

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.

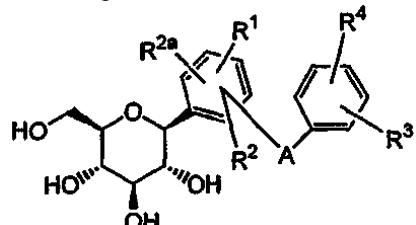
Недавно было сообщено, что гипергликемия участвует в появлении и прогрессирующем развитии сахарного диабета, т.е. выдвинута теория токсичности глюкозы. То есть хроническая гипергликемия ведет к снижению секреции инсулина и далее к снижению чувствительности к инсулину, и в результате концентрация глюкозы 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 извилистом почечном канальце, ингибируют повторную абсорбцию глюкозы в почке, посредством чего способствуют 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.].

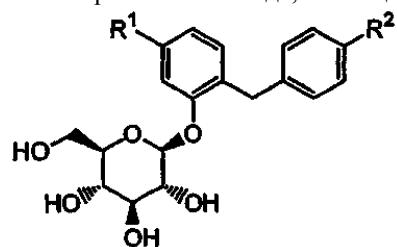
Кроме того, обрабатывая в течение длительного времени диабетические модели на животных препаратами, ингибирующими SGLT, усиливают реакцию секреции инсулина и чувствительность к инсулину животных без оказания какого-либо неблагоприятного воздействия на почки или дисбаланса уровней электролитов в крови 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.

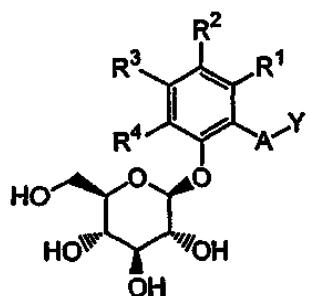
WO 01/27128 описывает соединение арил C-глюкозида, имеющего следующую структуру:



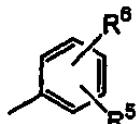
WO 01/68660 описывает соединение арил O-глюкозида, имеющего следующую структуру:



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

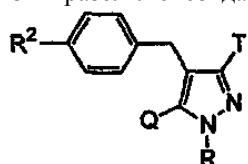


где Y представляет собой группу формулы

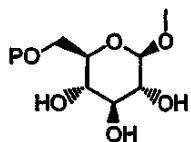


или гетероарильную группу.

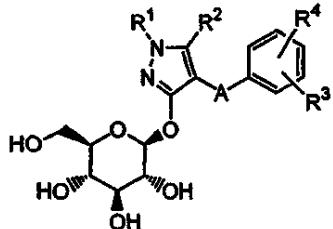
WO 02/53573 описывает соединение О-пиразолглюкозида следующей формулы:



где Т или Q имеют формулу



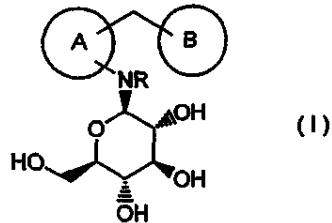
WO 03/020737 описывает соединение О-пиразолгликозида следующей формулы:



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

гетеробициклическое кольцо или необязательно замещенное бензольное кольцо; и R представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алканоильную группу или низшую алcoxикарбонильную 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-децильная группа, 3-ундесенильная группа, 4-додецильная 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, бутадиениленовая группа и т.д. Если это необходимо, алкиленовая 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-бутинильная группа, 2-бутинильная группа, 4-пентинильная группа, 3-пентинильная группа, 2-гексинильная группа, 3-гексинильная группа, 2-гептинильная группа, 3-гептинильная группа, 4-гептинильная группа, 3-октинильная группа, 3-нонинильная группа, 4-децинильная группа, 3-ундесинильная группа, 4-додецинильная группа и т.д. Алкинильная группа необязательно 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, циклопентильная группа, циклогексильная группа, циклогептильная группа, циклооктильная группа, циклодецильная группа и т.д. Данные группы необязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Циклоалкильная группа необязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может необязательно содержать атом кислорода, атом азота, атом серы, SO или SO₂ в цикле, если это необходимо).

"Циклоалкилиденовая 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 алкилиденовая группа и бициклическая алкилиденовая группа, например циклопропилиденовая группа, циклобутилиденовая группа, циклопентилиденовая группа, циклогексилиденовая группа и т.д. Данные группы необязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, циклоалкилиденовая группа необязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может необязательно 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 циклопентенильная группа, циклопентадиенильная группа, циклогексенильная группа и т.д. Данные группы необязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, циклоалкенильная группа необязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может необязательно 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 циклооктинильная группа, циклодецинильная группа. Данные группы необязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, циклоалкинильная группа необязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может необязательно 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 необязательно могут быть замещены 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо. Кроме того, арильная группа необязательно может быть конденсирована с насыщенным углеводородным циклом или ненасыщенным углеводородным циклом (указанный насыщенный углеводородный цикл и ненасыщенный углеводородный цикл может необязательно 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, пирамидин, пиразин, фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, 4,5-дигидрооксазол, тиазол, тиадиазол, тетразол и т.д. Среди данных цик-

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

"Ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое 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 гетеробициклическое кольцо" включает, например, бензотиофен, индол и т.д., и также включает их возможные N- и S-оксиды. Кроме того, "ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо" включает моноциклическое ненасыщенное гетероциклическое кольцо, замещенное алкиленовой группой. Ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо необязательно может быть замещено 1-4 указанными ниже заместителями, если это необходимо.

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

"Алканоильная 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, циклоалкилidenметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкинильную группу, арильную группу, гетероциклическую группу, алcoxисгруппу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, циклоалкилоксигруппу, циклоалкенилоксигруппу, циклоалкинилоксигруппу, арилоксигруппу, гетероцикликлоксигруппу, алканоильную группу, алкенилкарбонильную группу, алкинилкарбонильную группу, циклоалкилкарбонильную группу, циклоалкенилкарбонильную группу, циклоалкинилкарбонильную группу, арилкарбонильную группу, гетероцикликкарбонильную группу, алcoxискарбонильную группу, алкенилоксискарбонильную группу, алкинилоксискарбонильную группу, циклоалкилоксискарбонильную группу, циклоалкенилоксискарбонильную группу, циклоалкинилоксискарбонильную группу, арилоксискарбонильную группу, гетероцикликлоксискарбонильную группу, алканоилоксигруппу, алкенилкарбонилоксигруппу, алкинилкарбонилоксигруппу, циклоалкилкарбонилоксигруппу, циклоалкенилкарбонилоксигруппу, циклоалкинилкарбонилоксигруппу, арилкарбонилоксигруппу, гетероцикликкарбонилоксигруппу, алкилтиогруппу, алкенилтиогруппу, алкинилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, циклоалкенилтиогруппу, циклоалкинилтиогруппу, арилтиогруппу, гетероцикликтиогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, моно- или диалканоиламиногруппу, моно- или диалкоxsикарбониламиногруппу, моно- или диацетилкарбониламиногруппу, алкилсульфиниламиногруппу, алкилсульфониламиногруппу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, моно- или диацетилкарбамоильную группу, алкилсульфинильную группу, алкинилсульфинильную группу, алкинилсульфинильную группу, циклоалкилсульфинильную группу, циклоалкенилсульфинильную группу, циклоалкинилсульфинильную группу, арилсульфинильную группу, гетероцикликсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу, алкенилсульфонильную группу, циклоалкилсульфонильную группу, циклоалкенилсульфонильную группу, циклоалкинилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу и гетероцикликсульфонильную 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 галогенгетероциклическая группа, обозначают алкильную группу, низшую алкильную группу, алкоксигруппу, низшую алкоксигруппу, фенильную группу или гетероциклическую 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 гидроксиалкильная группа, низшая гидроксиалкильная группа, гидроксиалкоксигруппа, низшая гидроксиалкоксигруппа, 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 алcoxикалкильная группа, низшая алcoxикалкильная группа, алcoxи-низшая алкильная группа, низшая алcoxи-низшая алкильная группа, алcoxикалкоксигруппа, низшая алcoxикалкоксигруппа, алcoxи-низшая алcoxигруппа, низшая алcoxи-низшая алcoxигруппа, обозначают алкильную группу и т.д., замещенную одной или несколькими алcoxигруппами. Предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-4 алcoxигруппами, и более предпочтительными группами являются алкильные группы и т.д., замещенные 1-2 алcoxигруппами.

Термины "арилалкил" и "арилаллоксии", используемые отдельно или как часть другой группы, относятся к алкильным или алcoxигруппам, 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.

"Пролекарство" обозначает сложный эфир или карбонат, который получают взаимодействием одной или нескольких гидроксильных групп соединения формулы I с ацилирующим агентом, замещенным алкилом, алcoxилом или арилом, обычным способом получения ацетата, пивалата, метилкарбоната, бензоата и т.д. Кроме того, пролекарство 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, диэтаноламин, лизин, этилендиамин, трет-бутиламин, трет-октиламин, три(гидроксиметил)аминометан, N-метилглюказамин, триэтаноламин и дигидроабиэтиламин; 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, гетероциклической группы, алcoxигруппы, алкенилоксигруппы, алкинилоксигруппы, циклоалкилоксигруппы, циклоалкенилоксигруппы, циклоалкинилоксигруппы, арилоксигруппы, гетероциклилоксигруппы, алканоильной группы, алкенилкарбонильной группы, алкинилкарбонильной группы, циклоалкилкарбонильной группы, циклоалкенилкарбонильной группы, циклоалкинилкарбонильной группы, арилкарбонильной группы, гетероцикликкарбонильной группы, алкансикарбонильной группы, алкенилсикарбонильной группы, алкинилсикарбонильной группы, циклоалкилоксикарбонильной группы, циклоалкенилоксикарбонильной группы, циклоалкинилоксикарбонильной группы, арилоксикарбонильной группы, гетероцикликлоксикарбонильной группы, алканилоксигруппы, алкенилоксигруппы, алкинилоксигруппы, циклоалкенилоксигруппы, циклоалкинилоксигруппы, арилкарбонилоксигруппы, гетероцикликкарбонилоксигруппы, алкилтиогруппы, алкенилтиогруппы, алкинилтиогруппы, циклоалкенилтиогруппы, циклоалке-нилтиогруппы, циклоалкинилтиогруппы, арилтиогруппы, гетероцикликтиогруппы, аминогруппы, моно-

или диалкиламиногруппы, моно- или диалканоиламиногруппы, моно- или диалкооксикарбониламино-группы, моно- или диаирлкарбониламино-группы, алкилсульфиниламино-группы, алкилсульфониламино-группы, арилсульфиниламино-группы, арилсульфониламино-группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, моно- или диаирлкарбамоильной группы, сульфамоильной группы, моно- или диалкилсульфамоильной группы, алкилсульфинильной группы, алкенилсульфинильной группы, алкинилсульфинильной группы, алкинилсульфинильной группы, циклоалкилсульфинильной группы, циклоалкенилсульфинильной группы, циклоалкинилсульфинильной группы, циклоалкинисульфинильной группы, циклоалкинилсульфинильной группы, циклоалкинисульфинильной группы, арилсульфинильной группы и гетероциклилсульфинильной группы, где каждый заместитель необязательно может быть дополнительно замещен данными заместителями.

Необязательно замещенное ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо по настоящему изобретению включает ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое 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, циклоалкинилсульфинильной группы, арилсульфинильной группы, гетероциклилсульфинильной группы, алкилсульфонильной группы, алкенилсульфонильной группы, алкинилсульфонильной группы, циклоалкилсульфонильной группы, циклоалкенилсульфонильной группы, циклоалкинилсульфонильной группы, арилсульфонильной группы и гетероциклилсульфонильной группы, где каждый заместитель необязательно может быть дополнительно замещен данными заместителями.

Необязательно замещенное бензольное кольцо по настоящему изобретению включает бензольное кольцо, которое необязательно 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, ариллоксигруппы, гетероциклилоксигруппы, алканоилоксигруппы, алкениилкарбонилоксигруппы, алкинилоксикарбонилоксигруппы, циклоалкиникарбонилоксигруппы, циклоалкениникарбонилоксигруппы, циклоалкининикарбонилоксигруппы, арилкарбонилоксигруппы, гетероциклилкарбонилоксигруппы, алкилтиогруппы, алкенилтиогруппы, алкинилтиогруппы, циклоалкилтиогруппы, циклоалкинилтиогруппы, арилтиогруппы, гетероциклилтиогруппы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, моно- или диалканоиламиногруппы, моно- или диалкооксикарбонила-миногруппы, моно- или диаирлкарбониламино-группы, алкилсульфиниламино-группы, алкилсульфонила-миногруппы, арилсульфиниламино-группы, арилсульфониламино-группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, моно- или диаирлкарбамоильной группы, сульфамоильной группы, моно- или диалкилсульфамоильной группы, алкилсульфинильной группы, алкенилсульфинильной группы, алкинилсульфинильной группы, циклоалкилсульфинильной группы, циклоалкенилсульфинильной группы, циклоалкинилсульфинильной группы, арилсульфинильной группы и гетероциклилсульфинильной группы, где каждый заместитель необязательно может быть дополнительно замещен данными заместителями.

фонильной группы, алкилсульфиныльной группы, аминогруппы, моно- или диалкиламиногруппы, алка-ноиламиногруппы, сульфамоильной группы, моно- или диалкилсульфамоильной группы, карбоксильной группы, алcoxикарбонильной 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, циклоал-кильной группы, циклоалкилиденметильной группы, алcoxигруппы, алканоильной группы, алкилтио-группы, алкилсульфонильной группы, алкилсульфиныльной группы, аминогруппы, моно- или диалкила-миногруппы, сульфамоильной группы, моно- или диалкилсульфамоильной группы, карбоксильной группы, алcoxикарбонильной группы, карбамоильной группы, моно- или диалкилкарбамоильной группы, алкилсульфониламиногруппы, фенильной группы, феноксигруппы, фенилсульфониламиногруппы, фе-нилсульфонильной 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, алcoxигруппы, галогеналcoxигруппы, алканоильной группы, моно- или диалкила-миногруппы, карбоксильной группы, гидроксильной группы, фенильной группы, алкилендиоксигруппы, алкиленоксигруппы и алcoxикарбонильной 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 ал-кильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алcoxигруппы и оксигруппы, или кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено заместителем, вы-бранным из группы, состоящей из атома галогена, низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алcoxигруппы и фенильной группы.

Кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено за-местителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена; цианогруппы; низшей алкильной групп-пы; низшей галогеналкильной группы; низшей алcoxигруппы; низшей галогеналcoxигруппы; моно- или ди(низший алкил)аминогруппы; фенильной группы, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алcoxигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; и гетероциклической группы, необязательно замещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алcoxигруппой 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 галогеналкиль-ной группы; фенил-низшей алкильной группы; низшей алcoxигруппы; низшей галогеналcoxигруппы; моно- или ди(низший алкил)аминогруппы; фенильной группы, необязательно замещенной атомом гало-гена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алcoxигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; и гетероциклической группы, необязательно за-мещенной атомом галогена, цианогруппой, низшей алкильной группой, низшей галогеналкильной группой; низшей алcoxигруппой 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 алcoxигруппы 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 галогенал-кильной группы, фенил-низшей алкильной группы, атома галогена, низшей алcoxигруппы, низшей га-логеналcoxигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алcoxифенильной групп-пы, моно- или ди(низший алкил)аминофенильной группы, гетероциклической группы, галогенгетероци-клической группы, (низший алкил)гетероциклической группы, низшей алcoxигетероциклической 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 не-насыщенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно мо-жет быть замещено заместителем, выбранным из группы, состоящей из низшей алкильной группы, атома

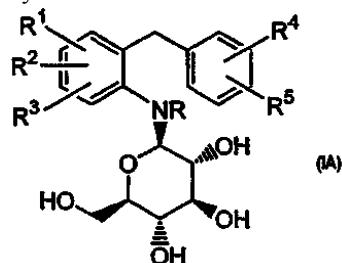
галогена, низшей алcoxигруппы и оксогруппы; и кольцо В представляет собой бензольное кольцо, которое замещено 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, атома галогена, низшей алcoxигруппы, низшей галогеналcoxигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алcoxифенильной 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 алcoxигруппы 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 алcoxигруппы, низшей галогеналcoxигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алcoxифенильной 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 алcoxи-низшей алкильной группы, атома галогена, низшей алcoxигруппы, низшей галогеналcoxигруппы, низшей алcoxи-низшей алcoxигруппы 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 алcoxигруппы, низшей галогеналcoxигруппы, фенильной группы, галогенфенильной группы, цианофенильной группы, (низший алкил)фенильной группы, галоген-(низший алкил)фенильной группы, низшей алcoxифенильной группы, метилендиокси-фенильной 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, пиразол, пиридин, пиридин, пиразин, дигидроизоксазол, дигидропиридин или тиазол, и ненасыщенное конденсированное гетеробициклическое кольцо предпочтительно представляет собой индолин, изоиндолин, бензотиазол, бензоксазол, индол, индазол, хинолин, изохинолин, бензотиоферен, бензофуран, тиено-тиоферен 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, алcoxигруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, галогеналcoxигруппу, гидроксиалкильную группу, алcoxиалкильную группу, алcoxиалcoxигруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилиденметильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилоксигруппу, фенильную группу, фенилалcoxигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, алканоиламиногруппу, карбоксильную группу, алcoxикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или диалкилкарбамоильную группу, алканоильную группу, алкилсульфониламиногруппу, фенилсульфониламиногруппу, алкилсульфинильную группу, алкилсульфонильную группу или фенилсульфонильную группу;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой атом водорода; атом галогена; гидроксильную группу; алcoxигруппу; алкильную группу; галогеналкильную группу; галогеналcoxигруппу; гидроксиалкильную группу; алcoxиалкильную группу; фенилалкильную группу; алcoxиалcoxигруппу; гидроксиалcoxигруппу; алкенильную группу; алкинильную группу; циклоалкильную группу; циклоалкенильную группу; циклоалкилоксигруппу; фенилоксигруппу; фенилалcoxигруппу;

цианогруппу; нитрогруппу; аминогруппу; моно- или диалкиламиногруппу; алканоиламиногруппу; карбоксильную группу; алcoxикарбонильную 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, алcoxигруппой, галогеналкоксигруппой, алкилендиоксигруппой, алкиленоксигруппой или моно- или диалкиламиногруппой; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена, цианогруппой, алкильной группой, галогеналкильной группой, алcoxигруппой или галогеналкоксигруппой, или концы R⁴ и R⁵ 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 R¹, R² и R³ независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, циклоалкильную группу, низшую гидроксиалкильную группу, низшую галогеналкильную группу, низшую алcoxи-низшую алкильную группу, низшую алcoxигруппу, циклоалкоксигруппу, низшую галогеналкоксигруппу или низшую алcoxи-низшую алcoxигруппу;

R⁴ и R⁵ 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 алcoxигруппой, метилендиоксигруппой, этиленоксигруппой или моно- или ди(низший алкил)аминогруппой; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкильной группой, или концы R⁴ и R⁵ соединены друг с другом, образуя алкиленовую группу.

Среди данных соединений предпочтительным является соединение, где R¹ представляет собой атом галогена, низшую алкильную группу или низшую алcoxигруппу, R² и R³ представляют собой атом водорода, R⁴ представляет собой атом галогена; низшую алкильную группу; низшую алcoxигруппу; фенильную группу, необязательно замещенную заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, низшей алкильной группы, низшей галогеналкильной группы, низшей алcoxигруппы и моно- или ди(низший алкил)аминогруппы; или гетероциклическую группу, необязательно замещенную атомом галогена или низшей алкильной группой, и R⁵ представляет собой атом водорода.

Особенно предпочтительным является соединение, где гетероциклическая группа представляет собой тиенильную группу, пиридинильную группу, пиразидильную группу, пиразолильную 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 антигиперлипидемические средства, включая инсулин, стимуляторы секреции инсулина или сенсибилизаторы 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 тиазолидиниона), двойные агонисты PPAR-α/γ рецепторов, ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4), соединения митиглинида и/или соединения натеглинида, и инсулин, глюкогоноподобный пептид-1 (GLP-1), ингибиторы

PTP1B, ингибиторы гликогенфосфорилазы и/или ингибиторы глюкоза-6-фосфотазы.

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

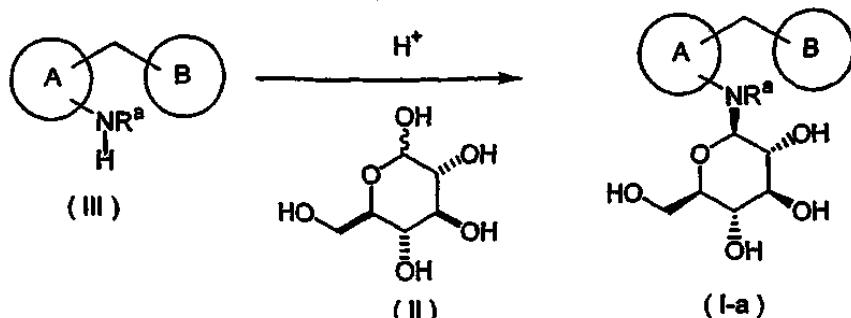
Ингибиторы SGLT формулы I при необходимости можно применять в комбинации со средствами для лечения диабетических осложнений. Данные средства включают, например, ингибиторы РКС и/или ингибиторы АПФ.

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 пластиря.

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.

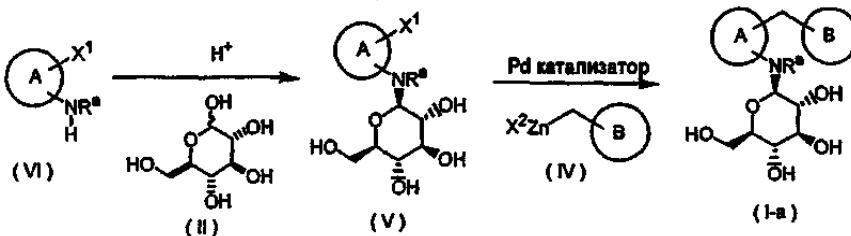
Сначала среди соединений формулы (I) соединения формулы I, где R представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу, можно получить конденсацией соединения формулы III с соединением формулы II. Реакцию конденсации можно осуществить в подходящем растворителе и, если необходимо, в присутствии 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, длизопропиленовый 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 X¹ и X² 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 тетракис(трифенил)fosфинпальладий(0), ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), бис(трифенил)fosфинпальладий(II) дихлорид, трис(дibenзилиденацетон)дипалладий(0), комплекс хлорид палладия(II)-1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен и т.д.

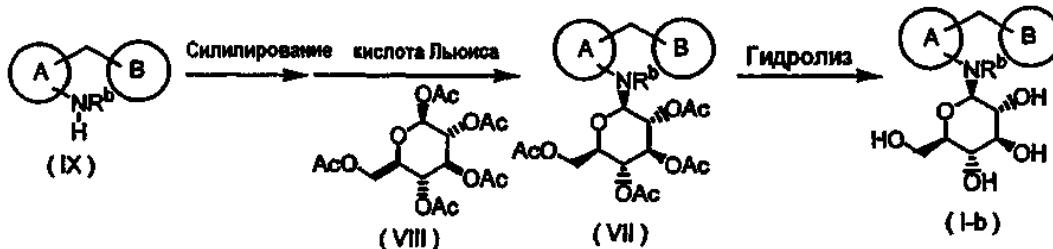
Фосфиновый лиганд включает, например, такие фосфористые соединения, как трифенилфосфин, 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, три(2-фурил)fosфин и т.д.

Растворитель может представлять собой любой инертный растворитель, который не препятствует реакции, например простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, дизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,3-диметил-2-имидаэтидинон и т.д., ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол 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 алcoxикарбонильную 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 алcoxикарбонильную 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 силирирования можно осуществить, обрабатывая соединение силирирующим реагентом в растворителе. Силирирующий реагент включает, например, N,O-бис(триметилсил)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, дизопропиловый 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, триметилсилтрифторметансульфонат, хлорид титана(IV), тетрахлорид олова, комплекс трифторметанбора·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, дизопропиловый 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.

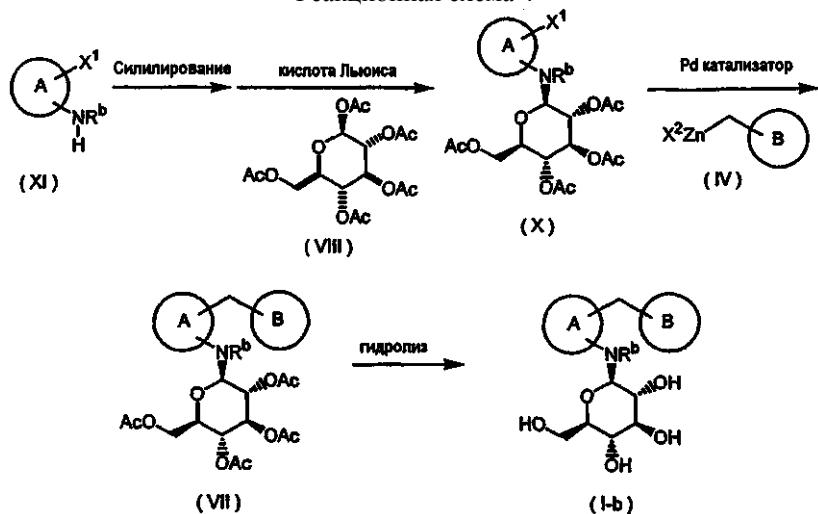
Гидролиз соединения формулы VII можно осуществить, обрабатывая его основанием в растворителе.

Основание включает обычное основание, используемое в гидролизе, например гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.д., низший аллоксид 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, дизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.д., амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,3-диметил-2-имидаэтидинон 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.

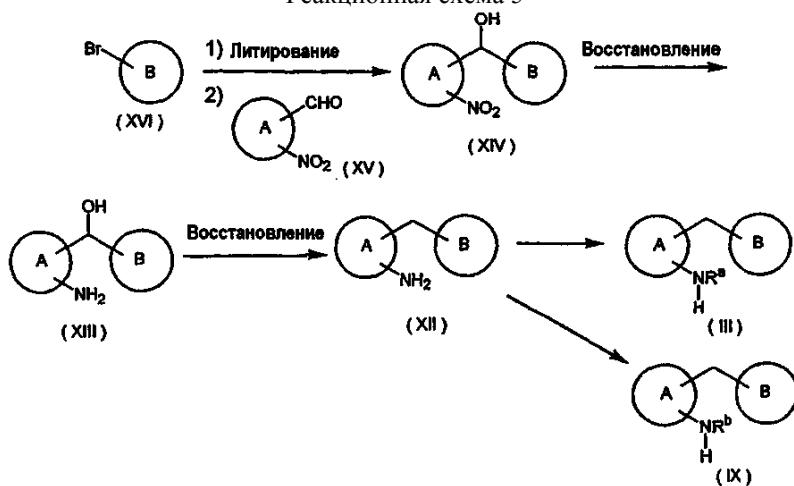
Реакцию сочетания соединения формулы X с соединением IV можно осуществить таким же образом, как и реакцию в реакционной схеме 2.

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 н-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 катализитическим 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 трифтогид борадиэтиловый эфир, тетрахлорида титана (IV) и т.д.) или кислоты (например, трифтогуксусной кислоты и т.д.).

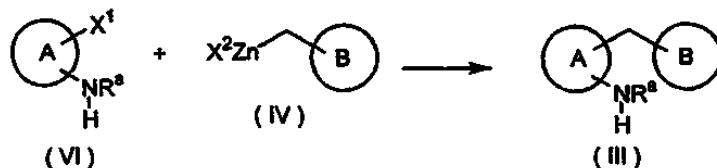
Наконец, если необходимо, соединение формулы XII алкилируют, получая соединение формулы III, или соединение формулы XII ацилируют, получая соединение формулы IX.

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

Реакцию ацилирования можно осуществить, используя ацилирующий реагент, такой как низший алканоилгалогенид или низший алcoxикарбонилгалогенид 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, дизопропилэтиламина 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 алканоильную 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

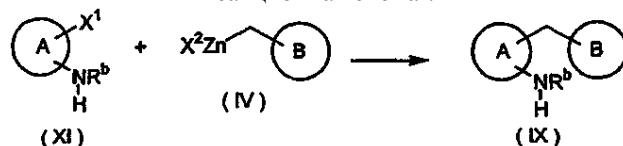


где символы являются такими, как определено выше.

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.

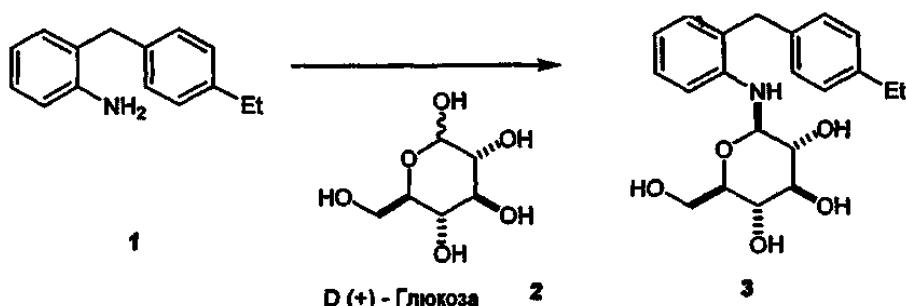
Соединение формулы IX также можно получить реакцией сочетания соединения формулы XI с соединением формулы IV.

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 E_t 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. АPCI-масс (химическая ионизация при атмосферном давлении) m/z 374 ($M+H$).

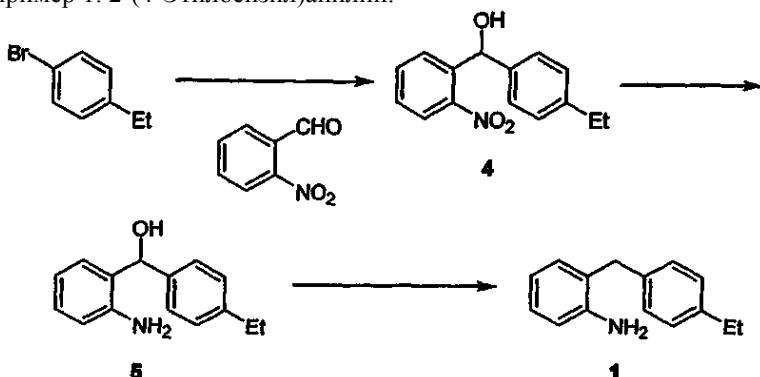
Примеры 2-5.

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	C F 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.

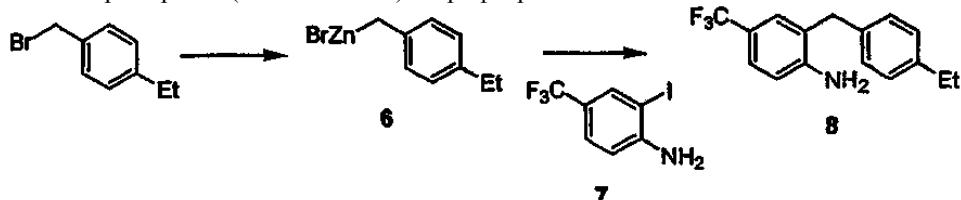
(1) Раствор 1-бром-4-этилбензола (6,43 г) в тетрагидрофуране (50 мл) охлаждают до -78°C под атмосферой аргона и к нему по каплям добавляют н-бутиллитий (2,6М раствор в гексане, 14,0 мл). Смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 мин и реакционный раствор по каплям добавляют к раствору о-нитробензальдегида (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+NH₄).

(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-H₂O).

(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 трифтогорид 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-дигромэтана (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(дibenзилиденацетон)палладия(0) (140 мг), три(2-фурил)fosфина (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 отфильтровываются и раствор фильтрата выпариваются 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).

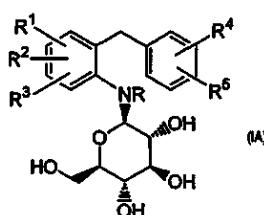
(2) Вышеуказанный 4-фтор-2-йоданилин обрабатывают способом, аналогичным описанному в справочном примере 2, получая 2-(4-этилбензил)-4-фторанилин в виде порошка. APCI-масс m/z 230 (M+H).

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 R¹, R² и R³ независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, гидрокси-C₁₋₆алкильную группу, галоген-C₁₋₆алкильную группу, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкильную группу, C₁₋₆

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, метилендиоксигруппой, 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, пиридинильной группы, пиримидильной группы, пиразинильной группы, пиразолильной 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, пиридинильной группы, пиримидильной группы, пиразинильной группы, пиразолильной 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.

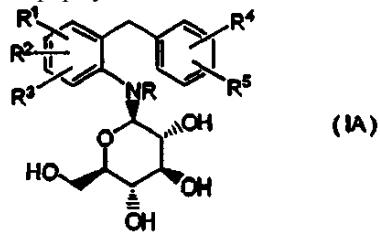
4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из атома водорода и атома галогена, а R^4 и R^5 независимо выбраны из атома водорода, атома галогена и C_{1-6} алкильной группы.

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.

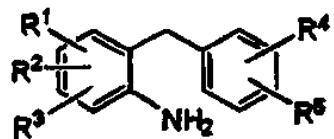
6. Способ лечения или замедления развития или появления диабета, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенного уровня жирных кислот в крови, повышенного уровня глицерина 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 R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими же, как определено выше, и соединения формулы II

