

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 028946

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.01.31

(21) Номер заявки
201391522

(22) Дата подачи заявки
2012.04.12

(51) Int. Cl. C07D 409/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ SGLT2

(31) 61/474,936

(32) 2011.04.13

(33) US

(43) 2014.03.31

(86) PCT/EP2012/056649

(87) WO 2012/140120 2012.10.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Хоупис Иоаннес Николаос, Лемэр
Себастьян Франсуа Эмманюэль (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

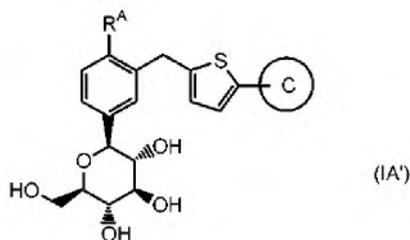
(56) WO-A1-2008069327

WO-A1-2008034859

GONG HEGUI ET AL.: "Diastereoselective Ni-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Approach to Saturated, Fully Oxygenated C-Alkyl and C-Aryl Glycosides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US, vol. 130, no. 36, 10 September 2008 (2008-09-10), pages 12177-12183, XP002612364, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA8041564 [retrieved on 2008-08-13], the whole document

DATABASE CAPLUS [Online], 1 January 1958 (1958-01-01), ZHDANOV YU A. ET AL.: "Application of organozinc compounds in the synthesis of carbon-carbon derivatives of sugars", XP002612365, retrieved from CAPLUS, Database accession no. 1958-97550, abstract
WO-A1-2011047113

(57) Изобретение относится к новому способу получения соединений формулы (IA')



где заместители R^A и C имеют значения, указанные в формуле изобретения, и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов; содержащему взаимодействию соединения формулы (V), где LG¹ представляет собой уходящую группу, со смесью соли цинка и литийорганического реагента; в углеводородном растворителе; при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной температуры; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI), где M¹ представляет собой литий, и соли цинка; примешивание к смеси соединения формулы (VI) и соли цинка простого эфирного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (VII), где M² представляет собой реакционноспособную частицу цинка.

028946 B1

028946 B1

Перекрестные ссылки на смежные изобретения

Данная заявка испрашивает преимущество заявки на патент США № 61/474936, поданной 13 апреля 2011 года, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к новому способу получения соединений, оказывающих ингибирующее действие на натрий-зависимый переносчик глюкозы (SGLT), присутствующий в кишечнике или почках.

Предпосылки создания изобретения

Диетотерапия и лечебная физкультура играют важную роль в лечении сахарного диабета. Если данные виды терапии не позволяют в достаточной мере контролировать состояние пациента, для лечения диабета дополнительно применяется инсулин или противодиабетический агент для перорального применения. В настоящее время в качестве противодиабетических агентов применяются бигуанидные соединения, соединения сульфонилмочевины, агенты, улучшающие резистентность к инсулину, и ингибиторы α -глюкозидазы. Однако данные противодиабетические агенты имеют ряд побочных эффектов. Например, бигуанидные соединения вызывают лактацидоз, соединения сульфонилмочевины вызывают значительную гипогликемию, агенты, повышающие резистентность к инсулину, приводят к отекам и сердечной недостаточности, а ингибиторы α -глюкозидазы вызывают вздутие живота и диарею. Учитывая данные обстоятельства, желательнее разработать новые лекарства для лечения сахарного диабета, не дающие подобных побочных эффектов.

Недавно были получены данные о том, что с началом и прогрессивным развитием сахарного диабета связана гипергликемия (т.е. теория глюкозной токсичности). В частности, хроническая гипергликемия приводит к снижению секреции инсулина и чувствительности к нему, в результате чего возрастает концентрация глюкозы в крови, таким образом течение сахарного диабета самопроизвольно ухудшается (Linger, R.H., et al., Hyperglycemia as an Inducer as well as a Consequence of Impaired Islet Cell Function and Insulin Resistance: Implications for the Management of Diabetes, *Diabetologia*, 1985, с. 119-121, т. 28, вып. 3; Rossetti, L. et al., Glucose Toxicity, *Diabetes Care*, 1990, с. 610-630, т. 13, вып. 6). Следовательно, при лечении гипергликемии вышеупомянутый порочный круг разрывается, благодаря чему становится возможной профилактика или лечение сахарного диабета.

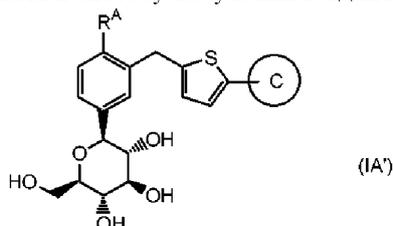
Одним из способов лечения гипергликемии является экскретирование избыточной глюкозы непосредственно в мочу с нормализацией концентрации глюкозы в крови. Например, при ингибировании натрий-зависимого переносчика глюкозы, присутствующего в проксимальных извитых почечных канальцах, блокируется обратное поглощение глюкозы в почках, что способствует экскретированию глюкозы в мочу и снижению уровня глюкозы в крови. Доказано, что при экспериментально индуцированном диабете у животных непрерывное подкожное введение флоризина, обладающего ингибиторной активностью в отношении SGLT, приводит к нормализации гипергликемии, и уровень глюкозы в крови животного может поддерживаться в нормальном состоянии в течение длительного времени, что приводит к улучшению секреции инсулина и резистентности к инсулину (Rossetti, L., et al., Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats, *Journal of Clinical Investigation*, 1987, с. 1510-1515, т. 79, вып. 5, с. 1510-1515; Rossetti, L., et al., Effect of Chronic Hyperglycemia on in vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats, *Journal of Clinical Investigation*, 1987, с. 1037-1044, т. 80, вып. 4; Kahn, B.B., et al., Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression, *J. Clin. Invest.*, 1991, с. 561-570, т. 87).

Кроме того, при длительном лечении экспериментально индуцированного диабета при помощи ингибиторов SGLT у животных улучшается секреторный инсулиновый ответ, а также чувствительность к инсулину, в отсутствие неблагоприятного воздействия на почки или баланс электролитов в крови, в результате чего предотвращается возникновение и развитие диабетической нефропатии (Kenji, T., et al., Na⁺-Glucose Co-transporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring, *J. Med. Chem.*, 1999, с. 5311-5324, т. 42; Kenji, A., et al., Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095, *British Journal of Pharmacology*, 2001, с. 578-586, т. 132, вып. 2; Ueta, K., et al., Long Term Treatment with the Na⁺ Glucose Co-transporter Inhibitor T-1095 causes Sustained Improvement in Hyperglycemia and Prevents Diabetic Neuropathy in Goto-Kakizaki Rats, *Life Sci.* 2005, с. 2655-2668, т. 76, вып. 23).

На основании описанного выше можно ожидать, что ингибиторы SGLT могут улучшать секрецию инсулина и резистентность к инсулину, понижая уровень глюкозы в крови у пациентов с диабетом и в дальнейшем предотвращая появление и развитие сахарного диабета и его осложнений.

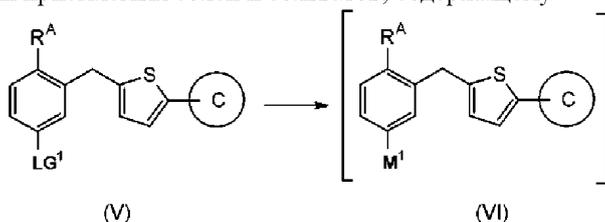
Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (IA')

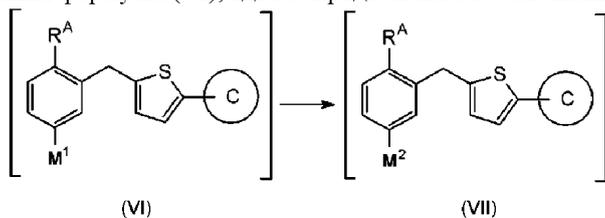


где R^A представляет собой атом галогена или низшую алкильную группу, кольцо С представляет собой фенильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, галогензамещенной низшей алкильной группы, низшей алкоксигруппы, галогензамещенной низшей алкоксигруппы, метилendioксигруппы, этиленоксигруппы, моно- или дизамещенной низшей алкиламиногруппы, карбамоильной группы и моно- или дизамещенной низшей алкилкарбамоильной группы; или гетероциклильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, галогензамещенной низшей алкильной группы, низшей алкоксигруппы, галогензамещенной низшей алкоксигруппы, моно-или дизамещенной низшей алкиламиногруппы, карбамоильной группы или моно-или дизамещенной низшей алкилкарбамоильной группы;

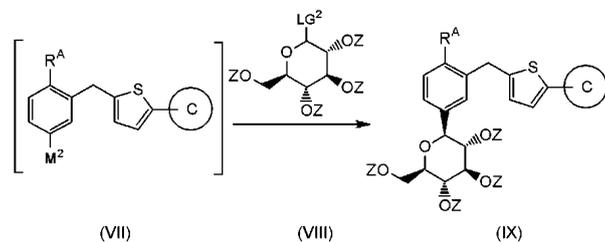
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов; содержащему



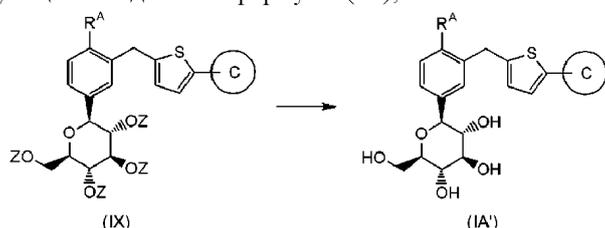
взаимодействие соединения формулы (V), где LG¹ представляет собой уходящую группу, со смесью соли цинка и литийорганического реагента; в первом углеводородном растворителе; при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной температуры; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI), где M¹ представляет собой литий, и соли цинка;



примешивание к смеси соединения формулы (VI) и соли цинка первого эфирного растворителя для получения соответствующего соединения формулы (VII), где M² представляет собой реакционноспособную частицу цинка;



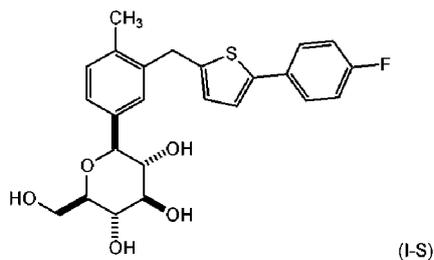
взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII), где каждый Z представляет собой независимо выбранную защитную группу для кислорода и LG² представляет собой уходящую группу; необязательно в смеси второго эфирного растворителя и второго углеводородного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (IX);



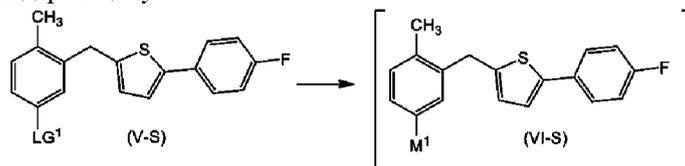
снятие защиты с соединения формулы (IX) для получения соответствующего соединения формулы

(IA').

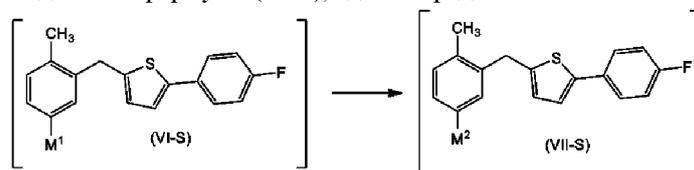
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-S)



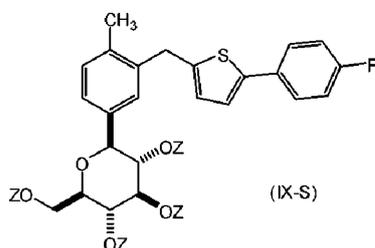
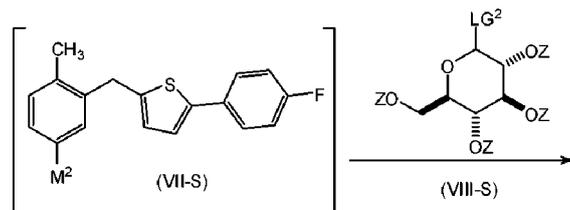
или его сольвата; (также известного как 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол); содержащему



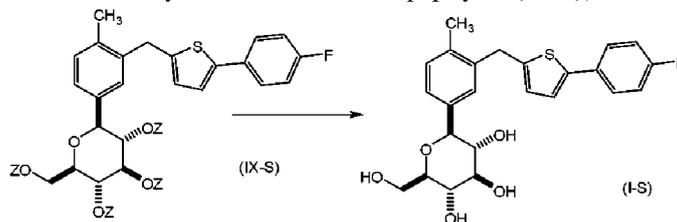
взаимодействие соединения формулы (V-S), где LG¹ представляет собой уходящую группу, со смесью соли цинка и литийорганического реагента; в первом углеводородном растворителе; при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной температуры; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI-S), где M¹ представляет собой литий, и соли цинка;



примешивание к смеси соединения формулы (VI-S) и соли цинка первого эфирного растворителя для получения соответствующего соединения формулы (VII-S), где M² представляет собой реакционно-способную частицу цинка;

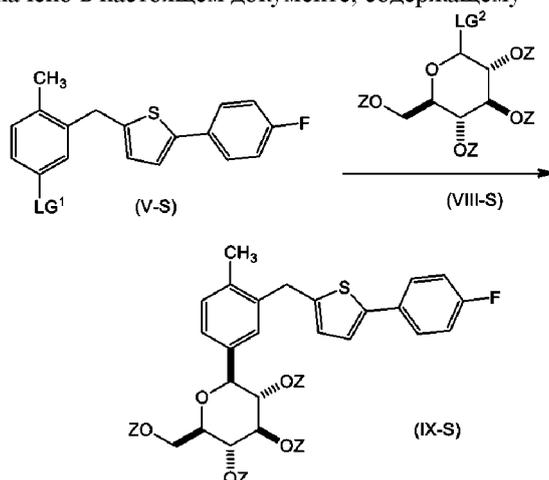


взаимодействие соединения формулы (VII-S) с соединением формулы (VIII-S), где каждый Z представляет собой независимо выбранную защитную группу для кислорода и LG² представляет собой уходящую группу; необязательно в смеси второго эфирного растворителя и второго углеводородного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (IX-S);



снятие защиты с соединения формулы (IX-S) для получения соответствующего соединения формулы (I-S).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-S), как обозначено в настоящем документе, содержащему

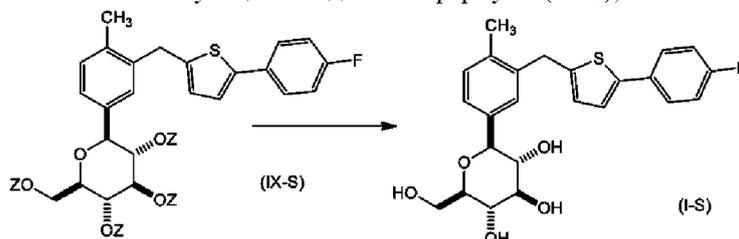


взаимодействие соединения формулы (V-S), где LG¹ представляет собой уходящую группу, с:

(a) смесью соли цинка и литийорганического реагента; в первом углеводородном растворителе; при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной температуры;

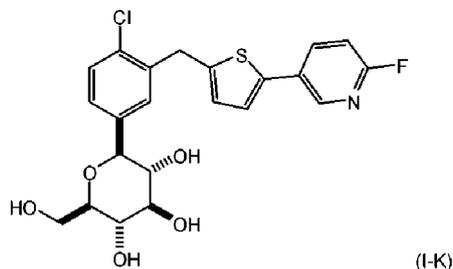
(b) затем примешивание первого эфирного растворителя;

(c) затем взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (VIII-S), где каждый Z представляет собой независимо выбранную защитную группу для кислорода и LG² представляет собой уходящую группу; необязательно в смеси второго эфирного растворителя и второго углеводородного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (IX-S);

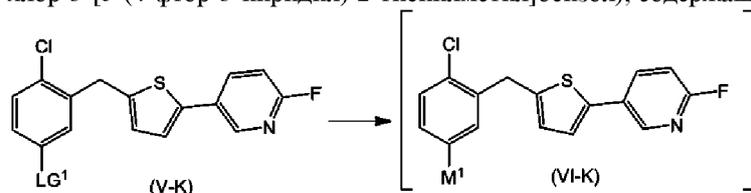


снятие защиты с соединения формулы (IX-S) для получения соответствующего соединения формулы (I-S).

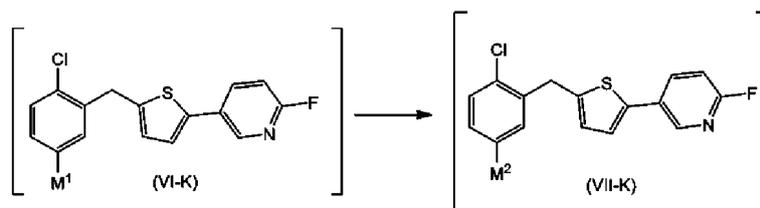
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-K)



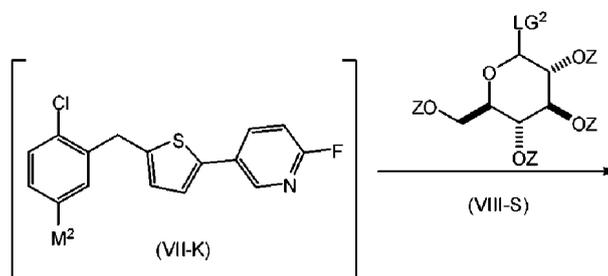
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (также известно как 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(4-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил]бензол); содержащему



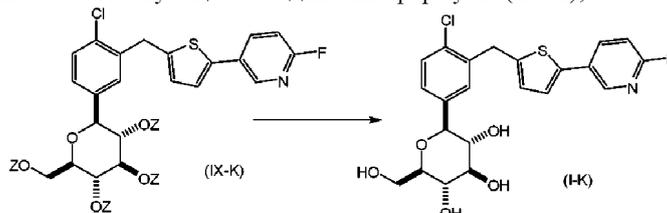
взаимодействие соединения формулы (V-K), где LG¹ представляет собой уходящую группу, со смесью соли цинка и литийорганического реагента; в первом углеводородном растворителе; при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной температуры; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI-K), где M¹ представляет собой литий, и соли цинка;



примешивание к смеси соединения формулы (VI-K) и соли цинка первого эфирного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (VII-K), где M^2 представляет собой реакционно-способную частицу цинка;

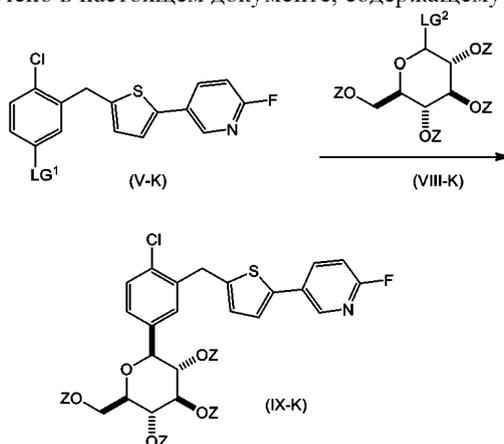


взаимодействие соединения формулы (VII-K) с соединением формулы (VIII-S), где каждый Z представляет собой независимо выбранную защитную группу для кислорода и LG^2 представляет собой уходящую группу; необязательно в смеси второго эфирного растворителя и второго углеводородного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (IX-K);



снятие защиты с соединения формулы (IX-K) для получения соответствующего соединения формулы (I-K).

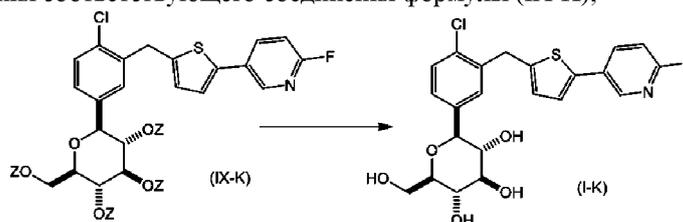
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-K), как обозначено в настоящем документе, содержащему



взаимодействие соединения формулы (V-K), где LG^1 представляет собой уходящую группу, с:
(а) смесью соли цинка и литийорганического реагента; в первом углеводородном растворителе; при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной температуры;

(b) затем примешивание первого эфирного растворителя;

(c) затем взаимодействие полученной смеси с соединением формулы (VIII-K), где каждый Z представляет собой независимо выбранную защитную группу для кислорода и LG² представляет собой уходящую группу; необязательно в смеси второго эфирного растворителя и второго углеводородного растворителя; для получения соответствующего соединения формулы (IX-K);



снятие защиты с соединения формулы (IX-K) для получения соответствующего соединения формулы (I-K).

Настоящее изобретение дополнительно относится к продукту, полученному в соответствии с любым из описанных в настоящем документе способов.

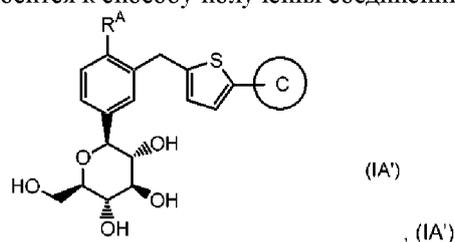
Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и продукт, полученный в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе. Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, изготовленная путем смешивания продукта, полученного в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией изобретения является способ получения фармацевтической композиции, содержащей смесь продукта, полученного в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя.

Примерами изобретения являются способы лечения расстройства, опосредованного SGLT (включая лечение или задержку развития или возникновения сахарного диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, медленного заживления ран, резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенного уровня жирных кислот в крови, повышенного уровня глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, осложнений диабета, атеросклероза или гипертензии), содержащие введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Другим примером изобретения являются способы лечения сахарного диабета 1 и 2 типов, содержащие введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше, отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним противодиабетическим агентом, агентом для лечения осложнений диабета, агентом для лечения ожирения, противогипертензивным агентом, противотромбоцитарным агентом, противотромбоцитарным агентом, противотромбоцитарным агентом и/или гиполлипидемическим агентом.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (IA')



где R^A и кольцо C обозначены, как указано в настоящем документе; и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов; как будет описано более подробно в настоящем документе. Соединения формулы (IA') проявляют ингибиторную активность в отношении натрий-зависимого переносчика глюкозы, присутствующего в кишечнике и почках млекопитающих, и могут применяться при лечении сахарного диабета или осложнений диабета, таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия, диабетическая нефропатия, ожирение и медленное заживление ран. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-S), подробно описанному в настоящем документе. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-K), подробно описанному в настоящем документе.

Термин "галоген" включает в себя хлор, бром, фтор и йод. При рассмотрении заместителей, входящих в соединение формулы (IA), термин "атом галогена" или "галоген" означает хлор, бром и фтор, при этом хлор и фтор являются предпочтительными заместителями.

Термин "алкильная группа" означает линейную или разветвленную насыщенную одновалентную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 12 атомов углерода. Предпочтительной является алкильная группа с линейной или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтитель-

ной является алкильная группа с линейной или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 4 атомов углерода. Примером может служить метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изопропильная группа, бутильная группа, трет-бутильная группа, изобутильная группа, пентильная группа, гексильная группа, изогексильная группа, гептильная группа, 4,4-диметилпентильная группа, октильная группа, 2,2,4-триметилпентильная группа, нонильная группа, децильная группа и различные изомеры этих групп с разветвленной цепью. Также при необходимости алкильная группа может быть необязательно и независимо замещена 1-4 перечисленными ниже заместителями.

Термин "гетероцикл" означает одновалентную группу вышеупомянутого ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца или ненасыщенного конденсированного гетеробициклического кольца и одновалентную группу насыщенного варианта вышеупомянутого ненасыщенного моноциклического гетероциклического или ненасыщенного конденсированного гетеробициклического кольца. При необходимости гетероцикл может быть необязательно и независимо замещен 1-4 заместителями, как описано ниже.

Термин "алкоксигруппа" обозначает группы, образованные при связывании "алкильной группы" с атомом кислорода.

Термин "низший", используемый в определениях формул в настоящем описании, означает линейную или разветвленную углеродную цепь, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, если иное не определено специально. Более предпочтительно данный термин означает линейную или разветвленную углеродную цепь, имеющую от 1 до 4 атомов углерода.

Термин "пролекарство" означает эфир или карбонат, образующийся при взаимодействии одной или более гидроксигрупп соединения формулы (IA') с ацилирующим агентом, замещенным алкилом, алкокси или арилом, в ходе традиционного способа получения ацетата, пивалата, метилкарбоната, бензоата и др. Также к пролекарствам относятся эфир или амид, аналогично образующийся при взаимодействии одной или более гидроксигрупп соединения формулы (IA') с α -аминокислотой или β -аминокислотой и т.д. по традиционному способу с использованием конденсирующего агента.

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (IA') включают, например, соль щелочного металла, например лития, натрия, калия и др.; соль щелочно-земельного металла, например кальция, магния и др.; соль цинка или алюминия; соль органического основания, например аммония, холина, диэтаноламина, лизина, этилендиамина, трет-бутиламина, трет-октиламина, трис-(гидроксиметил)аминометана, N-метилглюкозамина, триэтаноламина и дегидроабетиламина; соль неорганической кислоты, например соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, йодисто-водородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты и т.п.; или соль органической кислоты, например муравьиной, уксусной, пропионовой, щавелевой, малоновой, янтарной, fumarовой, малеиновой, молочной, яблочной, винной, лимонной, метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой и т.д.; или соль кислой аминокислоты, например аспарагиновой, глутамовой и др.

К соединениям, составляющим предмет настоящего изобретения, также относятся смесь стереоизомеров или каждый индивидуальный чистый или по существу чистый изомер. Например, настоящее соединение может необязательно иметь один или более асимметричных центров на атоме углерода, содержащих любой из заместителей. Следовательно, соединение формулы (IA') может присутствовать в форме энантиомера или диастереомера, или их смеси. Если настоящее соединение (IA') содержит двойную связь, настоящее соединение может существовать в форме геометрической изомерии (цис-соединение, транс-соединение), а если настоящее соединение (IA') содержит такую ненасыщенную связь, как, например, карбонильную, настоящее соединение может существовать в форме таутомера, и к настоящему соединению также относятся указанные изомеры или их смесь. В процессе получения настоящего соединения можно использовать исходное соединение в форме рацемической смеси, энантиомера или диастереомера. Если настоящее соединение получают в форме диастереомера или энантиомера, их можно разделить традиционным способом, например хроматографией или фракционной кристаллизацией.

В более предпочтительном варианте осуществления кольцо С представляет собой фенильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, галогензамещенной низшей алкильной группы, низшей алкоксигруппы, галогензамещенной низшей алкоксигруппы и моно- или дизамещенной низшей алкиламиногруппы; или гетероциклическую группу, замещенную заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, галогензамещенной низшей алкильной группы, низшей алкоксигруппы и галогензамещенной низшей алкоксигруппы.

Среди них предпочтительным является соединение, в котором кольцо С представляет собой фенильную группу, замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, галогензамещенной низшей алкильной группой, низшей алкоксигруппой или галогензамещенной низшей алкоксигруппой; или гетероциклическую группу, замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой или низшей алкоксигруппой.

Предпочтительной гетероциклической группой является 5- или 6-членная гетероциклическая группа, содержащая 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома

кислорода и атома серы, или 9- или 10-членная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. В частности, предпочтительными являются тиенильная группа, пиридинная группа, пиримидиновая группа, пиазанильная группа, пиазолиновая группа, тиазолиновая группа, хинолиновая группа, тетразолиновая группа и оксазолиновая группа.

В другом предпочтительном варианте осуществления кольцо С представляет собой фенильную группу, замещенную атомом галогена или цианогруппой, или пиридинную группу, замещенную атомом галогена.

Предпочтительное соединение, составляющее предмет настоящего изобретения, может быть выбрано из следующей группы:

- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(фенил-2-тиенилметил)бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(2-пиримидинил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(4-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(3-дифторметилфенил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил]бензол,
- 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-фтор-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол,

их фармацевтически приемлемая соль, и их пролекарство.

К особенно предпочтительным соединениям, составляющим предмет данного изобретения, относятся

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-пиридил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-3-пиридил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство и

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-фтор-3-[5-(3-цианофенил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В техническом описании и, в частности, на схемах и в примерах используются следующие сокращения:

| | | |
|---|---|--|
| AcOEt | = | этилацетат |
| CPME | = | циклопентилметилловый эфир |
| ДИ (вода) | = | деионизированная вода |
| DMAP | = | 4-диметиламинопиридин |
| ВЭЖХ | = | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| IPA | = | изопропиловый спирт |
| 2-Me-THF | = | 2-метилтетрагидрофуран |
| ЖХСД | = | жидкостная хроматография среднего давления |
| MTBE | = | метил-трет-бутиловый эфир |
| n-BuLi | = | n-бутиллитий |
| n-Bu ₂ O | = | ди-n-бутиловый эфир |
| Pd/C | = | палладиевый катализатор на углеродном носителе |
| Pd(OAc) ₂ /Et ₃ SiH | = | комплекс ацетата палладия и триэтилсилана |
| RaNi | = | никель Реней® (алюмоникелевый сплав) |
| RBF | = | круглодонная колба |
| TEA | = | триэтиламин |
| THF | = | тетрагидрофуран |
| TMEDA | = | тетраметилэтилендиамин |
| TMS | = | триметилсилил |
| TMSBr | = | триметилсилилбромид |
| TMSCH ₂ | = | триметилсилил-CH ₂ - |

Используемый в настоящей заявке термин "выделенная форма", если иное не оговорено особо, означает, что соединение присутствует в форме, отделенной от любой твердой смеси с иным соединением или соединениями, системы растворителя или биологической среды. В одном варианте осуществления продукт, получаемый в соответствии со способом, описанным в настоящем документе (конкретнее, соединение формулы (IA'), предпочтительно соединение формулы (I-S) или соединение формулы (I-K)), получают в виде выделенной формы.

В настоящем документе, если иное не оговорено особо, термин "по существу чистый" означает, что молярная процентная доля примесей в выделенном соединении составляет менее приблизительно 5, предпочтительно менее приблизительно 2, более предпочтительно менее приблизительно 0,5, наиболее предпочтительно менее приблизительно 0,1 мол. %.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (IA'), причем соединение формулы (IA') является по существу чистым. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-S), причем соединение формулы (I-S) является по существу чистым. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-K), причем соединение формулы (I-K) является по существу чистым.

В настоящем документе, если иное не оговорено особо, термин "по существу свободный от соответствующей(-их) солевой(-ых) формы (форм)" применительно к описанию соединения формулы (IA') означает, что молярная процентная доля соответствующей(-их) солевой(-ых) формы (форм) в выделенном основании формулы (IA') составляет менее приблизительно 5 молярных процентов, предпочтительно менее приблизительно 2, более предпочтительно менее приблизительно 0,5, наиболее предпочтительно менее приблизительно 0,1 мол. %.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (IA), причем соединение формулы (IA) является по существу свободным от соответствующих солевых форм. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-S), причем соединение формулы (I-S) является по существу свободным от соответствующих солевых форм. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-K), причем соединение формулы (I-K) является по существу свободным от соответствующих солевых форм.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" и ему подобные включают ведение субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека) и уход за ним с целью противостояния заболеванию, патологическому состоянию либо расстройству и введение соединения настоящего изобретения для предотвращения возникновения симптомов или осложнений, ослаб-

ления симптомов или осложнений либо устранения заболевания, патологического состояния или расстройства.

В настоящем документе, если не указано иное, термин "профилактика" включает в себя: (a) снижение частоты одного или более симптомов; (b) снижение тяжести одного или более симптомов; (c) задержку или предотвращение развития дополнительных симптомов; и/или (d) задержку или предотвращение развития расстройства или состояния.

Специалисту в данной области будет понятно, что в тех случаях, когда настоящее изобретение относится к способам предотвращения, субъектом, нуждающимся в этом (т.е. субъектом, нуждающимся в предотвращении), следует считать любого субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно - человека), который ощущает или у которого наблюдается по меньшей мере один симптом расстройства, заболевания или состояния, развитие которое необходимо предотвратить. Более того, нуждающийся в этом субъект может дополнительно быть субъектом (предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком), пока не проявившим никаких симптомов расстройства, заболевания или состояния, требующих предотвращения, но имеющим, по мнению врача либо другого медицинского специалиста, риск развития указанного расстройства, заболевания или состояния. Например, субъект может иметь риск развития расстройства, заболевания или состояния (и поэтому нуждаться в предотвращении или превентивном лечении) с учетом его истории болезни, включая, помимо прочего, наследственность, предрасположенность, сопутствующие расстройства или состояния, генетическую предрасположенность и тому подобное.

Термин "субъект" при использовании в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Предпочтительно субъект испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подвергаемого лечению и/или профилактике.

Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем документе означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологический или медицинский ответ на тканевой системе, на животном или на человеке, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или иным клиническим специалистом, каковой ответ включает ослабление симптомов заболевания или расстройства, подвергаемого лечению.

Термин "композиция" при использовании в настоящем документе предназначен для обозначения продукта, содержащего указанные компоненты в указанных количествах, а также любого продукта, получаемого прямо или косвенно из комбинаций указанных компонентов в указанных количествах.

Соединение формулы (IA'), составляющее предмет настоящего изобретения, проявляет очень высокую ингибиторную активность в отношении натрий-зависимого переносчика глюкозы и оказывает очень сильный эффект в отношении снижения концентрации глюкозы в крови. Следовательно, соединение, составляющее предмет настоящего изобретения, может применяться для лечения или задержки развития или возникновения сахарного диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, медленного заживления ран, резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенного уровня жирных кислот в крови, повышенного уровня глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, осложнений диабета, атеросклероза или гипертензии. В частности, соединение, составляющее предмет настоящего изобретения, может применяться для лечения или профилактики сахарного диабета (сахарный диабет 1 и 2 типов и т.п.), осложненный диабет (например, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии) или ожирения или может применяться для лечения гипергликемии, возникающей после приема пищи.

Соединение формулы (IA'), составляющее предмет настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить либо перорально, либо парентерально и можно применять в форме подходящего фармацевтического препарата. Подходящий фармацевтический препарат для перорального введения включает в себя, например, твердую лекарственную форму, такую как таблетки, гранулы, капсулы, порошки и т.п., или жидкие лекарственные формы в виде растворов, суспензий, эмульсий и т.п. К подходящим фармацевтическим препаратам для парентерального введения относятся, например, суппозитории, инъекционные препараты и препараты для внутривенных капельных вливаний на основе дистиллированной воды для инъекций, физиологического раствора или водного раствора глюкозы; или ингаляционные препараты.

Дозировка настоящего соединения формулы (IA') или его фармацевтически приемлемой соли может различаться в зависимости от метода введения, возраста, массы тела, состояния пациента, типа и тяжести заболевания, в отношении которого осуществляется лечение, и обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до 300 мг/кг/сутки либо в любом меньшем диапазоне, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 0,1 до 50 мг/кг/сутки, либо в любом меньшем диапазоне, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 0,1 до 30 мг/кг/сутки, либо в любом меньшем диапазоне.

Соединение формулы (IA') может при необходимости применяться в комбинации с одним или более другими противодиабетическими агентами, одним или более агентами для лечения осложнений диабета и/или одним или более препаратами для лечения других заболеваний. Настоящее соединение и вы-

шеназванные прочие агенты могут вводиться в одной и той же дозированной форме или в отдельной дозированной форме для перорального введения, или путем инъекции.

К другим противодиабетическим агентам относятся, например, противодиабетические и антигипергликемические агенты, в том числе инсулин, стимуляторы секреции инсулина или средства, повышающие чувствительность к инсулину, или другие противодиабетические агенты, механизм действия которых не связан с ингибированием SGLT. Предпочтительно могут использоваться 1, 2, 3 или 4 вышеупомянутых других противодиабетических агентов. Конкретными примерами таких агентов являются бигуанидные соединения, соединения сульфонилмочевины, ингибиторы α -глюкозидазы, агонисты PPAR γ (например, тиазолидиндионовые соединения), двойные агонисты PPAR α/γ , ингибиторы дипептидил-пептидазы IV (DPP4), митиглинидные и/или натеглинидные соединения, а также инсулин, глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1), ингибиторы PTP1B, ингибиторы гликоген-фосфоорилазы, модуляторы RXR и/или ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы.

К агентам для лечения других заболеваний относятся, например, агент против ожирения, антигипертензивный агент, антитромбоцитарный агент, антиатеросклеротический агент и/или гиполипидемический агент.

Ингибиторы SGLT формулы (IA') могут при необходимости использоваться в комбинации с агентами для лечения осложнений диабета. К таким агентам относятся, например, ингибиторы протеинкиназы C (PKC) и/или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE).

Дозировка этих агентов может изменяться в зависимости от возраста, массы тела и состояния пациентов, от метода введения, дозированной формы и т.п.

Данные фармацевтические композиции могут вводиться перорально разным видам млекопитающих, включая людей, обезьян, собак и т.д., например, в дозированной форме таблетки, капсулы, гранулы или порошка, или парентерально в форме препарата для инъекции, или интраназально, или в форме трансдермального пластыря.

Специалист в данной области определит, что при отсутствии специальных указаний реакционная(-ые) стадия(-и) получения требуемого продукта проводят в соответствующих условиях, следуя известным способам.

Специалисту в данной области также будет очевидно, что в техническом описании и в формуле изобретения, представленной в настоящем документе, в случае если реагент или класс/тип реагента (например, основание, растворитель и т.д.) указан для более чем одной стадии процесса, конкретные реагенты выбираются для каждой стадии реакции независимо и могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга. Например, если органическое или неорганическое основание упоминается в качестве реагента на двух стадиях процесса, органическое или неорганическое основание, выбранное для первой стадии, может быть тем же или отличаться от органического или неорганического основания, используемого на второй стадии. Кроме того, специалист в данной области определит, что, если реакционная стадия в соответствии с настоящим изобретением может быть проведена в различных растворителях или системах растворителей, то указанная реакционная стадия может также быть проведена и в смеси соответствующих растворителей или систем растворителей.

Примеры подходящих растворителей, оснований, температур и иных условий проведения реакции и используемых компонентов даются в приведенных ниже подробных описаниях. Специалист в данной области определит, что перечень указанных примеров не предполагает и не должен рассматриваться в качестве ограничения изобретения, излагаемого в приводимых далее пунктах формулы изобретения.

Для большей краткости описания ряд приводимых в настоящей заявке количественных выражений дается в виде диапазона от приблизительно количества X до приблизительно количества Y. Подразумевается, что при указании диапазона значений диапазон не ограничивается указанными верхней и нижней границами, но включает в себя полный диапазон от приблизительно количества X до приблизительно количества Y или любое входящее в этот диапазон количество или меньший диапазон.

Для краткости описания некоторые количественные выражения в данном документе не уточняются модификатором "приблизительно". Подразумевается, что независимо от того, указывается ли модификатор "приблизительно" явным образом или нет, каждое приводимое в настоящей заявке численное значение относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено любым специалистом, включая приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для подобного приведенного значения.

В настоящем документе, если не определено иное, термин "уходящая группа" обозначает заряженный или незаряженный атом или группу, которая уходит в процессе реакции замещения или переноса. К подходящим примерам относятся, без ограничений, Br, Cl, I, тозилат и т.п., уходящая группа предпочтительно представляет собой галоген, например Br, Cl или I.

В ходе любого процесса получения соединений, составляющих предмет настоящего изобретения, может возникнуть необходимость и/или желание защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Для этих целей могут использоваться стандартные за-

щитные группы, например группы, описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, под ред. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Защитные группы могут быть сняты на последующей удобной для этого стадии с применением известных в данной области способов.

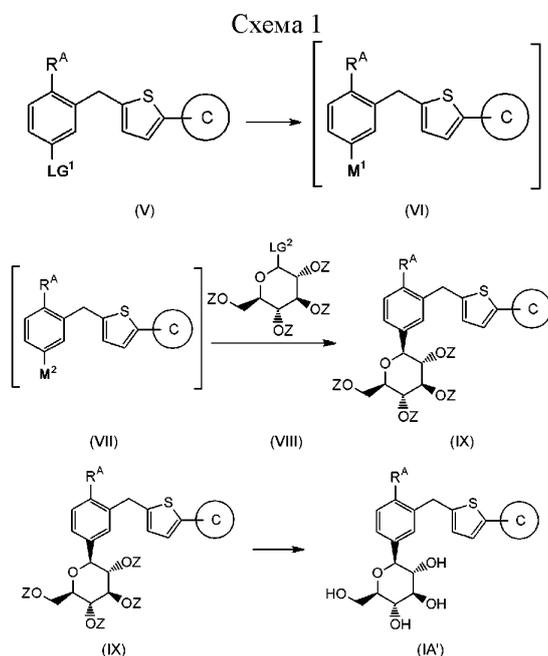
Если иное не оговорено особо, используемый в настоящем документе термин "защитная группа для азота" означает группу, которая может присоединяться к атому азота с целью защиты указанного атома азота от участия в реакции и которая легко может быть снята после проведения реакции. Подходящие защитные группы для азота включают в себя, помимо прочего, группы, имеющие карбаматы, формулы $-C(O)O-R$, где R представляет собой, например, метил, этил, трет-бутил, бензил, фенилэтил, $CH_2=CH-CH_2-$ и т.п.; группы, имеющие амиды, формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой, например, метил, фенил, трифторметил и т.п.; группы, содержащие производные N-сульфонил, формулы $-SO_2-R''$, где R'' представляет собой, например, толил, фенил, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-ил, 2,3,6-триметил-4-метоксибензол и т.п. Другие подходящие защитные группы для азота можно найти в таких книгах, как, например, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Если иное не оговорено особо, используемый в настоящем документе термин "защитная группа для кислорода" означает группу, которая может быть присоединена к атому кислорода для защиты указанного атома от участия в реакции и которая может быть снята после осуществления указанной реакции. К подходящим защитным группам для кислорода относятся, помимо прочего, ацетил, бензоил, трет-бутилдиметилсилил, триметилсилил (TMS), MOM, THP и т.п. Другие подходящие защитные группы для кислорода можно найти в таких книгах, как, например, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Если в ходе процессов получения соединений в соответствии с настоящим изобретением образуется смесь стереоизомеров, данные стереоизомеры могут быть выделены традиционными методами, такими как препаративная хроматография. Соединения могут быть либо получены в рацемической форме, либо отдельные энантиомеры могут быть получены в ходе энантиоспецифичного синтеза или путем разделения. Соединения могут, например, быть разделены на их составляющие энантиомерные компоненты с использованием стандартных методик, например образованием диастереоизомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания. Соединения также могут быть разделены путем образования диастереоизомерных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. В альтернативном варианте осуществления соединения могут также быть разделены с помощью хиральной ВЭЖХ-колонки.

Специалист в данной области определит, что в любом из процессов, описанных в настоящем документе, реакционноспособные заместители в соединениях формулы (IA'), такие как гидроксигруппы, оксогруппы, карбоксильные группы и т.п., предпочтительно требуют защиты и затем снятия защиты в соответствии с известными способами на соответствующих стадиях синтеза.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы (IA'), как показано на схеме 1 ниже.



Соответственно подходящим образом замещенное соединение формулы (V), где LG^1 представляет собой подходящим образом выбранную уходящую группу, например бром, йод и т.п., предпочтительно LG^1 представляет собой бром или йод, известное соединение или соединение, полученное известными способами, взаимодействует:

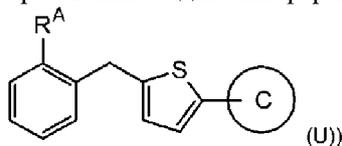
со смесью подходящим образом выбранной соли цинка, например бромидом цинка ($ZnBr_2$), йодистым цинком (ZnI_2), дитрифлатом цинка и т.п., предпочтительно $ZnBr_2$; или с комплексом галогенида цинка и амина, например комплексом пиримидина и бромида цинка, комплексом N-метилморфолина и бромида цинка и т.п.; причем соль цинка или комплекс галогенида цинка и амина предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,33 до приблизительно 3,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 0,33 до приблизительно 1,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве приблизительно 0,5 мол.экв.; и подходящим образом выбранным литийорганическим реагентом, например триметилсилилметиллитием, н-гексиллитием, втор-бутиллитием, н-бутиллитием, трет-бутиллитием, метиллитием и т.п., предпочтительно н-гексиллитием или н-бутиллитием; причем литийорганический реагент предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 2,0, более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно от 1,0 до приблизительно 1,2 мол.экв.;

в подходящим образом выбранном первом углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, бензотрифторид и т.п., предпочтительно толуол; предпочтительно при температуре менее приблизительно комнатной температуры, более предпочтительно при температуре в диапазоне от приблизительно $-78^\circ C$ до приблизительно комнатной; более предпочтительно при температуре приблизительно $0^\circ C$; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI), где M^1 представляет собой литий, и соли цинка. Соединение формулы (VI) предпочтительно не выделяют.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соль цинка представляет собой $ZnBr_2$, а литийорганический реагент представляет собой н-бутиллитий. В другом варианте осуществления настоящего изобретения молярное соотношение соли цинка и литийорганического реагента составляет приблизительно 1:2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают; предпочтительно в течение периода времени в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 2 ч.

Было обнаружено, что: (а) предварительное смешивание соли цинка и литийорганического реагента и (б) добавление соединения формулы (V) к предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента улучшает условия реакции получения соединения формулы (VII). Более конкретно, использование предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента позволяет получить соединение формулы (VI) при температуре приблизительно $0^\circ C$. Предпочтительным является использование более высокой температуры, особенно при крупномасштабном производстве. Кроме того, использование предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента позволяет получать лучший выход соединения формулы (IX).

К смеси соединения формулы (VI) и соли цинка примешивают подходящим образом выбранный первый эфирный растворитель, например диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, МТВЕ, циклопентилметиловый эфир и т.п., предпочтительно ди-н-бутиловый эфир или циклопентилметиловый эфир; причем первый эфирный растворитель предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 об. % (от суммарного объема первого углеводородного растворителя и первого эфирного растворителя) или в любом количестве в указанных пределах; предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 7 до приблизительно 10% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах; более предпочтительно приблизительно в количестве в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 9% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах; (для сведения к минимуму образования нежелательного побочного продукта, более конкретно для сведения к минимуму образования соединения формулы (U)):



для получения соответствующего соединения формулы (VII), где M^2 представляет собой соответствующую реакционноспособную частицу цинка, каковое соединение не выделяют.

Существует теория, что если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, представляет собой $ZnBr_2$, то в соединении формулы (VII) M^2 может включать в себя $ZnBr$; если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, может включать в себя ZnI_2 , то в соединении формулы (VII) M^2 представляет собой ZnI ; если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, представляет собой дитрифлат цинка, то в соединении формулы (VII) M^2 может включать в себя трифлат цинка. В настоящее время промежуточное соединение формулы (VII) не было выделено или полностью охарактеризовано (в частности, в отношении идентификации группы M^2).

Также существует теория, что примешивание подходящим образом выбранного первого эфирного

растворителя к смеси соединения формулы (VI) соли цинка, предпочтительно бромида цинка, приводит к хелатированию соли цинка. Хелатированный бромид цинка далее взаимодействует с соединением формулы (VI) для получения соответствующего соединения формулы (VII).

Соединение формулы (VII) взаимодействует с подходящим образом замещенным соединением формулы (VIII), где LG^2 представляет собой подходящим образом выбранную уходящую группу, например бром, хлор, йод и т.п., предпочтительно бром; и причем каждый Z по отдельности представляет собой подходящим образом выбранную защитную группу для кислорода, например Z может быть выбран из группы, состоящей из бензила, бензоила, пивалоила, изобутирила, п-метоксибензила, ацетила, пропионила и т.п., предпочтительно все защитные группы Z являются одинаковыми, более предпочтительно каждый Z представляет собой пивалоил - известное соединение или соединение, получаемое известными способами; причем соединение формулы (VIII) предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 3,0 мол.экв. или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,25 мол.экв. или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в количестве от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,1 мол.экв.;

необязательно в смеси подходящим образом выбранного второго эфирного растворителя и подходящим образом выбранного второго углеводородного растворителя, причем второй эфирный растворитель представляет собой, например, диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, МТВЕ, 2-метил-ТНР, диизопропиловый эфир, циклопентилметиловый эфир и т.п., предпочтительно ди-н-бутиловый эфир или циклопентилметиловый эфир; и причем второй углеводородный растворитель представляет собой, например, толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, бензотрифторид и т.п., предпочтительно толуол; (в одном варианте осуществления второй эфирный растворитель и второй углеводородный растворитель идентичны соответственно первому эфирному растворителю и первому углеводородному растворителю);

при температуре в диапазоне от приблизительно комнатной до приблизительно температуры кипения с обратным холодильником, более предпочтительно при температуре в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 95°C; для получения соответствующего соединения формулы (IX).

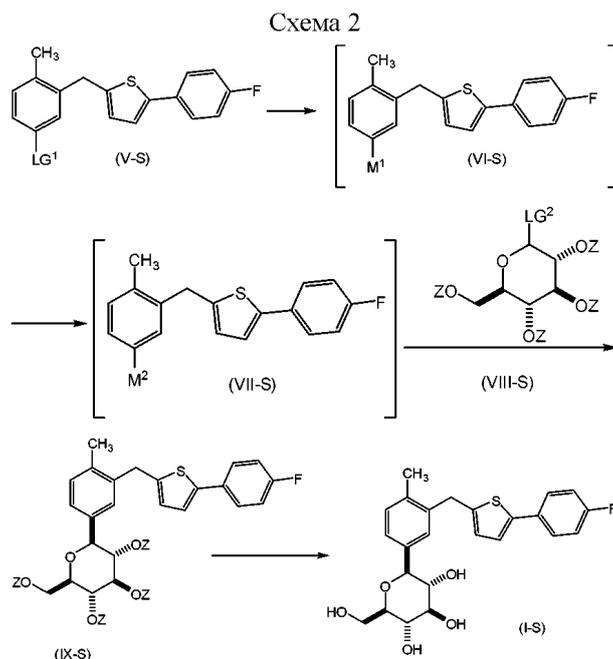
Предпочтительно, когда соединение формулы (VIII) в виде раствора в подходящим образом выбранном втором углеводородном растворителе, более предпочтительно в подходящим образом выбранном втором ароматическом углеводороде, например толуоле, ксилоле, фторбензоле, хлорбензоле, бензотрифториде и т.п., более предпочтительно толуоле; добавляют к раствору соединения формулы (VII) в подходящим образом выбранном втором эфирном растворителе, кроме THF, например диизопропиловом эфире, 1,4-диоксане, 2-метил-ТНФ, МТВЕ, циклопентилметиловом эфире (CPME), ди-н-бутиловом эфире и т.п., более предпочтительно CPME или ди-н-бутиловом эфире, более предпочтительно ди-н-бутиловом эфире. Предпочтительно, когда конечная смесь растворителей имеет объемное соотношение второй эфирный растворитель: второй углеводородный растворитель от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3.

Затем с соединения формулы (IX) известными способами снимается защитная группа для получения соответствующего соединения формулы (IA'). Например, если каждый Z представляет собой пивалоил, снятие защитной группы с соединения формулы (IX) возможно путем взаимодействия с подходящим образом выбранным алкоксидом или гидроксидом, например метоксидом натрия, этоксидом натрия, гидроксидом лития и т.п., в подходящим образом выбранном растворителе, например метаноле, этаноле и т.п., для получения соответствующего соединения формулы (IA').

Специалист в данной области определит, что в зависимости от конкретной защитной группы Z для снятия защиты могут использоваться другие реагенты, включая, без ограничений, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, подходящим образом выбранную кислоту, основание, фторид и т.п.

Соединение формулы (IA') предпочтительно выделяют известными способами, например экстракцией, фильтрованием или колоночной хроматографией. Соединение формулы (IA) предпочтительно дополнительно очищают известными способами, например перекристаллизацией.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-S), как показано на схеме 2 ниже.



Соответственно подходящим образом замещенное соединение формулы (V-S), где LG^1 представляет собой подходящим образом выбранную уходящую группу, например бром, йод и т.п., предпочтительно LG^1 представляет собой бром или йод, известное соединение или соединение, полученное известными способами, взаимодействует

со смесью подходящим образом выбранной соли цинка, например бромидом цинка ($ZnBr_2$), йодистым цинком (ZnI_2), дитрифлатом цинка и т.п., предпочтительно $ZnBr_2$; или с комплексом галогенида цинка и амина, например комплексом пиримидина и бромида цинка, комплексом N-метилморфолина и бромида цинка и т.п.; причем соль цинка или комплекс галогенида цинка и амина предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,33 до приблизительно 3,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 0,33 до приблизительно 1,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве приблизительно 0,5 мол.экв.; и подходящим образом выбранным литийорганическим реагентом, например триметилсилилметиллитием, n-гексиллитием, втор-бутиллитием, n-бутиллитием, трет-бутиллитием, метиллитием и т.п., предпочтительно n-гексиллитием или n-бутиллитием; причем литийорганический реагент предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 2,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно от 1,0 до приблизительно 1,2 мол.экв.;

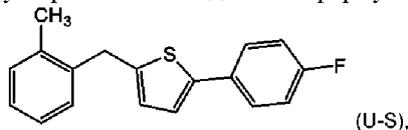
в подходящим образом выбранном первом углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, бензотрифторид и т.п., предпочтительно толуол; предпочтительно при температуре менее приблизительно комнатной температуры, более предпочтительно при температуре в диапазоне от приблизительно $-78^\circ C$ до приблизительно комнатной; более предпочтительно при температуре приблизительно $0^\circ C$; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI-S), где M^1 представляет собой литий, и соли цинка. Соединение формулы (VI-S) предпочтительно не выделяют.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соль цинка представляет собой $ZnBr_2$, а литийорганический реагент представляет собой n-бутиллитий. В другом варианте осуществления настоящего изобретения молярное соотношение соли цинка и литийорганического реагента составляет приблизительно 1:2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают; предпочтительно в течение периода времени в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 2 ч.

Было обнаружено, что: (а) предварительное смешивание соли цинка и литийорганического реагента и (б) добавление соединения формулы (V-S) к предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента улучшает условия реакции получения соединения формулы (VII-S). Более конкретно, использование предварительно подготовленного раствора соли цинка и литийорганического реагента позволяет получить соединение формулы (VI-S) при температуре приблизительно $0^\circ C$. Предпочтительным является использование более высокой температуры, особенно при крупномасштабном производстве. Кроме того, использование предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента позволяет получать лучший выход соединения формулы (IX-S).

К смеси соединения формулы (VI-S) и соли цинка примешивают подходящим образом выбранный первый эфирный растворитель, например диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ди-n-бутиловый эфир, МТВЕ, циклопентилметиловый эфир и т.п., предпочтительно ди-n-бутиловый эфир или циклопентилметиловый эфир; причем первый эфирный растворитель предпочтительно присутствует в количестве

в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 об.% (от суммарного объема первого углеводородного растворителя и первого эфирного растворителя) или в любом количестве или диапазоне в указанных пределах; предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 7 до приблизительно 10% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах; более предпочтительно приблизительно в количестве в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 9% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах; (для сведения к минимуму образования нежелательного побочного продукта, более конкретно для сведения к минимуму образования соединения формулы (U-S))



также известного как 2-(4-фторфенил)-5-(2-метилбензил)тиофен);

для получения соответствующего соединения формулы (VII-S), где M^2 представляет собой соответствующую реакционноспособную частицу цинка, каковое соединение не выделяют.

Существует теория, что если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, представляет собой $ZnBr_2$, то в соединении формулы (VII-S) M^2 может включать в себя $ZnBr$; если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, может включать в себя ZnI_2 , то в соединении формулы (VII-S) M^2 может включать в себя ZnI ; если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, представляет собой дитрифлат цинка, то в соединении формулы (VII-S) M^2 может включать в себя трифлат цинка. В настоящее время промежуточное соединение формулы (VII) не было выделено или полностью охарактеризовано (в частности, в отношении идентификации группы M^2).

Также существует теория, что примешивание подходящим образом выбранного первого эфирного растворителя к смеси соединения формулы (VI-S) соли цинка, предпочтительно бромида цинка, приводит к хелатированию соли цинка. Хелатированный бромид цинка далее взаимодействует с соединением формулы (VI-S) для получения соответствующего соединения формулы (VII-S).

Соединение формулы (VII-S) взаимодействует с подходящим образом замещенным соединением формулы (VIII-S), где LG^2 представляет собой подходящим образом выбранную уходящую группу, например бром, хлор, йод и т.п., предпочтительно бром; и причем каждый Z по отдельности представляет собой подходящим образом выбранную защитную группу для кислорода, например Z может быть выбран из группы, состоящей из бензила, бензоила, пивалоила, изобутирила, п-метоксibenзила, ацетила, пропионила и т.п.; предпочтительно все защитные группы Z являются одинаковыми, более предпочтительно каждый Z представляет собой пивалоил - известное соединение или соединение, полученное известными способами; причем соединение формулы (VIII-S) предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 3,0 мол.экв. или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,25 мол.экв. или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в количестве от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,1 мол.экв.;

необязательно в смеси подходящим образом выбранного второго эфирного растворителя и подходящим образом выбранного второго углеводородного растворителя, причем второй эфирный растворитель представляет собой, например, диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, МТВЕ, 2-Ме-ТНФ, циклопентилметиловый эфир, диизопропиловый эфир и т.п., предпочтительно ди-н-бутиловый эфир или циклопентилметиловый эфир; и причем второй углеводородный растворитель представляет собой, например, толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, бензотрифторид и т.п., предпочтительно толуол; (в одном варианте осуществления второй эфирный растворитель и второй углеводородный растворитель идентичны соответственно первому эфирному растворителю и первому углеводородному растворителю);

при температуре в диапазоне от приблизительно комнатной до приблизительно температуры кипения с обратным холодильником, более предпочтительно при температуре в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 95°C; для получения соответствующего соединения формулы (IX-S).

Предпочтительно, когда соединение формулы (VIII-S) в виде раствора в подходящим образом выбранном втором углеводородном растворителе, более предпочтительно в подходящим образом выбранном втором ароматическом углеводороде, например толуоле, ксилоле, фторбензоле, хлорбензоле, бензотрифториде и т.п., более предпочтительно толуоле; добавляют к раствору соединения формулы (VII) в подходящим образом выбранном втором эфирном растворителе, кроме ТНФ, например диизопропиловом эфире, 1,4-диоксане, 2-метил-ТНФ, МТВЕ, циклопентилметиловом эфире (СРМЕ), ди-н-бутиловом эфире и т.п., более предпочтительно СРМЕ или ди-н-бутиловом эфире, более предпочтительно ди-н-бутиловом эфире. Предпочтительно, когда конечная смесь растворителей имеет объемное соотношение второй эфирный растворитель: второй углеводородный растворитель от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3.

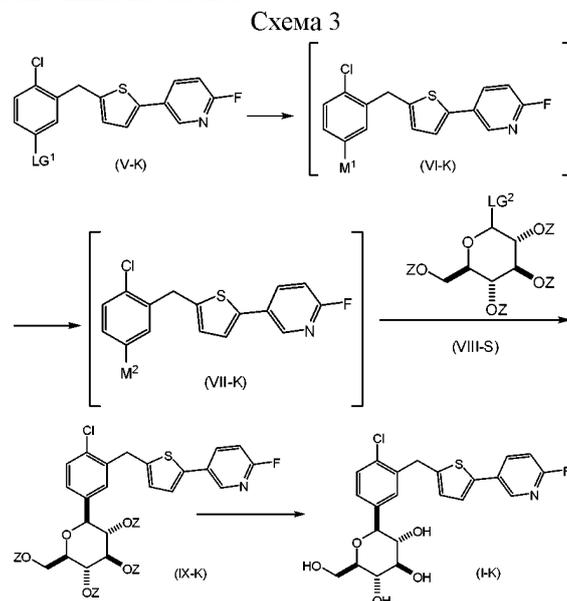
Снятие защиты с соединения формулы (IX-S) производится в соответствии с известными способами с образованием соответствующего соединения формулы (I-S). Например, если каждый Z представляет собой пивалоил, снятие защитной группы с соединения формулы (IX-S) возможно путем взаимодействия

с подходящим образом выбранным алкоксидом или гидроксидом, например метоксидом натрия, этоксидом натрия, гидроксидом лития и т.п., в подходящим образом выбранном растворителе, например метаноле, этаноле и т.п., для получения соответствующего соединения формулы (I-S).

Специалист в данной области определит, что в зависимости от конкретной защитной группы Z для снятия защиты могут использоваться другие реагенты, включая, без ограничений, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, подходящим образом выбранную кислоту, основание, фторид и т.п.

Соединение формулы (I-S) предпочтительно выделяют известными способами, например экстракцией, фильтрованием или колоночной хроматографией. Соединение формулы (I-S) предпочтительно дополнительно очищают известными способами, например перекристаллизацией.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-K), как описано ниже на схеме 3.



Соответственно подходящим образом замещенное соединение формулы (V-K), где LG¹ представляет собой подходящим образом выбранную уходящую группу, например бром, йод и т.п., предпочтительно LG¹ представляет собой бром или йод, известное соединение или соединение, полученное известными способами, взаимодействует

со смесью подходящим образом выбранной соли цинка, например бромидом цинка (ZnBr₂), йодистым цинком (ZnI₂), дитрифлатом цинка и т.п., предпочтительно ZnBr₂; или с комплексом галогенида цинка и амина, например комплексом пиримидина и бромида цинка, комплексом N-метилморфолина и бромида цинка и т.п.; причем соль цинка или комплекс галогенида цинка и амина предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,33 до приблизительно 3,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 0,33 до приблизительно 1,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве приблизительно 0,5 мол.экв.; и подходящим образом выбранным литийорганическим реагентом, например триметилсилилметиллитием, н-гексиллитием, втор-бутиллитием, н-бутиллитием, трет-бутиллитием, метиллитием и т.п., предпочтительно н-гексиллитием или н-бутиллитием; причем литийорганический реагент предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 2,0 мол.экв., более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно от 1,0 до приблизительно 1,2 мол.экв.;

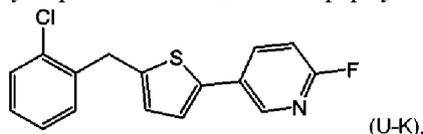
в подходящим образом выбранном первом углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, бензотрифторид и т.п., предпочтительно толуол; предпочтительно при температуре менее приблизительно комнатной температуры, более предпочтительно при температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно комнатной; более предпочтительно при температуре приблизительно 0°C; для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI-K), где M¹ представляет собой литий, и соли цинка. Соединение формулы (VI-K) предпочтительно не выделяют.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соль цинка представляет собой ZnBr₂, а литийорганический реагент представляет собой н-бутиллитий. В другом варианте осуществления настоящего изобретения молярное соотношение соли цинка и литийорганического реагента составляет приблизительно 1:2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают; предпочтительно в течение периода времени в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 2 ч.

Было обнаружено, что: (а) предварительное смешивание соли цинка и литийорганического реагента и (б) добавление соединения формулы (V-K) к предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента улучшает условия реакции получения соединения формулы (VII-K). Более

конкретно, использование предварительно подготовленного раствора соли цинка и литийорганического реагента позволяет получить соединение формулы (VI-K) при температуре приблизительно 0°C. Предпочтительным является использование более высокой температуры, особенно при крупномасштабном производстве. Кроме того, использование предварительно подготовленной смеси соли цинка и литийорганического реагента позволяет получать лучший выход соединения формулы (IX-K).

К смеси соединения формулы (VI-K) и соли цинка примешивают подходящим образом выбранный первый эфирный растворитель, например диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, МТВЕ, циклопентилметиловый эфир и т.п., предпочтительно ди-н-бутиловый эфир или циклопентилметиловый эфир; причем первый эфирный растворитель предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 об.% (от суммарного объема первого углеводородного растворителя и первого эфирного растворителя) или в любом количестве или диапазоне в указанных пределах; предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 7 до приблизительно 10% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах; более предпочтительно приблизительно в количестве в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 9% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах; (для сведения к минимуму образования нежелательного побочного продукта, более конкретно для сведения к минимуму образования соединения формулы (U-K)



также известного как 5-(5-(2-хлорбензил)тиофен-2-ил)-2-фторпиридин);

для получения соответствующего соединения формулы (VII-K), где M^2 представляет собой соответствующую реакционноспособную частицу цинка, каковое соединение не выделяют.

Существует теория, что если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, представляет собой $ZnBr_2$, то в соединении формулы (VII-K) M^2 может включать в себя $ZnBr$; если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, может включать в себя ZnI_2 , то в соединении формулы (VII-K) M^2 может включать в себя ZnI ; если соль цинка, использованная на предыдущей стадии реакции, представляет собой дитрифлат цинка, то в соединении формулы (VII-K) M^2 может включать в себя трифлат цинка. В настоящее время промежуточное соединение формулы (VII-K) не было выделено или полностью охарактеризовано (в частности, в отношении идентификации группы M^2).

Также существует теория, что примешивание подходящим образом выбранного первого эфирного растворителя к смеси соединения формулы (VI-K) соли цинка, предпочтительно бромида цинка, приводит к хелатированию соли цинка. Хелатированный бромид цинка далее взаимодействует с соединением формулы (VI-K) для получения соответствующего соединения формулы (VII-K).

Соединение формулы (VII-K) взаимодействует с подходящим образом замещенным соединением формулы (VIII-S), где LG^2 представляет собой подходящим образом выбранную уходящую группу, например бром, хлор, йод и т.п., предпочтительно бром; и причем каждый Z по отдельности представляет собой подходящим образом выбранную защитную группу для кислорода, например Z может быть выбран из группы, состоящей из бензила, бензоила, пивалоила, изобутирила, п-метоксibenзила, ацетила, пропионила и т.п.; предпочтительно все защитные группы Z являются одинаковыми, более предпочтительно каждый Z представляет собой пивалоил - известное соединение или соединение, полученное известными способами; причем соединение формулы (VIII) предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 3,0 мол.экв. или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в количестве в диапазоне от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,25 мол.экв. или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в количестве от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,1 мол.экв.;

необязательно в смеси подходящим образом выбранного второго эфирного растворителя и подходящим образом выбранного второго углеводородного растворителя, причем второй эфирный растворитель представляет собой, например, диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, МТВЕ, 2-Ме-ТНФ, циклопентилметиловый эфир и т.п., предпочтительно ди-н-бутиловый эфир или циклопентилметиловый эфир; и причем второй углеводородный растворитель представляет собой, например, толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, бензотрифторид и т.п., предпочтительно толуол; (в одном варианте осуществления второй эфирный растворитель и второй углеводородный растворитель идентичны соответственно первому эфирному растворителю и первому углеводородному растворителю);

при температуре в диапазоне от приблизительно комнатной до приблизительно температуры кипения с обратным холодильником, более предпочтительно при температуре в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 95°C; для получения соответствующего соединения формулы (IX-K).

Предпочтительно, когда соединение формулы (VIII-S) в виде раствора в подходящим образом выбранном втором углеводородном растворителе, более предпочтительно в подходящим образом выбранном втором ароматическом углеводороде, например толуоле, ксилоле, фторбензоле, хлорбензоле, бензотрифториде и т.п., более предпочтительно толуоле; добавляют к раствору соединения формулы (VII-K)

в подходящем образом выбранном втором эфирном растворителе, кроме ТНФ, например диизопропиловом эфире, 1,4-диоксане, 2-метил-ТНФ, МТВЕ, циклопентилметиловом эфире (СРМЕ), ди-н-бутиловом эфире и т.п., более предпочтительно СРМЕ или ди-н-бутиловом эфире, более предпочтительно ди-н-бутиловом эфире. Предпочтительно, когда конечная смесь растворителей имеет объемное соотношение второй эфирный растворитель: второй углеводородный растворитель от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3.

Снятие защиты с соединения формулы (IX-K) производится в соответствии с известными способами с образованием соответствующего соединения формулы (I-K). Например, если каждый Z представляет собой пивалоил, снятие защитной группы с соединения формулы (IX-K) возможно путем взаимодействия с подходящим образом выбранным алкоксидом или гидроксидом, например метоксидом натрия, этоксидом натрия, гидроксидом лития и т.п., в подходящем образом выбранном растворителе, например метаноле, этаноле и т.п., для получения соответствующего соединения формулы (I-K).

Специалист в данной области определит, что в зависимости от конкретной защитной группы Z для снятия защиты могут использоваться другие реагенты, включая, без ограничений, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, подходящим образом выбранную кислоту, основание, фторид и т.п.

Соединение формулы (I-K) предпочтительно выделяют известными способами, например экстракцией, фильтрованием или колоночной хроматографией. Соединение формулы (I-K) предпочтительно дополнительно очищают известными способами, например перекристаллизацией.

Настоящее изобретение дополнительно содержит фармацевтические композиции, содержащие соединение, полученное любым из описанных в настоящем документе способов, в комплексе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного компонента одно или более соединений, описываемых в настоящем документе, могут быть приготовлены путем тщательного смешивания соединения или соединений с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными технологиями приготовления фармацевтических композиций. Носитель может иметь широкое разнообразие форм, в зависимости от предполагаемого способа введения (например, пероральный, парентеральный). Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают в себя воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают в себя крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазки, связывающие вещества, агенты для улучшения разрушаемости таблеток и т.п. Твердые пероральные препараты также могут покрываться оболочками из таких веществ как сахара либо покрываться кишечнорастворимым покрытием для модулирования основного места всасывания. Для парентерального введения носитель будет, как правило, состоять из стерильной воды, при этом в целях улучшения растворимости или консервации могут добавляться другие ингредиенты. Инъекционно вводимые суспензии или растворы также могут изготавливаться с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками.

Для получения фармацевтических композиций, составляющих предмет настоящего изобретения, одно или более соединений, составляющих предмет настоящего изобретения, в качестве активных компонентов тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными технологиями приготовления фармацевтических композиций, при этом такой носитель может иметь широкое разнообразие форм, в зависимости от лекарственной формы, требуемой для предполагаемого способа введения, например перорального или парентерального, такого как внутримышечное введение. При получении пероральных дозированных форм композиций могут использоваться любые из обычных фармацевтических сред. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают в себя воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, таблетки в форме капсул и таблетки, подходящие носители и добавки включают в себя крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазки, связывающие вещества, агенты для улучшения разрушаемости таблеток и т.п. В связи с легкостью введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественную пероральную дозированную форму, в которой, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки могут стандартными способами покрываться оболочкой из сахаров либо кишечнорастворимым покрытием. Для парентеральных препаратов носитель будет, как правило, состоять из стерильной воды, хотя в состав могут также включаться другие компоненты, например, в целях улучшения растворимости или консервации. Также можно изготовить инъекционно вводимые суспензии, в этом случае могут использоваться соответствующие жидкостные носители, суспендирующие агенты и т.п. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат в расчете на единицу дозы, например, таблетку, капсулу, дозу порошка, инъекцию, чайную ложку и т.п., такое количество активного компонента, которое необходимо для доставки эффективной дозы, в соответствии с описанием, приведенным выше. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать в расчете на единицу дозы, например, таблетку, капсулу, дозу порошка, инъекцию, суппозиторий, чайную ложку и т.п., от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг или любое количество или диапазон в этих пределах и могут назначаться в количестве от прибли-

тельно 0,01 до приблизительно 300 мг/кг/сутки либо в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг/сутки либо в любом количестве или диапазоне в этих пределах. Дозы, однако, могут варьировать в зависимости от потребности пациента, тяжести состояния, в отношении которого осуществляется лечение, и используемого соединения. Возможно ежедневное дозирование либо периодическая ревизия дозы.

Предпочтительно использование этих композиций в виде дозированных форм, например в виде таблеток, пилюль, капсул, порошков, гранул, стерильных растворов или суспензий для парентерального введения, дозируемых аэрозолей или жидкостей для разбрызгивания, капель, ампул, автоинъекторов или суппозиторий; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения либо для введения при помощи ингаляции или вдувания. В альтернативном варианте осуществления композиция может быть представлена в виде лекарственной формы, подходящей для введения один раз в неделю или один раз в месяц; например, нерастворимая соль активного соединения, такая как деканоат, может быть выполнена с возможностью внутримышечной инъекции с формированием тканевого депо. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный компонент смешивают с фармацевтическим носителем, например обычными компонентами, используемыми для приготовления таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, для получения твердого преформулирующей композиции, содержащей однородную смесь соединения, составляющего предмет настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли. Характеристика таких преформулирующих композиций как однородных означает, что активный компонент равномерно диспергирован внутри композиции, так что композиция может быть немедленно поделена на равноэффективные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Данная твердая преформулирующая композиция затем разделяется на дозированные формы описанного выше типа, содержащие от 0,1 до приблизительно 1000 мг, или любое количество или диапазон в этих пределах, активного компонента в соответствии с настоящим изобретением. Таблетки и пилюли новой композиции могут покрываться оболочкой или каким-либо другим соединением, позволяющим получить дозированную форму с пролонгированным действием. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозированный компонент, при этом последний выступает в качестве оболочки для первого. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от расщепления в желудке и позволяет внутреннему компоненту оказаться в просвете двенадцатиперстной кишки, сохранив свою интактность, либо способствует его пролонгированному высвобождению. Для приготовления кишечнорастворимого слоя или оболочки может использоваться множество материалов, включая полимерные кислоты типа шеллака, цетилового спирта и ацетата целлюлозы.

Жидкие формы, содержащие новые композиции, составляющие предмет настоящего изобретения, для перорального введения либо для введения с помощью инъекции, включают в себя водные растворы, сиропы с соответствующими вкусовыми добавками, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и сходные фармацевтические средства. Подходящие диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают в себя синтетические или природные камеди, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Способы лечения, описанные в настоящем изобретении, могут также быть реализованы с использованием фармацевтической композиции, содержащей любое из перечисленных в настоящем документе соединений и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг соединения, или любое количество или диапазон в этих пределах; предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг соединения, или любое количество или диапазон в этих пределах, и может производиться в любой форме, подходящей для выбранного способа введения. Носители включают в себя необходимые и инертные фармацевтические эксципиенты, в том числе, помимо прочего, связывающие вещества, суспендирующие агенты, смазки, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и оболочки. Композиции, подходящие для перорального введения, включают в себя твердые формы, такие как пилюли, таблетки, каплеты, капсулы (причем каждая включает в себя варианты для немедленного, отложенного и пролонгированного высвобождения активного компонента), гранулы и порошки, а также жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, подходящие для парентерального введения, включают в себя стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Преимуществом является то, что соединения, составляющие предмет настоящего изобретения, можно вводить в виде однократной дневной дозы, либо общую дневную дозу можно вводить многократными дозами два, три или четыре раза в сутки. Кроме того, соединения, составляющие предмет настоящего изобретения, можно вводить интраназально при помощи местного использования подходящих интраназальных средств доставки или посредством трансдермальных кожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области. При трансдермальном введении дозу вводят, без сомнения, непрерывно, а не периодически на протяжении всего режима дозирования.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарства можно комбинировать с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, в случае необходимости или при желании в смеси можно использовать подходящие связывающие вещества; смазки, агенты для улучшения распадаемости таблеток и красители. Подходящие связывающие вещества включают в себя, без ограничения, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, подсластители из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Агенты для улучшения распадаемости таблеток включают в себя, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Жидкие формы в соответствующем образом ароматизированных суспендирующих и диспергирующих агентах, таких как синтетические и природные камеди, например трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлоза и т.п. Для парентерального введения желательны стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, по существу содержащие подходящие консерванты, применяются в тех случаях, когда желательно внутривенное введение.

Для получения фармацевтической композиции, составляющей предмет настоящего изобретения, соединение, полученное в соответствии с любым из описанных в настоящем документе способов, в качестве активного компонента тщательно примешивают к фармацевтическому носителю в соответствии со стандартными технологиями приготовления фармацевтических соединений, при этом такой носитель может принимать широкое разнообразие форм, в зависимости от формы препарата, необходимой для предполагаемого способа введения (например, перорального или парентерального). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из таких фармацевтически приемлемых носителей могут быть найдены в публикации *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Обществом фармацевтов Великобритании.

Способы получения фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, т. 1-3, под ред. Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, т. 1-2, под ред. Avis et al.; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, т. 1-2, под ред. Lieberman et al.; опубликованных издательством Marcel Dekker, Inc.

Соединения, составляющие предмет настоящего изобретения, можно вводить в составе любой из указанных выше композиций и в соответствии со схемой приема, принятой в данной области для лечения описанных в настоящем документе расстройств.

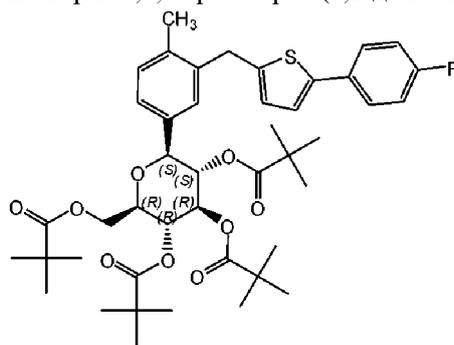
Оптимальные вводимые дозы могут легко определяться специалистами в данной области и варьируются в зависимости от используемого соединения, способа введения, силы препарата и степени выраженности патологического состояния. Кроме того, факторы, связанные с особенностями конкретных пациентов, в отношении которых проводится лечение, включая возраст, вес, особенности питания и время введения препарата, в результате потребуют коррекции назначенных доз препаратов.

Специалисту будет понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro*, проводимые с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей, позволяют предположительно оценивать способность тестируемого соединения оказывать лечебное или профилактическое действие по отношению к данному расстройству.

Специалисту также будет понятно, что клинические испытания на людях, включая первичные испытания на человеке, оценку эффективности доз, испытания на группах здоровых добровольцев и/или пациентов, страдающих данным расстройством, могут осуществляться в соответствии со способами, хорошо известными в медицинской и клинической практике.

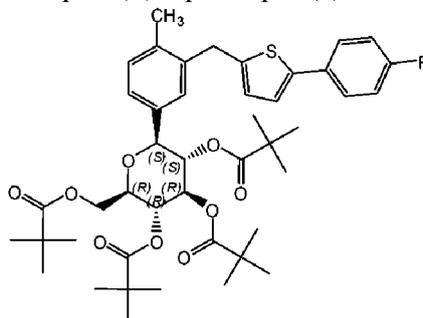
Следующие примеры предлагаются в целях способствования пониманию сути настоящего изобретения и не предназначены для того (и не должны быть истолкованы так), чтобы ограничивать каким-либо образом рамки данного изобретения, раскрываемого в следующих далее пунктах его формулы. В последующих примерах некоторые синтетические продукты упоминаются как выделенные в виде остатков. Специалисту в данной области будет понятно, что термин "остаток" не ограничивает физическое состояние, в котором был выделен продукт, и может включать в себя, например, твердый продукт, масло, пену, смолу, сироп и т.п.

Пример 1. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В сухую круглодонную колбу объемом 250 мл с механической мешалкой в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (22,20 ммоль; 9,06 г) и растворяли в смеси высушенного и дегазированного толуола (37,00 мл; 32,23 г)/диэтилового эфира (37,00 мл; 26,24 г) при комнатной температуре. После охлаждения до -50°C (изопропанол + баня с сухим льдом) при энергичном перемешивании по каплям добавляли (триметилсилил)метиллитий (1 М в пентане, 37,00 мл) для получения неоднородной смеси. Через 30 мин после окончания добавления проверяли прохождение реакции, отбирая пробы, и при необходимости добавляли дополнительное количество (триметилсилил)метиллития. Через 15 мин добавляли бромид цинка (22,20 ммоль; 5,00 г) (твердый, очень сухой, производства Aldrich) одной порцией и полученной смеси давали нагреться до 25°C в течение 1 ч. Через 1 час перемешивания при комнатной температуре диэтиловый эфир и пентан выпаривали при пониженном давлении (53,3 кПа (400 мм рт. ст.)) при 15°C . Наконец, α -D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетракис(2,2-диметилпропаноат) (10,72 г, 18,50 ммоль) растворяли в дегазированном толуоле (18,50 мл) и добавляли по каплям в течение 10 мин, а затем нагревали полученную смесь до 75°C в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 100 мл) и уксусноэтилового эфира (150 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли 2 фазы и дважды промывали органический слой водой (100 мл), а затем один раз насыщенным соевым раствором (100 мл). Затем органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали растворитель в условиях сниженного давления для получения прозрачного коричневого маслянистого вещества. Маслянистое вещество очищали методом ЖХСД (патрон: 330 г SiO_2 , система растворителей: 95/5-85/15 гептана/АсОEt) для получения заявляемого соединения (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ^1H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ^1H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

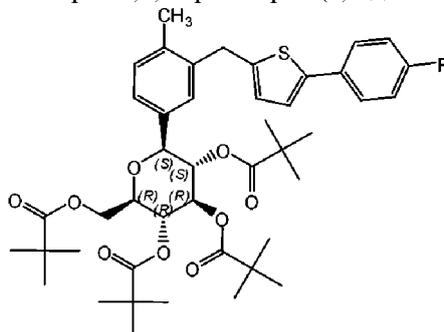
Пример 2. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В сухой реакционный сосуд Шленка объемом 25 мл в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (1,99 ммоль; 813,71 мг) и растворяли в сухом циклопентилметилом эфире (CPME) (7,2 мл) при комнатной температуре. После охлаждения до -50°C (ацетонитрил + сухой лед) при энергичном перемешивании к смеси по каплям добавляли n-гексиллитий (2,3 М в гексане, 966,31 мкл). Через 15 мин добавляли бромид цинка (996,50 мкл; 2 М раствора в CPME) и полученной смеси давали нагреться до 15°C в течение 1,5 ч. Затем в течение 10 мин по каплям добавляли α -D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетракис(2,2-диметилпропаноат) (1,05 г, 1,81 ммоль), растворенный в дегазированном CPME (1,81 мл), а затем полученную смесь нагревали в течение ночи при 85°C . После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 10 мл) и уксусноэтилового эфира (15 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли 2 фазы и дважды промывали органический слой водой (10 мл), а затем один раз насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении для по-

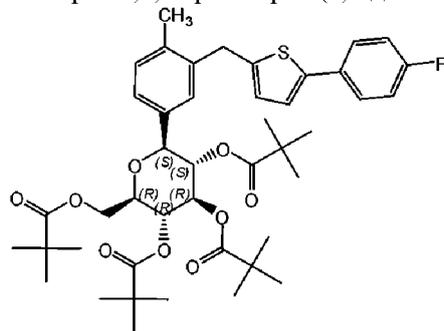
лучения прозрачного маслянистого вещества коричневого цвета, которое по данным количественного ВЭЖХ-анализа содержало заявляемое соединение (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ^1H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ^1H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

Пример 3. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В сухой реакционный сосуд Шленка объемом 25 мл в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (1,90 ммоль; 775 мг) и растворяли в толуоле (3,45 мл)/диэтиловом эфире (3,45 мл) при комнатной температуре. После охлаждения до -50°C (ацетонитрил + сухой лед) при энергичном перемешивании в смеси по каплям добавляли н-гексилитий (2,3 М в гексане, 920,29 мкл). Через 15 мин добавляли бромид цинка (2,07 ммоль; 466 мг) одной порцией и полученной смеси давали нагреться до 15°C в течение 1,5 ч. Затем полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли (триметилсилил)метилитий (1 М в пентане, 1,9 мл). Через 1 ч диэтиловый эфир и гексан выпаривали при пониженном давлении (53,3 кПа (400 мм рт. ст.)) при 15°C . Затем в течение 10 мин по каплям добавляли α -D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетраakis(2,2-диметилпропаноат) (1,73 ммоль; 1,00 г), растворенный в дегазированном толуоле (1,73 мл), и полученную смесь в течение ночи нагревали при 85°C . После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 10 мл) и уксусноэтилового эфира (15 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли 2 фазы и дважды промывали органический слой водой (10 мл), а затем один раз насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении для получения прозрачного маслянистого вещества коричневого цвета, которое по данным количественного ВЭЖХ-анализа содержало заявляемое соединение (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ^1H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ^1H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

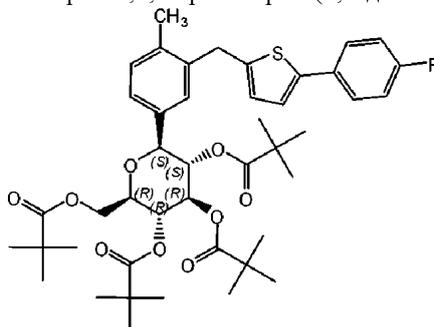
Пример 4. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В сухой реакционный сосуд Шленка объемом 25 мл в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (1,58 ммоль; 643 мг) и растворяли в толуоле (2,86 мл)/2-метилтетрагидрофуране (2,86 мл) при комнатной температуре. После охлаждения до -50°C (ацетонитрил + сухой лед) при энергичном перемешивании к смеси по каплям добавляли н-гексилитий (2,3 М в гексане; 764 мкл). Через 15 мин добавляли бромид цинка (1,72 ммоль; 387 мг), растворенный в 2-метилтетрагидрофуране (859 мкл), одной порцией, и полученной смеси давали нагреться до 15°C в течение 1,5 ч. Затем в течение 10 мин по каплям добавляли α -D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетраakis(2,2-диметилпропаноат) (1,43 ммоль; 830 мг), растворенный в дегазированном толуоле (1,43 мл), и полученную смесь в течение ночи нагревали при 85°C . После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 10 мл) и уксусноэтилового эфира (15 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли фазы и дважды промывали органический слой водой (10 мл), а затем один

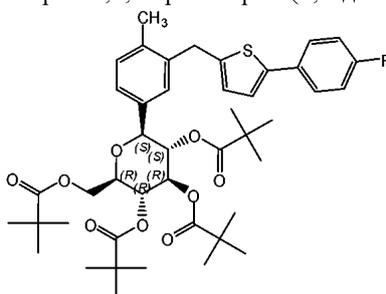
раз насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении для получения прозрачного маслянистого вещества коричневого цвета, которое по данным количественного ВЭЖХ-анализа содержало заявляемое соединение (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пivaloилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ¹H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ¹H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

Пример 5. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пivaloилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В сухой реакционный сосуд Шленка объемом 25 мл в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (1,90 ммоль; 775 мг) и растворяли в толуоле (3,45 мл)/диэтиловом эфире (3,45 мл) при комнатной температуре. После охлаждения до -50°C (ацетонитрил + сухой лед) при энергичном перемешивании к смеси по каплям добавляли n-гексилитий (2,3 М в гексане, 920 мкл). Через 15 мин добавляли бромид цинка (2,07 ммоль; 466 мг) одной порцией и полученной смеси давали нагреться до 15°C в течение 1,5 ч. Через 1 ч диэтиловый эфир и гексан выпаривали при пониженном давлении (53,3 кПа (400 мм рт. ст.)) при 15°C. Затем в течение 10 мин по каплям добавляли α-D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетракис(2,2-диметилпропаноат) (1,73 ммоль; 1,00 г), растворенный в дегазированном толуоле (1,73 мл), и полученную смесь в течение 2 дней нагревали при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 10 мл) и уксусноэтилового эфира (15 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли фазы и дважды промывали органический слой водой (10 мл), а затем один раз насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении для получения прозрачного маслянистого вещества коричневого цвета, которое по данным количественного ВЭЖХ-анализа содержало заявляемое соединение (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пivaloилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ¹H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ¹H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

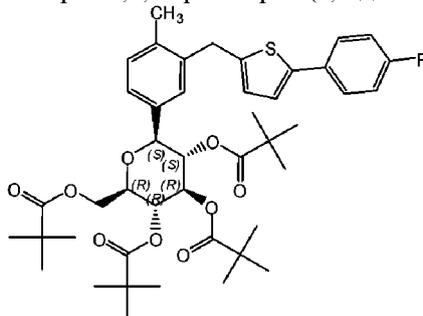
Пример 6. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пivaloилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В сухой реакционный сосуд Шленка объемом 25 мл в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (2,60 ммоль; 1,06 г) и растворяли в толуоле (4,73 мл)/метоксициклопентане (4,73 мл) при комнатной температуре. После охлаждения до -50°C (ацетонитрил + сухой лед) при энергичном перемешивании к смеси по каплям добавляли n-гексилитий (2,3 М в гексане, 1,26 мкл). Через 15 мин по каплям добавляли бромид цинка (2,84 ммоль; 639 мг), растворенный в сухом метоксициклопентане (1,40 мл), и полученной смеси давали нагреться до 15°C в течение 1 ч. Затем в течение 10 мин по каплям добавляли α-D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетракис(2,2-диметилпропаноат) (2,36 ммоль; 1,37 г), растворенный в дегазированном толуоле (2,36 мл), и полученную смесь в течение 2 дней нагревали при 75°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 10 мл) и уксусноэтилового эфира (15 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли фазы и дважды промывали органический слой водой (10 мл), а затем один раз насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении для получения прозрачного маслянистого вещества ко-

ричного цвета, которое по данным количественного ВЭЖХ-анализа содержало заявляемое соединение (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ^1H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ^1H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

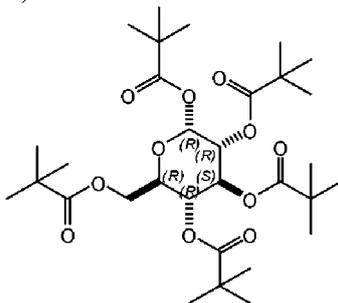
Пример 7. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В реакционный сосуд Шленка объемом 50 мл в атмосфере аргона вносили 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (2,45 ммоль; 1,00 г) и растворяли в н-бутиловом эфире (980 мкл)/толуоле (8,8 мл). Затем температуру снижали до -60°C . По каплям добавляли N-гексиллитий (2,3 М в гексане, 1,20 мл). Через 2 ч одной порцией добавляли дибромид цинка (607 мг) при -60°C . Полученной смеси давали медленно нагреться до 10°C в течение 2 ч. При 10°C в течение 1 мин добавляли α -D-глюкопиранозилбромид, 2,3,4,6-тетракис(2,2-диметилпропаноат) (2,69 ммоль; 1,56 г), растворенный в толуоле (2,69 мл) и в течение ночи повышали температуру до 50°C . Температуру смеси повышали до 60°C в течение 1 ч и, наконец, в течение 2 суток до 70°C . После охлаждения до комнатной температуры добавляли водный раствор хлорида аммония (1 М, 10 мл) и уксусноэтилового эфира (15 мл). Через 10 мин перемешивания разделяли фазы и дважды промывали органический слой водой (10 мл), а затем один раз насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении для получения прозрачного маслянистого вещества коричневого цвета, которое по данным количественного ВЭЖХ-анализа содержало заявляемое соединение

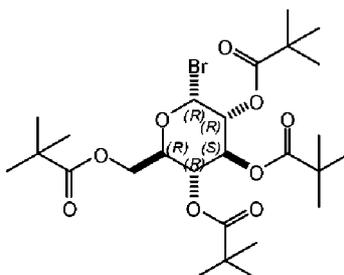
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в форме одного изомера. ^1H ЯМР-спектр соответствовал ранее полученным ^1H ЯМР-спектрам заявляемого соединения.

Пример 8. (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(Пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраилтетракис(2,2-диметилпропаноат)



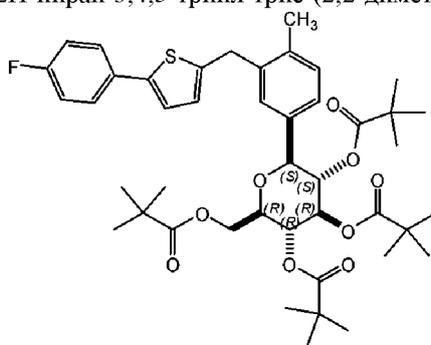
D-глюкозу (25,0 г, 0,139 моль) суспендировали в безводном дихлорметане (416 мл) под слоем азота, а затем полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, после чего охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К полученной смеси по каплям в течение приблизительно 10-15 мин при перемешивании добавляли ТЕА (154,7 мл), а затем одной порцией DMAP (1,25 г, 0,0102 моль). К полученной смеси добавляли пивалоилхлорид (136 мл), разведенный дихлорметаном (83 мл), при 0°C , в течение 30 мин. Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После этого полученную смесь приливали к дихлорметану (500 мл) и соляной кислоте (1,5 М, 375 мл) и разделяли полученные фазы. Органический слой промывали раствором бикарбоната натрия (550 г в 500 мл деионизированной воды, 1н.), а затем выпаривали до небольшого объема. К полученному остатку добавляли этанол (95%, 240 мл) и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником для получения однородной смеси. Полученную смесь охлаждали до 0°C ; при этом образовывались белые кристаллы, которые отфильтровывали и высушивали в течение ночи под вакуумом при комнатной температуре для получения заявляемого соединения.

Пример 9. (2R,3R,4S,5R,6R)-2-Бром-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(Пивалоилоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4,5-тетраил-тетракис(2,2-диметилпропаноат) (10,0 г, 16,65 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (100 мл) под слоем азота и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли бромид цинка (0,76 г, 3,33 ммоль) и полученный желтый раствор перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. После этого к смеси добавляли бромид TMS (10,2 г, 66,58 ммоль), разведенный дихлорметаном (10 мл), в течение приблизительно 15-20 мин и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную смесь фильтровали для удаления твердых веществ и фильтрат охлаждали до 0°C. К охлажденному фильтрату добавляли раствор бикарбоната натрия (132 г в 120 мл воды) до конечного pH в диапазоне 7-8. Полученные фазы разделяли, органический слой промывали водой (120 мл), а комбинированные водные слои выпаривали до небольшого объема. К полученному остатку добавляли изопропиловый спирт (39,3 г) и смесь нагревали для растворения. Полученную смесь охлаждали до 0°C; при этом образовывались белые кристаллы, которые отфильтровывали и высушивали в течение ночи под вакуумом при комнатной температуре для получения заявляемого соединения.

Пример 10. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



Стадия А. Получение смеси ариллития.

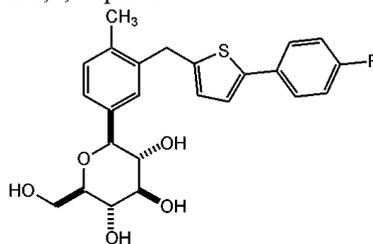
2-(4-Фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен (12,81 г, 31,37 ммоль) вносили в сухую пробирку Шленка в атмосфере аргона. Безводный толуол (15,7 мл) и безводный CPME (9,4 мл) добавляли из шприца без перемешивания и полученную смесь охлаждали до -45°C, а затем перемешивали. Затем к полученной охлажденной смеси добавляли н-гексиллитий (14,3 г, 32,94 ммоль) в форме 2,5 М раствора в гексане (14,3 мл) в течение приблизительно 5-10 мин; и смесь нагревали до -25°C в течение 1 ч.

Стадия В. Получение заявляемого соединения.

Бромид цинка (3,88 г, 17,25 ммоль) и бромид лития (2,72 г, 34,50 ммоль) высушивали при 200°C под вакуумом в безводном CPME (18,6 мл) в пробирке Шленка. Затем смесь добавляли через канюлю при -25°C к смеси ариллития (приготовленной как описано для стадии А выше) и полученную смесь нагревали до 0°C в течение 1 ч. После этого к полученной смеси добавляли (2R,3R,4S,5R,6R)-2-бром-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат) (20,0 г, 34,50 ммоль) в безводном толуоле (31,4 мл). Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин; а затем нагревали до 65°C в течение 48 ч. Полученную суспензию фильтровали через стеклообразную фритту, промывали толуолом (20 мл) и фильтрат промывали 1н. раствором хлорида аммония (100 мл) и водой (100 мл). Толуол отгоняли для уменьшения объема. К полученному остатку добавляли метанол (157 мл) и смесь охлаждали до 0°C, при этом образовывались кристаллы, которые отфильтровывали и высушивали под вакуумом при 40°C в течение ночи для получения заявляемого соединения.

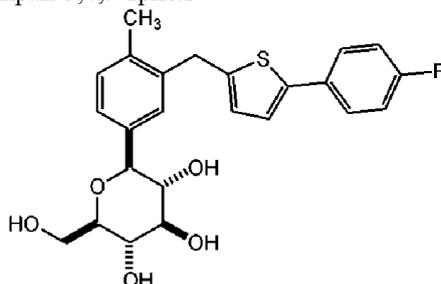
Выход: 18,30 г, 75%.

Пример 11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол



(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат) (39,0 г, 50,0 ммоль) суспендировали в метаноле (150 мл) при комнатной температуре. Раствор метоксида натрия (9,3 мл) добавляли к полученной суспензии и перемешивали при комнатной температуре, нагревали до 60°C в течение 16 ч и затем охлаждали. Затем к полученному желтому раствору добавляли воду (50 мл) и затравочные кристаллы заявляемого соединения. Добавляли дополнительную порцию воды (50 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, при этом образовывался осадок, который собирали путем фильтрования для получения заявляемого соединения. Выход: 20,00 г, 90%.

Пример 12. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол



Стадия А. Взаимодействие с (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноатом).

Реактор с рубашкой, оснащенный верхнеприводной мешалкой, нагревали в условиях подачи сухого азота при температуре 100°C в течение 16 ч., затем охлаждали до ~20°C в условиях подачи азота. Далее в атмосфере азота в реактор вводили ZnBr₂ (10 г, 44,45 ммоль, 0,55 экв.) и толуол (264 мл, 8 об.); и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем одной порцией в атмосфере азота при ~20°C добавляли 2,3 М n-BuLi в гектане (84,87 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем охлаждали до 0°C в течение 30 мин. В реактор в атмосфере азота в течение 10 мин добавляли 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофен в виде твердого вещества (1 экв., 33 г, 80,83 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. В реактор в атмосфере азота добавляли n-Bu₂O (26,4 мл, 0,8 об., 10% об.). Полученную смесь нагревали до температуры ~25°C и затем перемешивали в течение 3 ч.

Затем к полученной смеси одной порцией при ~25°C добавляли (2R,3R,4S,5R,6R)-2-бром-6-((пивалоилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат) в виде твердого вещества (1 экв., 47,75 г, 80,83 ммоль). Полученную смесь нагревали до ~95°C в течение ~15 мин, затем перемешивали при ~95°C в течение 1 ч.

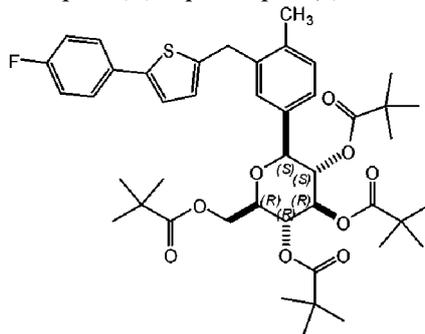
Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором аммиака 50% в/в (132 мл, 4 об.) и перемешивали в течение 1 ч при 30°C. Добавляли воду (4 об., 132 мл) и полученную смесь перемешивали еще в течение 1 ч при 30°C. Полученные фазы разделяли при 30°C и собирали органический слой. Органический слой затем помещали под пониженное давление (90 мбар) и отгоняли 300 мл растворителя при максимальной температуре 50°C. К полученному осадку добавляли 1-бутанол (150 мл, 4,5 об.) и 150 мл отгоняли при пониженном давлении (90 мбар). К полученному осадку снова добавляли 1-бутанол (150 мл, 4,5 об.) и 150 мл отгоняли при пониженном давлении (90 мбар) при максимальной температуре 80°C. К полученному осадку в третий раз добавляли 1-бутанол (150 мл, 4,5 об.). Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем до 0°C и после выдерживания в течение 1 ч при 0°C смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали 1-бутанолом (1 об., 33 мл), затем высушивали при пониженном давлении и 50°C для получения (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-((пивалоилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата) в виде прозрачного раствора желтого цвета, с выходом *in situ* 84%, определенным в соответствии с утвержденным стандартом.

Стадия В. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триол.

В реактор помещали метанол (13 мл, 2,56 об.) и (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-((пивалоилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат) (5,08 г, 6,50 ммоль, 1 экв.). Добавили NaOCH₃ 30% в/в в метаноле (0,233 г, 0,2 экв.) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником (65°C) и перемешивали в течение 5 ч.

Полученную смесь нагревали для отгонки метанола (1,3 об., 6,5 мл) при 66°C в условиях атмосферного давления. К полученному осадку добавили метанол (1,3 об., 6,5 мл) и смесь нагревали для отгонки метанола (1,3 об., 6,5 мл) при 66°C в условиях атмосферного давления. Метанол (1,3 об., 6,5 мл) добавляли во второй раз, и смесь снова нагревали для отгонки метанола (1,3 об., 6,5 мл) при 66°C в условиях атмосферного давления. Полученную смесь затем охлаждали до 60°C. Добавляли уксусную кислоту (78 мг, 0,2 экв.) и воду (0,96 об., 4,88 мл) и полученную смесь охлаждали до 26°C, вводили заправку требуемого продукта (14,5 мг, 0,005 моль/моль) и перемешивали в течение 6 ч (минимум 4 ч). Добавляли воду (0,77 об., 3,9 мл) в течение 2 ч и полученную смесь перемешивали по меньшей мере в течение 1 ч. Полученную суспензию затем охлаждали до 20°C (15-25°C) и перемешивали в течение по меньшей мере 5 ч, после чего фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью воды/метанола (1/1 об./об., 0,63 об., 3,24 мл), затем высушивали при пониженном давлении при 50°C в течение ночи для получения (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола в виде полугидрата с выходом 95%, имеющего вид серовато-белого твердого вещества.

Пример 13. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-Фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноат)



В реактор с рубашкой, оснащенный верхнеприводной мешалкой (высушенный сухим азотом при 100°C в течение 16 ч), при 20°C в атмосфере азота вводили ZnBr₂ (15,17 г, 0,55 экв.) и толуол (90 мл). После 5 мин перемешивания при 20°C в атмосфере азота одной порцией добавили н-бутиллитий (46 мл, 2,8 М в гептане, 1,05 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до -10°C в течение 30 мин по каплям добавили раствор 2-(4-фторфенил)-5-(5-йод-2-метилбензил)тиофена в толуоле (50 г, 1 экв. растворяли в 325 мл толуола) и полученную смесь выдерживали при -10°C в течение 1 ч. Далее одной порцией в атмосфере азота добавили н-бутиловый эфир (45 мл) и полученную смесь нагрели до 25°C. Через 1,5 ч выдерживания при 25°C одной порцией при 25°C добавляли раствор α-D-глюкопиранозилбромида, 2,3,4,6-тетраakis(2,2-диметилпропаноата) в толуоле (71 г, 1,0 экв., 1 М в толуоле). Полученную смесь нагревали до 95°C в течение 90 мин, а затем перемешивали при 95°C в течение 5 ч. После охлаждения до 25°C добавляли водный раствор хлорида аммония (500 мл). Полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин, две фазы разделяли и органический слой собирали и анализировали, получив 86,6% заявляемого соединения (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(пивалоилоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил-трис-(2,2-диметилпропаноата).

Пример композиций.

Твердая композиция для перорального введения. Пример возможного использования.

В качестве конкретного варианта осуществления композиции для перорального введения можно привести следующее: 100 мг соединения, полученного, как описано в примере 11 выше, смешивают с достаточно тонкоизмельченной лактозой для получения общего количества 580-590 мг, достаточного для заполнения твердой желатиновой капсулы размера O.

Приведенное выше техническое описание содержит сведения о принципах, лежащих в основе настоящего изобретения, и иллюстрирующие его примеры, однако следует понимать, что практическое применение настоящего изобретения распространяется на все обычные вариации, адаптации и/или модификации в соответствии со следующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

2. Способ по п.1, в котором соль цинка представляет собой $ZnBr_2$ и литийорганический реагент представляет собой *n*-бутиллитий.

3. Способ по п.1, в котором соль цинка и литийорганический реагент присутствуют в молярном соотношении приблизительно 1:2.

4. Способ по п.1, в котором соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают в течение периода от приблизительно 1 до приблизительно 2 ч.

5. Способ по п.1, в котором углеводородный растворитель представляет собой толуол.

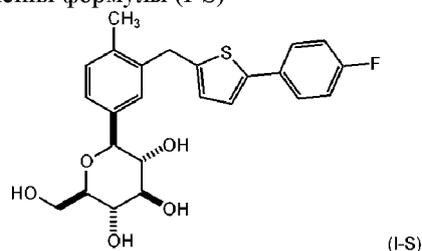
6. Способ по п.1, в котором LG^1 представляет собой йод, соль цинка представляет собой $ZnBr_2$, литийорганический реагент представляет собой *n*-бутиллитий, соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают, углеводородный растворитель представляет собой толуол, причем соединение формулы (V) взаимодействует со смесью соли цинка и литийорганического реагента при температуре приблизительно $0^\circ C$.

7. Способ по п.1, в котором простой эфир в качестве растворителя представляет собой ди-*n*-бутиловый эфир.

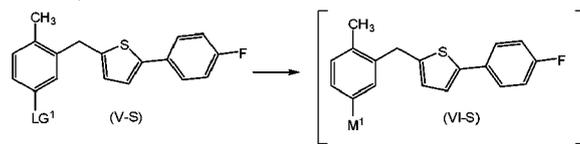
8. Способ по п.1, в котором простой эфир в качестве растворителя присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 7 до приблизительно 10 об.%.
9. Способ по п.1, в котором LG^1 представляет собой йод, Z представляет собой пивалоил и LG^2 представляет собой бром.

10. Способ по п.1, в котором кольцо С выбрано из группы, состоящей из 4-фторфенила и 6-фторпирид-3-ила.

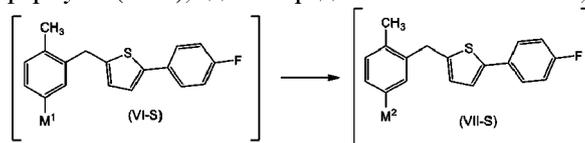
11. Способ получения соединения формулы (I-S)



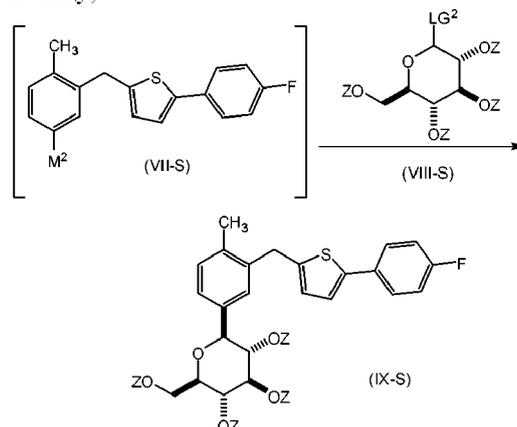
или его сольвата, включающий



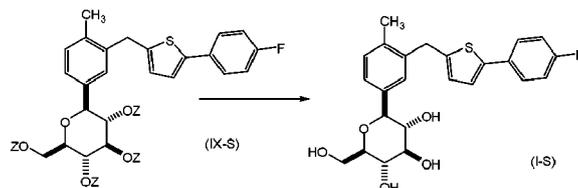
взаимодействие соединения формулы (V-S), где LG^1 представляет собой уходящую группу, со смесью соли цинка и литийорганического реагента в углеводородном растворителе при температуре в диапазоне от приблизительно $-78^\circ C$ до приблизительно комнатной температуры для получения смеси соответствующего соединения формулы (VI-S), где M^1 представляет собой литий, и указанной соли цинка;



примешивание к смеси соединения формулы (VI-S) и соли цинка простого эфира в качестве растворителя для получения соответствующего соединения формулы (VII-S), где M^2 представляет собой реакционноспособную цинковую частицу;



взаимодействие соединения формулы (VII-S), где соль цинка представляет собой $ZnBr_2$ и M^2 представляет собой $ZnBr$, или соль цинка представляет собой ZnI_2 и M^2 представляет собой ZnI , или соль цинка представляет собой дитрифлат цинка и M^2 представляет собой трифлат цинка, с соединением формулы (VIII-S), где каждый Z представляет собой независимо выбранную защитную группу для кислорода и LG^2 представляет собой уходящую группу; для получения соответствующего соединения формулы (IX-S);



снятие защиты с соединения формулы (IX-S) для получения соответствующего соединения формулы (I-S).

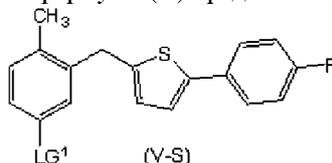
12. Способ по п.11, в котором соль цинка представляет собой $ZnBr_2$ и литийорганический реагент представляет собой н-бутиллитий.

13. Способ по п.11, в котором соль цинка и литийорганический реагент присутствуют в молярном соотношении приблизительно 1:2.

14. Способ по п.11, в котором соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают в течение периода от приблизительно 1 до приблизительно 2 ч.

15. Способ по п.11, в котором углеводородный растворитель представляет собой толуол.

16. Способ по п.1, в котором LG^1 представляет собой йод, соль цинка представляет собой $ZnBr_2$, литийорганический реагент представляет собой н-бутиллитий, соль цинка и литийорганический реагент предварительно смешивают, соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-S)



углеводородный растворитель представляет собой толуол, причем соединение формулы (V-S) взаимодействует со смесью соли цинка и литийорганического реагента при температуре приблизительно $0^\circ C$.

17. Способ по п.11, в котором простой эфир в качестве растворителя представляет собой ди-н-бутиловый эфир.

18. Способ по п.11, в котором простой эфир в качестве растворителя присутствует в количестве в диапазоне от приблизительно 7 до приблизительно 10 об. %.

19. Способ по п.11, в котором LG^1 представляет собой йод, Z представляет собой пивалоил и LG^2 представляет собой бром.

