

Область техники

Настоящее изобретение относится к новому соединению, обладающему ингибирующей активностью по отношению к натрийзависимому переносчику глюкозы (SGLT), присутствующему в кишечнике или почках.

Уровень техники

Хотя диетотерапия и лечебная физкультура являются существенными при лечении сахарного диабета, когда данные терапии не достаточно контролируют состояние пациентов, дополнительно используют инсулин или оральные антидиабетические средства. В настоящее время в качестве антидиабетических средств используют соединения бигуанида, соединения сульфонилмочевины, средства, улучшающие резистентность к инсулину, и ингибиторы α -глюкозидазы. Однако данные антидиабетические средства имеют различные побочные эффекты. Например, соединения бигуанида вызывают лактоцитоз, соединения сульфонилмочевины вызывают значительную гипогликемию, средства, улучшающие резистентность к инсулину, вызывают отек и сердечную недостаточность, а ингибиторы α -глюкозидазы, вызывают абдоминальное вздутие живота и диарею. При таких обстоятельствах желательно разработать новые лекарственные средства для лечения сахарного диабета, которые не обладают побочным действием.

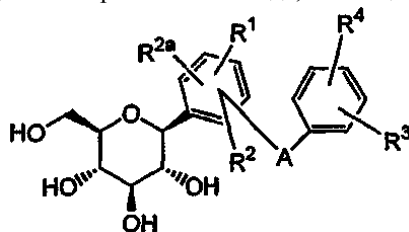
Недавно было сообщено, что гипергликемия участвует в появлении и прогрессирующем развитии сахарного диабета, т.е. выдвинута теория токсичности глюкозы. То есть хроническая гипергликемия ведет к снижению секреции инсулина и далее к снижению чувствительности к инсулину, и в результате концентрация глюкозы в крови увеличивается, так что сахарный диабет самоусиливается [см. *Diabetologia*, vol. 28, p. 119 (1985); *Diabetes Care*, vol. 13, p. 610 (1990) и т.д.]. Поэтому, посредством лечения гипергликемии прерывают вышеуказанный самоусиливающий цикл, так что становится возможной профилактика или терапия сахарного диабета.

В качестве одного из методов лечения гипергликемии рассматривают выделение избыточного количества глюкозы непосредственно в мочу так, чтобы нормализовать концентрацию глюкозы в крови. Например, ингибируя натрийзависимый переносчик глюкозы, присутствующий в проксимальном извитом почечном канальце, ингибируют повторную абсорбцию глюкозы в почке, посредством чего содействуют выделению глюкозы в мочу, так что уровень глюкозы в крови снижается. Фактически подтверждено, что непрерывным подкожным введением флоризина, обладающего SGLT ингибирующей активностью для диабетических моделей на животных, нормализуют гипергликемию, и уровень глюкозы в крови можно поддерживать нормальным в течение длительного времени так, что улучшается секреция инсулина и резистентность к инсулину [см. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 79, p. 1510 (1987); там же vol. 80, p. 1037 (1987); там же vol. 87, p. 561 (1991) и т.д.].

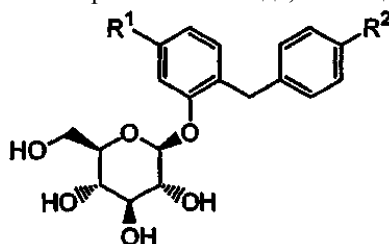
Кроме того, обрабатывая в течение длительного времени диабетические модели на животных препаратами, ингибирующими SGLT, усиливают реакцию секреции инсулина и чувствительность к инсулину животных без оказания какого-либо неблагоприятного воздействия на почки или дисбаланса уровней электролитов в крови и, как результат, предотвращают появление и развитие диабетической нефропатии и диабетической невропатии [см. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, p. 5311 (1999); *British Journal of Pharmacology*, vol. 132, p. 578 (2001) и т.д.].

Из вышесказанного можно ожидать, что ингибиторы SGLT будут улучшать секрецию инсулина и резистентность к инсулину, снижая уровень глюкозы в крови у страдающих диабетом пациентов и, кроме того, предотвращать появление и развитие сахарного диабета и диабетических осложнений.

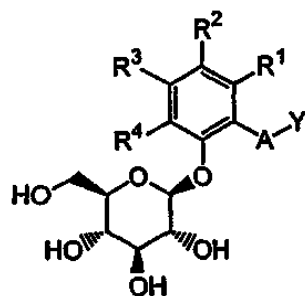
WO 01/27128 описывает соединение арил С-глюкозида, имеющего следующую структуру:



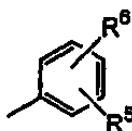
WO 01/68660 описывает соединение арил О-глюкозида, имеющего следующую структуру:



WO 01/74834 описывает соединение арил О-глюкозида следующей формулы:

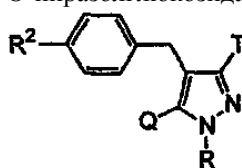


где Y представляет собой группу формулы

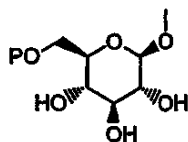


или гетероарильную группу.

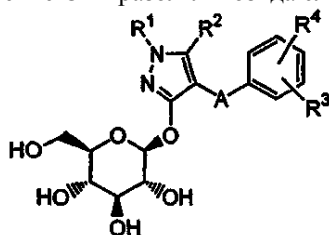
WO 02/53573 описывает соединение O-пирозолглюкозида следующей формулы:



где T или Q имеют формулу



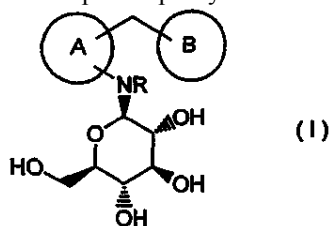
WO 03/020737 описывает соединение O-пирозолглюкозида следующей формулы:



Описывается, что данные соединения применимы в качестве SGLT ингибитора при профилактике или лечении сахарного диабета и т.д.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению N-глюкозида следующей ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарству:



где кольцо A и кольцо B представляют собой: (1) кольцо A представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, а кольцо B представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо, (2) кольцо A представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, а кольцо B представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо, или (3) кольцо A представляет собой необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо, где -NR-группа и -CH₂-группа, обе, присоединены к одному и тому же кольцу в составе ненасыщенного конденсированного гетеробикалического кольца, а кольцо B представляет собой необязательно замещенное моноциклическое ненасыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное

гетеробиклическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо; и R представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алканойльную группу или низшую алкоксикарбонильную группу.

Соединение формулы I проявляет ингибирующую активность по отношению к натрийзависимому переносчику глюкозы, присутствующему в кишечнике или почках млекопитающих, и применимо при лечении сахарного диабета или диабетических осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия, замедленное заживление раны.

Лучший способ осуществления изобретения

Далее настоящее соединение (I) иллюстрируется более детально.

Определения для каждого термина, используемого в описании настоящего изобретения, перечисляются ниже.

"Атом галогена" или "галоген" обозначает хлор, бром, фтор и йод, и предпочтительными являются хлор и фтор.

"Алкильная группа" обозначает линейную или разветвленную насыщенную одновалентную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Предпочтительной является алкильная группа с линейной цепью или разветвленной цепью, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкильная группа с линейной цепью или разветвленной цепью, содержащая от 1 до 4 атомов углерода. Примерами являются метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изопропильная группа, бутильная группа, трет-бутильная группа, изобутильная группа, пентильная группа, гексильная группа, изогексильная группа, гептильная группа, 4,4-диметилпентильная группа, октильная группа, 2,2,4-триметилпентильная группа, нонильная группа, децильная группа и их различные изомеры с разветвленной цепью. Кроме того, если это необходимо, алкильная группа необязательно может быть замещена 1-4 заместителями, перечисленными ниже.

"Алкиленовая группа" или "алкилен" обозначает линейную или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Предпочтительной является алкиленовая группа с линейной цепью или разветвленной цепью, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкиленовая группа с линейной цепью или разветвленной цепью, содержащая от 1 до 4 атомов углерода. Примерами являются метиленовая группа, этиленовая группа, пропиленовая группа, триметиленовая группа и т.д. Если необходимо, алкиленовая группа необязательно может быть замещена таким же образом, как и вышеуказанная "алкильная группа".

Когда определенные выше алкиленовые группы присоединены к двум различным атомам углерода бензольного кольца, они образуют аннелированный пяти-, шести- или семичленный карбоцикл вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, определенными ниже.

"Алкенильная группа" обозначает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 12 атомов углерода и имеющую по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительная алкенильная группа представляет собой алкенильную группу с линейной цепью или разветвленной цепью, которая содержит от 1 до 6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкенильная группа с линейной цепью или разветвленной цепью, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода. Примерами являются винильная группа, 2-пропенильная группа, 3-бутенильная группа, 2-бутенильная группа, 4-пентенильная группа, 3-пентенильная группа, 2-гексенильная группа, 3-гексенильная группа, 2-гептенильная группа, 3-гептенильная группа, 4-гептенильная группа, 3-октенильная группа, 3-ноненильная группа, 4-деценильная группа, 3-ундеценильная группа, 4-додеценильная группа, 4,8,12-тетрадекатриенильная группа и т.д. Алкенильная группа необязательно может быть замещена 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо.

"Алкениленовая группа" обозначает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 12 атомов углерода и имеющую по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительной является алкениленовая группа с линейной цепью или разветвленной цепью, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкениленовая группа с линейной цепью или разветвленной цепью, содержащая от 2 до 4 атомов углерода. Примерами являются виниленовая группа, пропениленовая группа, бутадениленовая группа и т.д. Если это необходимо, алкениленовая группа необязательно может быть замещена 1-4 указанными ниже заместителями.

Когда определенные выше алкениленовые группы присоединены к двум различным атомам углерода бензольного кольца, они образуют аннелированный пяти-, шести- или семичленный карбоцикл (например, конденсированное бензольное кольцо) вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, определенными ниже.

"Алкинильная группа" обозначает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную цепь, имеющую по меньшей мере одну тройную связь. Предпочтительная алкинильная группа представляет собой алкинильную группу с линейной цепью или разветвленной цепью, которая содержит от 1 до 6 атомов углерода, и более предпочтительной является алкинильная группа с линейной цепью или разветвленной цепью, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода. Примерами являются 2-пропинильная

группа, 3-бутильная группа, 2-бутильная группа, 4-пентильная группа, 3-пентильная группа, 2-гексильная группа, 3-гексильная группа, 2-гептильная группа, 3-гептильная группа, 4-гептильная группа, 3-октильная группа, 3-нонильная группа, 4-децильная группа, 3-ундецильная группа, 4-додецильная группа и т.д. Алкильная группа обязательно может быть замещена 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо.

"Циклоалкильная группа" обозначает моноциклическое или бициклическое одновалентное насыщенное углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 12 атомов углерода, и более предпочтительной является моноциклическая насыщенная углеводородная группа, содержащая от 3 до 7 атомов углерода. Примерами являются моноциклическая алкильная группа и бициклическая алкильная группа, например циклопропильная группа, циклобутильная группа, цикlopentильная группа, циклогексильная группа, циклогептильная группа, циклооктильная группа, циклодецильная группа и т.д. Данные группы обязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Циклоалкильная группа обязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может обязательно содержать атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂ в цикле, если это необходимо).

"Циклоалкилиденная группа" обозначает моноциклическое или бициклическое двухвалентное насыщенное углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 12 атомов углерода, и более предпочтительной является моноциклическая насыщенная углеводородная группа, содержащая от 3 до 6 атомов углерода. Примерами являются моноциклическая алкилиденная группа и бициклическая алкилиденная группа, например циклопропилиденная группа, циклобутилиденная группа, цикlopentилиденная группа, циклогексилиденная группа и т.д. Данные группы обязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, циклоалкилиденная группа обязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может обязательно содержать атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂ в цикле, если это необходимо).

"Циклоалкенильная группа" обозначает моноциклическое или бициклическое одновалентное ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее от 4 до 12 атомов углерода и имеющее по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительной циклоалкенильной группой является моноциклическая ненасыщенная углеводородная группа, содержащая от 4 до 7 атомов углерода. Примерами являются моноциклические алкенильные группы, например цикlopentенильная группа, цикlopентаденильная группа, циклогексенильная группа и т.д. Данные группы обязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, циклоалкенильная группа обязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может обязательно содержать атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂ в цикле, если это необходимо).

"Циклоалкинильная группа" обозначает моноциклическое или бициклическое ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее от 6 до 12 атомов углерода и имеющее по меньшей мере одну тройную связь. Предпочтительной циклоалкинильной группой является моноциклическая ненасыщенная углеводородная группа, содержащая от 6 до 8 атомов углерода. Примерами являются моноциклические алкинильные группы, например циклооктильная группа, циклодецильная группа. Данные группы обязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, циклоалкинильная группа обязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может обязательно содержать атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂ в цикле, если это необходимо).

"Арильная группа" обозначает моноциклическую или бициклическую одновалентную ароматическую углеводородную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Примерами являются фенильная группа, нафтильная группа (включая 1-нафтильную группу и 2-нафтильную группу). Данные группы обязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, арильная группа обязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может обязательно содержать атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂ в цикле, если это необходимо).

"Ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо" обозначает ненасыщенное моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, и предпочтительным является 4-7 членное ненасыщенное углеводородное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы. Примерами являются пиридин, пиримидин, пиазин, фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиазол, оксазол, изоксазол, 4,5-дигидрооксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, тетразол и т.д. Среди данных цик-

лов предпочтительно можно использовать пиридин, пиримидин, пиазин, фуран, тиафен, пиррол, имидазол, оксазол и тиазол. "Ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо" включает их возможные N- или S-оксиды. Кроме того, "ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо" обязательно может быть замещено 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо.

"Ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо" обозначает насыщенное или ненасыщенное углеводородное кольцо, конденсированное с "ненасыщенным моноциклическим гетероциклическим кольцом", где указанное насыщенное углеводородное кольцо и указанное ненасыщенное углеводородное кольцо необязательно могут содержать внутри кольца атом кислорода, атом азота или атом серы, если это необходимо. "Ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо" включает, например, бензотиафен, индол и т.д., и также включает их возможные N- и S-оксиды. Кроме того, "ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо" включает моноциклическое ненасыщенное гетероциклическое кольцо, замещенное алкиленовой группой. Ненасыщенное конденсированное гетеробикаклическое кольцо необязательно может быть замещено 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо.

"Гетероцикл" обозначает одновалентную группу вышеуказанного моноциклического ненасыщенного гетероциклического кольца или ненасыщенного конденсированного гетеробикаклического кольца и одновалентную группу насыщенного варианта вышеуказанного моноциклического ненасыщенного гетероциклического кольца или ненасыщенного конденсированного гетеробикаклического кольца. Если это необходимо, гетероцикл необязательно может быть замещен 1-4 указанными ниже заместителями.

"Алконоильная группа" обозначает формильную группу и группу, полученную при присоединении "алкильной группы" к карбонильной группе.

"Алкоксильная группа" обозначает группу, полученную при присоединении "алкильной группы" к атому кислорода.

Заместитель для каждой вышеуказанной группы включает, например, атом галогена (например, фтор, хлор, бром, йод), нитрогруппу, цианогруппу, оксогруппу, гидроксильную группу, меркаптогруппу, карбоксильную группу, сульфогруппу, алкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкинильную группу, арильную группу, гетероциклильную группу, алкоксигруппу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, циклоалкилоксигруппу, циклоалкенилоксигруппу, циклоалкинилоксигруппу, арилоксигруппу, гетероциклилоксигруппу, алконоильную группу, алкенилкарбонильную группу, алкинилкарбонильную группу, циклоалкилкарбонильную группу, циклоалкенилкарбонильную группу, циклоалкинилкарбонильную группу, арилкарбонильную группу, гетероциклилкарбонильную группу, алкоксикарбонильную группу, алкенилоксикарбонильную группу, алкинилоксикарбонильную группу, циклоалкилоксикарбонильную группу, циклоалкенилоксикарбонильную группу, циклоалкинилоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, гетероциклилоксикарбонильную группу, алконоилоксигруппу, алкенилкарбонилоксигруппу, алкинилкарбонилоксигруппу, циклоалкилкарбонилоксигруппу, циклоалкенилкарбонилоксигруппу, арилкарбонилоксигруппу, гетероциклилкарбонилоксигруппу, алкилтиогруппу, алкенилтиогруппу, алкинилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, циклоалкенилтиогруппу, арилтиогруппу, гетероциклилтиогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, моно- или диалкоаноиламиногруппу, моно- или диалкоксикарбониламиногруппу, моно- или диарилкарбониламиногруппу, алкилсульфинаминогруппу, алкилсульфониламиногруппу, арилсульфинаминогруппу, арилсульфониламиногруппу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, моно- или диарилкарбамоильную группу, алкилсульфинильную группу, алкенилсульфинильную группу, алкинилсульфинильную группу, циклоалкилсульфинильную группу, циклоалкенилсульфинильную группу, циклоалкинилсульфинильную группу, арилсульфинильную группу, гетероциклилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу, алкенилсульфонильную группу, алкинилсульфонильную группу, циклоалкилсульфонильную группу, циклоалкенилсульфонильную группу, циклоалкинилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу и гетероциклилсульфонильную группу. Каждая указанная выше группа может быть необязательно замещена данными заместителями.

Более того, такие термины, как галогеналкильная группа, низшая галогеналкильная группа, галогеналкоксигруппа, низшая галогеналкоксигруппа или галогенфенильная группа или галогенгетероциклильная группа, обозначают алкильную группу, низшую алкильную группу, алкоксигруппу, низшую алкоксигруппу, фенильную группу или гетероциклильную группу (в дальнейшем называемую алкильной группой и т.д.), замещенную одним или несколькими атомами галогена, соответственно. Предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-7 атомами галогена, и более предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-5 атомами галогена. Аналогично, такие термины, как гидроксисалкильная группа, низшая гидроксисалкильная группа, гидроксисалкоксигруппа, низшая гидроксисалкоксигруппа, обозначают алкильную группу и т.д., замещенную одной или несколькими гидроксильными группами. Предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-4 гидроксильными группами, и более предпочтительными группами являются ал-

кильные группы и т.д., замещенные 1-2 гидроксильными группами. Кроме того, такие термины, как алкоксиалкильная группа, низшая алкоксиалкильная группа, алкокси-низшая алкильная группа, низшая алкокси-низшая алкильная группа, алкоксиалкоксигруппа, низшая алкоксиалкоксигруппа, алкокси-низшая алкоксигруппа, низшая алкокси-низшая алкоксигруппа, обозначают алкильную группу и т.д., замещенную одной или несколькими алкоксигруппами. Предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-4 алкоксигруппами, и более предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-2 алкоксигруппами.

Термины "арилалкил" и "арилалкокси", используемые отдельно или как часть другой группы, относятся к алкильным или алкоксигруппам, описанным выше, содержащим арильный заместитель.

Термин "низший", используемый в определениях формул в настоящем описании, обозначает линейную или разветвленную углеродную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, если это не определено иным образом.

"Пролечество" обозначает сложный эфир или карбонат, который получают взаимодействием одной или нескольких гидроксильных групп соединения формулы I с ацилирующим агентом, замещенным алкилом, алкоксилем или арилом, обычным способом получения ацетата, пивалата, метилкарбоната, бензоата и т.д. Кроме того, пролечество также включает сложный эфир или амид, который аналогичным образом получают взаимодействием одной или нескольких гидроксильных групп соединения формулы I с α -аминокислотой или β -аминокислотой и т.д., используя конденсирующий агент, традиционным способом.

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I включает, например, соль щелочного металла, такого как литий, натрий, калий и т.д.; соль щелочно-земельного металла, такого как кальций, магний и т.д.; соль цинка или алюминия; соль органического основания, такого как аммоний, холин, диэтанолламин, лизин, этилендиамин, трет-бутиламин, трет-октиламин, трис(гидроксиметил)аминометан, N-метилглюкозамин, триэтанолламин и дигидроабизтиламин; соль неорганической кислоты, такой как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, йодисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д.; или соль органической кислоты, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и т.д.; или соль кислотной аминокислоты, такой как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.д.

Соединение по настоящему изобретению также включает смесь стереоизомеров или каждый чистый или, по существу, чистый изомер. Например, настоящее соединение необязательно может иметь один или более асимметричных центров у атома углерода, содержащего любой из заместителей. Поэтому соединение формулы I может существовать в форме энантиомера, или диастереомера, или их смеси. Когда настоящее соединение содержит двойную связь, настоящее соединение может существовать в форме геометрических изомеров (цис-соединение, транс-соединение), и когда настоящее соединение содержит ненасыщенную связь, такую как карбонил, тогда настоящее соединение может существовать в форме таутомеров, и настоящее соединение также включает данные изомеры или их смесь. В способах получения настоящих соединений можно использовать исходное соединение в форме рацемической смеси, энантиомера или диастереомера. Когда настоящее соединение получают в форме диастереомера или энантиомера, разделение изомеров можно осуществить обычным методом, таким как хроматография или фракционированная кристаллизация.

Кроме того, настоящее соединение (I) включает его внутримолекулярную соль, гидрат, сольват или полиморфную форму.

Необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо по настоящему изобретению включает ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, нитрогруппы, цианогруппы, оксогруппы, гидроксильной группы, меркаптогруппы, карбоксильной группы, сульфогруппы, алкильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, циклоалкильной группы, циклоалкилиденметильной группы, циклоалкенильной группы, циклоалкинильной группы, арильной группы, гетероциклильной группы, алкоксигруппы, алкенилоксигруппы, алкинилоксигруппы, циклоалкилоксигруппы, циклоалкенилоксигруппы, циклоалкинилоксигруппы, арилоксигруппы, гетероциклилоксигруппы, алканойльной группы, алкенилкарбонильной группы, алкинилкарбонильной группы, циклоалкилкарбонильной группы, циклоалкенилкарбонильной группы, циклоалкинилкарбонильной группы, арилкарбонильной группы, гетероциклилкарбонильной группы, алкоксикарбонильной группы, алкенилоксикарбонильной группы, алкинилоксикарбонильной группы, циклоалкилоксикарбонильной группы, циклоалкенилоксикарбонильной группы, циклоалкинилоксикарбонильной группы, арилоксикарбонильной группы, гетероциклилоксикарбонильной группы, алканойлоксигруппы, алкенилкарбонилоксигруппы, алкинилкарбонилоксигруппы, циклоалкилкарбонилоксигруппы, циклоалкенилкарбонилоксигруппы, циклоалкинилкарбонилоксигруппы, арилкарбонилоксигруппы, гетероциклилкарбонилоксигруппы, алкилтиогруппы, алкенилтиогруппы, алкинилтиогруппы, циклоалкилтиогруппы, циклоалкенилтиогруппы, циклоалкинилтиогруппы, арилтиогруппы, гетероциклилтиогруппы, аминокислоты, моно-

Необязательно замещенное бензольное кольцо по настоящему изобретению включает бензольное кольцо, которое обязательно может быть замещено 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксильной группы, меркаптогруппы, карбоксильной группы, сульфогруппы, алкильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, циклоалкильной группы, циклоалкилиденметильной группы, циклоалкенильной группы, циклоалкинильной группы, арильной группы, гетероциклильной группы, алкоксигруппы, алкенилоксигруппы, алкинилоксигруппы, циклоалкилоксигруппы, циклоалкенилоксигруппы, циклоалкинилоксигруппы, арилоксигруппы, гетероциклилоксигруппы, алканоильной группы, алкенилкарбонильной группы, алкинилкарбонильной группы, циклоалкилкарбонильной группы, циклоалкенилкарбонильной группы, циклоалкинилкарбонильной группы, арилкарбонильной группы, гетероциклилкарбонильной группы, алкоксикарбонильной группы, алкенилоксикарбонильной группы, алкинилоксикарбонильной группы, циклоалкилоксикарбонильной группы, циклоалкенилоксикарбонильной группы, циклоалкинилоксикарбонильной группы, арилоксикарбонильной группы, гетероциклилоксикарбонильной группы, алканоилоксигруппы, алкенилкарбонилоксигруппы, алкинилкарбонилоксигруппы, циклоалкилкарбонилоксигруппы, циклоалкенилкарбонилоксигруппы, циклоалкинилкарбонилоксигруппы, арилкарбонилоксигруппы, гетероциклилкарбонилоксигруппы, алкилтиогруппы, алкенилтиогруппы, алкинилтиогруппы, циклоалкилтиогруппы, циклоалкенилтиогруппы, циклоалкинилтиогруппы, арилтиогруппы, гетероциклилтиогруппы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, моно- или диалканоиламиногруппы, моно- или диалкоксикарбониламиногруппы, моно- или диарилкарбониламиногруппы, алкилсульфиниламиногруппы, алкилсульфониламиногруппы, арилсульфиниламиногруппы, арилсульфониламиногруппы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, моно- или диарилкарбамоильной группы, сульфоамойльной группы, моно- или диалкилсульфоамойльной группы, алкилсульфинильной группы, алкенилсульфинильной груп-

Необязательно замещенное ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо предпочтительно представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, алкоксигруппы, алкильной группы, галогеналкильной группы, галогеналкоксигруппы, гидроксиалкильной группы, алкоксиалкильной группы, алкоксиалкоксигруппы, алкенильной группы, алкинильной группы, циклоалкильной группы, циклоалкилиденметильной группы, циклоалкенильной группы, циклоалкилоксигруппы, арильной группы, арилоксигруппы, арилалкоксигруппы, цианогруппы, нитрогруппы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, алканоиламиногруппы, алкоксикарбониламиногруппы, карбоксильной группы, алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, алканоильной группы, алкилсульфониламиногруппы, арилсульфониламиногруппы, алкилтиогруппы, алкилсульфинильной группы, алкилсульфонильной группы, арилсульфонильной группы, сульфамойльной группы, моно- или диалкилсульфамойльной группы, гетероциклической группы и оксигруппы.

Необязательно замещенное бензольное кольцо предпочтительно представляет собой бензольное кольцо, которое обязательно может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, алкоксигруппы, алкильной группы, галогеналкильной группы, галогеналкоксигруппы, гидроксипалкильной группы, алкоксипалкильной группы, алкоксипалкоксигруппы, алкенильной группы, алкинильной группы, циклоалкильной группы, циклоалкилиденметильной группы, циклоалкенильной группы, циклоалкилоксигруппы, арильной группы, арилоксигруппы, арилоксигруппы, цианогруппы, нитрогруппы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, алканопалкиногруппы, алкоксикарбонипалкиногруппы, карбоксильной группы, алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, алканопильной группы, алкилсульфонипалкиногруппы, арилсульфонипалкиногруппы, алкилтиогруппы, алкилсульфинильной группы, алкилсульфонильной группы, арилсульфонильной группы, сульфамопильной группы, моно- или диалкилсульфамопильной группы, гетероциклической группы, алкиленовой группы, алкиленоксигруппы, алкилендиоксигруппы и алкиленовой группы.

- 8 -

фонильной группы, алкилсульфинильной группы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, алканоламиногруппы, сульфамонильной группы, моно- или диалкилсульфамонильной группы, карбоксильной группы, алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, алкилсульфониламиногруппы, фенильной группы, феноксигруппы, фенилсульфониламиногруппы, фенилсульфонильной группы, гетероциклической группы, алкиленовой группы и алкениленовой группы, и

кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, нитрогруппы, алкильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, циклоалкильной группы, циклоалкилиденметильной группы, алкоксигруппы, алканоильной группы, алкилтиогруппы, алкилсульфонильной группы, алкилсульфинильной группы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, сульфамонильной группы, моно- или диалкилсульфамонильной группы, карбоксильной группы, алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, алкилсульфониламиногруппы, фенильной группы, феноксигруппы, фенилсульфониламиногруппы, фенилсульфонильной группы, гетероциклической группы, алкиленовой группы и алкениленовой группы;

где заместитель в кольце А и кольце В необязательно может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, алкильной группы, галогеналкильной группы, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алканоильной группы, моно- или диалкиламиногруппы, карбоксильной группы, гидроксильной группы, фенильной группы, алкилендиоксигруппы, алкиленоксигруппы и алкоксикарбонильной группы.

В дальнейшем более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо А представляет собой ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алкоксигруппы и оксогруппы, или кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алкоксигруппы и фенильной группы.

Кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена; цианогруппы; низшей алкильной группы; низшей галогеналкильной группы; низшей алкоксигруппы; низшей галогеналкоксигруппы; моно- или ди(низший алкил)аминогруппы; фенильной группы, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алкоксигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; и гетероциклической группы, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алкоксигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; или ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена; цианогруппы; низшей алкильной группы; низшей галогеналкильной группы; фенил-низшей алкильной группы; низшей алкоксигруппы; низшей галогеналкоксигруппы; моно- или ди(низший алкил)аминогруппы; фенильной группы, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алкоксигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; и гетероциклической группы, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алкоксигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой.

В настоящем соединении схемой присоединения -NR-группы и метиленовой группы к кольцу А предпочтительно является орто (1,2-замещение) или мета (1,3-замещение).

Кроме того, предпочтительным соединением является соединение формулы I, где метиленовая группа присоединена в 3 положении по отношению к -NR-группе в кольце А; кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы и фенильной группы; и кольцо В представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, фенил-низшей алкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы, низшей галогеналкоксигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алкоксифенильной группы, моно- или ди(низший алкил)аминофенильной группы, гетероциклической группы, галогенгетероциклической группы, (низший алкил)гетероциклической группы, низшей алкоксигетероциклической группы и моно- и ди(низший алкил)аминогетероциклической группы.

Другим предпочтительным соединением является соединение формулы I, где метиленовая группа присоединена в 3 положении по отношению к -NR-группе в кольце А; кольцо А представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из низшей алкильной группы, атома

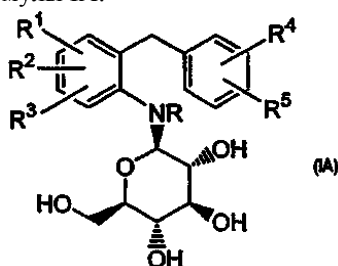
галогена, низшей алкоксигруппы и оксогруппы; и кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы, низшей галогеналкоксигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алкоксифенильной группы, гетероциклической группы, галогенгетероциклической группы и (низший алкил)гетероциклической группы.

Дальнейшим другим предпочтительным соединением является соединение формулы I, где метиленовая группа присоединена в 3 положении по отношению к -NR-группе в кольце А; кольцо А представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из низшей алкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы и оксогруппы; и кольцо В представляет собой ненасыщенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы, низшей галогеналкоксигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алкоксифенильной группы, гетероциклической группы, галогенгетероциклической группы и (низший алкил)гетероциклической группы.

Дальнейшим более предпочтительным соединением является соединение формулы I, где метиленовая группа присоединена в 3 положении по отношению к -NR-группе в кольце А; кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей гидроксиалкильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алкокси-низшей алкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы, низшей галогеналкоксигруппы, низшей алкокси-низшей алкоксигруппы и фенильной группы; и кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, фенил-низшей алкильной группы, атома галогена, низшей алкоксигруппы, низшей галогеналкоксигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алкоксифенильной группы, метилendioксифенильной группы, этиленоксифенильной группы, моно- или ди(низший алкил)аминофенильной группы, гетероциклической группы, галогенгетероциклической группы и (низший алкил)гетероциклической группы.

В данных предпочтительных соединениях ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо предпочтительно представляет собой фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, триазол, тетразол, пиразол, пиридин, пиримидин, пиазин, дигидроизоксазол, дигидропиридин или тиазол, и ненасыщенное конденсированное гетеробикалическое кольцо предпочтительно представляет собой индолин, изоиндолин, бензотиазол, бензоксазол, индол, индазол, хинолин, изохинолин, бензотиофен, бензофуран, тиено-тиофен или дигидроизохинолин.

Предпочтительный вариант осуществления на практике настоящего изобретения представляет собой соединение следующей ниже формулы IA:



где R¹, R² и R³ независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, алкоксигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, гидроксиалкильную группу, алкоксиалкильную группу, алкоксиалкоксигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, фенильную группу, фенилалкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алканоиламиногруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканойльную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу или фенилсульфонильную группу;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой атом водорода; атом галогена; гидроксильную группу; алкоксигруппу; алкильную группу; галогеналкильную группу; галогеналкоксигруппу; гидроксиалкильную группу; алкоксиалкильную группу; фенилалкильную группу; алкоксиалкоксигруппу; гидроксиалкоксигруппу; алкенильную группу; алкинильную группу; циклоалкильную группу; циклоалкилиденметильную группу; циклоалкенильную группу; циклоалкилоксигруппу; фенилоксигруппу; фенилалкоксигруппу;

цианогруппу; нитрогруппу; аминогруппу; моно- или диалкиламиногруппу; алканоиламиногруппу; карбоксильную группу; алкоксикарбонильную группу; карбамоильную группу; моно- или диалкилкарбамоильную группу; алканоильную группу; алкилсульфониламиногруппу; фенилсульфониламиногруппу; алкилсульфинильную группу; алкилсульфонильную группу; фенилсульфонильную группу; фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алкоксигруппой, галогеналкоксигруппой, алкилендиоксигруппой, алкиленоксигруппой или моно- или диалкиламиногруппой; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алкоксигруппой или галогеналкоксигруппой, или концы R^4 и R^5 соединены друг с другом, образуя алкиленовую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

Среди соединений вышеуказанной формулы (IA) предпочтительными соединениями являются соединения формулы IA, где R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, циклоалкильную группу, низшую гидроксильную группу, низшую галогеналкильную группу, низшую алкокси-низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, циклоалкоксигруппу, низшую галогеналкоксигруппу или низшую алкокси-низшую алкоксигруппу;

R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода; атом галогена; низшую алкильную группу; низшую галогеналкильную группу; фенил-низшую алкильную группу; фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой, низшей алкоксигруппой, метилendioксигруппой, этиленоксигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкильной группой, или концы R^4 и R^5 соединены друг с другом, образуя алкиленовую группу.

Среди данных соединений предпочтительным является соединение, где R^1 представляет собой атом галогена, низшую алкильную группу или низшую алкоксигруппу, R^2 и R^3 представляют собой атом водорода, R^4 представляет собой атом галогена; низшую алкильную группу; низшую алкоксигруппу; фенильную группу, необязательно замещенную заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алкоксигруппы и моно- или ди(низший алкил)аминогруппы; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкильной группой, и R^5 представляет собой атом водорода.

Особенно предпочтительным является соединение, где гетероциклическая группа представляет собой тиенильную группу, пиридинную группу, пиримидинную группу, пиазининную группу, пиазолильную группу, тиазолильную группу или хинолильную группу.

Соединение (I) по настоящему изобретению проявляет превосходную ингибирующую активность по отношению к натрийзависимому переносчику глюкозы и превосходный эффект понижения уровня глюкозы в крови. Поэтому соединение по настоящему изобретению применимо для лечения или профилактики сахарного диабета (сахарного диабета типа 1 или типа 2 и т.д.) или диабетических осложнений (таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия) или применимо для лечения послеобеденной гипергликемии.

Соединение (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить орально или парентерально, и можно применять в форме подходящего фармацевтического препарата. Подходящий фармацевтический препарат для орального введения включает, например, твердый препарат, такой как таблетки, гранулы, капсулы, порошки и т.д., или препараты в виде растворов, суспензий или эмульсий и т.д. Подходящий фармацевтический препарат для парентерального введения включает, например, суппозитории; препараты для инъекций и препараты для внутривенного капельного введения, использующие дистиллированную воду для инъекций, физиологический солевой раствор или водный раствор глюкозы; или препараты для ингаляций.

Дозировка настоящего соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли может различаться в соответствии с путем введения, возрастом, массой тела, состоянием пациента или видом или серьезностью заболевания, которое необходимо лечить, и обычно она находится в диапазоне примерно от 0,1 до 50 мг/кг/сутки, предпочтительно в диапазоне примерно от 0,1 до 30 мг/кг/сутки.

Соединение формулы I можно использовать, при необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими противодиабетическими средствами и/или одним или несколькими средствами для лечения других заболеваний. Настоящее соединение и данные другие средства можно вводить в той же лекарственной форме, в отдельной оральной лекарственной форме или инъекцией.

Другие противодиабетические средства включают, например, противодиабетические и антигипергликемические средства, включая инсулин, стимуляторы секреции инсулина или сенситизаторы инсулина или другие противодиабетические средства, обладающие механизмом действия, отличным от ингибирования SGLT, и предпочтительно можно использовать 1, 2, 3 или 4 данных других противодиабетических средств. Их конкретными примерами являются соединения бигуанида, соединения сульфонилмочевины, ингибиторы α -глюкозидазы, PPAR- γ -агонисты (например, соединения тиазолидиндиона), двойные агонисты PPAR- α/γ рецепторов, ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4), соединения митиглинида и/или соединения натеглинида, и инсулин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), ингибиторы

РТР1В, ингибиторы гликогенфосфорилазы и/или ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы.

Средства для лечения других заболеваний включают, например, средство против ожирения, антигипертензивное средство, антитромбоцитарное средство, антиатеросклеротическое средство и/или гиполлипидемическое средство.

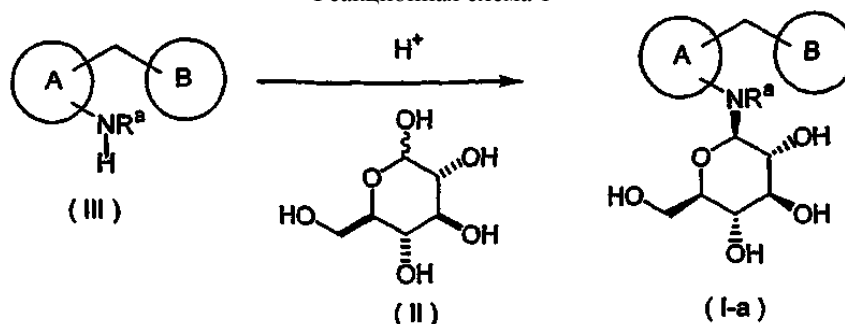
Ингибиторы SGLT формулы I при необходимости можно применять в комбинации со средствами для лечения диабетических осложнений. Данные средства включают, например, ингибиторы РКС и/или ингибиторы АПФ.

Дозировка данных средств может различаться в соответствии с возрастом, массой тела, состоянием пациента, путями введения, лекарственными формами и т.д.

Данные фармацевтические композиции можно вводить орально млекопитающим особям, включая людей, обезьян, собак и т.д., например, в лекарственной форме в виде таблетки, капсулы, гранулы или порошка, или парентерально в форме препаратов для инъекций, или интраназально, или в форме трансдермального пластыря.

Настоящее соединение формулы (I), где R представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу, можно приготовить по следующим ниже реакционным схемам 1 или 2.

Реакционная схема 1



где R^a представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

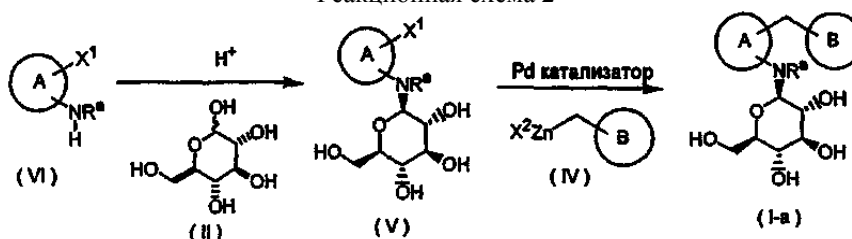
Сначала среди соединений формулы (I) соединения формулы I, где R представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу, можно получить конденсацией соединения формулы III с соединением формулы II. Реакцию конденсации можно осуществить в подходящем растворителе и, если необходимо, в присутствии кислоты.

Кислота включает традиционные кислоты, используемые в обычной реакции ацетального обмена, например хлорид аммония, сульфат аммония, хлористо-водородную кислоту и т.д.

Растворитель может представлять собой любой инертный растворитель, который не препятствует реакции, например простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., спирты, такие как метанол, этанол и т.д., воду и, если желательно, смесь двух или более данных растворителей.

Данную реакцию предпочтительно осуществляют при нагревании, например, при температуре от 50°C до температуры кипения используемого растворителя, особенно предпочтительно при температуре от 50 до 100°C .

Реакционная схема 2



где X^1 и X^2 независимо представляют собой атом галогена, а другие символы являются такими, как определено выше.

Сначала соединение формулы V получают конденсацией соединения формулы VI с соединением формулы II. Реакцию конденсации можно осуществить таким же образом, как и реакцию в реакционной схеме 1.

Затем соединение формулы I можно получить реакцией сочетания соединения формулы V с соединением формулы IV в присутствии палладиевого катализатора и в присутствии или отсутствии фосфинового лиганда в подходящем растворителе.

Палладиевый катализатор может представлять собой обычный палладиевый катализатор, такой как тетраakis(трифенил)фосфинпалладий(0), ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), бис(трифенил)фосфинпалладий(II) дихлорид, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), комплекс хлорид палладия(II)-1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен и т.д.

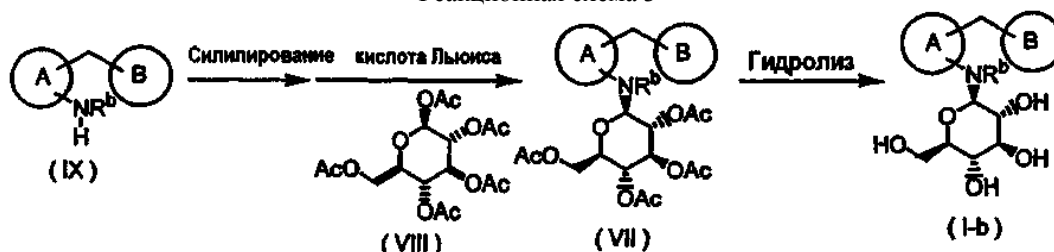
Фосфиновый лиганд включает, например, такие фосфористые соединения, как трифенилфосфин, 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, три(2-фурил)фосфин и т.д.

Растворитель может представлять собой любой инертный растворитель, который не препятствует реакции, например простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и т.д., ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.д., диметилсульфоксид, воду и, если желательно, смесь двух или более данных растворителей.

Данную реакцию можно осуществить при комнатной температуре или при нагревании, например, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения реакционной смеси и особенно предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 50°C.

Кроме того, среди соединений формулы (I) по настоящему изобретению соединение формулы (I), где R представляет собой низшую алканоильную группу или низшую алкоксикарбонильную группу можно получить способом, описанным в следующей ниже реакционной схеме 3 или 4.

Реакционная схема 3



где R^b представляет собой низшую алканоильную группу или низшую алкоксикарбонильную группу, Ac представляет собой ацетильную группу, а другие символы являются такими, как определено выше.

Сначала соединение формулы IX силилируют в растворителе. Затем осуществляют взаимодействие продукта с пентаацетатом α- или β-D-глюкозы (т.е. соединением формулы VIII), получая соединение формулы VII. Далее соединение формулы VII подвергают гидролизу, получая соединение формулы I-b.

Реакцию силилирования можно осуществить, обрабатывая соединение силилирующим реагентом в растворителе. Силилирующий реагент включает, например, N,O-бис(триметилсилил)ацетамид, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан и т.д.

Растворитель может представлять собой любой инертный растворитель, который не препятствует реакции, например галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.д., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., ацетонитрил, диметилсульфоксид и т.д. и, если желательно, смесь двух или более данных растворителей.

Данную реакцию предпочтительно осуществляют при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от 0 до 60°C, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C.

Взаимодействие с пентаацетатом α- или β-D-глюкозы (т.е. соединением формулы VIII) можно осуществить в растворителе в присутствии кислоты Льюиса.

Кислота Льюиса включает, например, триметилсилилтрифторметансульфонат, хлорид титана(IV), тетрагидрид олова, комплекс трифторид бора-диэтиловый эфир.

Растворитель может представлять собой любой инертный растворитель, который не препятствует реакции, например галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.д., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., ацетонитрил, диметилсульфоксид и т.д. и, если желательно, смесь двух или более данных растворителей.

Данную реакцию можно осуществить при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 60°C.

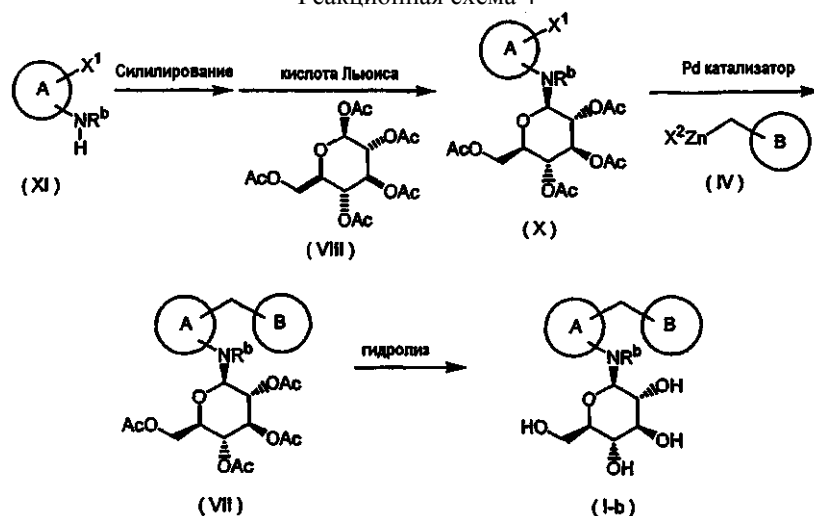
Гидролиз соединения формулы VII можно осуществить, обрабатывая его основанием в растворителе.

Основание включает обычное основание, используемое в гидролизе, например гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.д., низший алкоксид щелочного металла, такой как метоксид натрия, этоксид натрия и т.д.

Растворитель может представлять собой любой инертный растворитель, который не препятствует реакции, например галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и т.д., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и т.д., низшие спирты, такие как метанол, этанол и т.д., ацетонитрил, диметилсульфоксид, воду и, если желательно, смесь двух или более данных растворителей.

Данную реакцию предпочтительно осуществляют при охлаждении или при нагревании, например, при температуре от 0 до 50°C, более предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Реакционная схема 4



где символы являются такими, как определено выше.

Сначала соединение формулы XI силируют в растворителе и осуществляют взаимодействие полученного таким образом продукта с пентаацетатом α - или β -D-глюкозы в присутствии кислоты Льюиса, получая соединение формулы X. Далее осуществляют реакцию сочетания соединения формулы X с соединением формулы IV в присутствии палладиевого катализатора и в присутствии или в отсутствие фосфинового лиганда в подходящем растворителе, получая соединение формулы VII, которое подвергают гидролизу, получая соединение формулы I-b.

Реакцию силирования соединения формулы XI и взаимодействие силированного соединения с пентаацетатом α - или β -D-глюкозы можно осуществить таким же образом, как и реакцию в реакционной схеме 3.

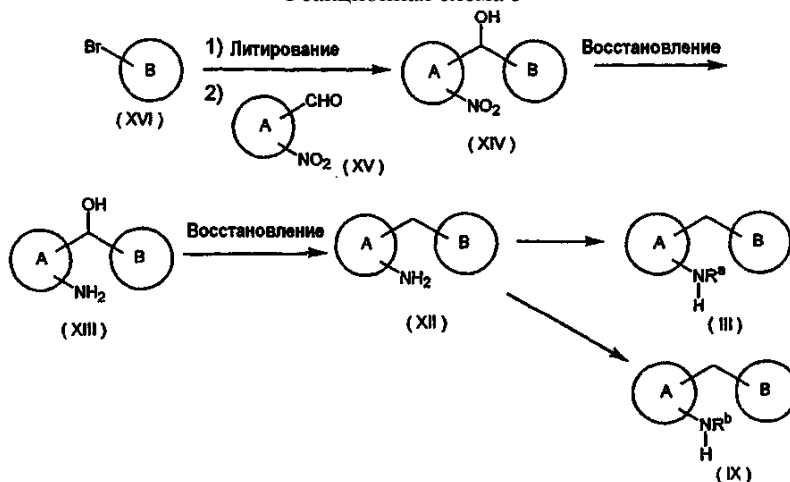
Реакцию сочетания соединения формулы X с соединением формулы IV можно осуществить таким же образом, как и реакцию в реакционной схеме 2.

Стадию гидролиза соединения формулы VII с получением соединения формулы I-b можно осуществить таким же образом, как в реакционной схеме 3.

Полученное таким образом соединение по настоящему изобретению можно выделить или очистить обычным методом, хорошо известным в органической химии, таким как перекристаллизация, колоночная хроматография и т.д.

Соединение формулы III и соединение формулы IX можно получить методом, показанным в следующих ниже реакционных схемах 5, 6 или 7.

Реакционная схема 5



где символы являются такими, как определено выше.

Соединение формулы XVI литируют и осуществляют реакцию сочетания продукта с соединением формулы XV в подходящем растворителе, получая соединение формулы XIV. Например, соединение формулы XVI обрабатывают *n*-бутиллитием или трет-бутиллитием в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и т.д. при -78°C и далее осуществляют взаимодействие с соеди-

нением формулы XV.

Затем соединение формулы XIV подвергают восстановлению, получая соединение формулы XIII. Восстановление можно осуществить каталитическим восстановлением, используя палладиевый катализатор (например, палладий на угле, гидроксид палладия и т.д.) в подходящем растворителе (например, метаноле, этаноле, этилацетате и т.д.) под атмосферой водорода.

Далее соединение формулы XIII подвергают восстановлению, получая соединение формулы XII (т.е. соединение формулы III, где R представляет собой атом водорода). Восстановление можно осуществить обработкой указанного соединения силановым реагентом (например, триэтилсиланом, триизопропилсиланом и т.д.) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле, дихлорметане или смеси ацетонитрил/дихлорметан) в присутствии кислоты Льюиса (например, комплекса трифторид бора-диэтиловый эфир, тетраоксида титана (IV) и т.д.) или кислоты (например, трифторуксусной кислоты и т.д.).

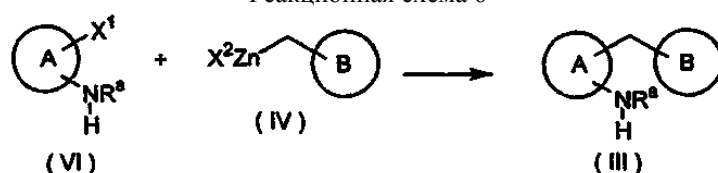
Наконец, если необходимо, соединение формулы XII алкилируют, получая соединение формулы III, или соединение формулы XII ацилируют, получая соединение формулы IX.

Реакцию алкилирования можно осуществить, используя алкилирующий агент, такой как низший галогеналкил (например, йодметан, бромметан) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране, дихлорметане, этилацетате, диметилформамиде, 1,3-диметил-2-имидазолидиноне и т.д.) в присутствии основания (например, триэтиламина, пиридина, диизопропилэтиламина, карбоната калия, гидрокарбоната натрия и т.д.).

Реакцию ацилирования можно осуществить, используя ацилирующий реагент, такой как низший алканойлгалогенид или низший алкоксикарбонилгалогенид или ангидрид карбоновой кислоты или сложный эфир соответствующей карбоновой кислоты, в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране, дихлорметане, этилацетате и т.д.) в присутствии или в отсутствие основания (например, триэтиламина, пиридина, диизопропилэтиламина и т.д.).

Кроме того, соединение формулы III, где R представляет собой низшую алкильную группу, можно получить восстановлением соединения формулы III, где R представляет собой низшую алканойльную группу. Восстановление можно осуществить обычным способом, используя восстановитель (литий-алюминий гидрид, диборан и т.д.) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране, диоксане и т.д.).

Реакционная схема 6

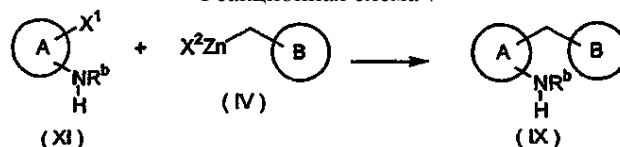


где символы являются такими, как определено выше.

Соединение формулы III можно получить реакцией сочетания соединения формулы VI с соединением формулы IV.

Реакцию сочетания можно осуществить аналогично реакции сочетания соединения формулы V с соединением формулы IV в реакционной схеме 2.

Реакционная схема 7



где символы являются такими, как определено выше.

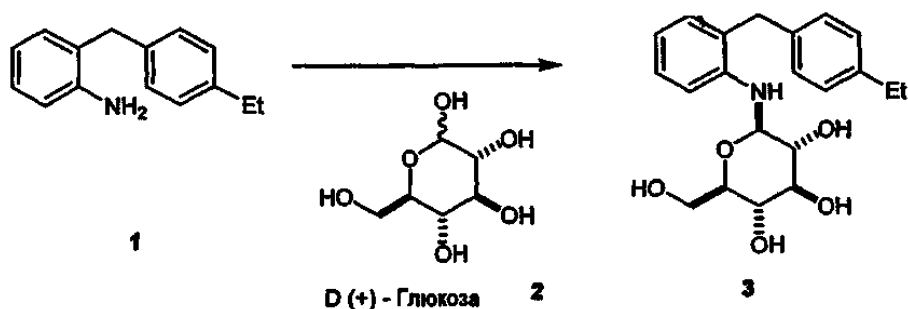
Соединение формулы IX также можно получить реакцией сочетания соединения формулы XI с соединением формулы IV.

Реакцию сочетания можно осуществить аналогично реакции сочетания соединения формулы V с соединением формулы IV в реакционной схеме 2.

Другие исходные соединения имеются в продаже или их легко можно получить стандартным методом, хорошо известным специалисту в данной области.

Далее настоящее изобретение будет иллюстрировано примерами, справочными примерами, но настоящее изобретение не следует истолковывать, как ограничивающееся этим.

Пример 1. 2-(4-Этилбензил)-N-(β-D-глюкопиранозил)анилин.



где Et представляет собой этильную группу.

2-(4-Этилбензил)анилин **1** (500 мг) растворяют в метаноле (5 мл), к данному раствору добавляют D(+)-глюкозу **2** (516 мг) и хлорид аммония (25 мг) и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Метанол выпаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=40:1-20:1), получая желаемый 2-(4-этилбензил)-N-(β-D-глюкопиранозил)анилин **3** (495 мг) в виде бесцветных кристаллов. APCI-масс (химическая ионизация при атмосферном давлении) m/z 374 (M+H).

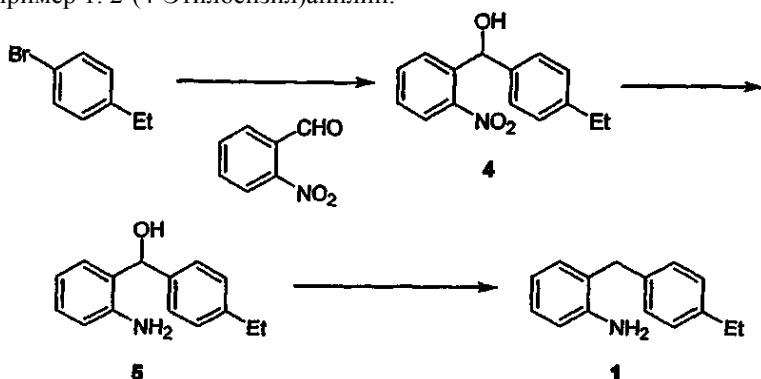
Примеры 2-5.

Соединения, показанные ниже в табл. 1, получают таким же способом, как в примере 1 из соответствующих исходных веществ.

Таблица 1

Примеры	R ¹	R ²	R ⁴	APCI-Масс (m/z)
2	H	CF ₃ -	-CH ₂ CH ₃	442 (M+H)
3	H	H	H	346 (M+H)
4	H	F	-CH ₂ CH ₃	392 (M+H)
5	F	F	-CH ₂ CH ₃	410 (M+H)

Справочный пример 1. 2-(4-Этилбензил)анилин.



где символы являются такими, как определено выше.

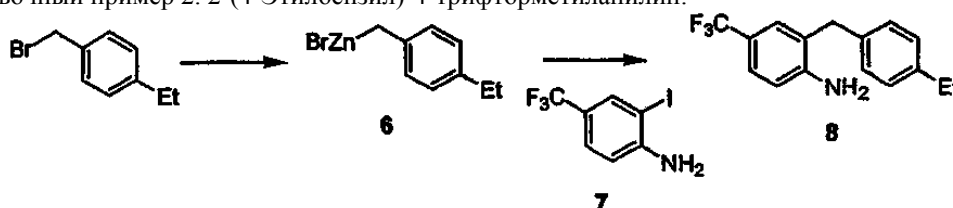
(1) Раствор 1-бром-4-этилбензола (6,43 г) в тетрагидрофуране (50 мл) охлаждают до -78°C под атмосферой аргона и к нему по каплям добавляют н-бутиллитий (2,6М раствор в гексане, 14,0 мл). Смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 мин и реакционный раствор по каплям добавляют к раствору о-нитробензальдегида (5,0 г) в тетрагидрофуране (50 мл) при -78°C. Смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 мин и нагревают при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляют водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле

(гексан:этилацетат=10:1), получая соединение 4 (2,26 г) в виде бесцветного масла. APCI-масс m/z 275 ($M+NH_4$).

(2) Вышеуказанное соединение 4 (1,85 г) растворяют в этаноле (74 мл) и к данному раствору добавляют влажный палладий на угле (370 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение 4 ч. Фильтрованием удаляют катализатор и фильтрат выпаривают при пониженном давлении, получая соединение 5 (1,58 г) в виде бесцветного твердого вещества. APCI-масс m/z 210 ($M+H-H_2O$).

(3) Вышеуказанное соединение 5 (1,53 г) растворяют в ацетонитриле (45 мл), смесь охлаждают до -30°C и к данной смеси по каплям добавляют комплекс трифторид бора-диэтиловый эфир (1,71 мл). Затем к данной смеси добавляют триэтилсилан (2,15 мл) и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 ч. Смесь нагревают при 0°C в течение 30 мин и далее смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=24:1), получая желаемый 2-(4-этилбензил)анилин 1 (1,07 г) в виде бесцветного маслянистого вещества. APCI-масс m/z 212 ($M+H$).

Справочный пример 2. 2-(4-Этилбензил)-4-трифторметиланилин.



(1) Смесь порошка цинка (817 мг) и 1,2-дибромэтана (0,044 мл) в диметилформамиде (25 мл) перемешивают при 70°C в течение 10 мин. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, к нему добавляют хлортриметилсилан (0,050 мл) и дополнительно перемешивают в течение 30 мин. К смеси по каплям добавляют раствор 4-этилбензилбромида (1,99 г) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C в течение 2 ч. Смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 ч, получая раствор соединения 6.

(2) Вышеуказанный раствор соединения 6 смешивают с раствором трис(дипенилиденацетон)палладия(0) (140 мг), три(2-фурил)фосфина (120 мг) и 4-амино-3-йодбензотрифторида 7 (1,44 г) в тетрагидрофуране (30 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой аргона. Реакционный раствор выливают в воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1), получая желаемый 2-(4-этилбензил)-4-трифторметиланилин 8 (866 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества. APCI-масс m/z 280 ($M+H$).

Справочный пример 3. 2-(4-Этилбензил)-4-фторанилин.

(1) Смешанный раствор 4-фторанилина (1,00 г), йода (2,28 г) и сульфата серебра (2,81 г) в этаноле (180 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывают и раствор фильтрата выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=19:1), получая 4-фтор-2-йоданилин (1,16 г) в виде бесцветного маслянистого вещества. ESI-масс m/z 236 ($M+H$).

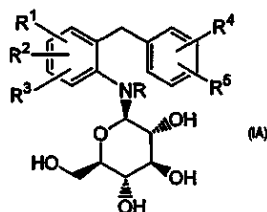
(2) Вышеуказанный 4-фтор-2-йоданилин обрабатывают способом, аналогичным описанному в справочном примере 2, получая 2-(4-этилбензил)-4-фторанилин в виде порошка. APCI-масс m/z 230 ($M+H$).

Справочный пример 4. 3,4-Дифтор-2-(4-этилбензил)анилин.

3,4-Дифтор-2-йоданилин (см. S. Morita et al., Tetrahedron Asymmetry (1995) 6 245) обрабатывают способом, аналогичным описанному в справочном примере 2, получая желаемый 3,4-дифтор-2-(4-этилбензил)анилин в виде порошка. APCI-масс m/z 247 ($M+H$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IA



где R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, гидроксид- C_{1-6} алкильную группу, галоген- C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6}

алкоксигруппу, галоген- C_{1-6} алкоксигруппу или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигруппу;

R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, галоген- C_{1-6} алкильную группу, фенил- C_{1-6} алкильную группу, фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, C_{1-6} алкильной группой, галоген- C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} алкоксигруппой, метилendioксигруппой, этиленоксигруппой или моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминогруппой; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена или C_{1-6} алкильной группой, где указанная гетероциклическая группа выбрана из тиенильной группы, пиридинной группы, пиримидиновой группы, пиазанильной группы, пиазолильной группы, тиазолильной группы, хинолильной группы или тетразолильной группы; или концы R^4 и R^5 соединены друг с другом, образуя алкиленовую группу; и

R представляет собой атом водорода;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^1 представляет собой атом галогена, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу, R^2 и R^3 представляют собой атом водорода, R^4 представляет собой атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, C_{1-6} алкильной группой, галоген- C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} алкоксигруппой или моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминогруппой; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена или C_{1-6} алкильной группой, где указанная гетероциклическая группа выбрана из тиенильной группы, пиридинной группы, пиримидиновой группы, пиазанильной группы, пиазолильной группы, тиазолильной группы, хинолильной группы или тетразолильной группы, и R^5 представляет собой атом водорода.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, C_{1-6} алкильной группы и галоген- C_{1-6} алкильной группы.

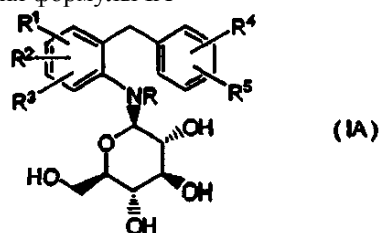
4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из атома водорода и атома галогена, а R^4 и R^5 независимо выбраны из атома водорода, атома галогена и C_{1-6} алкильной группы.

5. Фармацевтическая композиция лечения или замедления развития или появления диабета, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенного уровня жирных кислот в крови, повышенного уровня глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза или гипертензии, включающая соединение по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель.

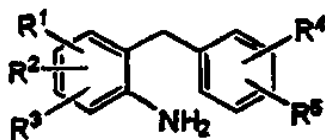
6. Способ лечения или замедления развития или появления диабета, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенного уровня жирных кислот в крови, повышенного уровня глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза или гипертензии, включающий введение млекопитающим, нуждающимся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

7. Способ лечения сахарного диабета типа 1 и 2, который включает введение млекопитающим, нуждающимся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарства, отдельно или в комбинации с другим противодиабетическим средством, средством для лечения диабетических осложнений, средством против ожирения, антигипертензивным средством, антитромбоцитарным средством, антиатеросклеротическим средством и/или гиполипидемическим средством.

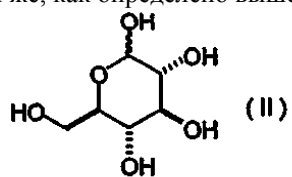
8. Способ получения соединения формулы IA



где R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в п.1, который включает конденсацию соединения формулы



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими же, как определено выше, и соединения формулы II



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6