



(51) МПК  
*C07H 5/08* (2006.01)  
*A61K 31/70* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011105797/04, 15.07.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 15.07.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 17.07.2008 US 61/081,423

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2012 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 27.01.2014 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 2008042688 A2, 10.04.2008. SU 944506  
 A3, 15.07.1982.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 17.02.2011

(86) Заявка РСТ:  
 US 2009/050636 (15.07.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2010/009197 (21.01.2010)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25,  
 стр. 3, ООО "Юридическая фирма  
 Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ДЕ ПОЛЬ Сьюзан Маргарет (СН),  
 ПЕРЛБЕРГ Анетт (СН),  
 ЧЖАО Мэтью Манчжу (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЛЕКСИКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
 ИНК. (US)**

**(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-ХЛОР-3-(4-ЭТОКСИБЕНЗИЛ)ФЕНИЛ)-6-(МЕТИЛТИО)ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАН-3,4,5-ТРИОЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к кристаллическим формам 1 и 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола, а также способам их применения для лечения

различных заболеваний и расстройств, преимущественно диабета, для снижения глюкозы в крови, для повышения экскреции глюкозы с мочой у пациента и для восстановления чувствительности к инсулину. 7 н. и 13 з.п. ф-лы, 4 ил., 11 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**C07H 5/08** (2006.01)  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011105797/04, 15.07.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**15.07.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**17.07.2008 US 61/081,423**

(43) Application published: **27.08.2012 Bull. 24**

(45) Date of publication: **27.01.2014 Bull. 3**

(85) Commencement of national phase: **17.02.2011**

(86) PCT application:  
**US 2009/050636 (15.07.2009)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/009197 (21.01.2010)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str.  
3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**DE POL' S'juzan Margaret (CH),  
PERLBERG Anett (CH),  
ChZhAO Mehtt'ju Manchzhu (US)**

(73) Proprietor(s):

**LEKSIKON FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)**

(54) **SOLID FORMS (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-CHLORO-3-(4-ETHOXYBENZYL)PHENYL)-6-(METHYLTHIO)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3,4,5-TRIOI AND METHODS FOR THEIR OBTAINING**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: invention refers to crystal forms 1 and 2 of anhydrous (2s,3r,4r,5s,6r)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzil)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2n-pyran-3,4,5-triol, as well as to methods of their

application for treating different illnesses and diseases, mainly diabetes.

EFFECT: reduction of glucose in blood, increase of glucose egestion with patient's urina and recovery of insulin sensitivity.

20 cl, 4 dwg, 11 ex

R U 2 5 0 5 5 4 3 C 2

R U 2 5 0 5 5 4 3 C 2

Данная заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке США № 61/081423, поданной 17 июля 2008 г., которая целиком включена в настоящий документ путем ссылки.

## 1. ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к твердым формам (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола и к способам их применения.

## 2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Различные твердые формы одного и того же соединения могут обладать значительно различающимися свойствами. Например, аморфная форма лекарственного вещества может иметь свойства растворимости и характеристики биодоступности, отличающиеся от свойства его кристаллической формы (форм), свойства, которые могут влиять на то, как следует вводить лекарственное вещество, чтобы получить оптимальный эффект. Аморфные и кристаллические формы лекарственного вещества также могут иметь различающиеся свойства при обработке (например, текучесть, сжимаемость), скорости растворения, растворимости и стабильности, которые могут влиять на изготовление препаративных форм.

Соответственно, получение различных форм лекарственного вещества является желательным по ряду причин. Кроме того, регулирующие органы (например, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ США) могут требовать идентификации всех твердых (например, полиморфных) форм новой лекарственной субстанции раньше продуктов, которые их содержат. A. Goño, Science News 166(8): 122-123 (2004).

Соединения могут существовать в одной или более кристаллических формах, но существование и характеристики указанных форм нельзя предсказать со всей определенностью. Помимо этого, не существует стандартной процедуры для получения всех возможных полиморфных форм соединения. Даже после идентификации одного полиморфа существование и характеристики других форм можно определить только после дополнительного экспериментирования.

## 3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено частично на аморфные и кристаллические формы безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола, который представляет собой ингибитор натрий-глюкозного сотранспортера 2.

Один вариант осуществления настоящего изобретения охватывает фармацевтические композиции, включая твердые формы, описанные в настоящем документе.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения охватывает способы ингибирования активности SGLT2, а также способы лечения, профилактики и контроля различных заболеваний и расстройств с использованием твердых форм, описанных в настоящем документе.

## 4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг.1 представляет собой порошковую рентгенограмму анализа (XRPD) формы 1 кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола. Рентгенограмму получали с использованием Bruker D8 Advance System (излучение Cu K $\alpha$ ) с детектором VANTEC-1.

Фиг.2 представляет собой FT-рамановский спектр формы 1 кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-

(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола. Спектр получали с использованием Bruker RFS100 с возбуждением при 1064 нм.

Фиг.3 представляет собой рентгенограмму XRPD формы 2 кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-

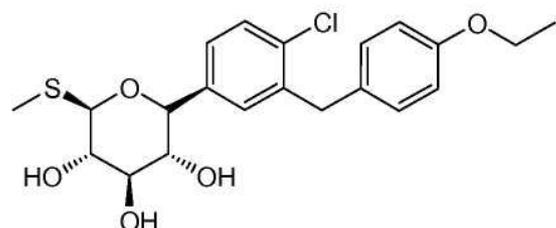
(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола. Рентгенограмму получали с использованием Bruker D8 Advance System (излучение Cu K $\alpha$ ) с детектором VANTEC-1.

Фиг.4 представляет собой FT-рамановский спектр формы 2 кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-

(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола. Спектр получали с использованием Bruker RFS100 с возбуждением на 1064 нм.

## 5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено частично на твердые (например, кристаллические) формы безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-



Соединение представляет собой ингибитор натрий-глюкозного соотранспортера 2 и может быть пригодным для лечения диабета и ряда других заболеваний и состояний. См. патентную заявку США № 11/862690, поданную 28 сентября 2007 г.

Настоящее изобретение направлено также на препаративные формы, включающие в себя твердые формы безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-

### 5.1. Определения

Если не указано иное, термины «контролировать», «контролирование» и «контроль» означают предотвращение рецидивов конкретного заболевания или расстройства у пациента, который уже страдал указанным заболеванием или расстройством, и/или удлинение срока, в течение которого у пациента, который страдал указанным заболеванием или расстройством, сохраняется ремиссия. Термины охватывают модулирование порога, развития и/или продолжительности заболевания или расстройства или изменение характера реакции пациента на заболевание или расстройство.

Если не указано иное, термины «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» подразумевают действие, которое имеет место до того, как пациент начнет страдать от конкретного заболевания или расстройства, которое ингибирует или уменьшает тяжесть заболевания или расстройства. Иными словами, все указанные термины означают профилактику.

Если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания или расстройства или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством, или для предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает такое количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает профилактическое благоприятное действие для предотвращения заболевания или расстройства. Термин

«профилактически эффективное количество» может включать в себя количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

5 Если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтически благоприятного эффекта для лечения или контроля заболевания или расстройства, или для задержки или сведения к минимуму одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. Терапевтически эффективное количество  
10 соединения означает такое количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает терапевтическое благоприятное действие для лечения или контроля заболевания или расстройства. Термин «терапевтически эффективное количество» может включать в себя количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или помогает избежать симптомов или  
15 случаев заболевания или расстройства или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Если не указано иное, термины «лечить», «способ лечения» и «лечение» подразумевают действие, которое имеет место во время того, как пациент страдает от  
20 конкретного заболевания или расстройства, которое уменьшает тяжесть заболевания или расстройства или одного или более из его симптомов, или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания или расстройства.

Если не указано иное, термин «включают» имеет то же значение, что «включают, без ограничения», а термин «включает» имеет то же значение, что «включает, без  
25 ограничения». Подобно этому термин «такой как» имеет то же значение, что «такой как, без ограничения».

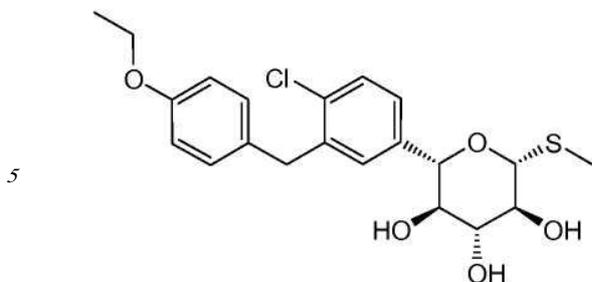
Если не указано иное, одно или более прилагательных, непосредственно предшествующих ряду существительных, следует истолковывать как применяющиеся  
30 к каждому из существительных. Например, фраза «необязательно замещенный алкил, арил или гетероарил» имеет то же значение, что «необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил».

Следует отметить также, что любой атом, показанный на чертеже, со свободными валентностями предполагает связь с атомами водорода в количестве, достаточном,  
35 чтобы занять валентности. Помимо этого химические связи, изображенные одной сплошной линией, параллельной одной пунктирной линии, охватывают как одинарную, так и двойную (например, ароматическую) связи, если позволяют валентности. Структуры, которые представляют соединения с одним или более  
40 хиральных центров, но которые не обозначают стереохимию (например, жирные или пунктирные линии), охватывают чистые стереоизомеры и их смеси (например, рацемические смеси). Подобно этому названия соединений, имеющих один или более хиральных центров, которые не отображают стереохимию указанных центров, охватывают чистые стереоизомеры и их смеси.

## 45 5.2. Твердые формы

Настоящее изобретение направлено на твердые формы безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола:

50



10 Один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на твердые аморфные формы. Другой направлен на твердые кристаллические формы.

15 Отдельная кристаллическая форма, называемая в настоящем документе формой 1, имеет эндотерму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) примерно 124°C. В данном контексте термин «примерно» означает  $\pm 5,0^\circ\text{C}$ . В одном варианте осуществления настоящего изобретения форма дает порошковую рентгенограмму (XRPD), которая содержит пики при одном или более значениях, составляющих примерно 4,0, 8,1, 9,8, 14,0 и/или 19,3 градусов  $2\theta$ . В данном контексте термин «примерно» означает  $\pm 0,3$  градуса. Как хорошо известно специалистам, относительные интенсивности пиков в картине XRPD могут варьироваться в зависимости от того, как был изготовлен образец и как осуществлялся сбор данных. С

20 учетом вышесказанного пример рентгенограммы XRPD указанной формы приводится на фигуре 1.

25 В одном варианте осуществления настоящего изобретения форма дает рамановский спектр с пиками при одном или более значениях, составляющих 3068, 2929, 2888, 2881, 1615, 1603, 1244, 1037, 692 и/или  $372\text{ см}^{-1}$ . В данном контексте термин «примерно» означает  $\pm 2\text{ см}^{-1}$ . Как хорошо известно специалистам, относительные интенсивности пиков в рамановском спектре могут варьироваться в зависимости от того, как был изготовлен образец и как осуществлялся сбор данных. С учетом вышесказанного

30 пример FT-рамановского спектра указанной формы приводится на фигуре 2.

Отдельная кристаллическая форма, называемая в настоящем документе формой 2, имеет эндотерму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) примерно 134°C. В данном контексте термин «примерно» означает  $\pm 5,0^\circ\text{C}$ . В одном варианте осуществления настоящего изобретения форма дает картину XRPD, которая содержит пики при одном или более значениях, составляющих 4,4, 4,8, 14,5, 14,7, 15,5, 21,2, 22,1 и/или 23,8 градусах  $2\theta$ . В данном контексте термин «примерно» означает  $\pm 0,3$  градуса. Пример картины XRPD указанной формы приводится на фигуре 3.

35

40 В одном варианте осуществления настоящего изобретения форма дает рамановский спектр с пиками на одном или более примерно 3061, 2927, 2877, 2864, 1605, 1038, 842 и/или  $719\text{ см}^{-1}$ . В данном контексте термин «примерно» означает  $\pm 2\text{ см}^{-1}$ . Пример FT-рамановского спектра указанной формы приводится на фигуре 4.

Настоящее изобретение охватывает композиции, включающие в себя различные кристаллические формы безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола. Настоящее изобретение охватывает также твердые вещества, которые представляют собой смеси как аморфной, так и кристаллической форм соединения. Некоторые указанные твердые вещества включают в себя кристаллический (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол в количестве по меньшей мере примерно 50, 75, 80, 85, 90, 95 или 99 массовых процентов.

45

50

### 5.3. Способы применения

Настоящее изобретение охватывает способ ингибирования активности SGLT2, который включает в себя контактирование SGLT2 с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению (например, соединения, описанного в настоящем документе). В одном варианте осуществления настоящего изобретения белок находится *in vivo*. В другом он находится *ex vivo*.

Изобретение охватывает также способ снижения уровня глюкозы в крови пациента (например, млекопитающего, такого как человек, собака или кошка), который включает введение пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Изобретение охватывает также способ повышения экскреции глюкозы с мочой пациента, который включает введение пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Изобретение охватывает также способ восстановления или повышения чувствительности к инсулину у пациента, который включает введение пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Изобретение охватывает также способ лечения, контроля или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, который включает в себя введение пациенту терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Примеры заболеваний и расстройств включают в себя атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, диабет (1 и 2 типов), гипергликемию, расстройства липидного обмена, ожирение и синдром X. Особым заболеванием является диабет 2 типа.

Количество, путь введения и схема введения соединения могут зависеть от таких факторов, как конкретные показания для лечения, профилактики или контроля, а также возраста, пола и состояния пациента. Роли, которые играют указанные факторы, хорошо известны специалистам и могут подбираться путем обычного экспериментирования.

#### 5.4. Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, включающие в себя одно или более соединений по настоящему изобретению. Определенные фармацевтические композиции представляют собой препаративные формы, подходящие для перорального, чресслизистого (например, назального, сублингвального, вагинального, буккального или ректального), парентерального (например, подкожного, внутривенного, болюсной инъекции, внутримышечного или внутриартериального) или чрескожного введения пациенту. Примеры препаративных форм включают, без ограничения, таблетки, капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы, крахмальные капсулы, пастилки, лепешки, дисперсии, суппозитории, мази, припарки, пасты, порошки, повязки, кремы, пластыри, растворы, накладки, аэрозоли (например, назальные спреи или ингаляторы), гели, жидкие препаративные формы, подходящие для перорального или чресслизистого введения пациенту, включая суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле»), растворы и эликсиры, жидкие препаративные формы, подходящие для парентерального введения пациенту, и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые можно растворять с получением жидких препаративных форм, подходящих для парентерального введения пациенту.

Композиция должна соответствовать способу введения. Например, пероральное введение требует наличия энтеросолюбильных покрытий, чтобы защитить соединения

по настоящему изобретению от разложения в желудочно-кишечном тракте. Подобно этому композиция может содержать ингредиенты, которые облегчают доставку активного ингредиента (ингредиентов) к месту действия. Например, соединения можно вводить в липосомальных композициях с целью защитить их от разлагающих ферментов, облегчить транспорт в кровеносную систему и повлиять на доставку через клеточные мембраны к внутренним участкам клетки.

Композиция, форма и тип препаративной формы будет зависеть от ее применения. Например, препаративная форма, которую используют при неотложном лечении заболевания, может содержать более высокие количества одного или более активных ингредиентов, чем те количества, которые она содержит, когда препаративная форма используется для постоянного лечения того же заболевания. Подобно этому парентеральная препаративная форма может содержать более низкие количества одного или более активных ингредиентов, чем те количества, которые она содержит, когда пероральная препаративная форма используется для лечения того же заболевания. Указанные и другие факторы, в результате которых конкретные препаративные формы по настоящему изобретению будут отличаться друг от друга, будут очевидными для специалиста. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., Mack Publishing, Easton PA (1990).

#### 5.4.1. Пероральные препаративные формы

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных препаративных форм, таких как, без ограничения, таблетки (например, жевательные таблетки), таблетки в форме капсул, капсулы и жидкости (например, сиропы с корригентами). Указанные препаративные формы содержат заранее определенные количества активных ингредиентов и могут быть изготовлены способами, хорошо известными специалистам в области фармации. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Типичные пероральные препаративные формы изготавливают комбинированием активного ингредиента (ингредиентов) в тщательной смеси с по меньшей мере одним наполнителем, согласно обычным фармацевтическим технологиям изготовления лекарственных веществ. Наполнители могут иметь целый ряд форм в зависимости от формы препарата, желательной для введения.

В силу простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодные пероральные дозированные препаративные формы. Если это желательно, на таблетки можно наносить покрытие с использованием стандартных водных или неводных технологий. Указанные препаративные формы можно изготавливать обычными фармацевтическими способами. Обычно фармацевтические композиции и препаративные формы изготавливают путем однородного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, высокодисперсными твердыми носителями или с теми, и с другими, а затем путем придания продукту желательной формы, если это необходимо. Разрыхлители можно включать в твердые препаративные формы для облегчения быстрого растворения. Смазывающие агенты также можно включать для облегчения изготовления препаративных форм (например, таблеток).

#### 5.4.2. Парентеральные препаративные формы

Парентеральные препаративные формы можно вводить пациентам различными путями, включая, без ограничения, подкожный, внутривенный (включая болюсную инъекцию), внутримышечный и внутриартериальный. Поскольку их введение обычно

минуется естественные защитные барьеры против контаминантов, парентеральные препаративные формы специально изготавливаются стерильными или способными к стерилизации перед введением пациенту. Примеры парентеральных препаративных форм включают в себя, без ограничения, растворы, готовые для инъекции, сухие продукты, готовые для растворения или суспендирования в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции, суспензии, готовые для инъекции, и эмульсии.

Подходящие носители, которые можно использовать для изготовления парентеральных препаративных форм, хорошо известны специалистам. Примеры включают в себя, без ограничения, воду для инъекций USP; водные носители, такие как, без ограничения, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы, раствор декстрозы и хлорида натрия и раствор Рингера с лактатом; смешивающиеся с водой носители, такие как, без ограничения, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, без ограничения, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

#### 5.4.3. Чрескожное, местное и чресслизистое введение

Чрескожные, местные и чресслизистые препаративные формы включают в себя, без ограничения, офтальмологические растворы, спреи, аэрозоли, кремы, лосьоны, мази, гели, растворы, эмульсии, суспензии или другие формы, известные специалистам. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-е и 18-е изд., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990) и Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4-е изд., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Чрескожные препаративные формы включают в себя накладки «резервуарного типа» или «матриксного типа», которые можно закреплять на коже и носить в течение определенного периода времени, чтобы осуществлялось проникновение желательного количества активных ингредиентов.

Подходящие наполнители (например, носители и разбавители) и другие материалы, которые можно использовать для изготовления чрескожных, местных и чресслизистых препаративных форм, хорошо известны специалистам в области фармацевтики и зависят от конкретной ткани, на которую наносят данную фармацевтическую композицию или препаративную форму.

В зависимости от конкретной ткани, подвергаемой лечению, можно использовать дополнительные компоненты до лечения, в сочетании с лечением или после лечения активными ингредиентами по настоящему изобретению. Например, усилители проникновения можно использовать, чтобы способствовать доставке активных ингредиентов в ткань.

pH фармацевтической композиции или препаративной формы или ткани, на которую наносят фармацевтическую композицию или препаративную форму, также можно подбирать таким образом, чтобы улучшить доставку одного или более активных ингредиентов. Подобно этому полярность растворителя, служащего носителем, его ионную силу или тоничность можно подбирать таким образом, чтобы улучшить доставку. Такие соединения как стеараты, также можно добавлять в фармацевтические композиции или препаративные формы для изменения в выгодную сторону гидрофильности или липофильности одного или более активных ингредиентов таким образом, чтобы улучшать доставку. С этой точки зрения стеараты могут служить в качестве липидного носителя для композиции, в качестве эмульгирующего агента или поверхностно-активного агента и в качестве агента, улучшающего доставку или улучшающего проникновение. Различные соли, гидраты или гидраты активных ингредиентов можно использовать для дальнейшего подбора

свойств получаемой композиции.

## 6. ПРИМЕРЫ

Особенности настоящего изобретения можно понять из следующих примеров.

6.1. Синтез (3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофууро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)(морфолино)метанона

В 12 л трехгорлую колбу с круглым дном с механической мешалкой, резиновой пробкой с температурным датчиком и газовым барботером помещали L-(-)ксилозу (504,40 г, 3,360 моль), ацетон (5 л, реагентный сорт) и порошок безводного  $MgSO_4$  (811,23 г, 6,740 моль/2,0 экв.). Суспензию начинали перемешивать при комнатной температуре, а затем добавляли концентрированную  $H_2SO_4$  (50 мл, 0,938 моль/0,28 экв.). Наблюдалась медленная слабая экзотермическая реакция (температура возрастала до 24°C в течение примерно 1 ч), и реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Через 16,25 часа ТСХ показала, что вся L-ксилоза прореагировала, а основным продуктом являлся бис-ацетонид с некоторым количеством (3aS,5S,6R,6aS)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофууро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола. Реакционную смесь фильтровали, а собранные твердые вещества дважды промывали ацетоном (по 500 мл).

Перемешиваемый фильтрат желтого цвета нейтрализовали концентрированным раствором  $NH_4OH$  (39 мл) до  $pH=8,7$ . После перемешивания в течение 10 мин. суспендированные твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением сырого промежуточного вещества бис-ацетонида в виде масла желтого цвета (725,23 г). Масло желтого цвета суспендировали в 2,5 л воды при перемешивании в 5 л трехгорлой колбе с круглым дном с механической мешалкой, резиновой пробкой с температурным датчиком и газовым барботером.  $pH$  с 9 доводили до 2 с использованием 1N водной  $HCl$  (142 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, пока ГХ не показывала достаточную конверсию промежуточного вещества бис-ацетонида в (3aS,5S,6R,6aS)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофууро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ол. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 50% масс. водного раствора  $K_2HPO_4$  до  $pH=7$ . Растворитель затем выпаривали и добавляли этилацетат (1,25 л), с получением суспензии белого цвета, которую затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, с получением масла оранжевого цвета, которое растворяли в 1 л метилтрет-бутилового эфира. Указанный раствор имел KF 0,23% масс. воды и был сконцентрирован с получением (3aS,5S,6R,6aS)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофууро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола в виде масла оранжевого цвета (551,23 г, выход 86%, 96,7% чистоты по ГХ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  1,22 (с, 3H), 1,37 (с, 3H) 3,51 (дд, J=11,12, 5,81 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=11,12, 5,05 Гц, 1H), 3,93-4,00 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 4,36 (д, J=3,79 Гц, 1H), 4,86 (шир.с, 2H), 5,79 (д, J=3,54 Гц, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  26,48, 27,02, 59,30, 73,88, 81,71, 85,48, 104,69, 110,73.

К раствору (3aS,5S,6R,6aS)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофууро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (25,0 г, 131 ммоль) в ацетоне (375 мл, 15X) и  $H_2O$  (125 мл, 5X) добавляли  $NaHCO_3$  (33,0 г, 3,0 экв.),  $NaBr$  (2,8 г, 20 моль%) и ТЕМРО (0,40 г, 2 моль%) при 20°C. Смесь охлаждали до 0-5°C, а затем по частям добавляли твердую трихлоризоциануровую кислоту (ТССА, 30,5 г, 1,0 экв.). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 24 ч. Добавляли метанол (20 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. На данной стадии образовывалась суспензия белого цвета. Смесь фильтровали, промывали ацетоном (50 мл, 2X). Органический растворитель удаляли в условиях вакуума, а водный слой экстрагировали с использованием  $EtOAc$  (300 мл,

12ХЧЗ), и объединенные органические слои концентрировали с получением маслянистой смеси с некоторым количеством твердого остатка. Ацетон (125 мл, 5X) добавляли и смесь перемешивали. Раствор в ацетоне затем концентрировали с получением желаемой кислоты (3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-  
 5 диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (21,0 г, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>), δ 6,00 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,72 д, J=3,2 Гц, 1H), 4,53 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,38 (д, J=3,2 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

К раствору (3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3] диоксол-5-карбоновой кислоты (5,0 г, 24,5 ммоль) в THF (100 мл, 20X) добавляли ТВТИ (11,8 г, 1,5 экв.), N-метилморфолин (NMM, 4,1 мл, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем добавляли морфолин (3,2 мл, 1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 20°C еще в течение 6 ч. Твердое вещество отфильтровывали, а осадок, оставшийся на фильтре, промывали с использованием TGF  
 15 (10 мл 2XЧ2). Органический раствор концентрировали в условиях вакуума и остаток очищали с использованием хроматографии на колонке с силикагелем (гексаны: EtOAc, от 1:4 до 4:1), с получением 4,3 г желательного морфолинового амида (64%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ 6,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,11 (шир.с, 1H), 4,62 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,9-3,5 (м, 8H), 1,51 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

6.2. Альтернативный синтез (3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил(морфолино)метанона

Раствор диола (3aS,5S,6R,6aS)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола в ацетонитриле (5,38 кг, 65% масс., 3,50 кг активного, 18,40 моль), ацетонитрил (10,5 л) и ТЕМРО (28,4 г, 1 моль%) добавляли в раствор K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0,32 кг, 1,84 моль) и KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,25 кг, 9,20 моль) в воде (10,5 л). Раствор NaClO<sub>2</sub> (3,12 кг, 80% масс., 27,6 моль, 1,50 экв.) в воде (7,0 л) и раствор K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,89 кг, 0,90 экв.) в воде (3,0 л) готовили при охлаждении. Хлорную известь (3,0 л, примерно 6% бытового сорта) смешивали с раствором K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Добавляли примерно 20% раствора NaClO<sub>2</sub> (1,6 л) и раствора хлорной извести/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (400 мл, ~1 моль%). Остатки двух растворов добавляли одновременно. Реакционная смесь приобретала темный красно-коричневый цвет, и наблюдалась медленная экзотермическая реакция. Скорость добавления раствора NaClO<sub>2</sub> составляла примерно 40 мл/мин (добавление в течение 3-4 часов), а скорость добавления раствора хлорной извести/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> составляла примерно 10-12 мл/мин. (добавление в течение 10 часов), при поддержании температуры реакционной смеси 15-25°C. Дополнительно осуществляли добавление ТЕМРО (14,3 г, 0,5 моль%) каждые 5-6 часов, вплоть до окончания реакции (обычно достаточно двух добавлений). Заполняли азотом свободное пространство над продуктом с использованием водного газоочистителя, чтобы предотвратить накопление газа желтовато-зеленого цвета в сосуде. Реакционную смесь охлаждали до <10°C и гасили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,4 кг, 0,6 экв.) тремя порциями в течение 1 ч.  
 35 Реакционную смесь затем подкисляли с использованием H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> до pH 2,0-2,1 (2,5-2,7 л) при 5-15°C. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ацетонитрилом (10,5 л×3). Объединенный органический слой концентрировали в условиях вакуума (~100-120 торр) при <35°C (пар 28-32°C, баня 45-50°C) до малого объема (~6-7 л), а затем промывали ацетонитрилом (40 л) до KF раствора <1% после разбавления ацетонитрилом до объема примерно 12-15 л. Морфолин (1,61 л, 18,4 моль, 1,0 экв.) добавляли в течение 4-6 ч, и взвесь выдерживали в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0-5°C и выдерживали 3 часа, а затем фильтровали. Осадок,  
 50

полученный на фильтре, промывали ацетонитрилом (10 л). После сушки потоком азота получали 4,13 кг морфолиновой соли ((3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (92-94% чистоты на основе  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,4-диметоксибензола в качестве внутреннего стандарта), выход 72-75% с поправкой на чистоту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5,96 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,53 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,30 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,18 (м, 2H), 1,40 (с, 1H), 1,25 (с, 1H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  174,5, 112,5, 104,6, 84,2, 81,7, 75,0, 63,6, 43,1, 25,6, 25,1.

Морфолиновую соль ((3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (7,85 кг, 26,9 моль), морфолин (2,40 л, 27,5 моль) и борную кислоту (340 г, 5,49 моль, 0,2 экв.) добавляли в толуол (31 л). Полученную смесь дегазировали и нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в атмосфере азота в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали для удаления нерастворенных веществ, и осадок, полученный на фильтре, промывали толуолом (5 л). Фильтрат концентрировали примерно до 14 л и промывали толуолом (~80 л) для удаления избытка морфолина. Когда конечный объем достигал ~12 л, медленно добавляли гептан (14 л) при 60-70°C. Полученную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и выдерживали 3 ч. Затем ее фильтровали и промывали гептаном (12 л) и сушили в атмосфере азота с получением твердого вещества розоватого цвета (6,26 кг, чистота 97%, выход 98%). т. пл.: 136°C (DSC).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,11 (шир.с, 1H), 4,62 (д J=3,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,9-3,5 (м, 8H), 1,51 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$  26,84, 27,61, 44,24, 47,45, 68,16, 77,14, 81,14, 86,80, 106,87, 113,68, 169,05.

### 6.3. Синтез 1-хлор-2-(4-этоксibenзил)-4-йодбензола

В 2 л трехгорлую колбу с круглым дном с механической мешалкой, резиновой пробкой с температурным датчиком и уравненной по давлению воронкой для добавления с газовым барботером помещали 2-хлор-5-йодбензойную кислоту (199,41 г, 0,706 моль), дихлорметан (1,2 л, KF=0,003% масс. воды), и начинали перемешивание суспензии при комнатной температуре. Затем добавляли N,N-диметилформамид (0,6 мл, 1,1 моль%), с последующим добавлением в течение 11 мин. оксалилхлорида (63 мл, 0,722 моль, 1,02 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи, после чего она превращалась в раствор. Спустя 18,75 часа, добавляли дополнительное количество оксалилхлорида (6 мл, 0,069 моль, 0,10 экв.), чтобы израсходовать непрореагировавший исходный материал. Спустя 2 часа, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением сырого 2-хлор-5-йодбензоилхлорида в виде пены бледно-желтого цвета, которую переносили непосредственно на следующий этап.

В снабженную кожухом 2 л трехгорлую колбу с круглым дном с механической мешалкой, резиновой пробкой с температурным датчиком и уравненной по давлению воронкой для добавления с газовым барботером помещали хлорид алюминия (97,68 г, 0,733 моль, 1,04 экв.), дихлорметан (0,65 л, KF=0,003% масс. воды), и суспензию начинали перемешивать в атмосфере азота и охлаждали примерно до 6°C. Затем добавляли этоксибензол (90 мл, 0,712 моль, 1,01 экв.) в течение 7 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 9°C. Полученный раствор оранжевого цвета разбавляли дихлорметаном (75 мл) и охлаждали до -7°C. Затем раствор 2-хлор-5-йодбензоилхлорида ( $\leq 0,706$  моль) в 350 мл дихлорметана добавляли в течение 13 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже +3°C. Реакционную смесь слегка

5 подогревали и держали при +5°C в течение 2 часов. Анализ ВЭЖХ предполагал, что реакция завершена, и реакционную смесь гасили в 450 мл предварительно охлажденной (~5°C) 2Н НСl при перемешивании в снабженной кожухом колбе с круглым дном. Указанное гашение производили порциями в течение 10 минут при  
 5 внутренней температуре, которая оставалась ниже 28°C. Гашеную двухфазную смесь перемешивали при 20°C в течение 45 минут, и более низкую органическую фазу промывали 1Н водн. НСl (200 мл), дважды насыщенным водн. бикарбонатом натрия (по 200 мл) и насыщенным водн. хлоридом натрия (200 мл). Промытый экстракт  
 10 концентрировали в роторном испарителе с получением сырого (2-хлор-5-йодфенил)(4-этоксифенил)метанона в виде твердого вещества не совсем белого цвета (268,93 г, 99,0% площади по ВЭЖХ на 220 нм, 1,0% площади региоизомера на 200 нм, выход 98,5% «как есть»).

15 В снабженную кожухом 1 л трехгорлую колбу с круглым дном с механической мешалкой, резиновой пробкой с температурным датчиком и газовым барботером помещали сырой (2-хлор-5-йодфенил)(4-этоксифенил)метанон (30,13 г, 77,93 ммоль), ацетонитрил (300 мл, КF=0,004% масс. воды), и суспензию начинали перемешивать в атмосфере азота и охлаждали примерно до 5°C. Затем добавляли триэтилсилан (28  
 20 мл, 175,30 ммоль, 2,25 экв.), с последующим добавлением трифторида-диэтилэтерата бора (24 мл, 194,46 ммоль, 2,50 экв.) в течение примерно 30 секунд. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры в течение 30 минут и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли метилтрет-бутиловым эфиром (150  
 25 мл), с последующим добавлением насыщенного водн. бикарбоната натрия (150 мл) в течение примерно 1 минуты. Наблюдалось небольшое выделение газа, и двухфазный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Верхнюю органическую фазу промывали насыщенным водн. бикарбонатом натрия (100 мл) и насыщенным водн. хлоридом натрия (50 мл). Промытый экстракт концентрировали в  
 30 роторном испарителе примерно до половины его исходного объема и разбавляли водой (70 мл). Производили дальнейшую концентрацию в условиях вакуума при 45°C до образования гранул белого цвета, которым позволяли охладиться до комнатной температуры при перемешивании. Спустя примерно 30 минут при комнатной температуре, суспендированные твердые вещества изолировали фильтрованием,  
 35 промывали водой (30 мл) и сушили в условиях вакуума при 45°C. Примерно через 2,5 часа получали 1-хлор-2-(4-этоксифенил)-4-йодбензол в виде слегка воскообразного гранулированного порошка белого цвета (28,28 г, 98,2% чистоты по ВЭЖХ при 220 нм, выход 97,4% «как есть»).

40 6.4. Синтез (4-хлор-3-(4-этоксифенил)фенил)(3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанона

К раствору 1-хлор-2-(4-этоксифенил)-4-йодбензола (500 мг, 1,34 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли i-PrMgCl (2,0M в THF, 1,0 мл, 2,00 ммоль) при 0-5°C, и смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 0-5°C. Раствор (3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-  
 45 диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)(морфолино)метанона (146,5 мг, 0,536 ммоль) в THF (1,0 мл) добавляли по каплям при 0-5°C, и смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч, подогревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали  
 50 МТВЕ, промывали солевым раствором. Органический слой концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, с получением желаемого кетона (178 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H),

7,12 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,56 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,16 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,03 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,37 (с, 3H).

6.5. Альтернативный синтез (4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)(3aS,5R,6S,6aS)-6-  
5 гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанона

В 20 л реактор, оборудованный механической мешалкой, температурным контроллером и входом для азота, помещали йодид (3,00 кг, 8,05 моль) и THF (8 л, 4X к морфолинамиду) при комнатной температуре и охлаждали до -5°C. К описанному  
10 выше раствору по каплям добавляли раствор i-PrMgCl в THF (Aldrich 2M, 4,39 л, 8,82 моль) при -5°C в течение 3 часов. Указанный раствор Гриньяра использовали для получения кетона ниже.

В 50 л реактор, оборудованный механической мешалкой, температурным контроллером и входом для азота, помещали морфолиноамид (чистота по ВЭЖХ=97%  
15 масс, 2,01 кг, 7,34 моль) и THF (11 л, 5,5X) при комнатной температуре и перемешивали в течение 45 минут при комнатной температуре и в течение 15 минут при 30°C. Гомогенный раствор затем охлаждали до -25°C. К указанному раствору добавляли раствор t-BuMgCl в THF (Aldrich 1M, 7,32 л, 7,91 моль) при -25°C в течение 3  
20 часов. Затем к данному раствору добавляли указанный выше раствор Гриньяра при -20°C в течение 41 минуты. Полученный раствор продолжали перемешивать при -20°C перед гашением. Реакционную смесь добавляли в 10% масс. водный NH<sub>4</sub>Cl (10 л, 5X) при 0°C при интенсивном перемешивании и перемешивали в течение 30 минут при 0°C. К указанной смеси медленно добавляли 6N HCl (4 л, 2X) при 0°C с  
25 получением прозрачного раствора и перемешивали в течение 30 минут при 10°C. После разделения фаз органический слой промывали 25% масс. водн. NaCl (5 л, 2,5X). Затем органический слой концентрировали до 3X раствора в условиях: 200 мбар, темп. бани 50°C. Добавляли EtOAc (24 л, 12X) и выпаривали до 3X раствора в условиях: 150  
30 мбар, темп. бани 50°C. После удаления твердых веществ стерильным фильтрованием добавляли EtOAc (4 л, 2X) и концентрировали до сухого вещества (150 мбар, темп. бани 50°C). Влажный осадок, полученный на фильтре, затем переносили в 50 л реактор, оборудованный механической мешалкой, температурным контроллером и входом для азота. После добавления EtOAc суспензию нагревали до 70°C с  
35 получением 2,5X гомогенного раствора. К полученному гомогенному раствору медленно добавляли гептан (5 л, 2,5X) при той же температуре. Гомогенный раствор затравляли, и медленно добавляли гептан (15 л, 7,5X) до получения слегка мутного раствора при 70°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при 70°C суспензию  
40 медленно охлаждали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Затем суспензию медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч при той же температуре. Кристаллы собирали и промывали гептаном (8 л, 4X), сушили в условиях вакуума при 45°C с получением желательного кетона в виде пушистого твердого вещества (2,57 кг, 100% масс. по ВЭЖХ, выход, скорректированный по  
45 чистоте: 81%).

6.6. Синтез (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетата

К раствору кетона (4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)(3aS,5R,6S,6aS)-6-гидрокси-2,2-  
50 диметилтетрагидрофуоро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метанона (114,7 г, 0,265 моль) в MeOH (2 л, 17X) добавляли CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (118,5 г, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 20°C до растворения всех твердых веществ. Затем смесь охлаждали до -78°C и по частям добавляли NaBH<sub>4</sub> (12,03 г, 1,2 экв.) таким образом, чтобы температура

реакционной смеси не превышала  $-70^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, медленно нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  и гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (550 мл, 5X).

Смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления  $\text{MeOH}$ , а затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (1,1 л, 10X x2) и промывали солевым раствором (550 мл, 5X).

5 Объединенные органические фазы концентрировали в условиях вакуума с получением желательного спирта в виде бесцветного масла (сырое, 115 г). К указанному бесцветному маслу добавляли  $\text{AcOH}$  (650 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (450 мл), и смесь нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 15 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной  
10 температуры ( $20^{\circ}\text{C}$ ) и концентрировали в условиях вакуума с получением масла желтого цвета (сырое, ~118 г). К указанному сырому маслу добавляли пиридин (500 мл), и смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляли  $\text{As}_2\text{O}$  (195 мл, ~8 экв.), и смесь нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакцию гасили с  
15 использованием  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и разбавляли  $\text{EtOAc}$  (1000 мл). Органический слой отделяли и концентрировали в условиях вакуума для удаления  $\text{EtOAc}$  и пиридина. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (1000 мл) и промывали водн.  $\text{NaHSO}_4$  (1N, 500 мл, x2) и солевым раствором (300 мл). Органический слой концентрировали с получением желательного тетраацетатного промежуточного соединения в виде пены желтого  
20 цвета (~133 г).

К раствору тетраацетата (133 г, 0,237 моль, предположительно чистого) и тиомочевины (36,1 г, 2,0 экв.) в диоксане (530 мл, 4X) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат ( $\text{TMSOTf}$ ) (64,5 мл, 1,5 экв.), и реакционную смесь нагревали  
25 до  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 3,5 часов. Смесь охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и добавляли  $\text{MeI}$  (37 мл, 2,5 экв.) и  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин ( $\text{DiPEA}$ ) (207 мл, 5,0 экв.), и смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли метилтрет-бутиловым эфиром ( $\text{MTBE}$ ) (1,3 л, 10X) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (650 мл, 5X x2). Органический слой отделяли и  
30 концентрировали в условиях вакуума с получением твердого вещества желтого цвета. К указанному твердому веществу желтого цвета добавляли  $\text{MeOH}$  (650 мл, 5X), и смесь ресуспендировали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, а затем охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и осадок, полученный на  
35 фильтре, промывали с использованием  $\text{MeOH}$  ( $0^{\circ}\text{C}$ , 70 мл, x3). Осадок сушили в условиях вакуума при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение ночи, с получением желательного триацетата (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетата (88 г, 60% в 4 этапа) в виде  
40 твердого вещества бледно-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,20 (дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,85 (м, 2H), 5,32 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,20 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,05 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,51 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,38 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,04 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,42 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

6.7. Альтернативный синтез (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетата

45 В 50 л реактор в атмосфере азота помещали 40 л  $\text{MeOH}$ , а затем кетон (2,50 кг, 5,78 моль) и  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  (2,16 кг, 1,0 экв.). Метанол (7,5 л) добавляли в качестве ополаскивателя (всего 47,5 л, 19X). Свежеприготовленный раствор  $\text{NaNH}_4$  (87,5 г, 0,4 экв.) в водном 1N  $\text{NaOH}$  (250 мл) медленно добавляли (35 мин.) при  $15-25^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь перемешивали в течение 15 мин. Анализ ВЭЖХ реакционной смеси показал  
50 диастереоизомерное соотношение примерно 90:10. Реакцию гасили 10% масс. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,5 л, 1X), и смесь концентрировали в условиях вакуума до 5X, разбавляли водой (10 л, 4X) и  $\text{MTBE}$  (12,5 л, 5X). Смесь охлаждали до  $10^{\circ}\text{C}$  и добавляли 6N водн.  $\text{HCl}$  до достижения смесью pH 2,0. Перемешивание продолжали в течение 10 минут, и

слои разделяли. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O (5 л, 2X). Объединенный водный слой экстрагировали с использованием МТВЕ (12,5 л, 5X). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2,5 л, 1X) и концентрировали в условиях вакуума до 3X. Добавляли MeCN (15 л, 6X). Смесь снова концентрировали до 10 л (4X), и твердый остаток удаляли стерильным фильтрованием. Осадок с фильтра промывали минимальным количеством MeCN.

Органический фильтрат переносили в 50 л реактор и добавляли предварительно изготовленный 20 моль% водный раствор H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (61,8 мл 98% концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 5 л H<sub>2</sub>O). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до 20°C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 л, 2X) и разбавляли МТВЕ (15 л, 6X). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (5 л, 2X) и концентрировали в условиях вакуума до 5 л (2X). MeCN (12,5 л, 5X) добавляли, и смесь концентрировали до 7,5 л (3X).

Полученный выше раствор (3S,4R,5R,6S)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраола в MeCN охлаждали до 10°C, добавляли диметиламинопиридин (17,53 г, 2,5 моль%), с последующим медленным добавлением уксусного ангидрида (3,23 л, 6,0 экв.) и триэтиламина (5 л, 2X, 6,0 экв.), таким образом, чтобы температура реакционной смеси сохранялась ниже 20°C. Реакционную смесь затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 часа и разбавляли МТВЕ (15 л, 6X). Смесь медленно гасили водой (7,5 л, 3X). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным KHCO<sub>3</sub> (5 л, 2X), 1N NaHSO<sub>4</sub> (5 л, 2X) и солевым раствором (5 л, 2X) последовательно.

Органический слой затем концентрировали в условиях вакуума до 5 л (2X). Добавляли MeCN (12,5 л, 5X), и раствор концентрировали до 7,5 л (3X) (KF=0,08%). Добавляли диоксан (12,5 л, 5X), и раствор концентрировали до 7,50 л (3X) (KF=0,02%). Все оставшиеся твердые вещества удаляли стерильным фильтрованием, и осадок с фильтра промывали минимальным количеством диоксана (500 мл).

К полученному выше фильтрату добавляли тиомочевину (880 г, 2,0 экв.) и TMSOTf (1,57 л, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 часов (>97% превращения). Смесь охлаждали до 20°C и добавляли метилйодид (541 мл, 1,5 экв.) и диэтилизопропиламин (3,02 л, 3,0 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество метилйодида (90 мл, 0,25 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли МТВЕ (25 л, 10X) и промывали водой (12,5 л, 5X x2). Органический слой отделяли и концентрировали в условиях вакуума до ~5 л (2X). Добавляли MeOH (12,5 л, 5X), и смесь концентрировали до 5X с получением взвеси. Смесь затем нагревали до 60°C в течение 1 часа и охлаждали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и осадок с фильтра промывали MeOH (0°C, 2,5 л, 1X x2, 1,0 л, 0,4X). Осадок сушили в условиях вакуума при 45°C в течение ночи, с получением желательного триацетата (1,49 кг, 47% в 4 этапа), в виде твердого вещества бледно-желтого/не совсем белого цвета.

6.8. Синтез (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола

К взвеси (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетата (90,0 г, 0,164 моль) в MeOH (900 мл, 10X) добавляли NaOMe в MeOH (25% масс., 18 мл, 0,2X) при 20°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов до исчезновения всех твердых веществ. Затем смесь концентрировали до 300 мл, добавляли к H<sub>2</sub>O (1 л) и перемешивали в

течение 1 часа. Твердое вещество отфильтровывали и промывали H<sub>2</sub>O (100 мл, x3), и осадок сушили в условиях вакуума при 45°C в течение ночи с получением желательного метилтиолата (67,0 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,35 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,15 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,10-3,95 (м, 3H), 3,64 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (шир.с, 1H), 2,95 (шир.с, 1H), 2,57 (шир.с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

6.9. Получение кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола формы 1

При небольшом избыточном давлении азота в 50 л реактор помещали MeOH (12 л) и триацетат (1,70 кг, 3,09 моль). В качестве ополаскивателя добавляли метанол (5 л). Затем добавляли взвесь NaOMe в MeOH (25% масс., 340 мл, 0,2X) в течение 15 минут при 20°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов до исчезновения всех твердых веществ. К смеси медленно добавляли воду (25,5 л, 15X) в течение 45 минут с 5 г затравкой (DSC 123°C). Твердые вещества выпадали в осадок, и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (1,7 л, 1X, x2), и осадок с фильтра сушили в условиях вакуума при 45°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (т. пл. ≈ 123°C по пику DSC; 1,28 кг, выход 97,7%).

6.10. Получение кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола формы 2

Под небольшим положительным давлением азота в 50 л реактор помещали MeK (2-бутанон, 4 л) и (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол форму 1 (1,49 кг). В качестве ополаскивателя добавляли MEK (3,45 л). Смесь нагревали до 80°C и медленно добавляли гептан (14,9 л, 10X) в течение 1,5 часов. Твердые вещества начинали выпадать в осадок, и смесь высвобождала гептан (14,9 л, 10X) в течение 6 ч. Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до 20°C в течение 3 часов и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Твердые вещества отфильтровывали, и осадок с фильтра промывали MEK/гептаном (2,5:7,5, об./об., 1,49 л, 1X x2), сушили в атмосфере азота в течение 12 часов и в условиях вакуума при 50°C в течение 24 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (т. пл. ≈ 134°C по пику DSC; 1,48 кг, восстановление 98%).

6.11. Альтернативное получение кристаллического безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола формы 2

В 250 л реактор загружали триацетат (10 кг) и метанол (75 кг). Добавляли метоксид натрия (1,6 кг, 30% раствор) с 5 кг метанола в качестве ополаскивателя. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение по меньшей мере 2 часов или до завершения реакции. Добавляли древесный уголь (Darco G-60, 1 кг) с 5 кг метанола для промывки. Указанную смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок с фильтра промывали метанолом (10 кг). Добавляли воду (100 кг), и смесь концентрировали в условиях вакуума. Добавляли МТВЕ (200 кг) и воду (50 кг), и фазы разделялись. Органический слой промывали водой (100 кг) и концентрировали в условиях вакуума. Добавляли MEK (100 кг), и примерно такое же количество растворителя отгонялось в условиях вакуума. Указанное добавление MEK и дистилляцию повторяли для сушки раствора. Добавляли MEK в количестве, достаточном для получения раствора (2S,3R,4R,5S,6R)-

2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола в 50 л МЕК. Указанный раствор стерильно фильтровали и добавляли гептан (100 л) примерно при 80°C. Добавляли затравку форму 2 (0,1 кг), с последующим медленным добавлением гептана (100 л) при 80°C. Нагревание до 80°C продолжали еще в течение 8 часов, охлаждали до 20°C в течение по меньшей мере 3 часов, поддерживали указанную температуру в течение по меньшей мере 2 часов, фильтровали и промывали МЕК/гептаном. Осадок с фильтра сушили при 50°C в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6,6 кг, выход 86%).

Все ссылки (например, патенты и патентные заявки), приведенные выше, целиком включены в настоящий документ в виде ссылок.

#### Формула изобретения

1. Кристаллическая форма 1 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола, характеризующаяся порошковой рентгенограммой с пиками при одном или более значениях, составляющих примерно 4,0, 8,1, 9,8, 14,0 и/или 19,3 градусов 2 $\theta$ .
2. Кристаллическая форма по п.1, которая имеет эндотерму DSC примерно при 124°C.
3. Кристаллическая форма по п.1, которая имеет порошковую рентгенограмму с пиком примерно при 14,0 градусов 2 $\theta$ .
4. Кристаллическая форма по п.1, которая имеет порошковую рентгенограмму, которая является, по существу, такой же, как показано на фигуре 1.
5. Кристаллическая форма по п.1, которая имеет рамановский спектр с пиками при одном или более значениях, составляющих примерно 3068, 2929, 2888, 2881, 1615, 1603, 1244, 1037, 692 и/или 372 см<sup>-1</sup>.
6. Кристаллическая форма по п.1, которая имеет рамановский спектр, который является, по существу, таким же, как показано на фигуре 2.
7. Кристаллическая форма 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола, характеризующаяся порошковой рентгенограммой с пиками при одном или более значениях, составляющих примерно 4,4, 4,8, 14,5, 14,7, 15,5, 21,2, 22,1 и/или 23,8 градусов 2 $\theta$ .
8. Кристаллическая форма 2 по п.7, которая имеет эндотерму DSC примерно при 134°C.
9. Кристаллическая форма 2 по п.7, которая имеет порошковую рентгенограмму с пиком примерно при 4,4 градусов 2 $\theta$ .
10. Кристаллическая форма 2 по п.7, которая имеет порошковую рентгенограмму, которая является, по существу, такой же, как показано на фигуре 3.
11. Кристаллическая форма 2 по п.7, которая имеет рамановский спектр с пиками при одном или более значениях, составляющих примерно 3061, 2927, 2877, 2864, 1605, 1038, 842 и/или 719 см<sup>-1</sup>.
12. Кристаллическая форма 2 по п.7, которая имеет рамановский спектр, который является, по существу, таким же, как показано на фигуре 4.
13. Фармацевтическая препаративная форма для лечения диабета, включающая активный фармацевтический ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, в которой активный фармацевтический ингредиент представляет собой кристаллическую форму 1 или 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-

этоксибензил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола по пп.1-6 или 7-12.

14. Фармацевтическая препаративная форма по п.13, в которой активный фармацевтический ингредиент имеет порошковую рентгенограмму с пиками при одном или более значениях, составляющих примерно 4,0, 8,1, 9,8, 14,0 и/или 19,3 градусов 2θ.

15. Фармацевтическая препаративная форма по п.13, в которой активный фармацевтический ингредиент имеет порошковую рентгенограмму с пиками при одном или более значениях, составляющих примерно 4,4, 4,8, 14,5, 14,7, 15,5, 21,2, 22,1 и/или 23,8 градусов 2θ.

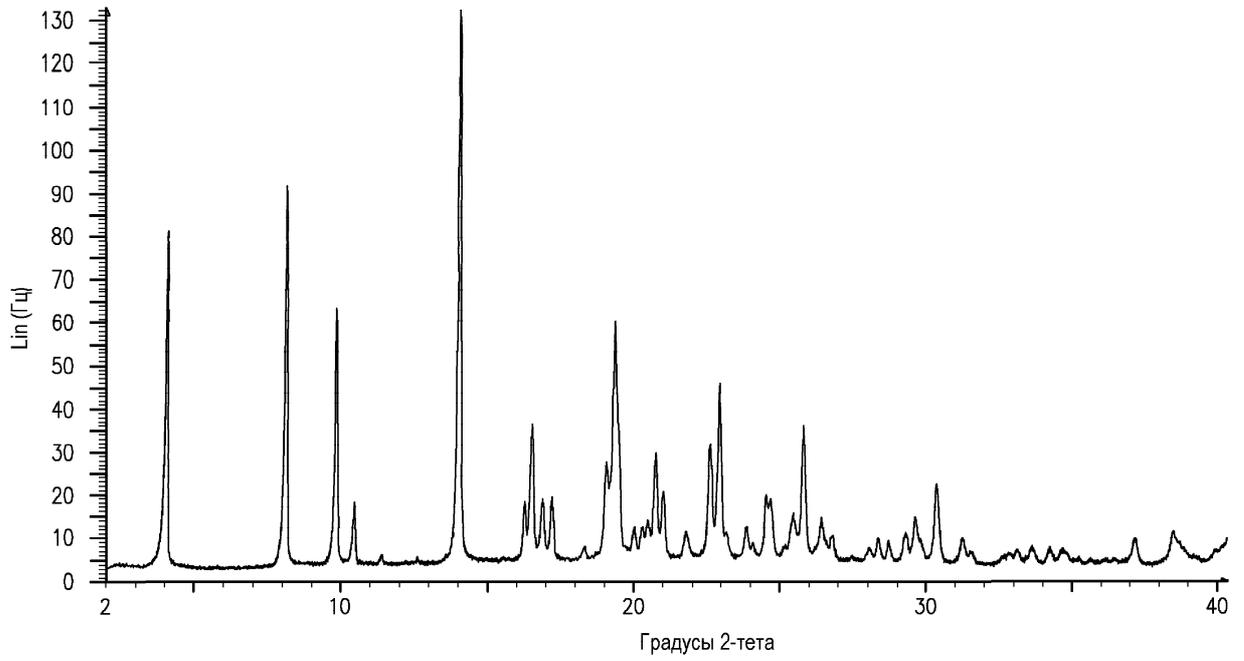
16. Способ снижения уровня глюкозы в крови пациента, включающий введение пациенту эффективного количества кристаллической формы 1 или 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола по пп.1-6 или 7-12.

17. Способ повышения экскреции глюкозы с мочой у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества кристаллической формы 1 или 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола по пп.1-6 или 7-12.

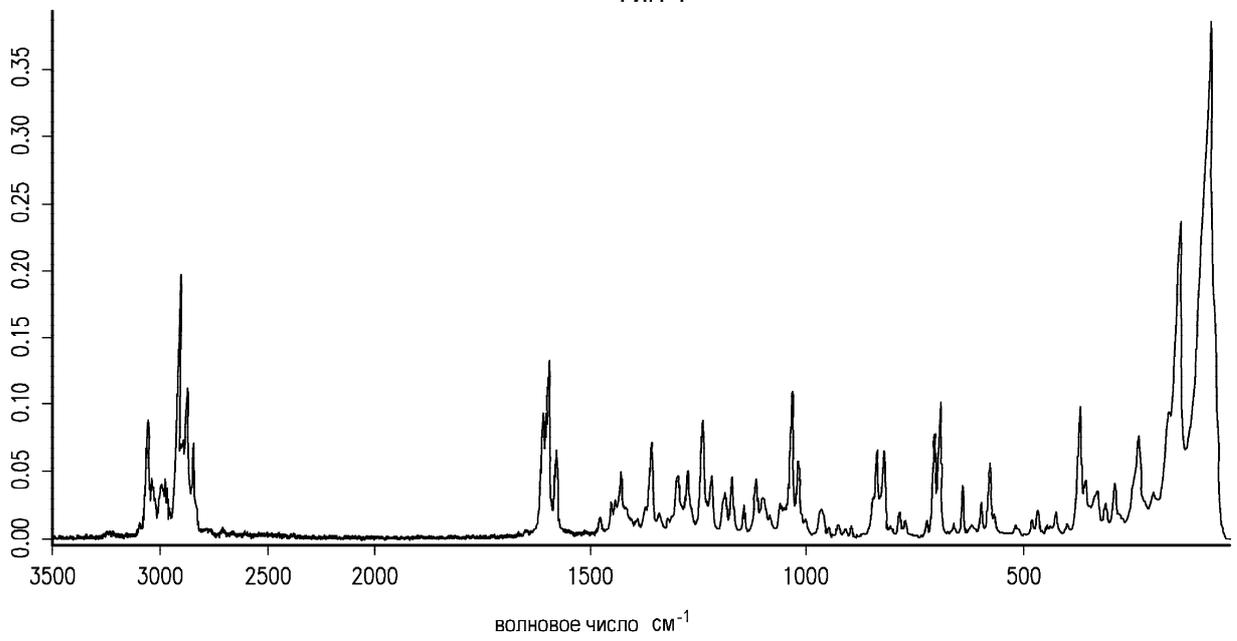
18. Способ восстановления чувствительности к инсулину у пациента, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества кристаллической формы 1 или 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола по пп.1-6 или 7-12.

19. Способ лечения, контроля или предотвращения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически или профилактически эффективного количества кристаллической формы 1 или 2 безводного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(метилтио)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триола по пп.1-6 или 7-12, где заболевание или расстройство представляет собой атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, диабет (1 или 2 типов), гипергликемию, расстройства липидного обмена, ожирение или синдром X.

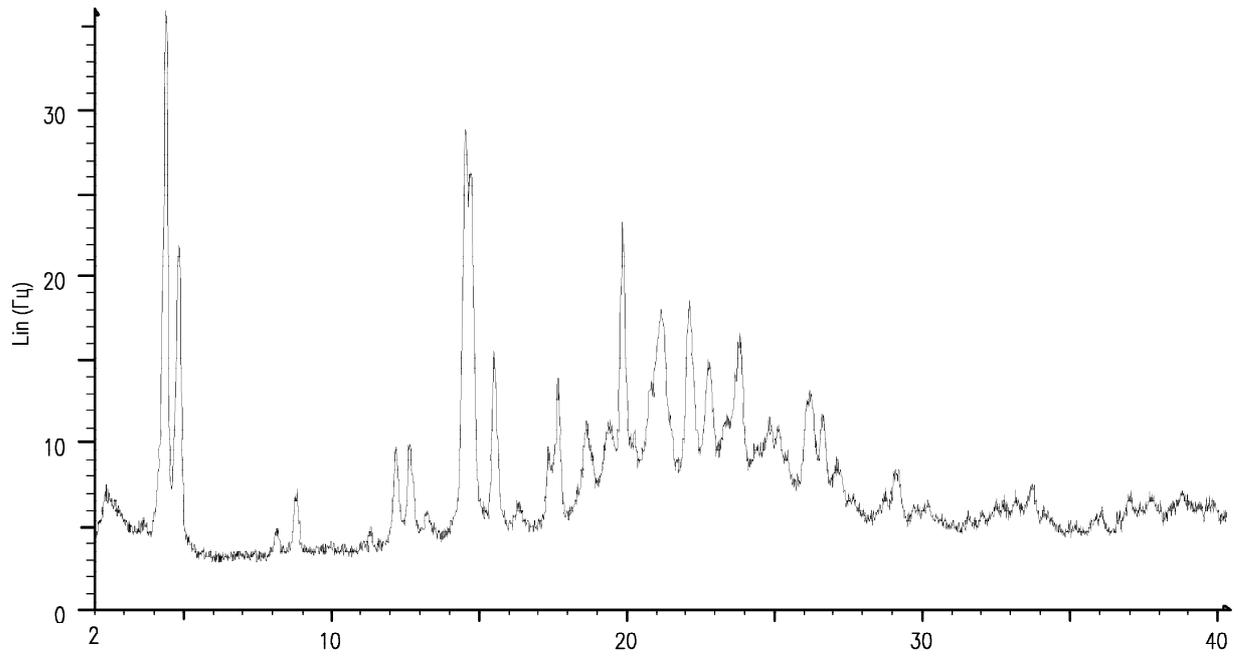
20. Способ по п.19, в котором заболевание или расстройство представляет собой диабет 2 типа.



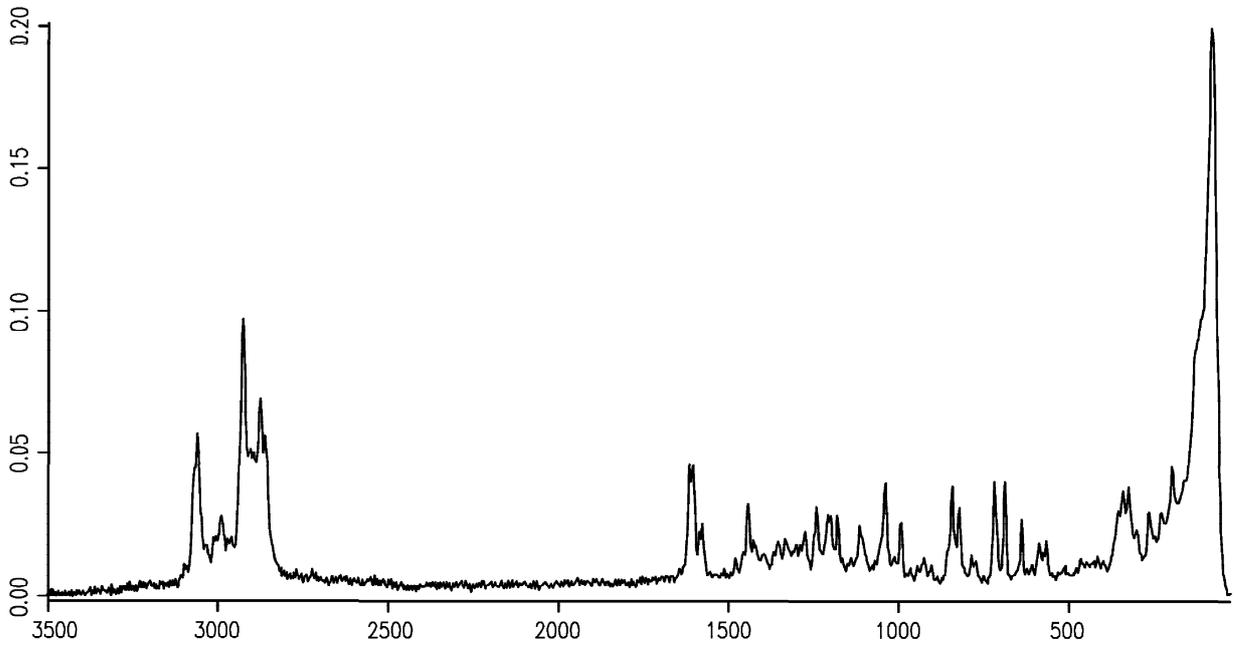
Фиг. 1



Фиг. 2



Градусы 2-тета  
Фиг. 3



волновое число см<sup>-1</sup>  
Фиг. 4