

Дана заявка заявляє пріоритет американської попередньої заявки з реєстраційним номером 60/068,170, поданої на реєстрацію 19 грудня 1997р., повний зміст якої наведено тут через посилання.

Даний винахід стосується нового способу одержання енантімерно збагачених тетрагідробензотієпінів.

Добре відомо, що агенти, інгібуючі перенесення жовчних кислот через клубову кишку, можуть також знижувати рівень холестеролу в сироватці крові. Стедронскі (Stedronski) у своїй роботі "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolemic properties ("Взаємодія жовчних кислот і холестеролу з несистемними агентами, що мають гіпохолестеринемічні властивості")" *Biochimica et Biophysica Acta*, 1210 (1994) стор.255-287, розглядає біохімічні й фізіологічні питання в цій галузі, а також пише про відомі активні агенти, що впливають на жовчні кислоти й холестерол.

Нещодавно було відкрито новий клас сполук, інгібуючих перенесення жовчних кислот через клубову кишку, які водночас позитивно впливають на рівень холестеролу сироватки крові, - це тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиди (сполуки ТГБДО) (американська заявка 08/816,065).

Деякі класи сполук проявляють підвищену терапевтичну активність після енантімерного збагачення (див., наприклад, Ричард Б. Силверман (Richard B. Silverman), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (Органічна хімія розроблення й дії лікарських засобів), Academic Press, 1992, стор.76-82). Тому з цього погляду є дуже цікавими саме енантімерно збагачені сполуки ТГБДО.

Класом хімічних сполук, що можна застосовувати як проміжні під час виготовлення рацемічних сполук ТГБДО, є тетрагідробензотієпін-1-оксиди (сполуки ТГБО). Сполуки ТГБДО і ТГБО мають такі хімічні структури, де фенольне кільце з'єднується із семичленним кільцем. Спосіб одержання зразків іншої системи феніл/семичленне кільце, а саме, енантімерно збагачених бензотіазепінів описано Хігашікавою (Higashikawa) (JP 59144777), де рацемічні похідні бензотіазепіну оптично розділяються на хроматографічній колонці, що має прості ефіри з хіральністю у верхніх положеннях кільця у функції носіїв. Хоча оптичне розділення було досягнуто, проте, спосіб Хігашікави дозволяє одержувати тільки невеликі кількості енантімерно збагачених похідних бензотіазепіну.

Джордано (Giordano) (CA 2068231) повідомляє, що шляхом циклізації (2S,3S)-амінофенілтіопропіонатів у присутності фосфонової кислоти можна одержати (2S,3S)-бензотіазепін-4-они. Проте, щоб здійснити цей спосіб, треба використовувати скоріше енантімерно збагачені вихідні матеріали, ніж рацемічні. До того ж, за способом Джордано процесами стереохімії семичленного кільця бензотіазепін-4-ону можна керувати тільки у 2- і 3-положеннях, тому що 4- і 5-положення не є асиметричними центрами.

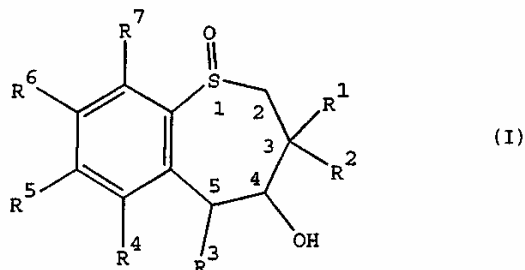
Спосіб, за яким удалося одержати енантімерно збагачені сполуки 1,5-бензотіазепін-3-гідроксі-4(5H)-ону, полягає в асиметричному відновленні сполук 1,5-бензотіазепін-3,4(2H,5H)-діону, що описано Ямадою (Yamada) та ін. (*J. Org. Chem.* 1996, 61 (24), 8586-8590). Продукт одержується шляхом обробки рацемічного 1,5-бензотіазепін-3,4(2H,5H)-діону продуктом реакції оптично активної альфа-амінокислоти з відновлювальним агентом, наприклад, борогідридом натрію. Хоча в результаті було одержано продукт із високою оптичною чистотою, цей спосіб не можна вважати оптимальним, оскільки під час його здійснення доводиться проводити відносно дорогую операцію хімічного відновлення.

Про мікробне відновлення рацемічних сполук 1,5-бензотіазепін-3,4(2H,5H)-діону з метою одержання енантімерно збагачених сполук 1,5-бензотіазепін-3-гідроксі-4(5H)-ону повідомлено Пейтелем (Patel) та ін., американський патент 5,559,017. Здійснення цього способу ускладнюється проблемами, пов'язаними зі стабілізацією життєздатності й чистоти бактеріальної культури придатного виду. До того ж, цей спосіб є обмеженим із погляду продуктивності, оскільки в результаті можна одержувати тільки мікрограмові кількості цільового продукту.

Дотепер ніде не повідомлялося про способи одержання енантімерно збагачених сполук ТГБДО або ТГБО. Більше того, не було відомо і про способи керування процесами стереохімії у 4- і 5-положеннях семичленних кілець сполук ТГБДО або ТГБО.

Розробка зручного і дешевого способу одержання енантімерно збагачених сполук ТГБДО й у ході цього процесу проміжних продуктів є дуже важливим питанням. Виходячи з цього, автори даного винаходу розробили спосіб одержання енантімерно збагачених тетрагідробензотієпінів-1-оксидів або енантімерно збагачених тетрагідробензотієпінів-1,1-діоксидів із хіральною центрами у 4- і 5-положеннях семичленного кільця.

Відповідно до вищевикладеного, в даному винаході, поряд з іншими аспектами, запропоновано спосіб одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпінів-1-оксиду формули (I):



де:

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероарил;

R<sup>3</sup> належить до групи, що включає H, алкіл, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероцикл, циклоалкіл, гетероцикл, четвертинний гетероцикл, OR<sup>24</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)R<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> і SO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>,

де алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикл, четвертинний гетероцикл і четвертинний гетероарил може бути замінено однією або кількома замінними групами, нарізно вибраними з групи, що

включає алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, полієфір, арил, галоалкіл, циклоалкіл, гетероцикл, арилалкіл, четвертинний гетероцикл, четвертинний гетероарил, галоген, оксо,  $OR^{19}$ ,  $NR^{19}R^{20}$ ,  $SR^{19}$ ,  $S(O)R^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$ ,  $NR^{19}OR^{20}$ ,  $NR^{19}NR^{20}R^{21}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{19}$ , CN, OM,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{19}R^{20}$ ,  $C(O)NR^{19}R^{20}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{19}$ ,  $P(O)R^{19}R^{20}$ ,  $P^+R^{19}R^{20}R^{21}A^-$ ,  $P(OR^{19})OR^{20}$ ,  $S^+R^{19}R^{20}A^-$  і  $N^+R^{15}R^{17}R^{18}A^-$ ,

де:

$A^-$  означає застосовний у фармацевтиці аніон, а  $M^+$  - застосовний у фармацевтиці катіон;

вищенаведені алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, полієфір, арил, галоалкіл, циклоалкіл і гетероцикл може бути далі заміщено однією або кількома замісними групами з  $OR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, оксо,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $N^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ , алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклу, арилалкілу, четвертинного гетероциклу, четвертинного гетероарилу,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$  і  $P(O)(OR^{13})OR^{14}$ , де вищенаведені алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, полієфір, арил, галоалкіл, циклоалкіл і гетероцикл можуть мати один або кілька атомів вуглецю, заміщених O,  $NR^{13}$ ,  $N^+R^{13}R^{14}A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^{13}A^-$ ,  $PR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}A^-$  або феніленом;

$R^{19}$ ,  $R^{20}$  і  $R^{21}$  нарізно вибрано з групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероцикл, гетероарил, четвертинний гетероцикл, четвертинний гетероарил, полієфір, алкіларилалкіл, алкілгетероарилалкіл, алкілгетероциклалкіл, гетероциклалкіл, гетероарилалкіл, четвертинний гетероциклалкіл, алкіламонійалкіл, карбоксіалкіламінокарбоніалкіл і четвертинний гетероарилалкіл,

де алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, гетероцикл і поліалкіл можуть мати один або кілька атомів вуглецю, заміщених O,  $NR^{15}$ ,  $N^+R^{15}R^{16}A^-$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S^+R^{15}A^-$ ,  $PR^{15}$ ,  $P^+R^{15}R^{16}A^-$ ,  $P(O)R^{15}$ , феніленом, вуглеводом, амінокислотою, пептидом або поліпептидом, і

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ , і  $R^{21}$  може бути заміщено однією або кількома групами з гідрокси, аміно, сульфо, карбокси, сульфоалкілу, карбоксіалкілу, алкілу, гетероциклу, гетероарилу, четвертинного гетероциклалкілу, четвертинного гетероарилалкілу, гуанідинілу, четвертинного гетероциклу, четвертинного гетероарилу,  $OR^{15}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $N^+R^{15}R^{16}A^-$ ,  $SR^{15}$ ,  $S(O)R^{15}$ ,  $SO_2R^{15}$ ,  $SO_3R^{15}$ , оксо,  $CO_2R^{15}$ , CN, галогену,  $CONR^{15}R^{16}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $PO(OR^{22})OR^{23}$ ,  $P^+R^{15}R^{16}R^{17}A^-$ ,  $S^+R^{15}R^{16}A^-$  і  $C(O)OM$ ,

де  $R^{22}$  і  $R^{23}$  нарізно вибрано із замісників  $R^{15}$  і  $M$  або

$R^{20}$  і  $R^{21}$  разом із атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють циклічне кільце;

$R^{24}$  належить до групи, що включає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ацил, гетероцикл, амонійалкіл, алкіламонійалкіл і арилалкіл;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  нарізно вибрано з групи, що включає водень і алкіл;

$R^{15}$  і  $R^{16}$  нарізно вибрано з групи, до якої належать H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ацил, гетероцикл, амонійалкіл, арилалкіл, карбоксіалкіл, карбоксигетероарил, карбоксигетероцикл, карбоалкоксіалкіл, карбоалкіламіно, гетероарилалкіл, гетероциклалкіл і алкіламонійалкіл; і

$R^{17}$  і  $R^{18}$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, алкеніалкіл, алкінілалкіл, гетероцикл, карбоксіалкіл, карбоалкоксіалкіл, циклоалкіл, ціаноалкіл,  $OR^{15}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $SR^{15}$ ,  $S(O)R^{15}$ ,  $SO_2R^{15}$ ,  $SO_3R^{15}$ ,  $CO_3R^{15}$ , CN, галоген, оксо і  $CONR^{15}R^{16}$ , де  $R^{15}$  і  $R^{16}$  мають вищенаведені значення, або

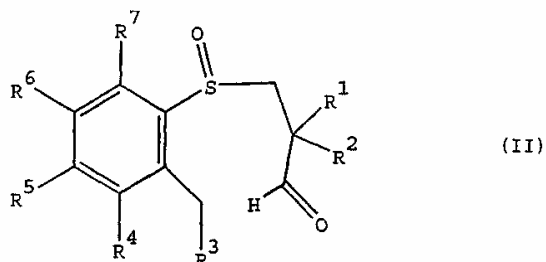
$R^{17}$  і  $R^{18}$  разом із атомом азоту або вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють циклічне кільце; і

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  нарізно вибрано з групи, до якої належать H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гало, алкокси, арилокси,  $-NO_2$  і  $-NR^9R^{10}$ ;  $R^9$  і  $R^{10}$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил, бутоксикарбоніл і карбобензилокси;

змінна  $R^3$  і гідроксильна група в 4-положенні енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду знаходяться у син-конформаційному стані по відношенню одна до одної; де алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероарил може бути заміщено однією або кількома частками алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкокси, арилокси,  $-NO_2$  і гало; і

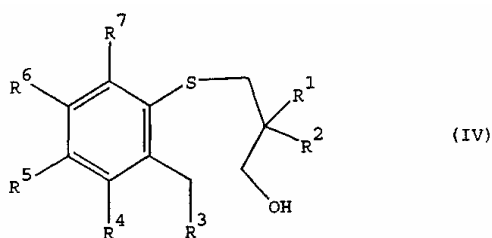
сірка у 1-положенні й атоми вуглецю у 4- і 5-положеннях семичленного кільця являють собою хіральні центри.

Даний спосіб включає циклізацію енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду формули (II):

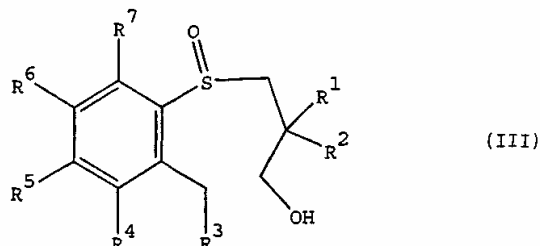


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення, а сірка являє собою хіральний центр, що уможливує одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу передбачено спосіб одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду формули (I) шляхом окиснення арил-3-гідроксипропілсульфіду формули (IV):

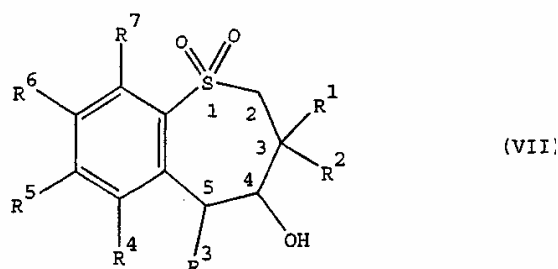


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення й окиснення здійснюється за умов енантіоселективності з одержанням енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду формули (III):



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення і сірка являє собою хіральний центр; окиснення 3-гідроксильної групи енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду з одержанням енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду формули (II); й циклізації енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду з одержанням енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду.

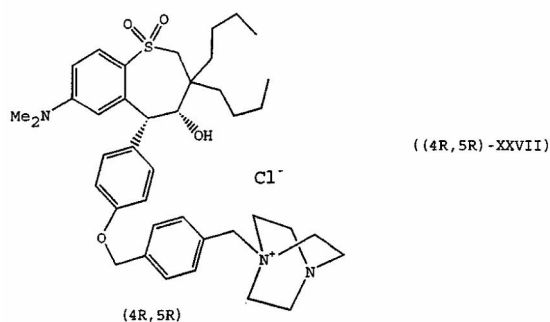
У наступному варіанті здійснюється спосіб одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду формули (VII):



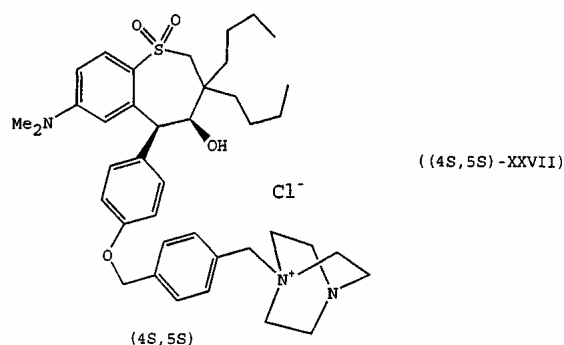
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення, змінна  $R^3$  і гідроксильна група в 4-положенні енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду знаходяться у син-конформаційному стані по відношенню одна до одної й атоми вуглецю в 4- і 5-положеннях семичленного кільця являють собою хіральні центри. Цей спосіб включає окиснення арил-3-гідроксипропілсульфіду формули (IV) за умов енантіоселективності з одержанням енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду формули (III) з хіральним центром у сірці; окиснення енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду з одержанням енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду формули (II); циклізацію енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду з одержанням енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду формули (I) із хіральними центрами у сірці, 1-положенні семичленного кільця і в атомах вуглецю у 4- і 5-положеннях; й окиснення енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду до енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду.

Про інші можливості застосування даного винаходу можна дізнатися з нижченаведеного детального опису. Проте, слід розуміти, що цей опис і приклади, за допомогою яких пояснено бажані варіанти здійснення даного винаходу, наведено виключно з ілюстративною метою, оскільки до обсягу й суті даного винаходу можливо внести цілий рід різноманітних змін, що стануть очевидними для фахівців у цій галузі, коли вони ознайомляться з описом.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу запропоновано сполуку, що інгібує перенесення жовчних кислот через клубову кишку (IBAT-інгібітори), яку можна успішно застосовувати в рамках профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, у тому числі перхолестеринемії й атеросклерозу, причому вищенаведена IBAT-сполука має структуру за формулою ((4R,5R)-XXVII):



У наступному варіанті здійснення даного винаходу запропоновано сполуку, що інгібує перенесення жовчних кислот через клубову кишку (IBAT-інгібітори), яку можна успішно застосовувати в рамках профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, у тому числі перхолестеринемії й атеросклерозу, причому вищенаведена IBAT-сполука має структуру за формулою ((4S,5S)-XXVII):



Малюнок I - схема реакції, що ілюструє процес одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієлін-1,1-діоксиду.

Малюнок II - схема реакції, що ілюструє процес одержання циклічного сульфату.

Детальний опис, із яким можна ознайомитися нижче, наведено, щоб допомогти фахівцям у цій галузі здійснити даний винахід. Проте, цей опис не обмежує обсягу винаходу, оскільки варіанти його здійснення, що тут розглядаються, можуть модифікуватися і змінюватися, причому це можуть робити навіть нефахівці, більш-менш знайомі з цією галуззю, не виходячи за межі суті або обсягу даного винаходу.

Зміст кожного з посилань, що міститься у контексті цієї заявки, у тому числі зміст посилального матеріалу, що міститься в цих первинних посиланнях, тут наведено через одне загальне посилання.

З метою допомогти читачеві зрозуміти детальний опис даного винаходу, з яким можна ознайомитися нижче, наведено такі визначення:

Терміни "алкіл," "алкеніл" і "алкініл", якщо не зазначено іншого, нарізно означають нерозгалужений ланцюг, розгалужений ланцюг або циклічні вуглеводні чи заміщені вуглеводні з 1 - 20 атомами вуглецю для алкілу або з 2 - ≈20 атомами вуглецю для алкенілу, або з 2 - ≈20 атомами вуглецю для алкінілу. Виходячи з цього, алкіл може означати, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, метилциклопентил та їхні ізомери. Алкеніл може означати, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл і їхні ізомери. Алкініл означає, наприклад, етин, пропін, бутин, пентин або гексин і їхні ізомери. Алкільна, алкенільна або алкінільна група може мати один або кілька атомів водню, заміщених замісною групою. Така замісна група може включати, наприклад, циклоалкіл, арил, гетероарил, гало, алкокси, гідрокси, арилокси, -NO<sub>2</sub>, аміно або алкіламіно.

Термін "арил" означає зовсім ненасичений одно- або багатокільцевий вуглецевий цикл, у тому числі, але не тільки, заміщені або незаміщені феніл, нафтил або антраценіл.

Термін "гетероарил" означає зовсім ненасичений гетероцикл.

Термін "гетероцикл" означає насичений або ненасичений одно- або багатокільцевий вуглецевий цикл, де один або кілька атомів вуглецю може бути заміщено N, S, P або O. Він може мати, наприклад, такі структури:



де Z, Z', Z'' або Z''' означають C, S, P, O або N за умови, якщо одна зі змінних Z, Z', Z'' або Z''' не є вуглецем і не означає O або S, якщо її зв'язано з іншим атомом Z подвійним зв'язком, або якщо вона зв'язується з іншим атомом O або S. Крім того, необов'язкові замісники можуть зв'язуватися з Z, Z', Z'' або Z''', тільки якщо кожна з них буде означати C.

У випадку "гетероцикл" або "гетероарил" із бажаною молекулою можна зв'язуватися на гетероатомі або в іншому місці у межах кільця.

Термін "галоген" означає фторо-, хлоро-, бром- або йодогрупи.

Термін "циклоалкіл" означає одно- або багатокільцевий вуглецевий цикл, де кожне з кілець містить від трьох до десяти атомів вуглецю і будь-яке з кілець може мати один або кілька подвійних або потрійних зв'язків.

зв'язків, але не може бути зовсім ненасиченим.

Термін "алкокси" означає алкільну групу, зв'язану простим зв'язком із киснем. Така група включає, наприклад, етоксиди, пропоксиди, батоксиди й їхні ізомери.

Термін "арилокси" означає арильну групу, зв'язану простим зв'язком із киснем. До такої групи може належати, наприклад, фенокси.

Термін "карбоалкіл" означає алкільну групу, зв'язану простим зв'язком із карбонільною групою. Така група включає, наприклад,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  і їхні ізомери.

Терміносполучення "хіральний (сален)металевий комплекс" означає оптично активний чотиризубчастий комплекс Шиффова основа-метал. Він включає, наприклад, хлорид (S,S)-(+)-N,N'-біс(3,5-ди-трет-бутилсаліцикліден)-1,2-циклогександіаміномангану (III) або хлорид (R,R)-(+)-N,N'-біс(3,5-ди-трет-бутилсаліцикліден)-1,2-дифенілетилендіаміномангану (III).

Окремі терміни і терміносполучення зберігають вищенаведені значення і тоді, коли вони використовуються у комбінації, наприклад, "алкіларил" або "арилалкіл".

Терміносполучення "умови енантіоселективності під час окиснення" означає умови, що дають змогу надати кількісної переваги одному енантіомеру або набору діастереомерів як продукту окиснення у порівнянні з іншим енантіомером або набором діастереомерів.

Термін "хіральний" означає нездатність молекули суміщатися зі своїм відображенням в ідеальному плоскому дзеркалі. Хіральний центр молекули - це атом із чотиригранною, необоротною геометрією, в якому кожна вершина чотиригранника відрізняється від інших вершин. Хіральні центри включають, наприклад, атоми вуглецю з чотирма різноманітними зв'язаними з ними замісниками. Іншим прикладом хіального центру є атом сірки в частці сульфоксиду, який зв'язує із сіркою кисень і два інші різні замісники.

Терміносполучення "енантіомерно збагачений" означає, що один енантіомер або набір діастереомерів кількісно переважає додатковий енантіомер або набір діастереомерів. Енантіомерну збагаченість сполуки зазвичай визначають шляхом відокремлення суміші першого енантіомера від суміші другого, наприклад, за допомогою хіральної хроматографії, інтегруючи зони максимальної кількості двох енантіомерів, підсумовуючи ці зони і розділяючи зону максимальної кількості кожного енантіомера на вищенаведений підсумок, причому ділене виражають у відсотках від усієї суміші двох енантіомерів. Якщо перший енантіомер переважає другий, відсоток другого енантіомера віднімається від відсотка першого й одержана різниця і буде енантіомерною збагаченістю (% е.з.) для першого енантіомера. Енантіомерна збагаченість може знаходитися в діапазоні від 1 до приблизно 100% е.з., бажано від приблизно 10 до приблизно 100% е.з., ще бажаніше від 20 до приблизно 100% е.з., а в оптимальному варіанті від приблизно 50 до приблизно 100% е.з.

Терміносполучення "асиметричний окисник" означає окисник, що примушує хіральний центр у місці окиснення утворювати, наприклад, хіральний сульфоксид.

"ЯМР" - спектроскопія ядерного магнітного резонансу.

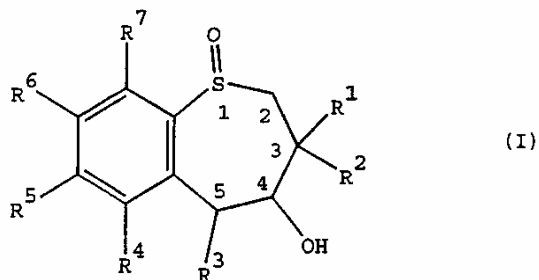
"ГХ" - газова хроматографія.

"РХВТ" - рідинна хроматографія високого тиску.

"МС" - мас-спектрометрія.

Серед різноманітних варіантів здійснення даного винаходу у ньому також

передбачено спосіб одержання енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду формули (I):



де:

$R^1$  і  $R^2$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероарил;

$R^3$  належить до групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикл, четвертинний гетероцикл,  $\text{OR}^{24}$ ,  $\text{SR}^{15}$ ,  $\text{S(O)R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{15}$  і  $\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,

де алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероцикл, четвертинний гетероцикл і четвертинний гетероарил може бути заміщено однією або кількома замісними групами, нарізно вибраними з групи, що включає алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, полієфір, арил, галоалкіл, циклоалкіл, гетероцикл, арилалкіл, четвертинний гетероцикл, четвертинний гетероарил, галоген, оксо,  $\text{OR}^{19}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{S(O)R}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{19}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{OR}^{20}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{19}$ , CN, OM,  $\text{SO}_2\text{OM}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{C(O)NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{C(O)OM}$ ,  $\text{COR}^{19}$ ,  $\text{P(O)R}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{19}\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{A}^-$ ,  $\text{P(OR}^{19}\text{)OR}^{20}$ ,  $\text{S}^+\text{R}^{19}\text{A}^-$  і  $\text{N}^+\text{R}^{15}\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{A}^-$  де:

A<sup>-</sup> означає застосовний у фармацевтиці аніон, а M<sup>+</sup> - застосовний у фармацевтиці катіон;

вищенаведені алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, полієфір, арил, галоалкіл, циклоалкіл і гетероцикл може бути далі заміщено однією або кількома замісними групами з  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{S(O)R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{13}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{13}$ , CN, оксо,  $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ , алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклу, арилалкілу, четвертинного гетероциклу, четвертинного гетероарилу,  $\text{P(O)R}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$  і  $\text{P(O)(OR}^{13}\text{)OR}^{14}$ , де вищенаведені алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, полієфір, арил, галоалкіл, циклоалкіл і гетероцикл можуть мати один або кілька атомів вуглецю, заміщених O,  $\text{NR}^{13}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{A}^-$ ,  $\text{PR}^{13}$ ,  $\text{P(O)R}^{13}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$  або феноїеном;

$R^{19}$ ,  $R^{20}$  і  $R^{21}$  нарізно вибрано з групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, арил,

арилалкіл, циклоалкіл, гетероцикл, гетероарил, четвертинний гетероцикл, четвертинний гетероарил, поліефір, алкіларилалкіл, алкілгетероарилалкіл, алкілгетероциклалкіл, гетероциклалкіл, гетероарилалкіл, четвертинний гетероциклалкіл, алкіламонійалкіл, карбоксіалкіламінокарбоніалкіл і четвертинний гетероарилалкіл,

де алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, гетероцикл і поліалкіл можуть мати один або кілька атомів вуглецю, заміщених O,  $\text{NR}^{15}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{A}^-$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{S}^+\text{R}^{15}\text{A}^-$ ,  $\text{PR}^{15}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{A}^-$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{R}^{15}$ , феніленом, вуглеводнем, амінокислотою, пептидом або поліпептидом, і

$\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  може бути заміщено однією або кількома групами з гідрокси, аміно, сульфо, карбокси, сульфоалкілу, карбоксіалкілу, алкілу, гетероциклу, гетероарила, четвертинного гетероциклалкілу, четвертинного гетероарилалкілу, гуанідинілу, четвертинного гетероциклу, четвертинного гетероарила,  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{15}\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{A}^-$ ,  $\text{SR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{OR}^{15})$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{15}$ , оксо,  $\text{CO}_2\text{R}^{15}$ , CN, галогену,  $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{SO}_2\text{OM}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{PO}(\text{OR}^{22})\text{OR}^{23}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}\text{A}^-$ ,  $\text{S}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{A}^-$  і  $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ ,

де  $\text{R}^{22}$  і  $\text{R}^{23}$  нарізно вибрано із замісників, до яких належать  $\text{R}^{15}$  і M, або

$\text{R}^{20}$  і  $\text{R}^{21}$  разом із атомом азоту, з яким вони зв'язуються, утворюють циклічне кільце;

$\text{R}^{24}$  належить до групи, що включає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ацил, гетероцикл, амонійалкіл, алкіламонійалкіл і арилалкіл;

$\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  нарізно вибрано з групи, до якої належать водень і алкіл;

$\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{16}$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ацил, гетероцикл, амонійалкіл, арилалкіл, карбоксіалкіл, карбоксигетероарил, карбоксигетероцикл, карбоалкоксіалкіл, карбоалкіламіно, гетероарилалкіл, гетероциклалкіл і алкіламонійалкіл; і

$\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, алкеніалкіл, алкінілалкіл, гетероцикл, карбоксіалкіл, карбоалкоксіалкіл, циклоалкіл, ціаноалкіл,  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{SR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,  $\text{CO}_3\text{R}^{15}$ , CN, галоген, оксо і  $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ , де  $\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{16}$  мають вищевказані значення, або

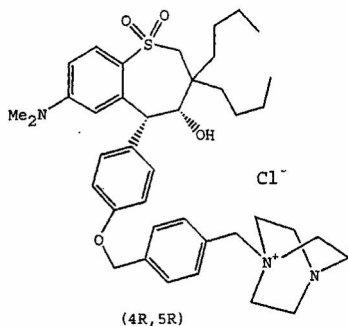
$\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  разом із атомом азоту або вуглецю, з яким вони зв'язуються, утворюють циклічне кільце; й

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  нарізно вибрано з групи, до якої належать H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гало, алкокси, арилокси,  $-\text{NO}_2$  і  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил, бутоксикарбоніл і карбобензилокси;

змінна  $\text{R}^3$  і гідроксильна група в 4-положенні енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду знаходяться у син-конформаційному стані по відношенню одна до одної; де алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероарил може бути заміщено однією або кількома частками алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероарила, алкокси, арилокси,  $-\text{NO}_2$  і гало; й

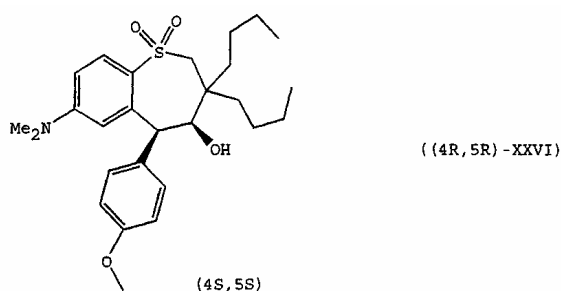
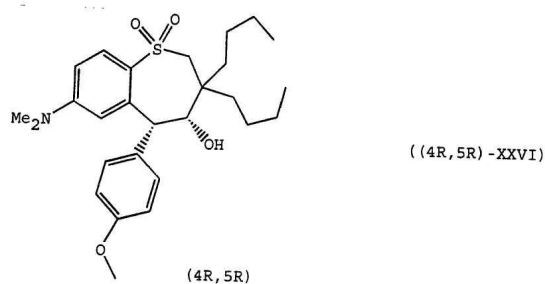
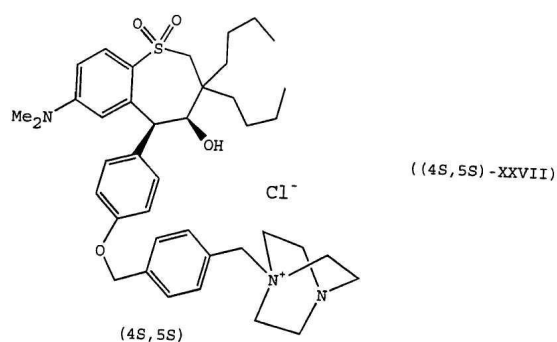
сірка в 1-положенні й атоми вуглецю в 4- і 5-положеннях семичленного кільця являють собою хіральні центри.

Бажано, щоб енантіомерно збагачений тетрагідробензотієпін-1-оксид формули (I) мав структуру, наведену у формулах ((4R,5R)-XXVII), ((4S,5S)-XXVII), ((4R,5R)-XXVI) або ((4S,5S)-XXVI).

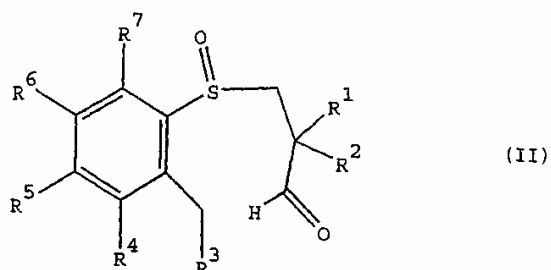


((4R,5R) -XXVII)

((4R,5R)

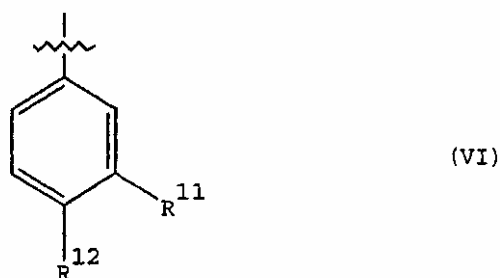


У бажаному варіанті  $R^1$  і  $R^2$  означають алкіл. Ще краще, якщо вони будуть бутилом. В іншому бажаному варіанті здійснення даного винаходу одна зі змінних  $R^1$  і  $R^2$  означає етил, а інша - бутил. Бажано, щоб  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  було нарізно вибрано з групи, до якої належать H,  $-NO_2$  і  $-NR^9R^{10}$ . Ще краще, якщо кожна змінна з  $R^4$ ,  $R^6$  і  $R_7$  означає H, а  $R^5$  -  $-NO_2$  або  $-NR^9R^{10}$ . В оптимальному варіанті кожна з  $R^4$ ,  $R^6$  і  $R^7$  означає H, а  $R^5$  - диметиламіно. Даний спосіб включає циклізацію енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду формули (II):



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення й сірка являє собою хіральний центр, що уможливорює одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду.

Бажано, щоб  $R^3$  мала формулу (VI):



де  $R^{11}$  і  $R^{12}$  нарізно вибрано з групи, що включає алкіл, полієфір, фторид, хлорид, бромід, йодид,  $NR^{19}R^{20}$ ,

$\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$  і  $\text{OR}^{19}$ , де:

вищенаведені алкіл і полієфір може бути далі заміщено  $\text{SC}_3\text{R}^{15}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{15}\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{A}^-$  і четвертинним гетероарилом;

$\text{R}^{19}$  належить до групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, поліалкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероцикл, гетероарил, четвертинний гетероцикл, четвертинний гетероарил, полієфір, алкіларилалкіл, алкілгетероарилалкіл, алкілгетероциклалкіл, гетероциклалкіл, гетероарилалкіл, четвертинний гетероциклалкіл, алкіламонійалкіл, карбоксіалкіламінокарбоніалкіл і четвертинний гетероарилалкіл;

вищенаведена змінна  $\text{R}^{19}$  як алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, гетероцикл і поліалкіл може мати один або кілька атомів вуглецю, заміщених O,  $\text{NR}^{15}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{A}^-$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{S}^+\text{R}^{15}\text{A}^-$ ,  $\text{PR}^{15}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{A}^-$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{R}^{15}$ , феніленом, вуглеводнем, амінокислотою, пептидом або поліпептидом;

$\text{R}^{19}$  може бути заміщено однією або кількома групами з гідрокси, аміно, сульфо, карбокси, сульфоалкілу, карбоксіалкілу, алкілу, гетероциклу, гетероарилу, четвертинного гетероциклалкілу, четвертинного гетероарилалкілу, гуанідинілу, четвертинного гетероциклу, четвертинного гетероарилу,  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{N}^+\text{R}^{15}\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{A}^-$ ,  $\text{SR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{15}$ , оксо,  $\text{CO}_2\text{R}^{15}$ , CN, галогену,  $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{SO}_2\text{OM}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{PO}(\text{OR}^{22})\text{OR}^{23}$ ,  $\text{P}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}\text{A}^-$ ,  $\text{S}^+\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{A}^-$  і  $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ ,

де  $\text{A}^-$  означає застосовний у фармацевтиці аніон, а M - застосовний у фармацевтиці катіон,

$\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{16}$  нарізно вибрано з групи, що включає H, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ацил, гетероцикл, амонійалкіл, арилалкіл, карбоксіалкіл, карбоксигетероарил, карбоксигетероцикл, карбоалкоксіалкіл, карбоалкіламіно, гетероарилалкіл, гетероциклалкіл і алкіламонійалкіл;

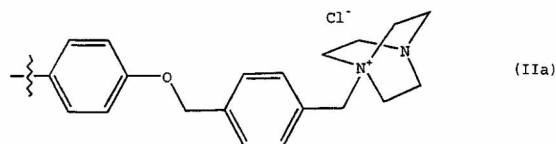
$\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  нарізно вибрано з групи, до якої належать H, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, алкеніалкіл, алкінілалкіл, гетероцикл, карбоксіалкіл, карбоалкоксіалкіл, циклоалкіл, ціаноалкіл,  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{SR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,  $\text{CO}_3\text{R}^{15}$ , CN, галоген, оксо і  $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ , де  $\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{16}$  мають вищенаведені значення, або

$\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  разом із атомом азоту або вуглецю, з яким вони зв'язуються, утворюють циклічне кільце; й

$\text{R}^{22}$  і  $\text{R}^{23}$  нарізно вибрано із замісників, до яких належать  $\text{R}^{15}$  і M; і

$\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  означають водень.

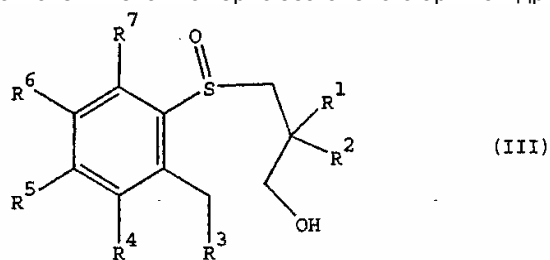
Бажано, щоб  $\text{R}^3$  означала 4-метоксифеніл або групу зі структурою формули (IIa), де ця структура знаходиться у 4-положенні. В оптимальному варіанті  $\text{R}^3$  означає групу зі структурою формули (IIa).



На подив авторів даного винаходу встановлено, що реакція циклізації енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду (II) характеризується високим ступенем стереоселективності в 4- і 5-положеннях семичленного кільця тетрагідробензотієпін-1-оксиду. Наприклад, можна утворити такі умови реакції, які уможливають одержання переважно (4R,5R)-тетрагідробензотієпін-1-оксиду або переважної кількості (4S,5S)-тетрагідробензотієпін-1-оксиду.

В одному з варіантів здійснення даного виходу циклізація енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду (III) здійснюється у присутності основи, наприклад, алкоголятних основ. В оптимальному варіанті це буде t-бутоксид калію.

Енантімерно збагачений арил-3-пропаналсульфоксид (II) можна одержати, наприклад, шляхом окиснення енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду формули (III):

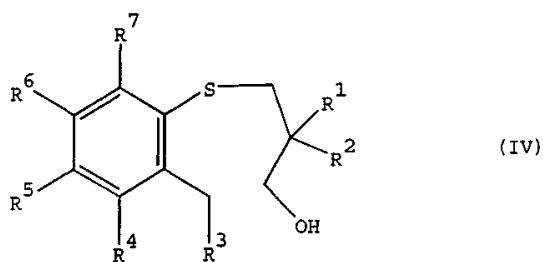


де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  мають вищенаведені значення, що уможливорює одержання енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу окиснення енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду (III) здійснюється, наприклад, у присутності комплексу триоксиду сірки, такого, як піридиновий. В іншому варіанті окиснення енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду (III) може здійснюватися в присутності комплексу піридин-хром.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу енантімерно збагачений арил-3-гідроксипропілсульфоксид можна одержати шляхом окиснення за умов енантіоселективності арил-3-гідроксипропілсульфіді формули (IV):





де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення, що уможливорює одержання енантіомерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду.

Умови енантіоселективності під час окиснення можна забезпечити шляхом застосування алкоголяту титану (IV) і діалкілтартрату. Як алкоголят титану (IV) бажано використовувати ізопропоксид титану (IV), а у функції діалкілтартрату-діетил-D-тарtrat. Крім того, утворенню умов енантіоселективності під час окиснення може сприяти сполука гідропероксиду формули (V):

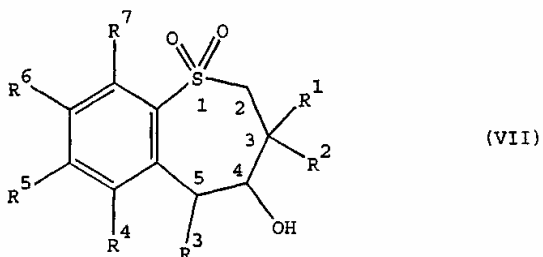


де  $R^8$  означає частку H, алкілу, карбоалкілу, бензилу, бензоїлу або кумілу. У бажаному варіанті  $R^8$  означає алкіл або куміл, а в оптимальному - t-бутил або куміл. Додаткові приклади сполук гідропероксиду, що сприяють утворенню умов енантіоселективності під час окиснення за даним винаходом, можна знайти у Жао (Zhao) та ін. Tetrahedron, 1987, 43(21), 5135-5144.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу утворенню умов енантіоселективності під час окиснення з перетворенням арил-3-гідроксипропілсульфіду (IV) на арил-3-гідроксипропілсульфоксид (III) можуть сприяти хіральний (сален)металевий комплекс і окисник. Окисник може бути, наприклад, пероксидом водню, пероксидом діалкілу або йодосиларином, таким, як йодобензолдіацетат. Бажано, щоб окисник був йодобензолдіацетатом. У бажаному варіанті (сален)металевий комплекс являє собою хлорид (S,S)-(+)-N,N'-біс(3,5-ди-трет.-бутилсаліцикліден)-1,2-циклогександіаміномангану (III). Інші приклади (сален)металевих комплексів, що можуть застосовуватися за даним винаходом, можна знайти у Палюкі (Palucki) та ін., Tetrahedron Letters, 1992, 33 (47), 7111-7114, й у Сескі (Saski) та ін., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1991, 64, 1318-1324.

У ще одному варіанті утворенню умов енантіоселективності під час окиснення з перетворенням арил-3-гідроксипропілсульфіду (IV) на арил-3-гідроксипропілсульфоксид (III) може сприяти хіральний оксазиридин. Бажано, щоб хіральний оксазиридин був (1R)-(-)-(8,8-дихлоро-10-камфор-сульфоніл)оксазиридином або (1S)-(+)-(8,8-дихлоро-10-камфор-сульфоніл)оксазиридином. В оптимальному варіанті хіральний оксазиридин являє собою (1R)-(-)-(8,8-дихлоро-10-камфор-сульфоніл)оксазиридин. Інші приклади хіральних оксазиридинів можна знайти у Девіса (Davis) та ін., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114(4), 1428-1437.

Спосіб за даним винаходом також можна застосовувати з метою одержання енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду формули (VII):

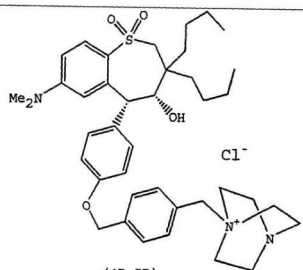
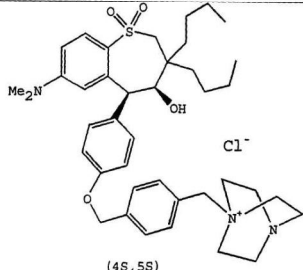


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають вищенаведені значення і спосіб за даним винаходом включає окиснення енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду (I) до енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (VII). Окиснення може здійснюватися в присутності пероксикарбоксильної кислоти, бажано m-хлоропероксибензойної кислоти. Енантіомерно збагачений тетрагідробензотієпін-1 -оксид (I) можна одержати за будь-яким із вищенаведених способів. За бажанням енантіомерно збагачений тетрагідробензотієпін-1,1-діоксид (VII) можна використовувати в інших реакціях.

У ще одному з варіантів здійснення даного винаходу запропоновано сполуку, що інгібує перенесення жовчних кислот через клубову кишку (IBAT-інгібітори), яку можна успішно застосовувати в рамках профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, у тому числі перхолестеринемії й атеросклерозу. Такі IBAT-інгібітори наведено в таблиці 1.

Таблиця 1.

| Номер сполуки | Структура і назва | Людський ТХ<br>IC <sub>50</sub> (мкм) |
|---------------|-------------------|---------------------------------------|
|---------------|-------------------|---------------------------------------|

|                 |  |         |
|-----------------|--|---------|
| (4R,5R) - XXVII |  <p>(4R,5R)</p> <p>(4R,5R)-1-[[4-[[3,3-дибутил-7-(диметиламіно)-2,3,4,5-тетрагідро-4-гідрокси-1,1-діоксидо-1-бензотієпін-5-іл]фенікси]-метил]феніл]метил]-4-аза-1-азонієбіцикло[2.2.2]октанхлорид</p> | 0,00028 |
| (4S,5S) - XXVII |  <p>(4S,5S)</p> <p>(4S,5S)-1-[[4-[[3,3-дибутил-7-(диметиламіно)-2,3,4,5-тетрагідро-4-гідрокси-1,1-діоксидо-1-бензотієпін-5-іл]фенікси]-метил]феніл]метил]-4-аза-1-азонієбіцикло[2.2.2]октанхлорид</p> | 0,051   |

Корисність сполук за даним винаходом підтверджено шляхом проведення нижченаведених випробувань. Ці випробування здійснено *in vitro* із використанням методу, який було визнано оптимальним з погляду доведення корисності даного винаходу.

Випробування *in vitro* сполук, що інгібують поглинання [ $^{14}\text{C}$ ]-таурохолату (TX) в клітинах H14 внаслідок перенесення жовчних кислот через клубову кишку

Клітини нирки хом'ячка (ВНК), трансфіковані кДНК людського IBAT (клітини H14), висіваються з густиною 60,000 клітин на комірку на 96-коміркові чашки "Top-Count". За такої густини випробування починаються через 24 години після посіву, за густини 30,000 клітин на комірку - через 48 годин і за густини 10,000 клітин на комірку - через 72 години.

У день випробувань моношар клітин обережно одноразово промивають 100мкл випробного буферного розчину (модифіковане Дальбекко (Dulbecco) середовище Ігла (Eagle) з 4,5г/л глюкози + 0,2%-вий (за густиною) сироватковий альбумін великої рогатої худоби, вільний від кислоти жирного ряду (FAF)BSA). У кожну комірку додають 50мкл концентрату двократного згущення досліджуваної сполуки у випробному буферному розчині разом із 6 мікронами [ $^{14}\text{C}$ ]-таурохолату у 50мкл випробного буферного розчину (кінцева концентрація - 3 мікрони [ $^{14}\text{C}$ ]-таурохолату). Чашки з клітинною культурою інкубуються протягом 2 годин при температурі 37°C, а потім кожна комірка обережно дворазово промивається 100мкл солі з фосфатним буфером (PBS) Дальбекко з температурою 4°C з умістом 0,2% (за густиною) (FAF)BSA. Після цього комірки одноразово промиваються 100мкл PBS із температурою 4°C, вільного від (FAF)BSA. До кожних 200мкл рідини додають рідину, що діє у функції сцинтиляційного лічильника, чашки термосклеюють і струшують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі.

Наприкінці в кожній комірці за допомогою приладу "Top-Count" фірми "Packard" вимірюють рівень радіоактивності.

Випробування *in vitro* сполук, що інгібують поглинання [ $^{14}\text{C}$ ]-аланіну

Випробування поглинання аланіну здійснюється аналогічно експерименту з таурохолатом за єдиним винятком, що замість міченого таурохолату використовується мічений аланін.

Детальний опис препаративних методів

Вихідні матеріали, застосовувані під час здійснення способів за даним винаходом, добре відомі або можуть бути одержаними звичайними, відомими фахівцям методами або аналогічно способам, описаним у цій галузі техніки.

Як правило, препаративні методи за даним винаходом здійснюються таким чином.

Як наведено на малюнку 1, у результаті реакції фенолу (VIII) з гідридом натрію (або з іншою основою, що зможе екстрагувати водень із бензолового кільця фенолу (VIII)) і наступного додавання сполуки хлорометилу (IX) утворюється сполука 2-гідроксибензилу (X). Шляхом оброблення сполуки 2-гідроксибензилу (X) гідридом натрію (або іншою основою, що здатна екстрагувати водень зі сполуки (X)) і потім диметилтіокарбамойхлоридом одержується тіокарбамат (XI). Тіокарбамат (XI) нагрівається зі зворотним холодильником у розчиннику, такому, як дифеніловий ефір, протягом часу, достатнього для перегрупування тіокарбамату (XI) (напр., протягом ночі), ізолюється шляхом фільтрації й після цього обробляється основою, такою, як гідроксид натрію, можливо у розчиннику, наприклад, метаноловому тетрагідрофурані, з одержанням

тіофенолу (XII). У результаті оброблення 2,2-двозаміщеного-1,3-пропандіолу (XIII, малюнок II) аміном, таким, як триетиламін, і наступного додавання хлористого тіонілу утворюється циклічний сульфід (XIV). Формування циклічного сульфіді (XIV) може здійснюватися в розчиннику, такому, як безводний метиленхлорид. Шляхом реакції циклічного сульфіді (XIV) в окисних умовах одержується циклічний сульфат (XV). Окисні умови можуть забезпечуватися, наприклад, реакцією циклічного сульфіді (XIV) в присутності хлориду рутенію (III) і періодату натрію, що відбувається протягом ночі з утворенням циклічного сульфату (XV). У результаті оброблення тіофенолу (XII) основою, здатною видалити водень із сульфгідрильної групи тіофенолу (XII) (напр., гідрид натрію), і наступного додавання циклічного сульфату (XV) одержується арил-3-гідроксипропілсульфід (IV). Окиснення арил-3-гідроксипропілсульфіді (IV) за допомогою асиметричного окисника, наприклад, (1K)-(-)-(8,9-дихлоро-10-камфорсульфоніл)оксазиридину дозволяє одержати арил-3-гідроксипропілсульфоксид (III). У результаті реакції арил-3-гідроксипропілсульфоксиді (III), що здійснюється в окисних умовах (напр., у присутності піридинового комплексу триоксиду сірки) утворюється арил-3-пропаналсульфоксид (II). Шляхом циклізації арил-3-пропаналсульфоксиді (II) основою (наприклад, алкогольною основою, такою, як t-бутоксид калію) одержується тетрагідробензотієпін-1-оксид (I) і в результаті окиснення тетрагідробензотієпін-1-оксиді (I) за допомогою окисника, наприклад, m-хлоропероксибензойної кислоти, утворюється тетрагідробензотієпін-1,1-діоксид (VII).

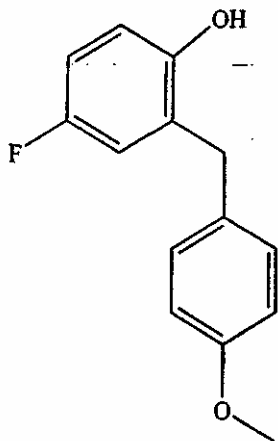
Скорочення, що використовуються у нижченаведених описі і прикладах, мають такі значення:

|                        |                                      |
|------------------------|--------------------------------------|
| NaH                    | гідрид натрію                        |
| ClC(S)NMe <sub>2</sub> | диметилтіокарбамойлхлорид            |
| Ph <sub>2</sub> O      | дифеніловий ефір                     |
| SO <sub>3</sub> Py     | піридиновий комплекс триоксиду сірки |
| t-БуОК                 | t-бутоксид калію                     |
| m-ХПБК                 | m-хлоропероксибензойна кислота       |
| ТГФ                    | тетрагідрофуран                      |
| АГЛ                    | алюмогідрид літію                    |
| КТ                     | кімнатна температура                 |

На малюнках I і II, що ілюструють хід реакцій, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> може бути нарізно вибрано з групи, до якої належать заміщені і незаміщені C<sub>1</sub> - ≈C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub> ≈C<sub>20</sub>алкеніл, арил і гетероарил. R<sup>3</sup> може означати заміщені і незаміщені арил і гетероарил. R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> може бути нарізно вибрано з групи, що включає заміщені і незаміщені C<sub>1</sub> - ≈C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub> - ≈C<sub>20</sub>алкеніл, арил, гетероарил, алкокси, арилокси, а також водень, -NO<sub>2</sub> і -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> може бути нарізно вибрано з групи, до якої належать заміщені і незаміщені алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил, а також водень, бутоксикарбоніл, карбобензилокси та інші амінозахисні групи, про які відомо в цій галузі техніки. Замісник(-ки) для різноманітних груп можуть бути алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкокси, арилокси, -NO<sub>2</sub> і гало.

Приклади деяких притаманних виключно даному винаходів сполук і реакцій наведено нижче. Наступні приклади, якими не обмежується обсяг даного винаходу, допоможуть проілюструвати його різноманітні аспекти.

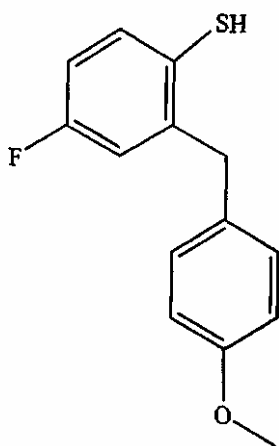
Приклад 1. Одержання 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-фенолу (XVI).



(XVI)

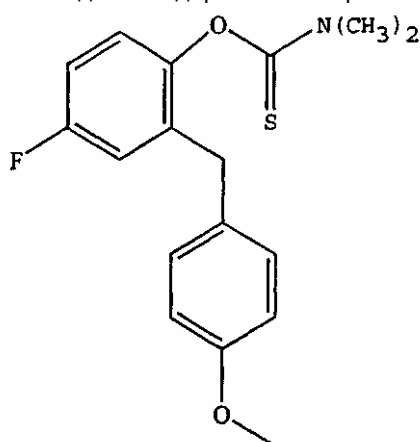
До розмішаного розчину з 23,66г 95%-го гідриду натрію (0,94моля) у 600мл безводного толуолу при температурі 0 °C було додано 100,0г 4-фторофенолу (0,89моля). Потім суміш розмішували при температурі 90°C протягом 1 години до закінчення газовиділення. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали розчин із 139,71г 3-метоксибензилхлориду (0,89моля) в 400мл безводного толуолу. По закінченні нагрівання зі зворотним холодильником протягом 24 годин температуру суміші знижували до кімнатної і гасили 500мл холодної води. Після цього відокремлювали органічний шар і сушили його над MgSO<sub>4</sub> а потім концентрували в умовах високого вакууму. Залишок вихідних матеріалів видалявся шляхом дистиляції. Неочищене темно-червоне масло фільтрували через літровий шар силікагелю з використанням чистого гексану й одержували 53,00г (25,6%) продукту у формі рожевої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,79-6,88 (m, 4H), 7,11-7,16 (m, 2H).

Приклад 2. Одержання 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-тіофенолу (XVII).



(XVII)

Стадія 2а. Одержання тіокарбамату (XVIII).



(XVIII)

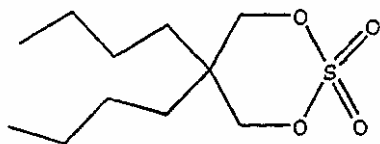
До розмішаного розчину з 50,00г (215,30ммоль) 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-фенолу (XVI) в 500мл безводного ДМФ при температурі 2 °С додавали 11,20г 60%-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (279,90ммоль). Суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім додавали 26,61г диметилтіокарбамойлхлориду (215,30ммоль). Утворену під час реакції суміш розмішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її гасили 100мл води у ванні з льодом. Розчин екстрагували 500мл діетилового ефіру. Ефіровий розчин промивали 500мл води й 500мл соляного розчину, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і розмішували доти, поки він не ставав сухим. Неочищений продукт профільтрували через 500-мілілітровий шар силікагелю з використанням 5%-го етилацетату/гексану й одержували 48,00г (69,8%) продукту у формі блідо-білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,21 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,78-6,86 (m, 3H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,09 (d,  $J$  = 8,7 Гц, 2H).

Стадія 2б. Перегрупування і гідроліз тіокарбамату (XVIII) на 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-тіофенол(XVII).

Розмішаний розчин із 48,00г (150,29ммоль) тіокарбамату (XVIII) в 200мл дифенілового ефіру протягом ночі нагрівали зі зворотним холодильником при температурі 270°C. Потім розчин охолоджували до кімнатної температури і профільтрували через 1л силікагелю з використанням 2л гексану з метою видалення фенілового ефіру. Продукт перегрупування промивали 5%-вим етилацетатом/гексаном і одержували 46,00г (95,8%) продукту у формі блідо-жовтої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,02 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 3H), 6,93 (dt,  $J$  = 8,4 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,08 (d,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 7,49 (dd,  $J$  = 6,0 Гц, 8,7 Гц, 1H).

До розчину з 46,00г (144,02ммоль) продукту перегрупування (див. вище) в 200мл метанолу і 200мл ТГФ додавали 17,28г NaOH (432,06ммоль). Після цього протягом ночі суміш нагрівали зі зворотним холодильником в умовах азоту. Потім розчинники випаровували і додавали 200мл води. Водний розчин двічі промивали 200мл діетилового ефіру і поміщали у ванну з льодом. Водна суміш підкислювалася концентрованим розчином HCl доти, поки значення pH не стабілізувалося на 6. Після цього розчин двічі екстрагували 300мл діетилового ефіру. Наприкінці шари ефіру змішували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , відпарювали досуха й одержували 27,00г (75,5%) продукту у формі брунатного масла:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,24 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 6,81-6,87 (m, 4H), 7,09 (d,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H).

Приклад 3. Одержання циклічного дибутидисульфату (XIX),

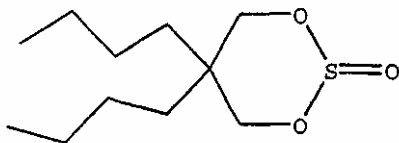


(XIX)

Стадія 3а. Одержання 2,2-дибутил-1,3-пропандіолу.

До розмішаного розчину з ди-бутил-діетилмалонату (фірми "Aldrich") (150г, 0,55моля в безводному ТГФ (700мл)) у ванні з ацетоном/сухим льодом при температурі, що знаходилася в діапазоні від -20 до 0°C, по краплях було додано 662мл (1,2ек., 0,66моля) АГЛ (1моль/л ТГФ). Реакцію здійснювали при кімнатній температурі протягом ночі. Потім температуру, при якій проводили реакцію, знизили до -20°C і по краплях додали 40мл води і 80мл 10%-го NaOH. Одержану суспензію профільтрували. Фільтрат було висушено над сульфатом натрію і сконцентровано in vacua з одержанням 98,4г (95%-вий вихід) діолу у формі масла. Мас-спектри, а також спектри протонного та вуглецевого ЛМР відповідали одержаному продуктові.

Стадія 3а. Одержання циклічного дибутилсульфіту (XX).



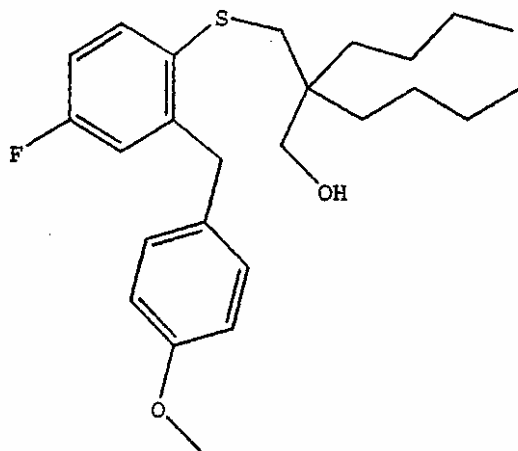
(XX)

Розчин із 2,2-дибутил-1,3-пропандіолу (103г, 0,548моля) і триетиламіну (221г, 2,19моля) в безводному метилехлориді (500мл) розмішували в умовах азоту при температурі 0°C. Потім до суміші по краплях додали тіонілхлорид (97,8г, 0,82моля) і через 5 хвилин розчин став жовтим, а потім, по завершенні додавання протягом півгодини, почорнів. Після цього реакційну суміш розмішували протягом 3 годин при температурі 0°C. За результатами ГХ було визначено повну відсутність залишків вихідного матеріалу. Суміш двічі промили крижаною водою, а потім двічі соляним розчином. Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, сконцентрували в умовах вакууму й одержали 128г (100%) циклічного дибутилсульфіту (XX) у формі чорного масла. Мас-спектр (МС) відповідав одержаному продуктові.

Стадія 3б. Окиснення циклічного дибутилсульфіту (XX) до циклічного дибутилсульфату (XIX).

До розчину з циклічного дибутилсульфіту (XX) (127,5г, 0,54моля) в 600мл ацетонітрилу і 500мл охолодженої у ванні з льодом води в умовах азоту додавали хлорид рутенію (III) (1г) і періодат натрію (233г, 1,08моля). Реакцію здійснювали протягом ночі з перемішуванням, після чого розчин почорнів. За результатами ГХ було встановлено повну відсутність залишків вихідного матеріалу. Потім суміш екстрагували 300 мл ефіру, а ефіровий екстракт тричі промили соляним розчином. Органічну фазу висушили над сульфатом магнію і пропустили через целіт. Фільтрат сконцентрували в умовах вакууму й одержали 133г (97,8%) циклічного дибутилсульфату (XIX) у формі масла. Спектри протонного і вуглецевого ЯМР, а також мас-спектр відповідали одержаному продуктові.

Приклад 4. Одержання арил-3-гідроксипропілсульфіду (XXI).

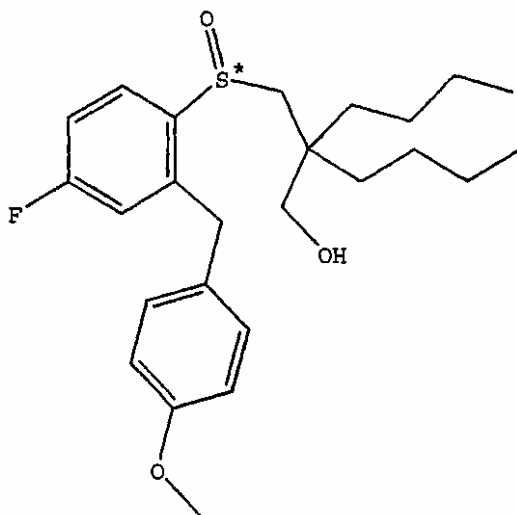


(XXI)

До розмішаного розчину з 27,00г (108,73ммоль) 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)тіофенолу (XVII) в 270мл дигліму при температурі 0°C додавали 4,35г 60%-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (108,73ммоль). По завершенні газовидалення при температурі 0°C додавали 29,94г (119,60ммоль) циклічного

дибутилсульфату (XIX) і розмішували одержану суміш протягом 10 хвилин. Суміші давали досягти кімнатної температури і розмішували протягом ночі. Розчинник випарювали і додавали 200мл води. Потім розчин промивали 200мл діетилового ефіру і додавали 25мл концентрованої сірчаної кислоти з одержанням 2,0моль/л розчину, який нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Далі цей розчин екстрагували етилацетатом, а органічний розчин сушили над  $MgSO_4$  і концентрували in vacuo. Наприкінці неочищений арил-3-гідроксипропілсульфід (XXI) очищали шляхом хроматографії на силікагелі (набір "Waters Prep 500") з використанням 8%-го етилацетату/гексану з одержанням 33,00г (72,5%) продукту у формі світло-брунатного масла:  $^1H$  ЛМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J = 7,1$  Гц, 6H), 1,14-1,34 (m, 12H), 2,82 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,77-6,92 (m, 4H), 7,09 (d,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,41 (dd,  $J = 8,7$  Гц, 5,7 Гц, 1H).

Приклад 5. Одержання енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду (XXII).

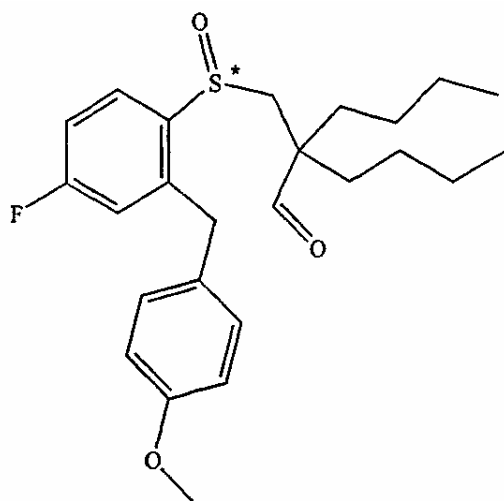


(XXII)

\* = хіральний центр

До розмішаного розчину з 20,00г (47,78ммоля) арил-3-гідроксипропілсульфід (XXI) в 1л метилхлориду при температурі 2°C додавали 31,50г 96%-го (1R)-(-)-(8,8-дихлоро-10-камфор-сульфоніл)оксазиридину (100,34ммоля, фірми "Aldrich"). Після розчинення всього оксазиридину суміш на 72 години поміщали в морозильний апарат із температурою -30°C. Розчинник випарювали, а неочищену тверду речовину промивали 1л гексану. Потім білу тверду речовину відфільтровували і гексановий розчин концентрували in vacuo. Неочищене масло очищали на силікагелевій колонці (набір "Waters Prep 500") з використанням 15%-го етилацетату/гексану й одержували 19,00г (95%) енантімерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду (XXII) у формі безбарвного масла:  $^1H$  ЛМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,82-0,98 (m, 6H), 1,16-1,32 (m, 12H), 2,29 (d,  $J = 13,8$  Гц, 1H), 2,77 (d,  $J = 13,5$  Гц, 1H), 3,45 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 3,69 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,02 (q,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 6,83-6,93 (m, 3H), 7,00 (d,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H). Енантімерний надлишок було визначено за допомогою хіральної PXBT на колонці "(R,R)-Whelk-O" з використанням 5%-го етанолу/гексану у функції елюенту. Продукт, головним чином, мав 78% є. з. на першому піку елюювання.

Приклад 6. Одержання енантімерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду (XXIII).

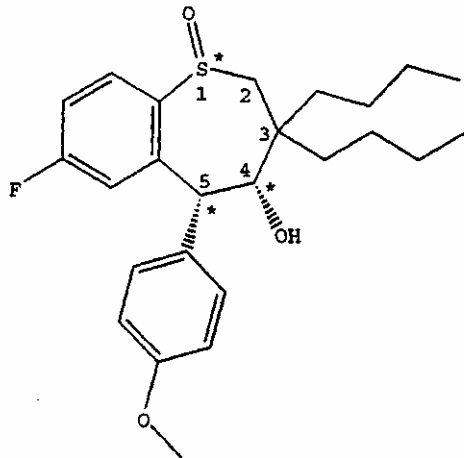


(XXIII)

\* = хіральний центр

До розмішаного розчину з 13,27г триетиламіну (131,16ммоль, фірми "Aldrich") в 200мл диметилсульфоксиду при кімнатній температурі додавали 19,00г (43,72ммоль) енантіомерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду (XXII) і 20,96г комплексу триоксид сірки-піридин (131,16ммоль, фірми "Aldrich"). Через 48 годин, протягом яких суміш розмішували при кімнатній температурі, додали 500мл води і добре розмішували. Потім суміш двічі екстрагували 500мл етилацетату. Після цього шар етилацетату відокремили, висушили над  $MgSO_4$  і сконцентрували in vacuo. Неочищене масло профільтрували через 500мл силікагелю з використанням 15%-го етилацетату/гексану й одержали 17,30г (91%) енантіомерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду (XXIII) у формі світло-оранжевого масла:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,85-0,95 (m, 6H), 1,11-1,17 (m, 4H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,59-1,76 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,57 (d,  $J = 14,1$  Гц, 1H), 2,91 (d,  $J = 13,8$  Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,97 (d,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 4,12 (d,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 6,84-6,89 (m, 3H), 7,03 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,19 (dt,  $J = 8,4$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (dd,  $J = 8,7$  Гц, 5,7 Гц, 1H), 9,49 (s, 1H).

Приклад 7. Одержання енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду ((4R,5R)-XXIV).

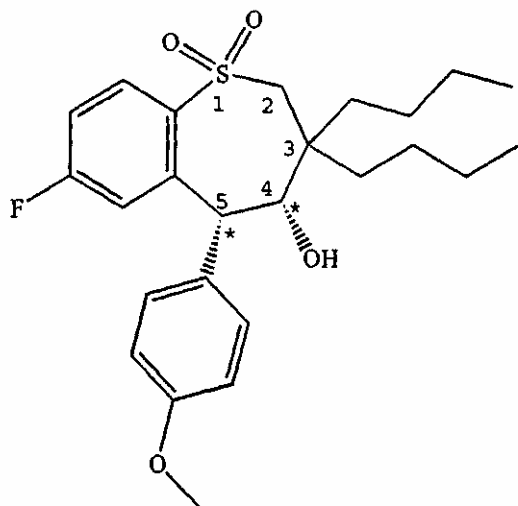


((4R,5R)-XXIV)

\* = хіральний центр

До розмішаного розчину з 17,30г (39,99ммоль) енантіомерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду (XXIII) в 300мл безводного ТГФ при температурі  $-15^\circ C$  додавали 48мл 1,0моль/л t-бутоксиду калію в ТГФ (1,2 еквівалента) в умовах азоту. Потім розчин розмішували при температурі  $-15^\circ C$  протягом 4 годин. Після цього його гасили 100мл води і при температурі  $0^\circ C$  нейтралізували 4мл концентрованого розчину HCl. Далі шар ТГФ відокремлювали, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували in vacuo. Наприкінці енантіомерно збагачений тетрагідробензотієпін-1-оксид ((4R,5R)-XXIV) очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (набір "Waters Prep 500") з використанням 15%-го етилацетату/гексану й одержували 13,44г (77,7%) продукту у формі білої твердої речовини:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,87-0,97 (m, 6H), 1,16-1,32 (m, 4H), 1,34-1,48 (m, 4H), 1,50-1,69 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,88 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,00 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 6,52 (dd,  $J = 9,9$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d,  $J = 9$  Гц, 2H), 7,13 (dt,  $J = 8,4$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,82 (dd,  $J = 8,7$  Гц, 5,7 Гц, 1H).

Приклад 8. Одержання енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду ((4R,5R)-XXV).

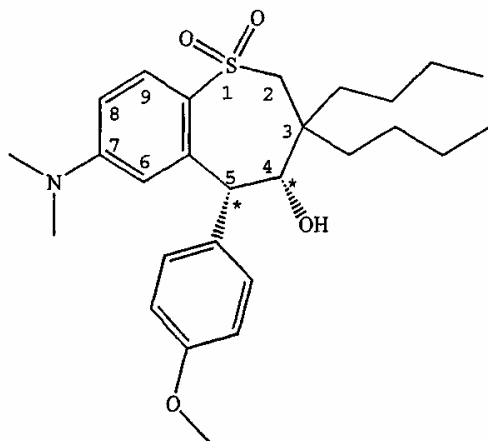


((4R,5R) -XXV)

\* = хіральний центр

До розмішаного розчину з 13,44г (31,07ммоль) енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду ((4R,5R)-XXIV) в 150мл метиленхлориду при температурі 0°C додавали 9,46г 68%-вої m-хлоропероксибензойної кислоти (37,28ммоль, фірми "Sigma"). По закінченні 2-годинного розмішування при температурі 0°C суміші давали досягти кімнатної температури і знову розмішували протягом 4 годин. Потім до суміші додавали 50мл насиченого Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> і розмішували протягом ще 30 хвилин. Після цього розчин нейтралізували 50мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Наприкінці відокремили шар метиленхлориду, висушили його над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували in vacuo з одержанням 13,00г (97,5%) енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду ((4R/5R)-XXV) у формі світло-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЛМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89-0,95 (m, 6H), 1,09-1,42 (m, 12H), 2,16-2,26 (m, 1H), 3,14 (q, J = 15,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 10,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,96-7,07 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,11 (dd, J = 8,6 Гц, 5,9 Гц, 1H).

Приклад 9. Одержання енантімерно збагаченого 7-(диметиламіно) тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду ((4R,5R)-XXVI).



((4R,5R) -XXVI)

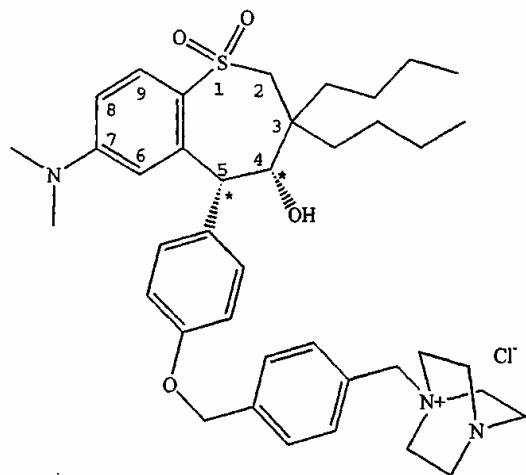
\* = хіральний центр

До розчину з 13,00г (28,98ммоль) енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду ((4R,5R)-XXV) в 73мл диметиламіну (2,0моль/л у ТГФ, 146ммоль) у реакторі Парра додавали близько 20мл чистого диметиламіну. Суміш герметично закривали, струшували протягом ночі при температурі 110°C й охолоджували до температури навколишнього середовища. Після цього випарювали надлишок диметиламіну. Неочищене масло розчиняли в 200мл етилацетату, промивали 100 мл води, сушили над MgSO<sub>4</sub> і конденсували in vacuo. Наприкінці шляхом очищення на силікагелевій колонці (набір "Waters Prep 500") з використанням 20%-го етилацетату/гексану одержали 12,43г (90,5%) енантімерно збагаченого 7-(диметиламіно)тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду ((4R,5R)-XXVI) у формі безбарвної твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87-0,93 (m, 6H), 1,10-1,68 (m, 12H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,99 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,15 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,11 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 8,7 Гц, 1H). За допомогою хіральної РХВТ на колонці "Chiralpak AD" з використанням 5%-го етанолу/гексану у функції елюенту було встановлено, що продукт мав 78% е.з. Рекристалізувавши цю тверду речовину з етилацетату/гексану, одержали 1,70г



рацемічного продукту. Решту розчину сконцентрували і рекристалізували, одержавши 9,8г безбарвної твердої речовини. Її енантимерний надлишок було визначено за допомогою хіральної РХВТ на колонці "Chiralpak AD" з використанням 5%-го етанолу/гексану у функції елюенту. Продукт, головним чином, мав 96% е.з. на першому піку елюювання.

Приклад 10. Одержання енантимерно збагаченого (4R,5R)-1-[[4-[[4-[3,3-дибутил-7-(диметиламіно)-2,3,4,5-тетрагідро-4-гідрокси-1,1-діоксидо-1-бензотієпін-5-іл]фенокс]метил]феніл]метил]-4-аза-1-азонієбцикло[2,2,2]октанхлориду ((4R,5R)-XXVII).



((4R,5R)-XXVII)

\* = хіральний центр

#### Стадія 1. Одержання 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-фенолу

До розмішаного розчину з 23,66г 95%-го гідриду натрію (0,94моля) в 600мл безводного толуолу при температурі 0°C додавали 100,0г 4-фторофенолу (0,89моля). Суміш розмішували при температурі 90°C протягом 1 години до закінчення газовиділення. Після цього її охолоджували до кімнатної температури і додавали розчин із 139,71г 3-метоксибензилхлориду (0,89моля) в 400мл безводного толуолу. По завершенні нагрівання зі зворотним холодильником протягом 24 годин температуру суміші знов знижували до кімнатної і гасили в 500мл води. Органічний шар було відокремлено, висушено над  $\text{MgSO}_4$  і сконцентровано в умовах високого вакууму. Решту вихідних матеріалів видалили шляхом дистиляції. Неочищене темно-червоне масло профільтрували через літровий шар силікагелю з використанням гексану й одержували 53,00г (25,6%) продукту у формі рожевої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,79-6,88 (m, 4H), 7,11-7,16 (m, 2H).

#### Стадія 2. Одержання 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-тіофенолу

##### Стадія 2а. Одержання тіокарбамату

До розмішаного розчину з 50,00г (215,30ммоль) 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-фенолу в 500мл безводного ДМФ при температурі 2°C додавали 11,20г 60%-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (279,90ммоль). Суміші давали досягти кімнатної температури і додавали 26,61г диметилтіокарбамоїлхлориду (215,30ммоль). Після цього реакційна суміш розмішувалася при кімнатній температурі протягом ночі та гасилася 100мл води у ванні з льодом. Розчин екстрагували 500мл діетилового ефіру. Потім ефіровий розчин промивали 500мл води і 500мл соляного розчину, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і досуха відпарювали. Наприкінці неочищений продукт профільтрували через 500-мілілітровий шар силікагелю з використанням 5%-го етилацетату/гексану й одержували 48,00г (69,8%) продукту у формі блідо-жовтої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,21 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,78-6,86 (m, 3H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Гц, 2H).

##### Стадія 2б. Перегрупування і гідроліз тіокарбамату на 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)-тіофенол

Розмішаний розчин із 48,00г (150,29ммоль) тіокарбамату (одержаного на стадії 2а) в 200мл дифенілового ефіру протягом ночі нагрівали зі зворотним холодильником при температурі 270°C. Потім розчин охолоджувався до кімнатної температури і профільтрувався через 1л силікагелю з використанням 2л гексану з метою видалення фенілового ефіру. Продукт перегрупування промивали 5%-вим етилацетатом/гексаном і одержували 46,00г (95,8%) продукту у формі блідо-жовтої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,02 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 3H), 6,93 (dt, J = 8,4 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 6,0 Гц, 8,7 Гц, 1H).

До розчину з 46,00г (144,02ммоль) продукту перегрупування (див. вище) в 200мл метанолу і 200мл ТГФ додавали 17,28г  $\text{NaOH}$  (432,06ммоль). Після цього протягом ночі суміш нагрівали зі зворотним холодильником в умовах азоту. Потім розчинники випарювалися і додавалися 200мл води. Водний розчин двічі промивали 200мл діетилового ефіру і поміщали у ванну з льодом. Далі водну суміш підкислювали концентрованим розчином  $\text{HCl}$  доти, поки значення її рН не стабілізувалося на 6. Розчин двічі екстрагували 300мл діетилового ефіру. Наприкінці шари ефіру перемішували, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і досуха випарювали з одержанням 27,00г (75,5%) продукту у формі брунатного масла  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,24 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 6,81-6,87 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H).

##### Стадія 3. Одержання циклічного дибутилсульфату

Стадія 3а. Одержання 2,2-дибутил-1,3-пропандіолу.

До розмішаного розчину з ди-бутил-діетилмалонату (фірми "Aldrich") (150г, 0,55моля у безводному ТГФ (700мл)) у ванні з ацетоном/сухим льодом при температурі, що знаходилася в діапазоні від -20 до 0°C по краплях додавали 662мл (1,2ек., 0,66моля) АГЛ (1моль/л ТГФ). Після цього реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі.

Потім її охолоджували до температури -20°C і по краплях додавали 40мл води та 80мл 10%-го NaOH із 80мл води. Одержану суспензію профільтрували. Наприкінці фільтрат сушили над сульфатом натрію і концентрували in vacuo з одержанням 98,4г (95%-вий вихід) діолу у формі масла. Мас-спектри, а також спектри протонного та вуглецевого ЯМР відповідали одержаному продуктові.

Стадія 3б. Одержання циклічного дибутилсульфіту

Розчин із 2,2-дибутил-1,3-пропандіолу (103г, 0,548моля, одержаного на стадії 3а) і триетиламіну (221г, 2,19моля) в безводному метиленхлориді (500мл) розмішували при температурі 0°C в умовах азоту. Потім до суміші по краплях додали тіонілхлорид (97,8г, 0,82моля), через 5 хвилин після чого розчин пожовтів. По завершенні півгодинного процесу додавання він забарвився чорним. Далі реакційну суміш розмішували протягом 3 годин при температурі 0°C. За результатами ГХ було встановлено повну відсутність залишків вихідного матеріалу. Суміш двічі промили крижаною водою, а потім, також двічі, соляним розчином. Наприкінці органічну фазу було висушено над сульфатом магнію і сконцентровано в умовах вакууму з одержанням 128г (100%) циклічного дибутилсульфіту у формі чорного масла. Мас-спектр (МС) відповідав одержаному продуктові.

Стадія 3в. Окиснення циклічного дибутилсульфіту до циклічного дибутилсульфату

До розчину з циклічного дибутилсульфіту (127,5г, 0,54моля, одержаного на стадії 3б) в 600мл ацетонітрилу і 500мл охолодженої у ванні з льодом води в умовах азоту додавали хлорид рутенію (III) (1г) і періодат натрію (233г, 1,08моля). Реакційну суміш розмішували протягом ночі, після чого розчин почорнів. За результатами ГХ було встановлено повну відсутність залишків вихідного матеріалу. Далі суміш екстрагували 300мл ефіру й ефіровий екстракт трічі промили соляним розчином. Потім органічну фазу висушили над сульфатом магнію і пропустили через целіт. Наприкінці фільтрат було сконцентровано в умовах вакууму з одержанням 133г (97,8%) циклічного дибутилсульфату у формі масла. Протонний і вуглецевий спектри ЛМР та МС відповідали одержаному продуктові.

Стадія 4. Одержання арил-3-гідроксипропілсульфіду

До розмішаного розчину з 27,00г (108,73ммоль) 4-фторо-2-((4-метоксифеніл)метил)тіофенолу (одержаного на стадії 2) в 270мл дигліму при температурі 0°C додавали 4,35г 60%-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (108,73ммоль). По закінченні газовиділення при температурі 0 °C додавали 29,94г (119,60ммоль) циклічного дибутилсульфату (одержаного на стадії 3в) й одержану суміш розмішували протягом 10 хвилин. Їй давали досягти кімнатної температури, після чого знову розмішували протягом ночі. Потім розчинник було випарено і додано 200мл води. Розчин промили 200мл діетилового ефіру і додали 25мл концентрованої сірчаної кислоти з одержанням 2,0моль/л розчину, який потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Далі розчин екстрагували етилацетатом, а органічний розчин сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. Наприкінці неочищений арил-3-гідроксипропілсульфід очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (набір "Waters Prep 500") з використанням 8%-го етилацетату/гексану з одержанням 33,00г (72,5%) продукту у формі світло-брунатного масла: <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (t, J = 7,1 Гц, 6H), 1,14-1,34 (m, 12H), 2,82 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,77-6,92 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 8,7 Гц, 5,7 Гц, 1H).

Стадія 5. Одержання енантіомерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду

До розмішаного розчину з 20,00г (47,78ммоль) арил-3-гідроксипропілсульфіду (одержаного на стадії 4) в 1л метиленхлориду при температурі 2°C додавали 31,50г 96%-го (1R)-(-)-(8,8-дихлоро-10-камфорсульфоніл)оксазиридину (100,34ммоль, фірми "Aldrich"). Після повного розчинення оксазиридину суміш на 72 години поміщали у холодильний апарат із температурою -30°C. Розчинник випарювали, а неочищену тверду речовину промивали 1л гексану. Далі білу тверду речовину відфільтровували і концентрували гексановий розчин in vacuo. Наприкінці неочищене масло було очищено на силікагелевій колонці (набір "Waters Prep 500") з використанням 15%-го етилацетату/гексану з одержанням 19,00г (95%) енантіомерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду у формі безбарвного масла: <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,82-0,98 (m, 6H), 1,16-1,32 (m, 12H), 2,29 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 2,77 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,02 (q, J = 15,6 Гц, 1H), 6,83-6,93 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H). Енантіомерний надлишок було визначено за допомогою хіральної PXBT на колонці "(R,R)-Whelk-O" з використанням 5%-го етанолу/гексану у функції елюенту. Одержаний продукт, головним чином, мав 78% е.з. на першому піку елюювання.

Стадія 6. Одержання енантіомерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду

До розмішаного розчину з 13,27г триетиламіну (131,16ммоль, фірми "Aldrich") в 200мл диметилсульфоксиду при кімнатній температурі додавали 19,00г (43,72ммоль) енантіомерно збагаченого арил-3-гідроксипропілсульфоксиду (одержаного на стадії 5) і 20,96г комплексу триоксид сірки-піридин (131,16ммоль, фірми "Aldrich"). По закінченні розмішування суміші при кімнатній температурі протягом 48 годин до неї додали 500мл води і добре перемішали. Потім суміш двічі екстрагували 500мл етилацетату. Далі шар етилацетату відокремили, висушили над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували in vacuo. Наприкінці неочищене масло профільтрували через 500мл силікагелю з використанням 15%-го етилацетату/гексану й одержали 17,30г (91%) енантіомерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду у формі світло-оранжевого масла: <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85-0,95 (m, 6H), 1,11-1,17 (m, 4H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,59-1,76 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,57 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 2,91 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,97 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 6,84-6,89 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (dt, J = 8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7 Гц, 5,7 Гц, 1H), 9,49 (s, 1H).

Стадія 7. Одержання енантіомерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду (4R,5R)

До розмішаного розчину з 17,30г (39,99ммоль) енантіомерно збагаченого арил-3-пропаналсульфоксиду

(одержаного на стадії 6) в 300мл безводного ТГФ при температурі -15°C в умовах азоту додавали 48мл 1,0моль/л t-бутоксиду калію в ТГФ (1,2 еквівалента). Потім розчин розмішували при температурі -15°C протягом 4 годин. Далі його гасили 100мл води і нейтралізували 4мл концентрованого розчину HCl при температурі 0°C. Після цього шар ТГФ відокремлювали, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. Наприкінці енантімерно збагачений тетрагідробензотієпін-1-оксид (4R,5R) було очищено за допомогою хроматографії на силікагелі (набір "Waters Prep 500") з використанням 15%-го етилацетату/гексану з одержанням 13,44г (77,7%) продукту у формі білої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87-0,97 (m, 6H), 1,16-1,32 (m, 4H), 1,34-1,48 (m, 4H), 1,50-1,69 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,88 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,00 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 9,9 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 9 Гц, 2H), 7,13 (dt, J = 8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,82 (dd, J = 8,7 Гц, 5,7 Гц, 1H).

Стадія 8. Одержання енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (4R,5R)

До розмішаного розчину з 13,44г (31,07ммоль) енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1-оксиду (одержаного на стадії 7) в 150мл метиленхлориду при температурі 0°C додавали 9,46г 68%-вої m-хлоропероксибензойної кислоти (37,28ммоль, фірми "Sigma"). По завершенні розмішування суміші при температурі 0°C протягом 2 годин їй давали досягти кімнатної температури і знову розмішували протягом ще 4 годин. Після цього до суміші додавали 50мл насиченого Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> і перемішували протягом 30 хвилин. Потім розчин нейтралізували 50мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Наприкінці шар метиленхлориду відокремлювали, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo з одержанням 13,00г (97,5%) енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (4R,5R) у формі світло-жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89-0,95 (m, 6H), 1,09-1,42 (m, 12H), 2,16-2,26 (m, 1H), 3,14 (q, J = 15,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 10,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,96-7,07 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,11 (dd, J = 8,6 Гц, 5,9 Гц, 1H).

Стадія 9. Одержання енантімерно збагаченого 7-(диметиламіно)тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (4R,5R)

До розчину з 13,00г (28,98ммоль) енантімерно збагаченого тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (одержаного на стадії 8) в 73мл диметиламіну (2,0моль/л у ТГФ, 146ммоль) у реакторі Парра додавали близько 20мл чистого диметиламіну. Суміш герметично закривали, струшували при температурі 110°C протягом ночі й охолоджували до температури навколишнього середовища. Потім випарювали надлишковий диметиламін. Далі неочищене масло розчиняли в 200мл етилацетату, промивали 100мл води, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. Наприкінці шляхом очищення на силікагелевій колонці (набір "Waters Prep 500") з використанням 20%-го етилацетату/гексану одержували 12,43г (90,5%) енантімерно збагаченого 7-(диметиламіно)тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (4R,5R) у формі безбарвної твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87-0,93 (m, 6H), 1,10-1,68 (m, 12H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,99 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,15 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,11 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 8,7 Гц, 1H). За результатами хіральної РХВТ на колонці фірми "Chiralpak AD" з використанням 5%-го етанолу/гексану у функції елюенту було встановлено, що одержаний продукт мав 78% е.з. Після цього шляхом рекристалізації цієї твердої речовини з етилацетату/гексану одержали 1,70г рацемічного продукту. Решту розчину було сконцентровано і рекристалізовано з одержанням 9,8г безбарвної твердої речовини. Енантіомерний надлишок цієї речовини було встановлено за допомогою хіральної РХВТ на колонці фірми "Chiralpak AD" з використанням у функції елюенту 5%-го етанолу/гексану. Кінцевий продукт, головним чином, мав 96% е.з. на першому піку елюювання.

Стадія 10. Деметилування 5-(4'-метоксифеніл)-7-(диметиламіно)тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (4R,5R)

До розчину з 47г (99ммоль) енантімерно збагаченого (диметиламіно)тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (одержаного на стадії 9) в 500мл метиленхлориду при температурі -10°C по краплях додавали розчин трибромистого бору (297мл, 1моль/л у метиленхлориді, 297ммоль) і одержаний розчин розмішували в охолодженому стані (при температурі від -5°C до 0°C) протягом 1 години або до моменту завершення реакції. Потім реакційну суміш охолоджували у ванні з ацетоном/сухим льодом при температурі -10°C і повільно гасили 300мл води. Після цього температуру суміші підвищували до 10°C і розчиняли 300мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію з метою її нейтралізації. Далі водний шар було відокремлено та екстраговано 300мл метиленхлориду, після чого змішані екстракти промили 200мл води і соляного розчину, висушили над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували in vacuo. Осад розчиняли в 500мл етилацетату і, додавши 50мл кристалічної оцтової кислоти, розмішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Після цього суміш двічі промили 200мл води і 200мл соляного розчину, висушили над MgSO<sub>4</sub> і сконцентрували in vacuo, одержавши неочищену проміжну сполуку 4-гідроксифенілу. Наприкінці твердий осад було рекристалізовано з метиленхлориду з одержанням 37,5г (82%) очікуваного (4R,5R)-5-(4'-гідроксифеніл)-7-(диметиламіно)тетрагідробензотієган-1,1-діоксиду у формі білої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84-0,97 (m, 6H), 1,1-1,5 (m, 10H), 1,57-1,72 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 3,00 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,16 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 9, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 9 Гц, 2H).

Стадія 11. Одержання енантімерно збагаченої проміжної сполуки хлоробензилу

Розчин енантімерно збагаченого (4R,5R)-5-(4'-гідроксифеніл)-7-(диметиламіно)тетрагідробензотієпін-1,1-діоксиду (5,0г, 10,9ммоль, одержаного на стадії 10) в ацетоні (100мл) при температурі 25°C в умовах N<sub>2</sub> обробляють порошкоподібним K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3г, 16,3ммоль, 1,5ек.) і α,α'-дихлоро-р-ксиленом (6,7г, 38,1ммоль, 3,5ек.). Одержаний розчин розмішують при температурі 65°C протягом близько 48 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до температури 25°C і концентрують до 1/5 від початкового об'єму. Осад розчиняють в EtOAc (150мл) і промивають водою (2x150мл). Після цього з використанням EtOAc (2x150мл) екстрагують водний шар і перемішані органічні екстракти промивають насиченим водним розчином NaCl (2x150мл). Потім їх сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують id vacuo з одержанням неочищеного продукту. Наприкінці за допомогою тонкошарової хроматографії (5,4x45см діоксиду кремнію, 25%-40% EtOAc/гексан) одержують енантімерно збагачену проміжну сполуку хлоробензилу.

Стадія 12. Одержання енантіомерно збагаченого (4R,5R)-1-[[4-[[4-[3,3-дибутил-7-(диметиламіно)-2,3,4,5-тетрагідро-4-гідрокси-1,1-діоксидо-1-бензотієпін-5-іл]фенокси]метил]феніл]метил]-4-аза-1-азонієбіцикло[2,2,2]октанхлориду (XXVII)

Розчин енантіомерно збагаченої проміжної сполуки хлоробензилу (4,6г, 7,7ммоль, одержаної на вищенаведеній стадії 11) в ацетонітрилі (100мл) при температурі 25°C в умовах N<sub>2</sub> обробляють діазабіцикло[2,2,2]-октаном (фірми "DABCO", 0,95г, 8,5ммоль, 1,1ек.) і розмішують при температурі 35°C протягом 2 годин. Потім осаджену тверду речовину збирають і промивають CH<sub>3</sub>CN. Наприкінці шляхом рекристалізації з CH<sub>3</sub>OH/Et<sub>2</sub>O одержують сполуку (XXVII), наведену в заголовку даного прикладу.

Реакції, які описано у вищенаведених прикладах, можна проводити з таким самим успіхом, якщо замість загально або окремо наведених реагентів і/або робочих умов за даним винаходом користуватися такими, наведеними у попередніх прикладах.

З опису даного винаходу можна судити про широчінь того діапазону, в якому останній може варіюватися. Такі варіанти не повинні вважатися переключенням суті та обсягу даного винаходу, а тому його автори вважають за доцільне включити всі ці варіанти та подібні до них зміни, очевидні для фахівця в даній галузі, до нижченаведеної формули винаходу.