,12 (с, 3H) 3,32-3,81 (м, 4H) 3,86 (с, 2H) 4,07 (т, J=10,72 Гц, 3H) 4,32-4,47 (м, 2H) 4,49-4,80 (м, 5H) 4,93-5,07 (м, 3H) 6,72 (с, 1H) 6,80-7,01 (м, 4H) 7,06-7,46 (м, 26H).

ESI m/z=911 (M+Na). 913 (M+2+Na).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 29

Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-(2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-3-карбоксивпроп-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил)-D-галактита



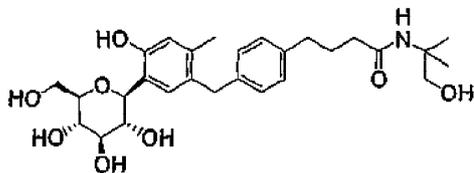
Соединение, обозначенное в названии (377 мг, 41%), получали в виде бледно-желтого аморфного соединения из (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-бромбензил)-4-метилфенил]-D-галактита (918 мг, 1,03 ммоль) по способу справочного примера 3.

ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению будут далее более подробно описаны в нижеследующих примерах и примерах испытаний, которые не предназначены для ограничения объема.

Пример 1

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в хлороформе (2,2 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-3-карбоксивпроп-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (200 мг, 0,223 ммоль) добавляли 2-амино-2-метил-1-пропанол (40 мг, 0,446 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (33 мг, 0,245 ммоль) и WSC (60 мг, 0,312 ммоль), и

смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = от (5:1) до (1:2)), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (120 мг, 56%), в виде оранжево-желтого маслянистого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,26 (с, 6H) 2,19 (с, 3H) 3,11 (д, J=7,46 Гц, 2H) 3,54-3,63 (м, 3H) 3,67-3,85 (м, 5H) 3,89-4,05 (м, 3H) 4,40-4,68 (м, 4H) 4,81-4,95 (м, 3H) 5,00 (с, 2H) 5,60 (с, 1H) 6,08-6,21 (м, 1H) 6,45 (д, J=15,54 Гц, 1H) 6,75 (с, 1H) 6,89-6,97 (м, 2H) 7,03 (д, J=7,93 Гц, 2H) 7,11-7,45 (м, 26H).

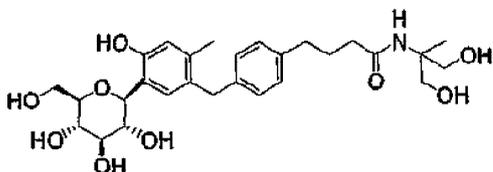
ESI $m/z=988.5(M+Na)$.

² Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в метаноле (1,2 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (120 мг, 0,124 ммоль) добавляли 10% палладий/активированный уголь (22 мг), и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = от (20:1) до(5:10)), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (58 мг, 90%), в виде бесцветного порошка. Данные ЯМР и данные МС (MS) для соединения показаны в таблице 1.

Пример 2

³ Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[[2-гидрокси-1-(гидрокси-метил)-1-метилэтил]амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита



⁴ (1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[[2-гидрокси-1-(гидрокси-метил)-1-метилэтил]амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (91 мг, 44%), получали в виде бесцветного маслянистого соединения по способу (1) примера 1, в котором вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола использовали 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол.

⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,19 (с, 3H) 2,20 (с, 3H) 3,15 (д, J=6,06 Гц, 2H) 3,49-3,83 (м, 10H) 3,87-4,04 (м, 3H) 4,37-4,67 (м, 4H) 4,80-4,94 (м, 3H) 5,00 (с, 2H) 6,00-6,23 (м, 2H) 6,40-6,52 (м, 1H) 6,75 (с, 1H) 6,93 (дд, J=7,38, 1,94 Гц, 2H) 7,03 (д, J=8,24 Гц, 2H) 7,11-7,35 (м, 24H) 7,35-7,46 (м, 2H).

ESI $m/z=1004.5(M+Na)$.

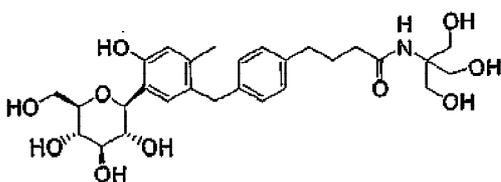
⁶ (2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[[2-гидрокси-1-(гидрокси-метил)-1-метилэтил]амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в метаноле (1 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[[2-гидрокси-1-(гидрокси-метил)-1-метилэтил]амино]-4-

оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (91 мг, 0,0926 ммоль) добавляли 10% палладий/активированный уголь (16 мг), и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток растворяли в метаноле (1 мл). Туда добавляли 20% гидроксид палладия (91 мг), и смесь 2 дня перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении для получения остатка. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 5:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (32 мг, 65%), в виде бесцветного порошка. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 3

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (151 мг, 55%), получали в виде бледно-желтого порошка по способу (1) справочного примера 1, в котором вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола использовали трис(гидроксиметил)аминометан.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,22 (с, 3H) 3,18 (дд, J=7,15, 1,09 Гц, 2H) 3,43-3,81 (м, 12H) 3,87-4,02 (м, 3H) 4,36-4,67 (м, 4H) 4,80-4,93 (м, 3H) 5,00 (с, 2H) 6,10-6,22 (м, 1H) 6,47 (д, J=15,85 Гц, 1H) 6,68 (с, 1H) 6,75 (с, 1H) 6,93 (д, J=5,91 Гц, 2H) 7,03 (д, J=8,08 Гц, 2H) 7,10-7,35 (м, 24H) 7,36-7,44 (м, 2H).

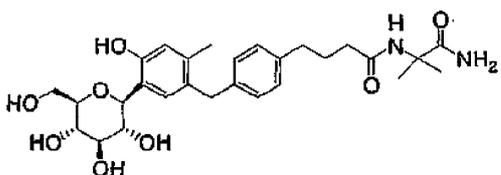
ESI m/z=998.5(M+H).

(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (60 мг, 76%), получали в виде бесцветного порошка по способу справочного примера 2 (2). Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 4

Получение (1S)-1-[5-[4-[4-[(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)амино]-4-оксобутил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии, (75 мг, 42%) получали в виде бледно-желтого

порошка по способу справочного примера 1 (1), в котором вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола использовали 2-амино-2-метилпропионамид.

⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,55 (с, 3H) 1,57 (с, 3H) 2,19 (с, 3H) 3,12 (дд, J=7,38, 1,17 Гц, 2H) 3,53-3,87 (м, 6H) 3,89-4,05 (м, 3H) 4,39-4,54 (м, 2H) 4,57-4,66 (м, 2H) 4,81-4,94 (м, 3H) 5,00 (с, 2H) 6,08-6,23 (м, 2H) 6,46 (д, J=16,01 Гц, 1H) 6,75 (с, 1H) 6,93 (дд, J=7,07, 1,79 Гц, 2H) 7,03 (д, J=8,24 Гц, 2H) 7,10-7,35 (м, 24H) 7,36-7,45 (м, 2H).

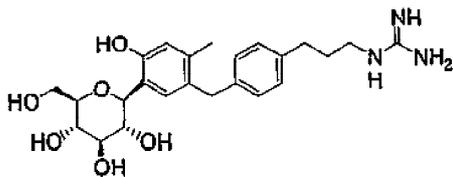
ESI m/z=1001.5(M+Na).

¹⁰ (2) Получение (1S)-1-[5-[4-[4-[(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)амино]-4-оксобутил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-D-глюцита

¹⁵ К раствору в метаноле (1 мл) (1S)-1-[5-(4-[(1E)-4-[(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил)-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита (75 мг, 0,0765 ммоль) добавляли 20% гидроксид палладия (15 мг), и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере ²⁰ водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении для получения остатка. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 5:1; смесь этилацетат:этанол:вода = 20:2:1), чтобы получить ²⁵ соединение, обозначенное в названии (32 мг, 79%), в виде бесцветного порошка. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 5

²⁵ Получение (1S)-1-[5-[4-[3-[[амино(имино)метил]амино]пропил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-D-глюцита



³⁵ (1) Получение (1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[бензилоксикарбониламино(бензилоксикарбонилимино)метил]амино] проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита

⁴⁰ К раствору в ацетонитриле (3 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-(4-бромбензил)-4-метилфенил]-D-глюцита (271 мг, 0,305 ммоль) добавляли дибензил[(Z)-(аллиламино)метилилиден]бискарбамат (335 мг, 0,914 ммоль), ⁴⁵ ацетат палладия(II) (18 мг, 0,0791 ммоль), три-О-толилфосфин (61 мг, 0,201 ммоль) и триэтиламин (154 мг, 1,52 ммоль); и при 120°C в течение 20 минут подвергали взаимодействию в микроволновой печи производства Biotage. Реакционный раствор ⁵⁰ выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = 5:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (163 мг, 46%), в виде бледно-желтого аморфного соединения.

⁵⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,18 (с, 3H) 3,53-3,86 (м, 6H) 3,91 (с, 1H) 4,00 (д, J=11,04 Гц, 1H) 4,19 (т, J=5,75 Гц, 2H) 4,38-4,55 (м, 2H) 4,57-4,67 (м, 2H) 4,80-4,95 (м, 3H) 5,00 (с, 2H) 5,10-5,20 (м, 4H) 6,03-6,16 (м, 1H) 6,41-6,52 (м, 1H) 6,75 (с, 1H) 6,92 (дд, J=7,31, 1,71 Гц, 2H) 7,01 (д, J=8,08 Гц, 2H) 7,07-7,44 (м, 37H) 8,38-8,45 (м, 1H) 11,77 (с, 1H)

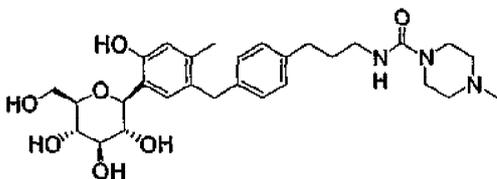
ESI m/z=1176(M+H).

(2) Получение (1S)-1-[5-[4-[3-[[амино(имино)метил]амино]пропил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-D-глюцита

К раствору в смеси метанол (2,6 мл)/ этилацетат (1,3 мл) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[бензилоксикарбониламино(бензилоксикарбонилимино)метил]амино] проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита (154 мг, 0,131 ммоль) добавляли 20% гидроксид палладия (160 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали через целит, и выпаривали при пониженном давлении чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток растворяли в метаноле (1,5 мл). И туда добавляли 20% гидроксид палладия (63 мг), и смесь 2 дня перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат:этанол:вода = 10:2:1, затем - 5:2:1 и затем - смесь этанол:вода = 10:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (38 мг, 63%), в виде бесцветного порошка. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 6

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-4-метил-5-[4-[3-[[4-метилпиперазин-1-ил]карбонил]амино]пропил]бензил]фенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-4-метил-5-[4-[(1E)-3-[[4-метилпиперазин-1-ил]карбонил]амино]проп-1-ен-1-ил]бензил]фенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (180 мг, 54%), получали в виде бледно-желтого маслянистого соединения по способу справочного примера 5 (1), в котором вместо дибензил[(Z)-(аллиламино)метилиден]бискарбамата использовали N-аллил-4-метилпиперазин-1-карбоксамид.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,18 (с, 3H) 2,23-2,64 (м, 5H) 3,31-3,86 (м, 11H) 3,91 (с, 2H) 3,95-4,07 (м, 2H) 4,36-4,55 (м, 3H) 4,55-4,66 (м, 2H) 4,77-4,95 (м, 4H) 5,00 (с, 2H) 6,05-6,23 (м, 1H) 6,38-6,50 (м, 1H) 6,74 (с, 1H) 6,92 (дд, J=8,24, 1,24 Гц, 2H) 7,03 (т, J=6,99 Гц, 2H) 7,08-7,36 (м, 25H) 7,37-7,46 (м, 2H).

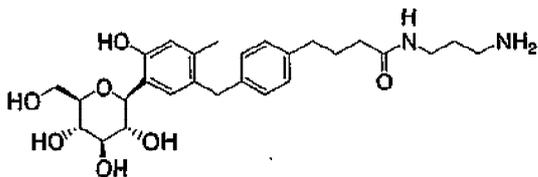
ESI m/z=992(M+H).

(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-4-метил-5-[4-[3-[[4-метилпиперазин-1-ил]карбонил]амино]пропил]бензил]фенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (51 мг, 53%), получали в виде бесцветного порошка по способу справочного примера 5 (2). Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 7

Получение (1S)-1-[5-[4-[4-[(3-аминопропил)амино]-4-оксобутилбензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-D-глюцита



5 (1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

10 Соединение, обозначенное в названии (200 мг, 56%), получали в виде бесцветного маслянистого соединения по способу справочного примера 5 (1), в котором вместо дибензил[(Z)-(аллиламино)метилилден]бискарбамата использовали трет-бутил[3-(бут-3-еноиламино)пропил]карбамат.

15 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,40 (с, 9H) 1,49-1,67 (м, 2H) 2,18 (с, 3H) 3,05-3,20 (м, 4H) 3,29 (кв, J=6,32 Гц, 2H) 3,50-3,85 (м, 6H) 3,91 (с, 2H) 4,00 (д, J=10,72 Гц, 1H) 4,37-4,56 (м, 2H) 4,56-4,67 (м, 2H) 4,78-4,95 (м, 4H) 5,00 (с, 2H) 6,10-6,37 (м, 2H) 6,46 (д, J=15,70 Гц, 1H) 6,74 (с, 1H) 6,88-6,96 (м, 2H) 7,02 (д, J=8,24 Гц, 2H) 7,10-7,33 (м, 25H) 7,37-7,44 (м, 2H).

20 ESI m/z=1073(M+Na).

(2) Получение (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(3-аминопропил)амино]-4-оксобутил-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита

25 К раствору в этилацетате (2 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино]-4-оксобут-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (200 мг, 0,190 ммоль), который охлаждали во льду, добавляли 4 М раствор хлористоводородная кислота/ этилацетат, и смесь 2 дня перемешивали при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, чтобы
30 отделить органический слой. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 5:1, затем смесь этилацетат:этанол:вода = 5:2:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (54 мг, 30%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

35 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,83-1,98 (м, 2H) 2,17 (с, 3H) 2,87-3,03 (м, 2H) 3,03-3,20 (м, 2H) 3,26-3,40 (м, 2H) 3,51-3,83 (м, 6H) 3,89 (с, 2H) 4,00 (д, J=10,57 Гц, 1H) 4,38-4,54 (м, 2H) 4,54-4,66 (м, 2H) 4,80-4,94 (м, 3H) 4,99 (с, 2H) 6,06-6,22 (м, 1H) 6,37-6,62 (м, 2H) 6,74 (с, 1H) 6,91 (дд, J=6,92, 1,63 Гц, 2H) 7,01 (д, J=8,08 Гц, 2H) 7,07-7,35 (м, 25H) 7,35-7,47 (м, 4H).

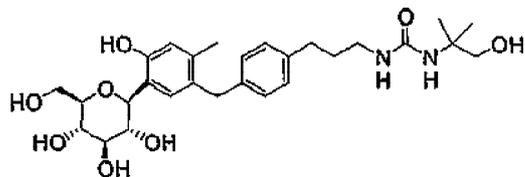
ESI m/z=951(M+H).

45 (3) Получение (1S)-1-[5-[4-[4-[(3-аминопропил)амино]-4-оксобутил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (1 мг, 3,5%), получали в виде бесцветного аморфного соединения по способу справочного примера 5 (2). Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

50 Пример 8

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[3-[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил)аминокарбонил]амино]пропил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



5 (1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[5-[4-[(1E)-3-[[2-
гидрокси-1,1-диметилэтил]аминокарбонил]амино]проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-
10 (бензилокси)-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в ацетонитриле (5,4 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-
(бензилокси)-5-(4-бромбензил)-4-метилфенил]-D-глюцита (0,48 г, 0,539 ммоль)
добавляли N-аллил-N'-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)мочевину (223 мг, 1,29 ммоль),
ацетат палладия(II) (24 мг, 0,108 ммоль), три-О-толилфосфин (66 мг, 0,216 ммоль) и
15 триэтиламин (273 мг, 2,69 ммоль); и смесь 20 минут перемешивали при 120°C в
микроволновой печи производства Biotage. Реакционный растворитель выпаривали
при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной
хроматографией на силикагеле (хлороформ и затем смесь хлороформ:метанол = 50:1),
чтобы получить соединение, обозначенное в названии (210 мг, 40%), в виде бледно-
20 желтого аморфного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,26 (с, 6H) 2,19 (с, 3H) 3,45-4,13 (м, 13H)
4,31-4,69 (м, 6H) 4,77-5,06 (м, 5H) 5,98-6,18 (м, 1H) 6,44 (д, J=15,85 Гц, 1H) 6,74 (с, 1H)
6,86-7,48 (м, 31H).

25 ESI m/z=982 (M+H).

(2) Получение (1S)-1-[2-(ацетокси)-5-[4-[3-[[[2-(ацетокси)-1,1-диметилэтил]амино]
карбонил]амино]пропил]бензил]-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-
глюцита

К раствору в этаноле (3 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[5-[4-[(1E)-3-
30 [[2-(гидрокси-1,1-диметилэтил)аминокарбонил]амино]проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-
(бензилокси)-4-метилфенил]-D-глюцита (210 мг, 0,214 ммоль) добавляли 20%
гидроксид палладия (210 мг), и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере
водорода при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали через
целит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить
35 остаток. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией
на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 5:1), чтобы получить бесцветный
порошкообразное вещество (83 мг). К раствору в пиридине (1 мл) этого вещества
добавляли уксусный ангидрид (0,25 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при
40 комнатной температуре. К этому реакционному раствору добавляли насыщенный
водный раствор бикарбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали
этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и
сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель
45 выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали
колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан:этилацетат = от (2:3) до (1:
2)), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (70 мг), в виде бесцветного
аморфного соединения.

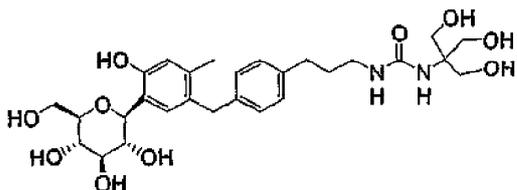
(3) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[3-[[2-(гидрокси-1,1-
50 диметилэтил)аминокарбонил]амино]пропил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-
глюцита

К раствору в метаноле (1 мл) (1S)-1-[2-(ацетокси)-5-[4-[3-[[[2-(ацетокси)-1,1-
диметилэтил]амино]карбонил]амино]пропил]бензил]-4-метилфенил]-1,5-

ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюцита (70 мг) добавляли метилат натрия (1 М раствор в метаноле, 0,5 мл, 0,5 ммоль), и смесь перемешивали один час при комнатной температуре. К этому реакционному раствору добавляли сухой лед, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 5:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (35 мг, 31%, 3 стадии), в виде бесцветного маслянистого соединения. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 9

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]пропил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (322 мг), получали в виде бледно-желтого аморфного соединения по способу справочного примера 8 (1), в котором вместо N-аллил-N'-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)мочевины использовали N-аллил-N'-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]мочевину.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,19 (с, 3H) 3,48-4,06 (м, 17H) 4,34-5,08 (м, 11H) 5,98-6,11 (м, 1H) 6,44 (д, J=16,32 Гц, 1H) 6,74 (с, 1H) 6,84-7,46 (м, 31H).

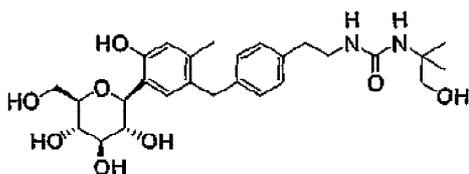
ESI/APCI m/z=1014(M+H).

(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]пропил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (60 мг), получали в виде бесцветного порошка по способу примера 8 (2), в котором вместо (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил]аминокарбонил]амино]проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-D-глюцита использовали (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]проп-1-ен-1-ил]бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-D-глюцит. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 10

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-

глюцита

К раствору в хлороформе (3 мл) 4-нитрофенилхлорформиата (0,177 г, 0,879 ммоль) и пиридина (0,071 мл, 0,88 ммоль), который охлаждали во льду, по каплям добавляли раствор в хлороформе (3 мл) (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита (0,250 г, 0,293 ммоль), и смесь перемешивали 20 минут при комнатной температуре. После этого туда добавляли раствор в хлороформе (3 мл) 2-амино-2-метил-1-пропанола (0,209 г, 2,344 ммоль) и диметилсульфоксида (3 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при той же температуре. К реакционному раствору добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором (3 раза) и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле NH типа (хлороформ), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (0,184 г, 65%), в виде бледно-желтого маслянистого соединения.

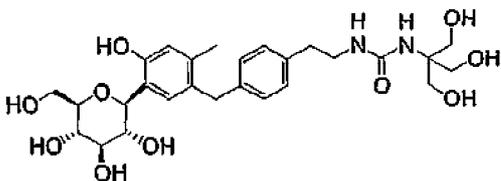
¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,18 (с, 6H) 2,21 (с, 3H) 2,68 (т, J=6,68 Гц, 2H) 3,21-3,37 (м, 2H) 3,45-3,94 (м, 10H) 4,00 (д, J=10,88 Гц, 1H) 4,37-4,65 (м, 5H) 4,81-5,03 (м, 5H) 6,75 (с, 1H) 6,87-7,05 (м, 7H) 7,07-7,44 (м, 23H).

(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил)аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в метаноле (4 мл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (0,184 мг, 0,190 ммоль) добавляли 20% гидроксид палладия (0,180 г), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 17:3), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (57 мг, 58%), в виде бесцветного порошка. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 11

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (251 мг), получали в виде бледно-желтого аморфного соединения по способу примера 10 (1), в котором вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола использовали трис(гидроксиметил)аминометан.

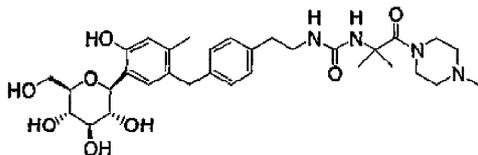
¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,22 (с, 3H) 2,68 (т, J=6,61 Гц, 2H) 3,24-3,35 (м, 2H) 3,41-3,99 (м, 14H) 4,00 (д, J=10,88 Гц, 1H) 4,38-4,70 (м, 5H) 4,79-5,03 (м, 5H) 5,27 (с, 1H) 6,76 (с, 1H) 6,87-7,44 (м, 30H).

(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (85 мг), получали в виде бесцветного порошка по способу примера 10 (2), в котором вместо (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита использовали (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцит. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 12

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[1-[1-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (326 мг), получали в виде бледно-желтого аморфного соединения по способу примера 10 (1), в котором вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола использовали 2-метил-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-амин.

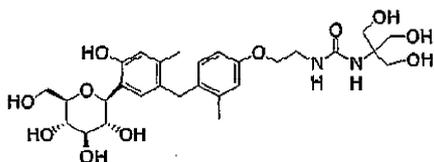
¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,41 (с, 6H) 2,20 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,31-2,37 (м, 4H) 2,70 (т, J=6,84 Гц, 2H) 3,29-3,41 (м, 2H) 3,50-3,94 (м, 12H) 4,00 (д, J=10,88 Гц, 1H) 4,37-4,67 (м, 5H) 4,81-5,02 (м, 5H) 6,75 (с, 1H) 6,88-7,44 (м, 30H).

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита

Соединение, обозначенное в названии (35 мг), получали в виде бесцветного порошка по способу примера 10 (2), в котором вместо (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-диметилэтил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита использовали (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[2-[[[1-[1-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцит. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 13

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]этокси]-2-метилбензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



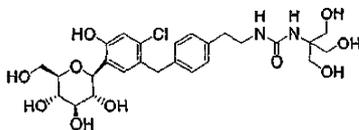
К раствору в хлороформе (0,5 мл) 1,1'-карбонилдиимидазола (14 мг, 0,089 ммоль) добавляли раствор в хлороформе (1,5 мл) (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтокси)-2-метилбензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-O-бензил-D-глюцита (52 мг, 0,059 ммоль) и N-метилморфолина (9 мг), и смесь перемешивали 15 минут при комнатной температуре. После этого к этому реакционному раствору добавляли

трис(гидроксиметил)аминометан (21 мг, 0,177 ммоль) и N,N-диметилформаид (2 мл); и эту реакционную смесь перемешивали при 60°C 1,5 часа. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры туда добавляли этилацетат. И смесь промывали водой, 1 М хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 60 мг остатка.

Полученный таким образом остаток растворяли в метаноле (1 мл). И туда добавляли 20% гидроксид палладия (15 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре 2 часа. Реакционный раствор фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить остаток. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат:этанол:вода = 10:2:1), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (30 мг, 86%), в виде бесцветного порошка. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 14

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[4-хлор-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидроксифенил]-D-глюцита

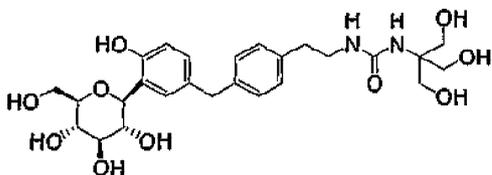


К раствору в хлороформе (1 мл) 1,1'-карбонилдимидазола (10,8 мг, 0,0669 ммоль) добавляли раствор в хлороформе (1 мл) (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита (39,0 мг, 0,0446 ммоль) и N-метилморфолина (7,36 мкл), и смесь перемешивали 10 минут при комнатной температуре. После этого к этому реакционному раствору добавляли трис(гидроксиметил)аминометан (16,2 мг, 0,134 ммоль) и N,N-диметилформаид (1 мл), и эту реакционную смесь 2 часа перемешивали при 60°C. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры туда добавляли этилацетат. Смесь промывали водой, 1 М хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить 41,2 мг остатка.

Полученный таким образом остаток (22,3 мг, 0,022 ммоль) растворяли в хлороформе (250 мкл) и этантиоле (250 мкл). И к этому раствору, охлажденному во льду, добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50 мкл), и смесь перемешивали при той же температуре 2 часа. Растворитель выпаривали, и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат:этанол:вода = 10:2:1 и затем метанол), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (10,8 мг, 86%), в виде бесцветного аморфного соединения. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 15

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]-2-гидроксифенил]-D-глюцита



5

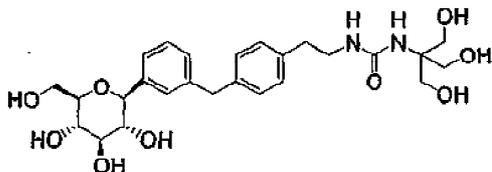
Соединение, обозначенное в названии (8,5 мг, 93%), получали в виде бесцветного маслянистого соединения по способу примера 13, в котором вместо (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтокси)-2-метилбензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита использовали (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцит. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

10

Пример 16

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[3-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидрокси)метил]этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]фенил]-D-глюцита

15



20

Неочищенный продукт соединения, обозначенного в названии, получали по способу примера 13, в котором вместо (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтокси)-2-метилбензил]-2-(бензилокси)-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита использовали (1S)-1-[3-[4-(2-аминоэтил)бензил]-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцит. После этого неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (HPLC) (смесь 0,025% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил=3:1, колонка YMC-Pack ODS-AM 150×10 мм I.D.(внутренний диаметр), 5,0 мл/мин., λ=210 нм), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (13 мг, 15%), в виде бесцветного аморфного соединения. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

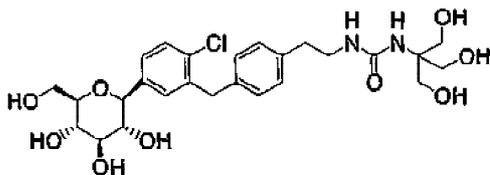
25

30

Пример 17

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[4-хлор-3-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидрокси)метил]этил]аминокарбонил]амино]этил]бензил]фенил]-D-глюцита

35



40

Неочищенный продукт соединения, обозначенного в названии, получали по способу примера 14, в котором вместо (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-(бензилокси)-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцита использовали (1S)-1-[3-[4-(2-аминоэтил)бензил]-4-хлорфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюцит. После этого неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (смесь 0,025% водный раствор уксусной кислоты: ацетонитрил=7:3, колонка Waters Sunfire Prep C, 150×19 мм I.D. (внутренний диаметр), 8,0 мл/мин., λ=210 нм), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (12 мг, 17%), в виде бесцветного аморфного соединения.

45

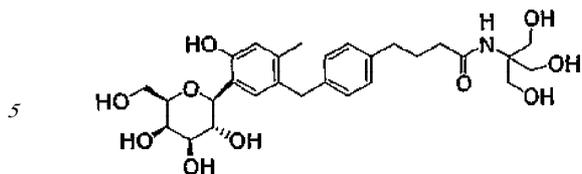
50

Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

Пример 18

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[2-гидрокси-5-[4-[4-[[[2-гидрокси-1,1-

бис(гидроксиметил)этил]амино]-4-оксобутил]бензил]-4-метилфенил]-D-галактита



10 Соединение, обозначенное в названии (37 мг, 47%), получали в виде бесцветного порошка из (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-[2-(бензилокси)-5-[4-[(1E)-3-карбоксипроп-1-ен-1-ил]бензил]-4-метилфенил]-D-галактита (199 мг, 0,222 ммоль) по способу примера 3. Данные ЯМР и данные МС для соединения показаны в таблице 1.

15 Более того, соединения 19-36 также были синтезированы из соответствующих веществ, в соответствии со справочными примерами и примерами.

15

		Таблица 1
Со еди нен ие №	Структура	ЯМР (растворитель, метанол-d ₄), МС
1		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,25 (с, 6H) 1,81-1,89 (м, 2H) 2,09 (с, 3H) 2,12-2,18 (м, 2H) 2,54-2,59 (м, 2H) 3,38-3,50 (м, 3H) 3,53-3,57 (м, 3H) 3,70 (дд, J=12,15, 5,27 Гц, 1H) 3,84-3,89 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,99-7,08 (м, 4H) 7,12 (с, 1H), ESI m/z=518(m+H)
2		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,22 (с, 3H) 1,80-1,91 (м, 2H) 2,09 (с, 3H) 2,15-2,23 (м, 2H) 2,58 (т, J=7,57 Гц, 2H) 3,37-3,50 (м, 3H) 3,51-3,73 (м, 6H) 3,83-3,90 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,99-7,09 (м, 4H) 7,12 (с, 1H), ESI m/z=556(m+Na)
3		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,84-1,93 (м, 2H) 2,10 (с, 3H) 2,21-2,27 (м, 2H) 2,59 (т, J=7,57 Гц, 2H) 3,37-3,44 (м, 2H) 3,48 (т, J=8,48 Гц, 1H) 3,53-3,59 (м, 1H) 3,70 (с, 7H) 3,83-3,90 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,99-7,10 (м, 4H) 7,11 (с, 1H), ESI m/z=572(m+Na)

40

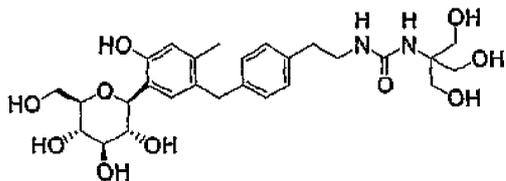
4		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,44 (с, 6H) 1,82-1,90 (м, 2H) 2,09 (с, 3H) 2,19 (т, J=7,57 Гц, 2H) 2,57 (т, J=7,57 Гц, 2H) 3,37-3,52 (м, 2H) 3,56 (т, J=9,17 Гц, 2H) 3,70 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,82-3,90 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,98-7,08 (м, 4H) 7,11 (с, 1H), ESI m/z=553(m+Na)
5		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,82-1,91 (м, 2H) 2,10 (с, 3H) 2,61-2,67 (м, 2H) 3,15 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,37-3,44 (м, 2H) 3,48 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,55 (т, J=9,17 Гц, 1H) 3,70 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,83-3,91 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 7,01-7,13 (м, 5H), ESI m/z=460(m+H)

50

5	6		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,74-1,82 (м, 2H) 2,10 (с, 3H) 2,29 (с, 3H) 2,37-2,42 (м, 4H) 2,54-2,60 (м, 2H) 3,15 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,33-3,44 (м, 6H) 3,48 (т, J=8,94 Гц, 1H) 3,53-3,58 (м, 1H) 3,70 (дд, J=12,15, 5,27 Гц, 1H) 3,83-3,89 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,99-7,09 (м, 4H) 7,12 (с, 1H), ESI m/z=544(m+H)
10	7		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,77-1,84 (м, 2H) 1,85-1,93 (м, 2H) 2,10 (с, 3H) 2,17-2,23 (м, 2H) 2,58 (т, J=7,57 Гц, 2H) 2,87-2,91 (м, 2H) 3,24 (т, J=6,65 Гц, 2H) 3,37-3,51 (м, 3H) 3,53-3,58 (м, 1H) 3,70 (дд, J=12,15, 5,27 Гц, 1H) 3,84-3,88 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 7,01-7,08 (м, 4H) 7,11 (с, 1H), ESI m/z=503(m+H)
15	8		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,23 (с, 6H) 1,68-1,76 (м, 2H) 2,09 (с, 3H) 2,54-2,60 (м, 2H) 3,05 (т, J=6,88 Гц, 2H) 3,37-3,44 (м, 2H) 3,45-3,58 (м, 4H) 3,70 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,83-3,90 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,98-7,03 (м, 2H) 7,03-7,08 (м, 2H) 7,12 (с, 1H), ESI m/z=533 (m+H), 531 (m-H)
20	9		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,70-1,77 (м, 2H) 2,09 (с, 3H) 2,54-2,62 (м, 2H) 3,07 (т, J=6,88 Гц, 2H) 3,36-3,60 (м, 5H) 3,61-3,73 (м, 6H) 3,82-3,91 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,99-7,08 (м, 4H) 7,08-7,15 (м, 1H), ESI m/z=587(m+Na)
25	9		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,70-1,77 (м, 2H) 2,09 (с, 3H) 2,54-2,62 (м, 2H) 3,07 (т, J=6,88 Гц, 2H) 3,36-3,60 (м, 5H) 3,61-3,73 (м, 6H) 3,82-3,91 (м, 3H) 4,51 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,99-7,08 (м, 4H) 7,08-7,15 (м, 1H), ESI m/z=587(m+Na)
30	10		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 1,25 (с, 6H) 2,13 (с, 3H) 2,72 (т, J=7,07 Гц, 2H) 3,25-3,37 (м, 3H) 3,38-3,80 (м, 6H) 3,86-3,96 (м, 3H) 4,56 (д, J=9,33 Гц, 1H) 6,68 (с, 1H) 7,03-7,19 (м, 5H), ESI m/z=519 (m+H), 541 (m+Na)
35	10		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 1,25 (с, 6H) 2,13 (с, 3H) 2,72 (т, J=7,07 Гц, 2H) 3,25-3,37 (м, 3H) 3,38-3,80 (м, 6H) 3,86-3,96 (м, 3H) 4,56 (д, J=9,33 Гц, 1H) 6,68 (с, 1H) 7,03-7,19 (м, 5H), ESI m/z=519 (m+H), 541 (m+Na)
40	11		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 2,09 (с, 3H) 2,68 (т, J=7,34 Гц, 2H) 3,24-3,32 (м, 3H) 3,36-3,66 (м, 9H) 3,68-3,74 (м, 1H) 3,81-3,90 (м, 3H) 4,52 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,64 (с, 1H) 7,00-7,14 (м, 5H), ESI m/z=552 (m+H), 574 (m+Na)
45	12		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,39 (с, 6H) 2,10 (с, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,70 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,26-3,91 (м, 18H) 4,52 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 7,02-7,14 (м, 5H), ESI m/z=616 (m+H), 637 (m+Na)
50	13		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,12 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 3,34-3,57 (м, 6H) 3,66 (с, 6H) 3,67-3,71 (м, 1H) 3,77 (с, 2H) 3,79-3,89 (м, 1H) 3,96 (т, J=5,28 Гц, 2H) 4,45 (д, J=9,48 Гц, 1H) 6,58-6,65 (м, 1H) 6,67 (с, 1H) 6,69-6,81 (м, 2H) 6,90 (с, 1H), ESI m/z=581 (m+H), 603 (m+Na)

5	14		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 2,69 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,24-3,28 (м, 2H) 3,34-3,41 (м, 2H) 3,42-3,50 (м, 2H) 3,60 (с, 6H) 3,67 (дд, J=12,15, 5,27 Гц, 1H) 3,83 (дд, J=11,92, 1,83 Гц, 1H) 3,89-4,01 (м, 2H) 4,51 (д, J=9,17 Гц, 1H) 6,81 (с, 1H) 7,08 (с, 4H) 7,24 (с, 1H), ESI m/z=571 (m+H), 593 (m+Na)
10	15		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 2,69 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,24-3,28 (м, 2H) 3,34-3,43 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,48 Гц, 1H) 3,52 (т, J=9,17 Гц, 1H) 3,60 (с, 6H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,77-3,89 (м, 3H) 4,52 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,70 (д, J=8,25 Гц, 1H) 6,92 (дд, J=8,25, 1,83 Гц, 1H) 7,09 (с, 4H) 7,18 (д, J=2,29 Гц, 1H), ESI m/z=537 (m+H), 559 (m+Na)
15	16		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,71 (т, J=7,07 Гц, 2H) 3,25-3,49 (м, 6H) 3,62 (с, 6H) 3,64-3,73 (м, 1H) 3,84-3,95 (м, 3H) 4,09 (д, J=9,17 Гц, 1H) 7,08-7,17 (м, 5H) 7,21-7,31 (м, 3H), ESI m/z=521 (m+NH ₄)
20	17		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,71 (т, J=7,07 Гц, 2H) 3,21-3,48 (м, 6H) 3,61 (с, 6H) 3,64-3,73 (м, J=11,97, 5,13 Гц, 1H) 3,83-3,91 (м, 1H) 3,99-4,14 (м, 3H) 7,12 (с, 4H) 7,24-7,38 (м, 3H), ESI m/z=555 (m+H), 577 (m+Na)
25	18		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,85-1,95 (м, 2H) 2,10 (с, 3H) 2,38 (т, J=7,34 Гц, 2H) 2,60 (т, J=7,34 Гц, 2H) 3,56-3,61 (м, 6H) 3,61-3,68 (м, 1H) 3,68-3,74 (м, 1H) 3,74-3,80 (м, 1H) 3,85-3,91 (м, 2H) 3,96 (д, J=3,21 Гц, 1H) 4,14 (с, 2H) 4,42 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 7,00-7,09 (м, 4H) 7,13-7,20 (м, 1H), ESI m/z=550 (m+H), 548 (m-H)
30	19		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,09 (с, 3H) 3,37-3,51 (м, 6H) 3,52-3,60 (м, 1H) 3,65 (с, 6H) 3,68-3,76 (м, 1H) 3,80-3,91 (м, 3H) 3,95 (т, J=5,13 Гц, 2H) 4,51 (д, J=9,33 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 6,80 (д, J=8,24 Гц, 2H) 7,01 (д, J=8,24 Гц, 2H) 7,10 (с, 1H)
35	20		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,08 (с, 3H) 3,38-3,61 (м, 4H) 3,65 (с, 6H) 3,67-3,73 (м, 1H) 3,81-3,94 (м, 3H) 4,22 (с, 2H) 4,51 (д, J=9,48 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 7,03-7,09 (м, 2H) 7,11-7,19 (м, 3H), ESI m/z=537 (m+H)
40	21		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,10 (с, 3H) 2,72 (т, J=7,07 Гц, 2H) 3,29-3,37 (м, 2H) 3,38-3,46 (м, 3H) 3,49 (т, 1H) 3,56 (т, J=8,32 Гц, 1H) 3,70 (с, 3H) 3,81-3,91 (м, 5H) 4,51 (д, J=9,64 Гц, 1H) 6,63 (с, 1H) 7,00-7,15 (м, 5H), ESI m/z=541 (m+Na)
45			
50			

5	22		1H ЯМР (300 МГц) δ м.д. 2,09 (с, 3H) 2,66 (т, J=7,31 Гц, 2H) 2,93 (дд, 1H) 3,06 (дд, 1H) 3,21-3,28 (м, 2H) 3,39-3,45 (м, 2H) 3,47 (т, 1H) 3,57 (т, J=8,86 Гц, 1H) 3,62-3,75 (м, 4H) 3,87 (т, J=5,44 Гц, 3H) 4,47-4,59 (м, 2H) 6,63 (с, 1H) 6,98-7,08 (м, 4H) 7,10-7,19 (м, 3H) 7,18-7,30 (м, 3H), ESI m/z=631 (m+Na)
10	23		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 1,54-1,77 (м, 8H) 2,07 (с, 3H) 2,67 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,24-3,27 (м, 2H) 3,36-3,42 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,53 (д, J=9,63 Гц, 1H) 3,56 (с, 2H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,50 Гц, 1H) 3,81-3,87 (м, 3H) 4,50 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,02 (д, 2H) 7,06 (д, 2H) 7,10 (с, 1H), ESI m/z=567 (m+Na), 543 (M-H)
15	24		1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.д. 0,87-0,96 (м, 6H) 1,40-1,55 (м, 2H) 1,61-1,70 (м, 1H) 2,08 (с, 3H) 2,69 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,30-3,34 (м, 2H) 3,35-3,42 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,25 Гц, 1H) 3,54 (т, J=9,17 Гц, 1H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,80-3,87 (м, 3H) 4,18 (дд, J=10,32, 4,81 Гц, 1H) 4,50 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 6,97-7,11 (м, 5H), ESI m/z=582 (m+Na), 558(M-H)
20	25		1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d3) δ м.д. 0,16 (кв, 2H) 0,44 (кв, J=5,96 Гц, 2H) 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,86-0,96 (м, 1H) 1,45-1,54 (м, 2H) 2,06 (с, 3H) 2,72 (т, J=7,34 Гц, 2H) 3,08 (д, J=6,42 Гц, 2H) 3,17 (т, 2H) 3,32 (м, 2H) 3,36-3,43 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,54 (т, 1H) 3,69 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,81-3,87 (м, 3H) 4,50 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 7,01 (д, J=8,25 Гц, 2H) 7,06 (д, 2H) 7,11 (с, 1H), ESI m/z=565 (m+Na), 541(M-H)
30	26		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 2,07 (с, 3H) 2,69 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,29-3,33 (м, 2H) 3,36-3,42 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,54 (т, J=9,40 Гц, 1H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,50 Гц, 1H) 3,81-3,87 (м, 3H) 4,42 (с, 2H) 4,49 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 6,87-6,91 (м, 2H) 7,01 (д, 2H) 7,05 (д, 2H) 7,10 (с, 1H) 7,22 (дд, J=4,36, 2,06 Гц, 1H), ESI m/z=565 (m+Na), 541(M-H)
35	27		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 2,07 (с, 3H) 2,70 (т, J=6,88 Гц, 2H) 3,30-3,34 (м, 2H) 3,36-3,42 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,53 (т, 1H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,81-3,88 (м, 3H) 4,23 (с, 2H) 4,49 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,02 (д, 2H) 7,06 (д, 2H) 7,10 (с, 1H) 7,21 (д, 2H) 7,27 (д, 1H), ESI m/z=605 (m+H), 603(M-H)
40	28		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 0,82-0,96 (м, 2H) 1,13-1,30 (м, 3H) 1,31-1,42 (м, 1H) 1,60-1,77 (м, 5H) 2,07 (с, 3H) 2,68 (т, J=7,11 Гц, 2H) 2,89 (д, J=6,88 Гц, 2H) 3,23-3,32 (м, 2H) 3,35-3,41 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,54 (т, J=9,17 Гц, 1H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,80-3,87 (м, 3H) 4,49 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,01 (д, 2H) 7,06 (д, 2H) 7,10 (с, 1H), ESI m/z=543 (m+H), 541(M-H)
45	29		1H ЯМР (600 МГц) δ м.д. 2,03-2,11 (м, 6H) 2,52 (т, J=6,88 Гц, 2H) 2,69 (т, J=7,11 Гц, 2H) 3,24-3,27 (м, 2H) 3,28-3,31 (м, 2H) 3,35-3,42 (м, 2H) 3,47 (т, 1H) 3,53 (т, 1H) 3,68 (дд, J=11,92, 5,04 Гц, 1H) 3,81-3,87 (м, 3H) 4,50 (д, J=9,63 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 7,01 (д, 2H) 7,06 (д, 2H) 7,10 (с, 1H), ESI m/z=543 (m+Na), 519(M-H)



(1) Получение (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-[2-ацетокси-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в хлороформе (300 мкл) 1,1'-карбонилдиимидазол (7,30 мг, 0,045 ммоль) добавляли раствор в хлороформе (150 мкл) (1S)-1-[5-[4-(2-аминоэтил)бензил]-2-ацетокси-4-метилфенил]-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюцита (18,4 мг, 0,030 ммоль) и N-метилморфолина (4,95 мкл, 0,045 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. После этого к этому реакционному раствору добавляли трис(гидроксиметил)аминометан (10,9 мг, 0,09 ммоль) и N,N-диметилформаид (150 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляли этилацетат. Смесь промывали водой, 1 М хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ:метанол = 95:5), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (7,9 мг, 35%), в виде бесцветного аморфного соединения.

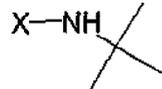
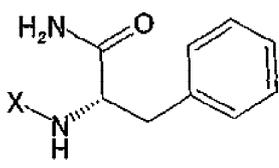
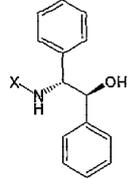
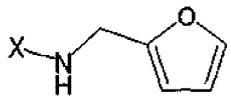
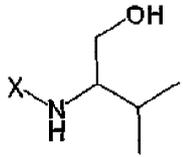
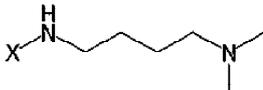
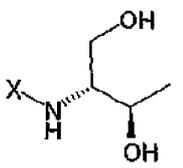
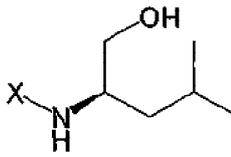
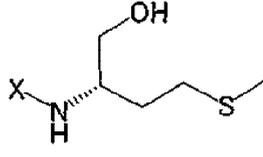
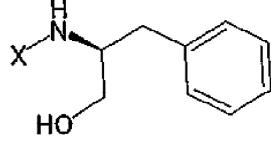
(2) Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита

К раствору в метаноле (600 мкл) (1S)-1,5-ангидро-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-[2-ацетокси-5-[4-[2-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]карбонил]амино]этил]бензил]-4-метилфенил]-D-глюцита (7,9 мг, 0,0104 ммоль) добавляли 2,5 % мас. раствор в метаноле метилата натрия (34 мкл, 0,015 ммоль), и смесь перемешивали один час при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол), чтобы получить соединение, обозначенное в названии (3,0 мг, 52%), в виде бесцветного аморфного соединения.

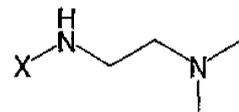
Соединения 37-188 синтезировали, используя соответствующие амины по способу примера 11-1.

Таблица 2

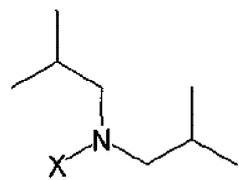
Со ед ин ен ие №		Формула	Точный MS	MS (M+H) или (M+Na)	MS(M-H)	Ионизация
37	$X-NH_2$	C23H30N2O7	446,21	484	460	ESI
38		C28H40N2O9	548,27	571	547	ESI

39		C27H38N2O7	502,27	525	501	ESI
5 40		C32H39N3O8	593,27	616	592	ESI
10 41		C37H42N2O8	642,29	665	641	ESI
15 42		C28H34N2O8	526,23	527	525	ESI
20 43		C28H40N2O8	532,28	555	531	ESI
25 44		C29H43N3O7	545,31	546	544	ESI
30 45		C27H38N2O9	534,26	557	533	ESI
35 46		C29H42N2O8	546,29	569	545	ESI
40 47		C28H40N2O8S	564,25	587	563	ESI
45 48		C32H40N2O8	580,28	603	579	ESI

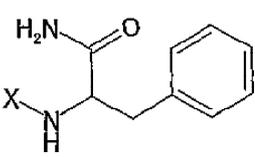
5	49		C33H42N2O9S	642,26	665	641	ESI
10	50		C27H38N2O8	518,26	541	517	ESI
15	51		C32H40N2O8	580,28	603	579	ESI
20	52		C31H37FN2O7	568,26	591	567	ESI
25	53		C37H42N2O7	626,3	649	625	ESI
30	54		C30H42N2O9	574,29	597	573	ESI
35	55		C33H42N2O9	610,29	633	609	ESI
40	56		C26H36N2O7	488,25	511	487	ESI
45	57		C34H44N2O9	624,3	625	623	ESI
50							

58		C27H39N3O7	517,28	518	516	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

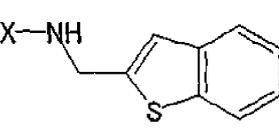
5

59		C31H46N2O7	558,33	581	557	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

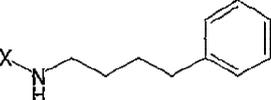
10

60		C32H39N3O8	593,27	616	ND	ESI
----	---	------------	--------	-----	----	-----

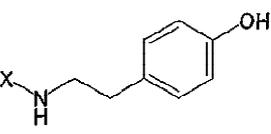
15

61		C32H36N2O7S	592,22	615	591	ESI
----	---	-------------	--------	-----	-----	-----

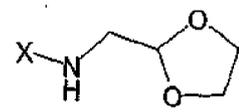
20

62		C33H42N2O7	578,3	601	577	ESI
----	---	------------	-------	-----	-----	-----

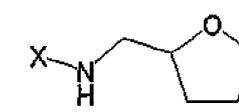
25

63		C31H38N2O8	566,26	589	565	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

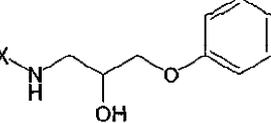
30

64		C27H36N2O9	532,24	555	531	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

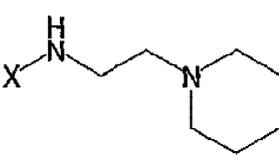
35

65		C28H38N2O8	530,26	553	529	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

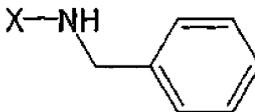
40

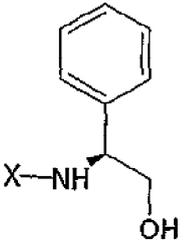
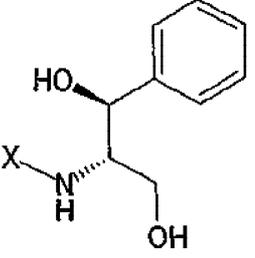
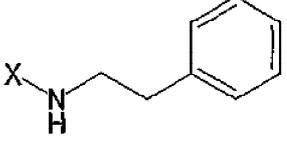
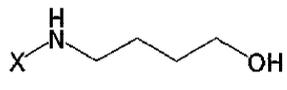
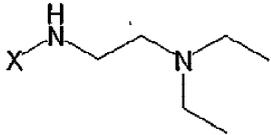
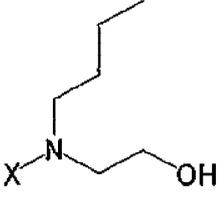
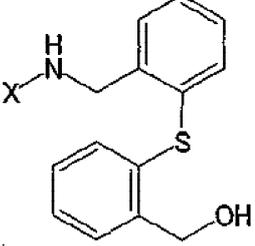
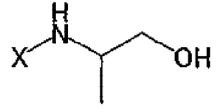
66		C32H40N2O9	596,27	619	595	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

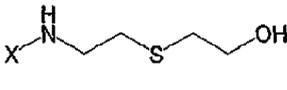
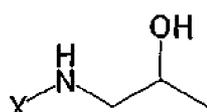
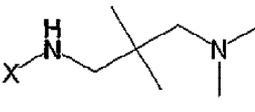
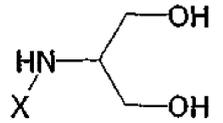
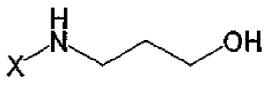
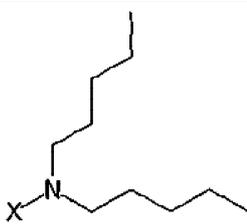
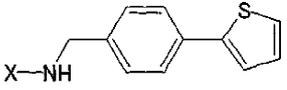
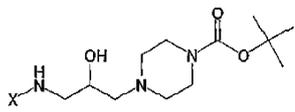
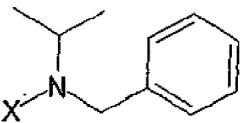
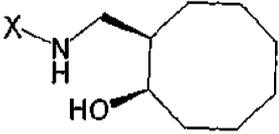
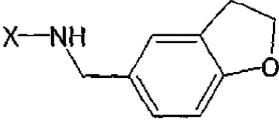
45

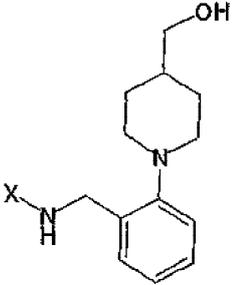
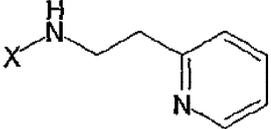
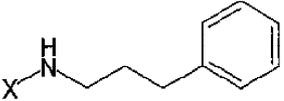
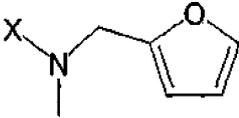
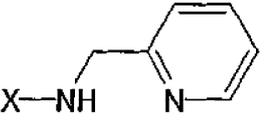
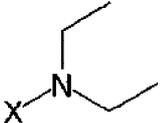
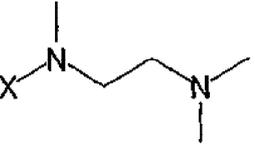
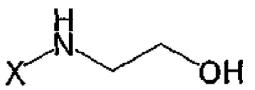
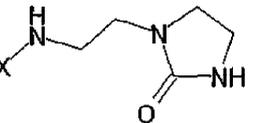
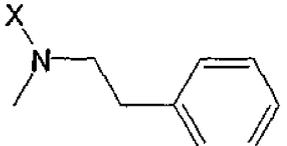
67		C30H43N3O7	557,31	558	556	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

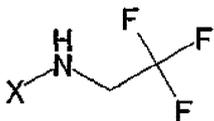
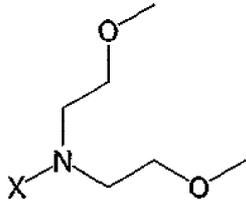
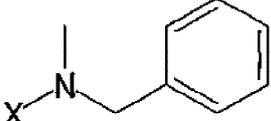
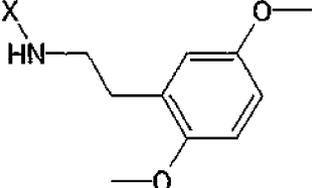
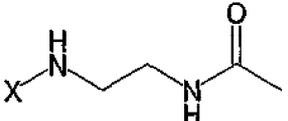
50

68		C30H36N2O7	536,25	559	535	ESI
----	---	------------	--------	-----	-----	-----

5	69		C31H38N2O8	566,26	589	565	ESI
10	70		C32H40N2O9	596,27	619	595	ESI
15	71		C31H38N2O7	550,27	551	549	ESI
20	72		C27H38N2O8	518,26	541	517	ESI
25							
30	73		C29H43N3O7	545,31	546	544	ESI
35	74		C29H42N2O8	546,29	569	545	ESI
40	75		C37H42N2O8S	674,27	676	673	APCI
45	76		C26H36N2O8	504,25	527	503	ESI
50	77		C28H40N2O8	532,28	555	531	ESI

5	78		C27H38N2O8S	550,23	573	549	ESI
	79		C26H36N2O8	504,25	527	503	ESI
10	80		C30H45N3O7	559,33	560	558	ESI
15	81		C26H36N2O9	520,24	543	519	ESI
20	82		C26H36N2O8	504,25	527	503	ESI
25	83		C33H50N2O7	586,36	609	585	ESI
30	84		C34H38N2O7S	618,24	641	617	ESI
35	85		C35H52N4O10	688,37	689	687	ESI
40	86		C33H42N2O7	578,3	601	577	ESI
45	87		C32H46N2O8	586,33	587	585	ESI
50	88		C32H38N2O8	578,26	579	577	ESI

5	89		C36H47N3O8	649,34	672	648	ESI
10	90		C30H37N3O7	551,26	574	550	ESI
15	91		C32H40N2O7	564,28	565	563	ESI
20	92		C29H36N2O8	540,25	563	539	ESI
25	93		C29H35N3O7	537,25	560	536	ESI
30	94		C27H38N2O7	502,27	503	501	ESI
35	95		C28H41N3O7	531,29	532	530	ESI
40	96		C25H34N2O8	490,23	513	489	ESI
45	97		C28H38N4O8	558,27	559	557	ESI
50	98		C32H40N2O7	564,28	587	563	ESI

5 99		C25H31F3N2O7	528,21	551	527	ESI
10 100		C29H42N2O9	562,29	563	561	ESI
15 101		C31H38N2O7	550,27	551	549	ESI
20 25 102		C33H42N2O9	610,29	633	609	ESI
30 103		C27H37N3O8	531,26	554	530	ESI

35

40

45

50

5	104		C29H42N2O8	546,29	569	545	ESI
10	105		C29H41N3O8	559,29	582	558	ESI
15	106		C27H38N2O9	534,26	557	533	ESI
20	107		C31H46N2O9	590,32	613	589	ESI
25	108		C25H33N3O8	503,23	504	502	ESI

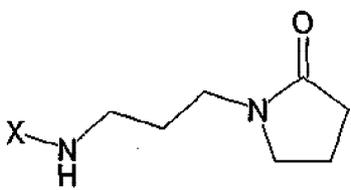
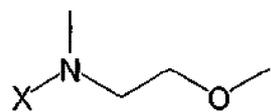
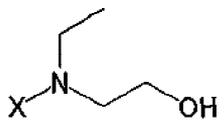
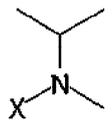
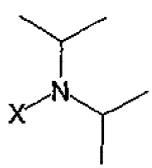
30

35

40

45

50

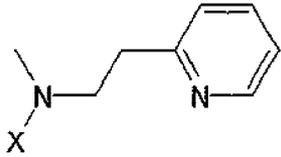
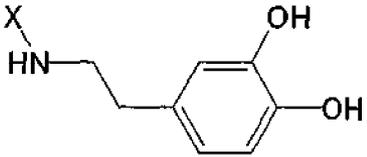
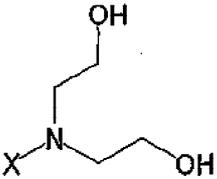
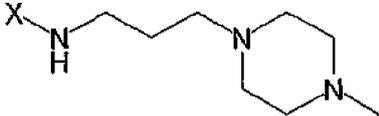
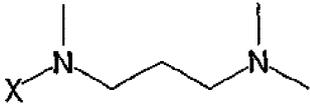
5	109		C30H41N3O8	571,29	594	570	ESI
10	110		C29H38N4O7	554,27	577	553	ESI
15	111		C27H38N2O8	518,26	541	517	ESI
20	112		C27H38N2O8	518,26	541	517	ESI
25	113		C27H38N2O7	502,27	525	501	ESI
30	114		C29H42N2O7	530,3	531	529	ESI

35

40

45

50

5	115		C31H39N3O7	565,28	588	564	ESI
10	116		C31H38N2O9	582,26	ND	581	ESI
15	117		C27H38N2O9	534,26	557	533	ESI
20	118		C31H46N4O7	586,34	587	ND	ESI
25	119		C29H43N3O7	545,31	547	544	ESI

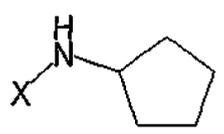
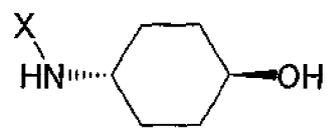
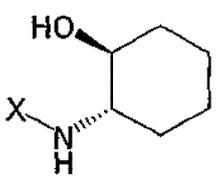
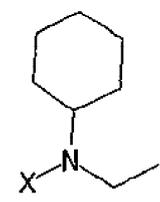
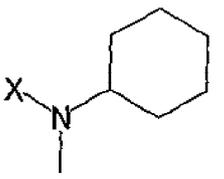
30

35

40

45

50

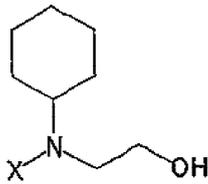
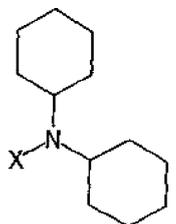
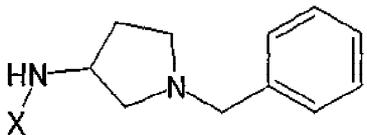
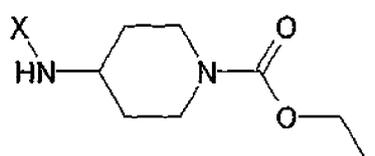
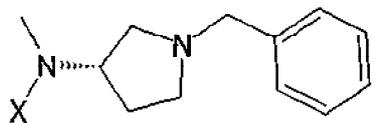
5 125		C28H38N2O7	514,27	537	513	ESI
10 126		C29H40N2O8	544,28	567	543	ESI
15 127		C29H40N2O8	544,28	567	543	ESI
20 128		C31H44N2O7	556,31	579	555	ESI
25 129		C30H42N2O7	542,3	565	541	ESI

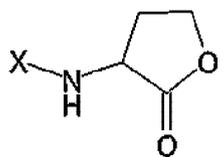
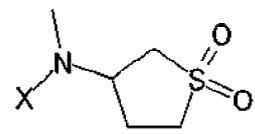
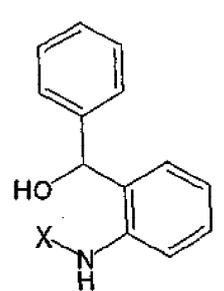
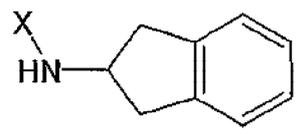
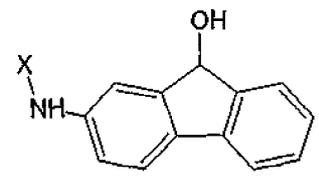
35

40

45

50

5	130		C31H44N2O8	572,31	595	571	ESI
10	131		C35H50N2O7	610,36	633	609	ESI
15	132		C34H43N3O7	605,31	606	604	ESI
20	133		C31H43N3O9	601,3	624	600	ESI
25	134		C35H45N3O7	619,33	620	618	ESI
30							
35							
40							
45							
50							

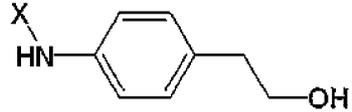
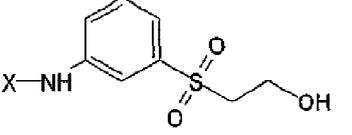
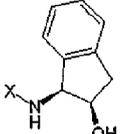
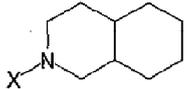
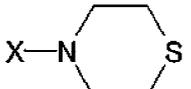
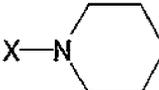
5	135		C27H34N2O9	530,23	553	529	ESI
10	136		C28H38N2O9S	578,23	601	577	ESI
15	137		C36H40N2O8	628,28	651	627	ESI
20	138		C32H38N2O7	562,27	563	561	ESI
25	139		C36H38N2O8	626,26	649	625	ESI

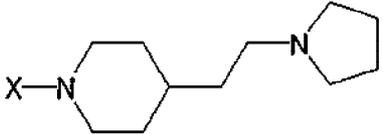
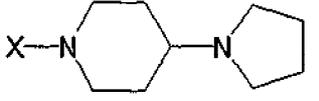
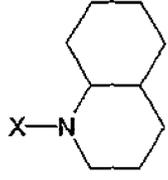
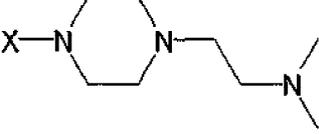
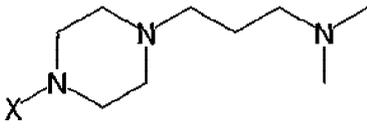
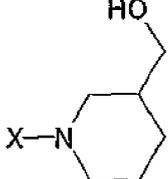
35

40

45

50

140		C31H38N2O8	566,26	589	565	ESI
141		C31H38N2O10 S	630,22	653	629	ESI
142		C32H38N2O8	578,26	601	577	ESI
143		C32H44N2O7	568,31	591	567	ESI
144		C27H36N2O7S	532,22	555	531	ESI
145		C28H38N2O7	514,27	537	513	ESI

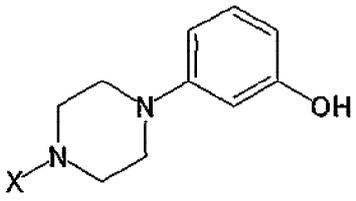
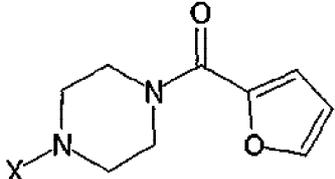
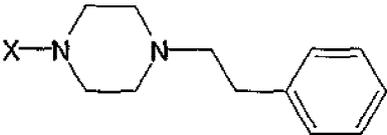
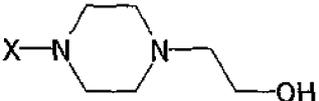
5	146		C34H49N3O7	611,36	613	610	ESI
10	147		C32H45N3O7	583,33	585	582	ESI
15	148		C32H44N2O7	568,31	591	567	ESI
20	149		C31H46N4O7	586,34	587	585	ESI
25	150		C32H48N4O7	600,35	601	599	ESI
30	151		C29H40N2O8	544,28	567	543	ESI

35

40

45

50

5	152		C33H41N3O8	607,29	630	606	ESI
10	153		C32H39N3O9	609,27	632	608	ESI
15	154		C35H45N3O7	619,33	642	618	ESI
20	155		C29H41N3O7	543,29	566	542	ESI
25	156		C29H41N3O8	559,29	560	558	ESI
30	157		C28H38N2O8	530,26	553	529	ESI

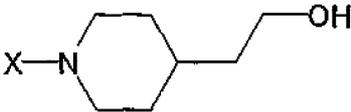
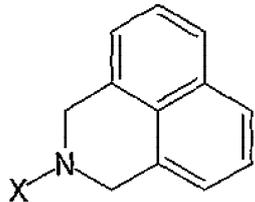
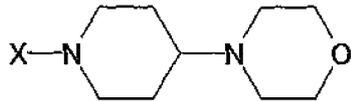
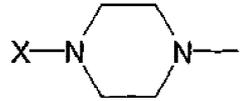
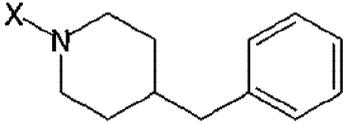
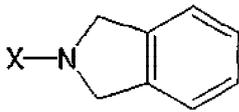
35

40

45

50

5

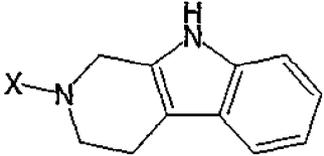
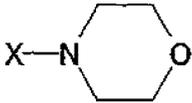
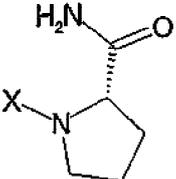
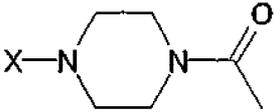
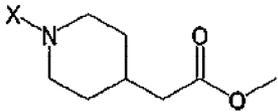
158		C30H42N2O8	558,29	581	557	ESI
159		C35H38N2O7	598,27	621	597	ESI
160		C32H45N3O8	599,32	622	598	ESI
161		C28H39N3O7	529,28	552	528	ESI
162		C35H44N2O7	604,31	627	603	ESI
163		C31H36N2O7	548,25	571	547	ESI

35

40

45

50

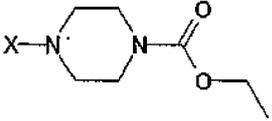
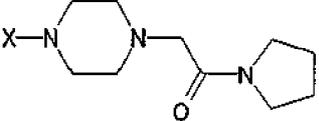
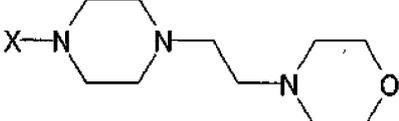
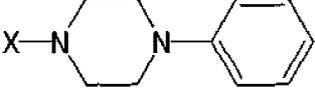
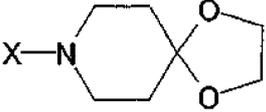
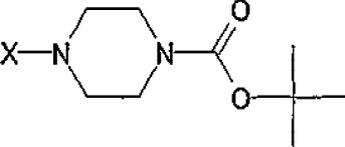
5	164		C34H39N3O7	601,28	624	600	ESI
10	165		C27H36N2O7	500,25	523	499	ESI
15	166		C27H36N2O8	516,25	539	515	ESI
20	167		C28H37N3O8	543,26	566	542	ESI
25	168		C29H39N3O8	557,27	580	556	ESI
30	169		C31H42N2O9	586,29	609	585	ESI

35

40

45

50

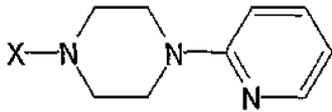
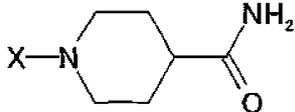
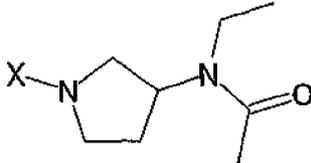
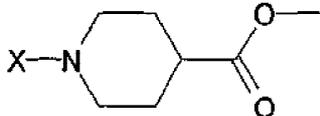
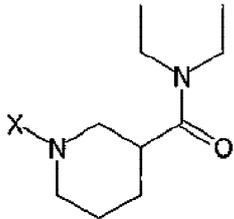
170		C30H41N3O9	587,28	610	586	ESI
171		C33H46N4O8	626,33	649	625	ESI
172		C33H48N4O8	628,35	651	627	ESI
173		C33H41N3O7	591,29	614	590	ESI
174		C30H40N2O9	572,27	595	571	ESI
175		C32H45N3O9	615,32	638	614	ESI

35

40

45

50

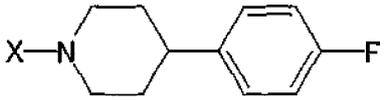
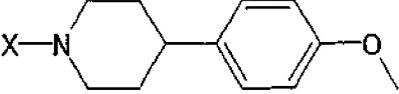
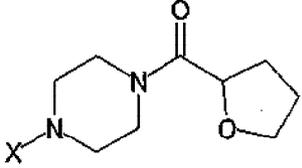
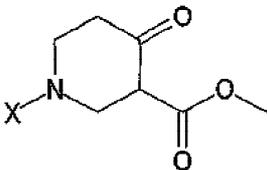
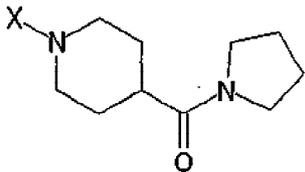
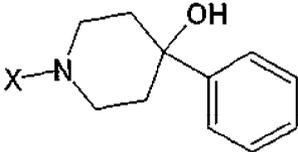
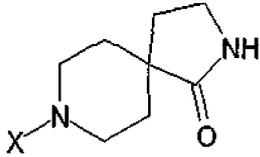
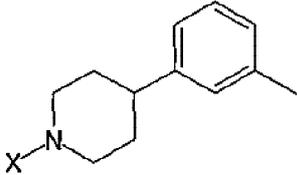
5 176		C32H40N4O7	592,29	593	591	ESI
10 177		C29H39N3O8	557,27	580	556	ESI
15 178		C31H43N3O8	585,3	608	584	ESI
20 179		C30H40N2O9	572,27	595	571	ESI
25 30 180		C33H47N3O8	613,34	636	612	ESI

35

40

45

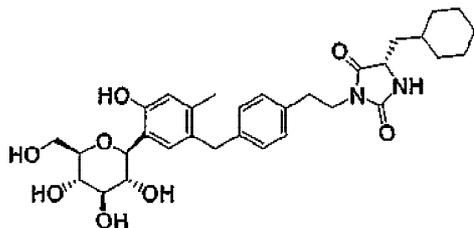
50

5 181		C34H41FN2O7	608,29	631	607	ESI
10 182		C35H44N2O8	620,31	643	619	ESI
15 183		C32H43N3O9	613,3	636	612	ESI
20 184		C30H38N2O10	586,25	ND	585	ESI
25 185		C33H45N3O8	611,32	634	610	ESI
30 186		C34H42N2O8	606,29	629	605	ESI
35 187		C31H41N3O8	583,29	606	582	ESI
40 188		C35H44N2O7	604,31	627	603	ESI
45 188						
50						

Более того, соединение (III), в котором R^B представляет алкильную группу, замещенную аминогруппой, может быть синтезировано, используя этилендиамин или N-метил-1,3-пропандиамин по способу примера 11-1.

Пример 19

Получение (1S)-1,5-ангидро-1-[5-[4-[2-[(4S)-4-(циклогексилметил)-2,5-диоксоимидазолиден-1-ил]этил]бензил]-2-гидрокси-4-метилфенил]-D-глюцита



Соединение, обозначенное в названии (5 мг, 29%), получали в виде маслянистого соединения по способу примера 11-1, в котором вместо трис(гидроксиметил)аминометана использовали метиловый эфир 3-циклогексил-L-аланина гидрохлорид.

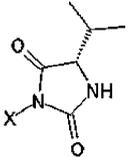
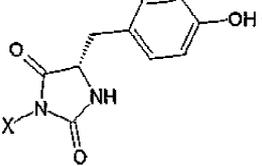
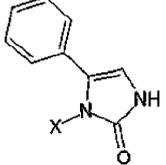
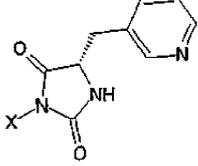
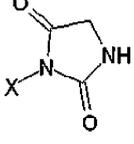
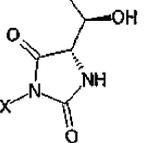
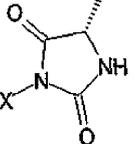
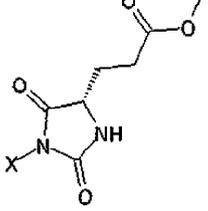
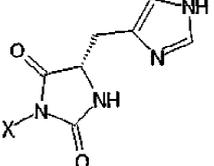
¹H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-D₄) δ м.д. 0,81-1,00 (м, 2H) 1,31 (уш. с, 3H) 1,38-1,47 (м, 1H) 1,48-1,55 (м, 1H) 1,56-1,78 (м, 4H) 2,05 (с, 3H) 2,83 (т, J=7,34 Гц, 2H) 3,28-3,33 (м, 2H) 3,35-3,43 (м, 2H) 3,46 (т, J=8,71 Гц, 1H) 3,54 (т, J=9,17 Гц, 1H) 3,57-3,71 (м, 3H) 3,81-3,88 (м, 3H) 3,96 (дд, J=9,40, 4,36 Гц, 1H) 4,50 (д, J=10,09 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 7,00 (д, 2H) 7,04 (д, 2H) 7,08 (д, J=5,96 Гц, 1H).

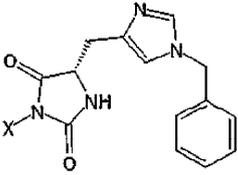
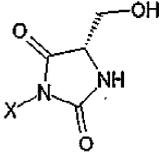
ESI m/z=605(M+Na). 581(M-H).

Соединения 190-202 синтезировали, используя соответствующие аминокислоты по способу примера 19.

Таблица 3

Соединение №	Формула	Точный МС	МС (M+H) или (M+Na)	MS (M-H)	Ионизация	
189		C32H42N2O8	582,29	605	581	ESI
190		C32H36N2O8	576,25	599	575	ESI
191		C28H36N2O8	528,25	551	527	ESI

5	192		C28H36N2O8	528,25	551	527	ESI
10	193		C32H36N2O9	592,24	615	591	ESI
15	194		C31H34N2O7	546,24	569	545	ESI
20	195		C31H35N3O8	577,24	600	576	ESI
25	196		C25H30N2O8	486,2	509	485	ESI
30	197		C27H34N2O9	530,23	553	529	ESI
35	198		C26H32N2O8	500,22	523	499	ESI
40	199		C29H36N2O10	572,24	595	571	ESI
45	200		C29H34N4O8	566,24	589	565	ESI
50							

5	201		C36H40N4O8	656,28	679	655	ESI
10	202		C26H32N2O9	516,21	539	515	ESI

ПРИМЕР ПРЕПАРАТА

	Таблица 4	
15	Состав таблетки, содержащей 100 мг лекарственного средства:	
	Содержание одной таблетки:	
	Лекарственное средство	108,35 мг
	Лактоза-моногидрат	38,65 мг
	Кристаллическая целлюлоза	22,00 мг
20	Кальций-карбоксиметилцеллюлоза	20,00 мг
	Гидроксипропилцеллюлоза	10,00 мг
	Стеарат магния	1,00 мг
		200,00 мг

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

25 Лекарственное средство (соединение по настоящему изобретению) смешивают с моногидратом лактозы, кристаллической целлюлозой, кальций-карбоксиметилцеллюлозой, и гидроксипропилцеллюлозой. Эту смесь измельчают в мельнице тонкого помола. Измельченную смесь 1 минуту перемешивают в
30 грануляторе-смесителе и затем в течение 4-8 минут подвергают гранулированию, используя воду. Полученные таким образом гранулированные продукты сушат 40 минут при 70°C. Сухой гранулированный порошок просеивают через сито с размером ячеек 500 мкм. Просеянный сухой гранулированный порошок и стеарат магния
35 перемешивают 3 минуты в смесителе V-типа при скорости вращения 30 об/мин. Для формирования таблеток, получаемых таким образом, гранулы подвергают компрессионному формованию в роторной таблетующей машине по производству таблеток.

	Таблица 5	
40	Масса таблетки:	200 мг
	Размер таблетки:	8 мм, круглая

ПРИМЕР ИСПЫТАНИЯ 1

45 (1) Клонирование человеческих SGLT1 и SGLT2 и введение их в вектор экспрессии SGLT1 последовательность (NM_000343) получали путем обратной транскрипции с мРНК тонкой кишки человека; затем амплифицировали и затем вводили в pCMV-tag5A, (Stratagene Corporation). SGLT2 последовательность (NM_003041) получали указанным выше способом с почечной мРНК человека и затем вводили в pcDNA3.1+hygro
50 (Invitrogen Corporation). Было подтверждено, что каждая клонированная последовательность идентична сообщенной последовательности.

(2) ПОЛУЧЕНИЕ СНО-К1 КЛЕТОК, СТАБИЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ SGLT1 ЧЕЛОВЕКА И SGLT2 ЧЕЛОВЕКА

Векторы экспрессии SGLT1 человека и SGLT2 человека были трансфицированы в CHO-k1 клетки, используя липофектамин 2000 (Invitrogen Corporation). Клетки, экспрессирующие SGLT, инкубировали в присутствии генетицина (SGLT1) или гигромицина В (SGLT2) при концентрации 500 мг/мл, для выборки устойчивых штаммов; индикатором служила удельная активность поглощения сахара нижеследующей системой.

(3) ТЕСТ НА ИНГИБИРОВАНИЕ НАТРИЙЗАВИСИМОГО ПОГЛОЩЕНИЯ САХАРА В КЛЕТКАХ

Для теста на ингибирование натрийзависимого поглощения глюкозы использовали клетки, стабильно экспрессирующие SGLT1 человека и SGLT2 человека.

Клетки 20 минут инкубировали в буфере предварительной обработки А (200 мкл для SGLT1, и 2 мл для SGLT2). Буфер предварительной обработки удаляли и добавляли буфер поглощения В (75 мкл для SGLT1, и 200 мкл для SGLT2), содержащий тестируемое соединение, чтобы при 37°C в течение 30 минут проводить реакцию поглощения (SGLT1) или один час - (SGLT2). После реакции клетки дважды промывали промывающим буфером С (200 мкл для SGLT1, и 2 мл для SGLT2) и затем растворяли в 0,2 М растворе NaOH (75 мкл для SGLT1, и 400 мкл для SGLT2). После добавления туда жидкого сцинтиллятора и тщательного перемешивания измеряли радиоактивность аппаратом microBETA (SGLT1) или счетчиком жидкостной сцинтилляции Beckman Coulter, Inc (SGLT2). В качестве контрольной группы получали буфер поглощения, не содержащий тестируемого соединения. Кроме того, в качестве основного буфера поглощения получали буфер поглощения В, содержащий вместо NaCl холинхлорид.

* Буфер предварительной обработки А представляет собой: 140 mM холинхлорида, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, смесь 10 mM HEPES/5 mM Трис, pH 7,4.

* Буфер поглощения В представляет собой: 1 mM метил-α-D-глюкопиранозида, содержащий [¹⁴C]метил-α-D-глюкопиранозид, 140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, смесь 10 mM HEPES/5 mM Трис, pH 7,4.

* Промывающий буфер С представляет собой: 10 mM метил-α-D-глюкопиранозида, 140 mM холинхлорида, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM смеси HEPES/5 mM Трис, pH 7,4.

Чтобы получить величины IC₅₀, использовали тестируемые соединения, имеющие 6 адекватных концентраций, и вычисляли концентрации тестируемых соединений (величины IC₅₀), при которых поглощение сахара ингибируется на 50% по сравнению с поглощением сахара контрольной группой (100%). Результаты показаны в таблице 6.

[Таблица 6]

Соединение №	SGLT1 (нМ)	SGLT2 (нМ)
1	11	17
2	32	18
3	35	65
4	51	31
8	65	29
9	175	29
10	51	23
11	59	34
12	113	48
14	49	21
17	79	25
19	302	101

5	20	382	164
	21	75	34
	22	37	12
	23	19	19
	24	37	25
	25	64	20
	26	52	15
	27	54	15
	28	64	18
10	29	75	17
	30	111	13
	31	148	39
	32	245	44
	33	12	11
	34	49	10
15	35	83	34
	36	94	34

В дополнение, проценты ингибирования поглощения сахара при концентрации тестируемого соединения 100 нМ, при сравнении с контрольной группой, показаны в таблице 7.

Таблица 7		
Соединение №	SGLT1 % ингибирования при 100 нМ	SGLT2 % ингибирования при 100 нМ
25	38	89
	39	80
	40	79
	41	78
	42	78
	43	77
30	45	75
	46	74
	47	73
	48	73
	49	73
35	50	71
	51	71
	52	71
	53	70
	54	79
40	55	69
	56	68
	57	68
	59	67
	60	66
	61	65
45	62	65
	63	63
	64	62
	65	62
	66	62
50	67	61
	68	60
	69	60
	70	59
	71	59

123	78	87
124	71	79
125	68	90
132	90	90
137	71	79
138	65	84
143	66	80

ПРИМЕР ИСПЫТАНИЯ 2

ПРОВЕРОЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ИНГИБИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ПРИ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОЙ МОДЕЛИ ДИАБЕТА У КРЫС

(1) ПОЛУЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КРЫС

Семинедельные SD/LGS самцы крыс (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) голодали в течение приблизительно 16 часов. Затем этим крысам под эфирным наркозом вводили 50 мг/кг стрептозотоцина (STZ) через хвостовую вену, чтобы получить диабетическую модель крыс. Аналогично под эфирным наркозом крысам вводили через хвостовую вену 1 мл/кг физиологического раствора, содержащего 1,25 ммоль/л лимонной кислоты, чтобы получить нормальных контрольных крыс. Через неделю после введения STZ или физиологического раствора, содержащего 1,25 ммоль/л лимонной кислоты, (8-недельных) крыс подвергали тесту на толерантность к оральной глюкозе.

(2) ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ОРАЛЬНОВВЕДЕННОЙ ГЛЮКОЗЕ

После того как крысы голодали в течение приблизительно 16 часов, лекарственный препарат (1 мг/кг), суспендированный в 0,5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы (СМС), орально вводили крысам в группе, которую подвергали лечению лекарственным препаратом; а крысам контрольной группы орально вводили только 0,5% водный раствор СМС. Через 5 минут после введения каждой крысе орально вводили раствор глюкозы (2 г/кг) и брали кровь, в общей сложности в 5 точках: перед введением (время «0»), через 0,25, 0,5, 1 и 2 часа после орального введения.

У каждой крысы под эфирным наркозом брали кровь из глазничного венозного синуса в пробирку для сбора крови, покрытой гепарином, и центрифугировали; и затем отделяли плазму крови. С помощью теста Glucose CII Test Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd) определяли концентрацию глюкозы в плазме крови. Что касается интенсивности ингибирующего воздействия на повышение уровня глюкозы в крови, площадь под кривой, описывающей уровень глюкозы в крови (AUC), рассчитывали по методу трапеций, основываясь на уровнях глюкозы в крови у группы крыс, подвергаемых лечению лекарственным препаратом, в интервале времени от времени «0» до времени «1 час». И из значений кривой AUC вычитали базовую величину, чтобы описать интенсивность как площадь под кривой приращения уровня глюкозы в крови (ΔAUC) и описать интенсивность как процент уменьшения от ΔAUC контрольной группы. Результаты показаны в таблице 8.

Соединение №	STZ крысы - OGTT (2 г/кг)	
	% ингибирования ΔAUC_{0-1} ч (мгч/дл) при 1 мг/кг	
1	41,7	
2	51,6	
3	63,9	
4	51,0	

Таблица 8

8	45,1
11	69,3
9	50,1
10	67,8
12	48,8

5

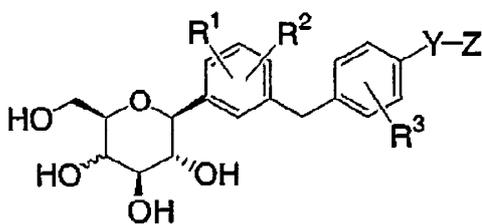
На основе настоящего изобретения предполагают предложить профилактическое или терапевтическое средство для лечения сахарного диабета, включающее в качестве активного ингредиента соединение С-фенилглицитола, которое обладает не только угнетающим действием на абсорбцию глюкозы из пищеварительного тракта, но также воздействует на выделение глюкозы с мочой, ингибируя натрийзависимый сопереносчик глюкозы 1 (SGLT1), экспрессирующий в эпителии тонкой кишки, и натрийзависимый сопереносчик глюкозы 2 (SGLT2), экспрессирующий в почке.

15

Формула изобретения

1. Соединение С-фенилглицитола, представленное формулой (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат

20



25

(I)

где R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу или атом галогена,

30

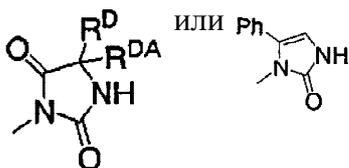
R^3 является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой,

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, $-O-(CH_2)_n-$ (n представляет собой целое число, принимающее значения от 1 до 4), при условии, что когда Z является $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCON(R^B)R^C$, n не равно 1,

35

Z является $-CONHR^A$, $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCON(R^B)R^C$,

40



где R^A является

C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы,

45

R^B является

(1) атомом водорода,

(2) C_{1-6} алкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы A ,

50

(3) C_{3-12} циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

(4) (3-12)-членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из N, S, и NR¹⁰ (R¹⁰ является фенил-C₁₋₆алкильной группой), или

(5) C₆₋₁₃арильной группой, которая может быть частично насыщенной и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆алкильной группы, фенил-C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкилсульфонильной группы, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами),

где группа А состоит из

атома галогена, гидроксильной группы, C₁₋₆алкоксигруппы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), карбоксильной группой,

C₂₋₆алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, аминогруппой,

C₁₋₆алкиламиногруппой, диC₁₋₆алкиламиногруппой, C₂₋₆ациламиногруппой,

C₁₋₆алкилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами);

феноксигруппы,

фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями,

выбираемыми из группы В (группа В состоит из гидроксильной группы, атома галогена, C₁₋₆алкоксигруппы, C₁₋₆алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C₁₋₆алкилтиогруппой, тиенильной группой,

фенилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами)

или C₁₋₆гидроксиалкильной(ыми) группой(ами) и пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C₁₋₆гидроксиалкильной(ыми) группой(ами);

C₃₋₁₂циклоалкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы; (3-12)-членной гетероциклоалкильной группы или (5-13)-членной гетероарильной группы, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N и S,

R^C является

атомом водорода, C₁₋₆алкильной группой, которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы или C₃₋₁₂циклоалкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами); и

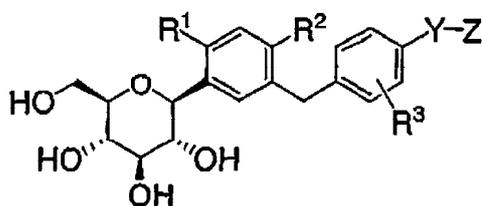
R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-12 членную гетероциклоалкильную группу или 5-13 членную гетероарильную группу, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых может содержать 1 или 2 циклообразующих атома, выбираемых из N, NR¹¹, S и SO, и которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, C₂₋₆алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, C₂₋₆ацил(C₁₋₆алкил)аминогруппы, диC₁₋₆алкиламинокарбонильной группы, пирролидинильной группы, морфолиногруппы, пирролидин-1-ил-карбонильной группы, C₁₋₆алкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, пирролидин-1-ильной группы, фенильной группы и C₂₋₆алкоксикарбонильной группы, и фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной

группы, C₁₋₆алкоксигруппы и атома галогена,

где R¹¹ является атомом водорода, фенильной группой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), пиридинильной группой, фурилкарбонильной группой, C₂₋₆алкоксикарбонильной группой или C₁₋₆алкильной группой, которая может быть замещенной 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из фенильной группы, диC₁₋₆алкиламиногруппы, морфолиногруппы и пирролидин-1-ил-карбонильной группы, и

R^D является атомом водорода или C₁₋₆алкильной группой, которая может быть замещенной 1 или 2 заместителями из группы, состоящей из гидроксильной группы, C₃₋₁₂циклоалкильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), пиридинильной группой, C₂₋₆алкоксикарбонильной группой, имидазолильной группой и 1-бензилимидазолильной группой, и R^{DA} является атомом водорода или C₁₋₆алкильной группой.

2. Соединение С-фенилглицитола по п.1, которое является соединением С-фенилглицита, представляемым формулой (II), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом,



(II)

где R¹, R², R³, Y и Z являются такими же, как определено в п.1.

3. Соединение С-фенилглицитола, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, по п.2, в котором R¹ является атомом водорода, гидроксильной группой, C₁₋₄алкильной группой или C₁₋₄алкоксигруппой, и R² является C₁₋₄алкильной группой или атомом галогена.

4. Соединение С-фенилглицитола по п.2 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, где R³ является атомом водорода.

5. Соединение С-фенилглицитола, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат по п.3, в котором Y является C₁₋₆алкиленовой группой или -O-(CH₂)_n- (n представляет собой целое число от 2 до 4), и Z является -NHCON(R^B)R^C, где R^B и R^C определены в п.1.

6. Соединение С-фенилглицитола, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат по п.3, в котором

Y является C₁₋₆алкиленовой группой или -O-(CH₂)_n- (n представляет собой целое число, принимающее значения от 2 до 4), и Z является -NHCON(R^B)R^C,

где R^B является

(1) C₁₋₆алкильной группой, которая может быть замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы А,

(2) C₃₋₁₂циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆гидроксиалкильной группы,

(3) (3-12)-членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; каждая из

которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из N, S и NR¹⁰ (R¹⁰ является фенил-C₁₋₆алкильной группой), или

(4) C₆₋₁₃арильной группой, которая может быть частично насыщенной и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆алкильной группы, фенил-C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкилсульфонильной группы, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) в которых

группа А состоит из

атома галогена, гидроксильной группы, C₁₋₆алкоксигруппы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C₂₋₆алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, диC₁₋₆алкиламиногруппой, C₁₋₆алкилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами),

феноксигруппы, тиенильной группы, бензотиенильной группы, фурильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями,

выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, атома галогена, C₁₋₆алкоксигруппы, C₁₋₆алкильной группы, которая может быть замещена

гидроксильной(ыми) группой(ами), C₁₋₆алкилтиогруппой, фенилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), или

C₁₋₆гидроксиалкильной(ыми) группой(ами) и пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), или

C₁₋₆гидроксиалкильной(ыми)группой(ами),

C₃₋₁₂циклоалкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы; (3-12)-членной гетероциклоалкильной группы, которая содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N и S;

R^C является атомом водорода, и

R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены могут образовывать пиперидиновую группу, которая может быть замещена пирролидинильной группой или C₁₋₆алкильной группой, которая замещена диC₁₋₆алкиламиногруппой или пирролидин-1-ильной группой, или тиоморфолиновой группой, или

декагидроизохинолиновой группой.

7. Соединение С-фенилглицитола, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат по п.2 или 3,

в котором

Y является C₁₋₆алкиленовой группой,

Z является -CONHR^A,

где R^A является C₁₋₆алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и карбамоильной группы.

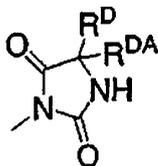
8. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.2 или 3, где

Y является C₁₋₆алкиленовой группой и

Z является -NHC(=NH)NH₂.

9. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.2 или 3, в котором

Y является C₁₋₆алкиленовой группой, и Z является



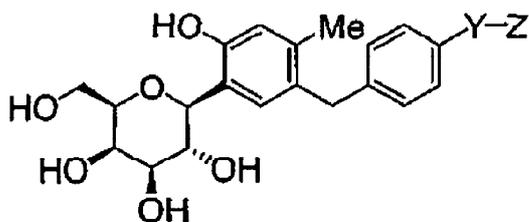
5

R^D является C_{1-6} алкильной группой, которая замещена C_{3-12} циклоалкильной группой или фенильной группой; и R^{DA} является атомом водорода или C_{1-6} алкильной группой.

10

10. Соединение С-фенилглицитола по п.1, которое является соединением С-фенилгалацитола, представляемым формулой (III), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом

15



20

(III)

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и Z является $-CONHR^A$,

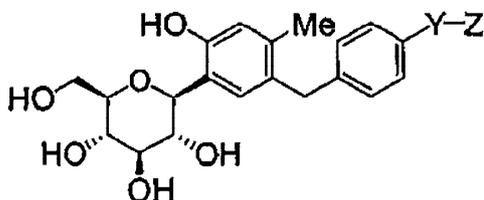
25

где R^A представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и карбамоильной группы.

30

11. Соединение С-фенилглицитола по п.1, которое является соединением С-фенилглюцита, представляемого формулой (IV), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом,

35



(IV)

40

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-CONHR^{A1}$, $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCOR^{B1}$,

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы, карбамоильной группы, и

45

R^{B1} является

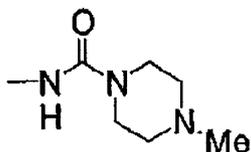
C_{1-6} алкиламиногруппой, которая может быть замещена 1-3 гидроксильными группами или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-илкарбонильной группой, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-ильной группой.

50

12. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором,

Y является C_{1-6} алкиленовой группой,

Z является $-CONHR^{A1}$ или $-NHC(=NH)NH_2$, или



5

где R^{A1} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы.

10

13. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-CONHR^{A1}$

15

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы.

14. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

20

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHC(=NH)NH_2$.

15. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

25

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHCOR^{B1}$ (где R^{B1} является C_{1-6} алкиламиногруппой, замещенной 1-3 гидроксильными группами или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-илкарбонильной группой, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-ильной группой).

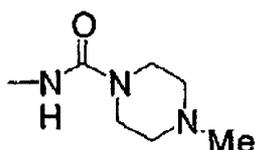
30

16. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z представляют формулой

35



40

17. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью по отношению к натрий-зависимому сопереносчику 1 глюкозы (SGLT1) и натрий-зависимому сопереносчику 2 глюкозы (SGLT2), которая содержит соединение С-фенилглицитола по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат в качестве активного ингредиента.

45

18. Фармацевтическая композиция по п.17, которая является ингибитором активности натрий-зависимого сопереносчика 1 глюкозы (SGLT1) и активности натрий-зависимого сопереносчика 2 глюкозы (SGLT2).

19. Фармацевтическая композиция по п.17, которая является профилактическим или терапевтическим средством от сахарного диабета.

50