



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

C07D 277/64 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

C07D 235/14 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

C07D 333/58 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 307/81 (2006.01)

C07C 279/08 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003130062/04, 27.02.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.02.2002(30) Конвенционный приоритет:
21.03.2001 FR 0103843

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2005

(45) Опубликовано: 27.08.2006 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: N.B. CHAPMAN et al: "Pharmacologically
active benzo[b]thiophen derivatives.
Analogues of tryptamine and heteroauxin",
JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY,
SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY. 1969, no.12,
p.1612-1616. FR 1502346 A, 02.02.1968. US
3428653 A, 18.02.1969. US 4260628 A,
07.04.1981. US 3855242 A, 17.12.1974. SU
1114021 A, 20.12.1995.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
21.10.2003(86) Заявка РСТ:
EP 02/02094 (27.02.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/076963 (03.10.2002)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

МУАНЕ Жерар (FR),
КРАВО Даныель (FR)

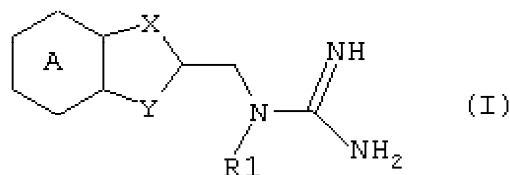
(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



в которой А обозначает бензольное кольцо,
необязательно замещенное одной или более из

следующих групп: -OR², где R² обозначает: разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, галоген; X обозначает -CH=, -CH₂-, -N= или -NH- радикал; Y обозначает радикал CH₂, атом кислорода или серы или группу -NR⁷, где R⁷ обозначает водород или разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил; R¹ обозначает одну из следующих групп: водород или разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, а также к их фармацевтически

приемлемым солям. Также изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей антидиабетической активностью.

Фармацевтическая композиция содержит в качестве активного компонента соединение общей формулы (I) и инертный наполнитель. Технический результат - бициклические производные гуанидина, обладающие антидиабетической активностью. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 2 8 2 6 2 2 C 2

RU 2 2 8 2 6 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

C07D 277/64 (2006.01)*A61K 31/155* (2006.01)*C07D 235/14* (2006.01)*A61K 31/428* (2006.01)*C07D 333/58* (2006.01)*C07D 209/14* (2006.01)*C07D 307/81* (2006.01)*C07C 279/08* (2006.01)*A61K 31/343* (2006.01)*A61K 31/381* (2006.01)*A61K 31/404* (2006.01)*A61K 31/4184* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003130062/04**, **27.02.2002**(24) Effective date for property rights: **27.02.2002**(30) Priority:
21.03.2001 FR 0103843(43) Application published: **10.04.2005**(45) Date of publication: **27.08.2006 Bull. 24**(85) Commencement of national phase: **21.10.2003**(86) PCT application:
EP 02/02094 (27.02.2002)(87) PCT publication:
WO 02/076963 (03.10.2002)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

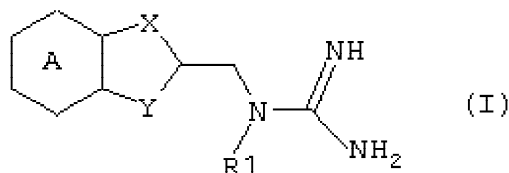
**MUANE Zherar (FR),
KRAVO Dan'el' (FR)**

(73) Proprietor(s):

MERK PATENT GMBKh (DE)(54) **BICYCLIC DERIVATIVES OF GUANIDINE AND THEIR THERAPEUTIC USING**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of
the general formula (I):

wherein A means benzene ring optionally substituted with one or more the following groups:
-OR2 wherein R2 mean linear or branched (C₁-C₅)-alkyl; X means -CH=, -CH₂-, -N= or -NH-radical; Y

means radical -CH₂, oxygen or sulfur atom or group -NR7 wherein R7 means hydrogen atom or linear or branched (C₁-C₅)-alkyl; R1 means hydrogen atom, linear or branched (C₁-C₅)-alkyl, and to pharmaceutically acceptable salts also. Also, invention relates to a pharmaceutical composition showing anti-diabetic activity. The pharmaceutical composition comprises compound of the general formula (I) as an active component and an inert excipient. Invention provides bicyclic derivatives of guanidine eliciting anti-diabetic activity.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and composition.

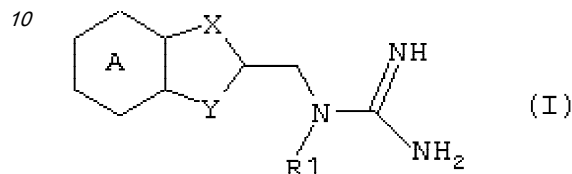
8 cl, 2 tbl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к бициклическим производным гуанидина, которые являются полезными для лечения патологий, связанных с синдромом инсулинорезистентности.

Бициклические производные гуанидина с противогипертооническими или бактерицидными свойствами были описаны в US 3855242, US 4260628 и Yaohue Xuebao, 1982, 17(3), 229-232.

Настоящее изобретение направлено на обеспечение новых бициклических соединений гуанидина с новыми свойствами.

Настоящее изобретение поэтому относится к соединениям общей формулы (I):



15 в которой:

A обозначает бензольное или пиридиновое ядро, необязательно замещенное одной или более из следующих групп:

- разветвленной или неразветвленной (C₁-C₂₀)алкильной группой,
- OR₂, где R₂ обозначает:
 - 20 - водород,
 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил,
 - (C₃-C₈)циклоалкил или
 - бензил,
 - NR₃R₄, где R₃ и R₄ обозначают, независимо друг от друга:
 - 25 - водород,
 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₂₀)алкил,
 - бензил,
 - ацетил,
 - (C₃-C₈)циклоалкил,
 - 30 - или, альтернативно, R₃ и R₄ вместе образуют цикл, содержащий от 3-х до 8-ми атомов, включающий атом азота,
 - SR₅, где R₅ обозначает:
 - водород,
 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил,
 - 35 - (C₃-C₈)циклоалкил или
 - бензил,
 - галогеном
 - циано группой
 - нитро группой
 - 40 - CO₂R₆, где R₆ обозначает:
 - водород или
 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, или
 - трифторметильной группой,
- X обозначает радикал -CH=, -CH₂-, -N= или -NH-,
- 45 Y обозначает радикал CH₂, атом кислорода или серы или группу -NR₇, где R₇ обозначает:
 - водород,
 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил.
 - бензил,
 - 50 - (C₃-C₈)циклоалкил, или
 - группу CH₂CO₂H,
- R₁ обозначает одну из следующих групп
 - водород,

- разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил или
- бензил

за исключением соединений формулы (I), в которых:

- а) - А обозначает бензольное ядро, Х обозначает -CH= или -CH₂-, Y обозначает атом кислорода и R1 является атомом водорода;
- б) - А обозначает бензольное ядро, замещенное в 5' положении двойного кольца атомом галогена, Х обозначает -CH=, Y обозначает атом серы и R1 является атомом водорода,
- в) - А обозначает незамещенное бензольное ядро, Х обозначает -CH₂-, R1 обозначает атом водорода или разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкильный радикал, и Y обозначает NR7, где R7 - атом водорода, разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкильный радикал или радикал бензил,
- г) - А обозначает незамещенное бензольное ядро, Х обозначает -CH=, R1 - атом водорода и Y обозначает NR7, где R7 обозначает радикал этила, а также таутомерные, энантиомерные, диастереоизомерные и эпимерные формы, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

Среди разветвленных или неразветвленных алкильных радикалов, содержащих от 1 до 20 атомов углерода, которые можно особенно отметить, находятся радикалы метила, этила, пропила, изопропила, бутила, втор-бутила, трет-бутила, пентила, гексила, гептила, октила, нонила, децила, додецила, пентадецила и гексадецила.

- В частности, к группе соединений формулы (I), в которой алкильные радикалы являются C₁-C₅алкильными радикалами.

Среди радикалов циклоалкила, содержащих от 3 до 8 атомов углерода, которые можно особенно отметить, находятся радикалы циклопропила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

- Циклы, содержащие от 3 до 8 атомов, включая атом азота, которые можно особенно отметить, включают циклы азиридина, пирролила, имидазолила, пиразолила, индолила, индолинила, пирролидинила, пиперазинила и пиперидила.

- Другой частной группой соединений формулы (I) является та, в которой А обозначает необязательно замещенное бензольное ядро. Одна специфическая подгруппа - та, в которой Х обозначает радикал -CH= или -CH₂-. Другая специфическая подгруппа - та, в которой Х обозначает радикал -N= или -NH-.

Другой специфической группой соединений формулы (I) является та, в которой Y обозначает радикал -CH₂-, атом серы или группу -NR7, где Х предпочтительно обозначает -CH= или -CH₂-.

- Одной целевой подгруппой этих соединений формулы (I) являются соединения, в которых А обозначает замещенное бензольное ядро, более предпочтительно бензольное ядро, монозамещенное в иное, чем 5', положение двойного кольца, или бензольное ядро, замещенное, по крайней мере, двумя группами.

- Одной специфической подгруппой соединений формулы (I) является та, в которой Y обозначает атом серы и А обозначает бензольное ядро, монозамещенное в иное, чем 5', положение двойного кольца, или бензольное ядро, замещенное, по крайней мере, двумя группами.

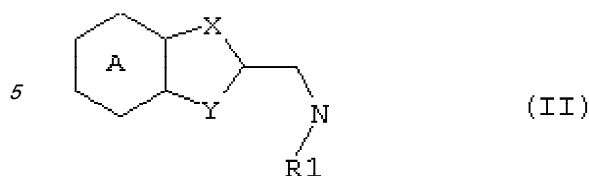
Другой специфической подгруппой соединений формулы (I) является та, в которой Y означает группу -NR7 и А обозначает замещенное бензольное ядро.

- Другой специфической группой соединений формулы (I) является та, в которой Y означает радикал -CH₂-, атом серы или группу -NR7, где А предпочтительно обозначает замещенное бензольное ядро, более предпочтительно бензольное ядро, монозамещенное в иное, чем 5', положение двойного кольца, или бензольное ядро, замещенное, по крайней мере, двумя группами.

- Изобретение также касается таутомерных, энантиомерных, диастереоизомерных и эпимерных форм соединений общей формулы (I).

Соединения общей формулы (I) содержат основные атомы азота, которые могут образовать моно- или дисоль с органическими или неорганическими кислотами.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены из соединений общей формулы (II):

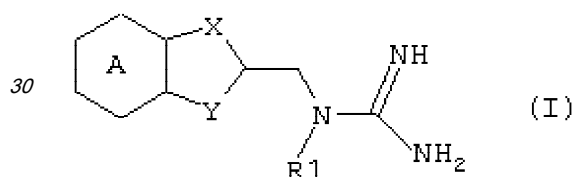


в которой А, X, Y и R1 принимают значения, указанные выше,
и согласно способам получения гуанидина, которые описаны в литературе.

10 В качестве примера эти способы, в частности, описаны в следующей литературе: Tetrahedron Letters, 1993, 34 (48), 7677-7680; Tetrahedron Letters, 1993, 34 (21), 3389-3392; Tetrahedron Letters, 1996, 37 (14), 2483-2486; WO 98/52917; Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 33 (1), 434-444; Journal of Organic Chemistry, 1998, 63, 3804-3805; WO 94/29269; Tetrahedron Letters, 1994, 35 (7), 977-980; Journal of
15 Organic Chemistry, 1992, 57, 2497-2502; Synthesis, 1986, 777-779; Synthetic Communications, 1987, 17 (15), 1861-1864.

Соединения формулы (II) получают простыми и стандартными реакциями, легко доступными специалистам, квалифицированным в данном уровне техники. В качестве
20 примера следующие ссылки объясняют эти синтезы: Oppi Briefs, 1996, 28 (6), 702-704; Heterocycles, 1988, 27 (6), 1421-1429; Pharmazie, 1999, 54 (9), 651-654; WO 95/09159; WO 91/09023; WO 97/42183; Synthetic Communications, 1993, 23 (6), 743-748; Journal of the American Chemical Society, 1952, 74, 664-665; DE 2 739 723; Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37 (23), 3956-3968; WO 93/17025; WO 96/00730; Heterocycles, 1995, 41 (3), 477-486; Journal of Medicinal Chemistry, 1968, 11, 1164-1167; Monatshefte für Chemie,
25 1957, 1087-1094; Journal of Medicinal Chemistry, 1989, 32, 1988-1996.

Соединения, согласно настоящему изобретению, и в более общем смысле соединения формулы (I)



в которой:

35 А обозначает бензольное или пиридиновое ядро, необязательно замещенное одной или более из следующих групп:

- разветвленной или неразветвленной (C₁-C₂₀)алкильной группой,
- OR₂, где R₂ обозначает:

- водород,
- 40 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил,
- (C₃-C₈)циклоалкил или
- бензил,
- NR₃R₄, где R₃ и R₄ обозначают, независимо друг от друга:
- водород,

- 45 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₂₀)алкил,
- бензил,
- ацетил,
- (C₃-C₈)циклоалкил,
- или, альтернативно, R₃ и R₄ вместе образуют цикл, содержащий от 3-х до 8-ми
50 атомов, включающий атом азота,

- SR₅, где R₅ обозначает:
- водород,
- разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил,
- (C₃-C₈)циклоалкил или

- бензил,
- галогеном
- циано группой
- нитро группой CO₂R₆, где R₆ обозначает:

5 - водород или
 - разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, или
 - трифторметильной группой,
 X обозначает радикал -CH=, -CH₂-, -N= или -NH-,
 Y обозначает радикал CH₂, атом кислорода или серы или группу -NR₇, где R₇

10 обозначает:

- водород,
- разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил,
- бензил,
- (C₃-C₈)циклоалкил, или
- 15 - группу CH₂CO₂H.

R₁ обозначает одну из следующих групп:

- водород,
- разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил или
- бензил,

20 и также их таутомерные, энантиомерные, диастереоизомерные и эпимерные формы, их сольваты и фармацевтически приемлемые соли, полезные для лечения патологий, связанных с синдромом инсулинорезистентности (Синдром X).

Инсулинорезистентность характеризуется понижением действия инсулина (Сравни

25 Presse Medicale, 1997, 26 (No.14), 671-677) и включает большое количество патологических состояний, таких как диабет и, более подробно, инсулинонезависимый диабет (диабет второго типа или NIDDM), дислипидемия (dyslipidaemia), ожирение и также некоторые микрососудистые и макрососудистые осложнения, например атеросклероз, ретинопатия и невропатия.

В этом отношении можно сослаться, например, на Diabetes, Vol.37, 1988, 1595-1607; 30 Journal of Diabetes and its Complications, 1998, 12, 110-119 или Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

Соединения согласно изобретению в особенности обладают сильной гипогликемической активностью.

Таким образом, настоящее изобретение также касается фармацевтических композиций, содержащих в качестве активного компонента соединение согласно изобретению.

35 Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть представлены в формах, предназначенных для парентерального, перорального, ректального, пермукозного или чрезкожного применения.

Поэтому они будут представлены в форме инъекционных растворов или суспензий или мультидозных флаконов, в форме простых или покрытых оболочкой таблеток, таблеток с 40 сахарным покрытием, пластинчатых капсул, гелевых капсул, пилюль, облаток, порошков, суппозиторий или ректальных капсул, растворов или суспензий, для чрезкожного применения в полярном растворителе или для пермукозного применения.

Инертными наполнителями, которые являются подходящими для таких применений, являются производные целлюлозы, производные микрокристаллической целлюлозы, 45 карбонаты щелочноземельных металлов, магний фосфорнокислый, крахмалы, модифицированные крахмалы и лактоза для твердых форм.

Для ректального применения масло какао или стеараты полиэтиленгликоля являются предпочтительными инертными наполнителями.

Для парентерального применения вода, водные растворы, физиологические и 50 изотонические растворы являются наполнителями, которые наиболее подходят для применения.

Дозировка может изменяться в широких пределах (от 0,5 мг или меньше до 1000 мг) в зависимости от терапевтического показания и способа применения, а также возраста и

веса человека.

Следующие примеры объясняют получение соединений формулы (I).

ПРИМЕР 1

Синтез 2-(аминоиминометил(метиламино)метил)-бензотиазола гидрохлорида

5 Стадия 1: 2-хлорметилбензотиазол (A)

Хлорацетил хлорид (81,6 мл) прикапывали к раствору, содержащему 2-аминотиофенол (112 мл, 1,04 моль) в дихлорметане (1,2 л) и три капли диметилформамида, поддерживая при этом температуру ниже 40°C. После перемешивания в течение 18 часов образовавшийся осадок отфильтровали с помощью вакуума и растворили в минимальном

10 количестве воды. Водную фазу экстрагировали пентаном, экстракты сконцентрировали в вакууме при комнатной температуре, получили 120 г (65%) хлопьевидного осадка.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 8,32, д, 1H, аромат. H; 8,21, д, 1H, аромат. H; 7,77-7,63, м, 2H, аромат. H, 5,43, с, 2H, CH₂Cl

Стадия 2: 2-метиламинометилбензотиазол (B)

15 A (115 г, 0,62 моль) и 580 мл водного 40% раствора метиламина нагревали в автоклаве в течение 18 часов при 60°C. Реакционную смесь сконцентрировали, остаток очистили методом хроматографии на колонке с силикагелем (7/3 петролейный эфир / дихлорметан), получили 96 г (87%) масла оранжевого цвета.

20 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 8,03-7,39, м, 4H, аромат. H; 4,24, с, 1H, CH₂; 2,61, с, 3H, CH₃

Стадия 3: 2-(аминоиминометил(метиламино)метил)бензотиазола гидрохлорид

55,7 г (0,449 моль) аминоиминометилсульфоновой кислоты прибавляли порциями к охлажденному до 5°C раствору, содержащему B (80 г, 0,449 моль) в диметилформамиде (400 мл), поддерживая при этом температуру ниже 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов, охладили до 5°C и прибавили 75 мл (0,9 моль) соляной кислоты

25 концентрированной. После перемешивания в течение 1 часа раствор сконцентрировали и оставшееся масло растворили в ацетонитриле. Образовавшийся осадок отфильтровали с помощью вакуума и затем перекристаллизовали из воды. Получили 40 г (35%) белого осадка.

30 Т.пл.=203-205°C

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 8,32, д., 1H, аромат. H; 8,25-7,40, м, 8H, аромат. H, NH и HCl; 5,20, с, 2H, CH₂; 3,10, с, 3H, NCH₃

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 50 МГц) δ: 168,32, 159,08, 154,12, 136,33, четвертичный C;

35 128,20, 127,27, 124,30 и 124,15, аромат. CH; 53,19, CH₂; 38,88, NCH₃

ПРИМЕР 2

Синтез 2-(аминоиминометиламино)метилбензимидазола гидрохлорида

Стадия 1: 2-аминометилбензимидазол (C)

40 Раствор 2-аминоанилина (27 г, 0,25 моль) и аминокусусной кислоты (27,7 г, 0,37 моль) в 250 мл 5,5 М соляной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 30 часов и затем поместили в холодильник на 24 часа. Выпавший осадок отфильтровали с помощью вакуума, растворили в 400 мл метанола и обработали активированным углем. Смесь отфильтровали, растворитель упарили и получили 22 г (49%) белого осадка.

Т.пл.=81-83°C

45 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 7,40-6,90, м, 4H, аромат. H; 3,70, с, 2H, CH₂

Стадия 2: 2-(аминоиминометиламино)метилбензимидазола гидрохлорид

50 Раствор C (15 г, 0,101 моль) и 1-(аминоиминометил)пиразола гидрохлорида (15 г, 0,102 моль) нагревали в 50 мл диоксана с обратным холодильником в течение 18 часов и затем сконцентрировали досуха. Неочищенный продукт растворили в метаноле (300 мл) и обработали активированным углем. Смесь отфильтровали и сконцентрировали, остаток растворили в минимальном количестве воды, нерастворившиеся примеси были удалены фильтрацией. Раствор был высушен на установке для сублимационной сушки. Получили 14 г (62%) белого осадка.

Т.пл.=171-173°C

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ : 8,20-7,10, м, 8Н, аромат. Н, NH и HCl; 4,60, с, 2Н, CH_2

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 50 МГц) δ : 158,56, 151,26, 138,98, четвертичный С; 122,88,

115,76, аромат. СН; 40,32, CH_2

ПРИМЕР 3

Синтез 2-(аминоинометиламино)метилиндан сульфата

Стадия 1: 2-метилкарбоксииндан (D)

Раствор α,α' -дибром-о-ксилола (203,51 г, 0,77 моль) в 1,5 л эфира был прибавлен к смеси диэтилового эфира малоновой кислоты (127 г, 0,79 моль), метилата натрия (314 мл, 1,70 моль), этилового спирта (100 мл) и эфира (500 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, затем отфильтровали и, наконец, сконцентрировали. Остаток перенесли в 500 мл воды. К раствору прибавили 173 г калия гидроокиси, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь вылили в раствор соляной кислоты, образовавшийся осадок отфильтровали отсасыванием и затем высушили. Полученный осадок выдерживали при 200°C в течение 20 минут, и вновь полученное твердое вещество перекристаллизовали из 400 мл гептана. Полученные кристаллы перенесли в 400 мл метанола, прибавили 5 капель концентрированной серной кислоты, смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов и затем сконцентрировали. Остаток растворили в 600 мл эфира. Эфирную фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлористого натрия, высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Получили 73,6 г (54%) чистого масла.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ : 6,96, м, 4Н, аромат. Н; 3,43, с, 3Н, CH_3 ; 3,11, м, 1Н, СН; 2,91, м, 4Н, CH_2

Стадия 2: 2-карбоксамид-индан (E)

D (102,1 г, 0,58 моль) и 500 мл концентрированного раствора аммиака помещали в автоклав, и смесь выдерживалась при 80°C в течение 18 часов. Образовавшийся осадок был отфильтрован отсасыванием и промыт водой. Получили 63,4 г (68%).

Т.пл.=181-183°C

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ : 7,39, с, 1Н, NH; 7,11, м, 4Н, аромат. Н; 6,85, с, 1Н, NH; 3,12-2,97, м, 5Н, CH_2 и СН

Стадия 3: 2-аминометил-индан (F)

Раствор E (63 г, 0,391 моль) в тетрагидрофуране (1,5 л) прикапывали при охлаждении к суспензии LiAlH_4 (74,15 г, 1,95 моль) в (300 мл) тетрагидрофуране, используя сухой лед/ацетоновую баню, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную среду нейтрализовали (75 мл воды, 75 мл 5 М раствора натрия гидроокиси и 225 мл воды) и затем отфильтровали. После удаления растворителя получили масло (56,9 г, 99%), довольно быстро образующее карбонат.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ : 6,95, м, 4Н, аромат. Н; 2,90-2,14, м., 7Н, 3CH_2 и СН; 1,63, с, 2Н, NH_2

Стадия 4: 2-(аминоинометиламино)метилиндан сульфат

Смесь F (20,63 г, 0,140 моль) и S-метилизотиомочевин сульфата (19,5 г, 0,07 моль) и 10 мл воды выдерживалась при 90°C в течение 30 минут (до прекращения выделения газа метилмеркаптана). Полученный неочищенный осадок перекристаллизовали из водно-спиртовой смеси. Получили 12,7 г (38%) белого осадка.

Т.пл.=231-233°C

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ : 7,05, м, 4Н, аромат. Н; 2,95, м, 2Н, CH_2 ; 2,40, м, 5Н, 2CH_2 и СН

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 50 МГц) δ : 157,07, 142,57, четвертичный С; 126,59, 124,83, аромат. СН; 45,28, CH_2N ; 38,74, СН; 36,57, 2CH_2

ПРИМЕР 4

Синтез 2-(аминоиминометиламино)метилбензотиофена гидрохлорида

Стадия 1: 2-карбоксиэтилбензотиофен (G)

Этил 2-меркаптоацетат прибавляли к охлажденному до 0°C раствору

диметилформамида (800 мл), 2-нитробензальдегида (73 г, 0,48 моль) и углекислого калия (80 г, 0,57 моль), выдерживая температуру реакционного раствора при 0°C. После перемешивания в течение 24 часов смесь вылили в 2 л воды и водную фазу

экстрагировали эфиром. Эфирную фазу высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали. Неочищенный полученный продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с оксидом алюминия (петролейный эфир). Получили 34 г (35%) желтого масла.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 8,04, с, 1H, CH; 7,90, м, 2H, аромат. CH; 7,35, м, 2H, аромат. H; 4,20, кв, 2H, CH₂; 1,93, т, 3H, CH₃

Стадия 2: 2-карбоксамидобензотиофен (H)

G (34 г, 0,165 моль), концентрированного водного раствора аммиака (120 мл) и этилового спирта (50 мл) загружали в автоклав и выдерживали при температуре 80°C в течение 24 часов. Полученный раствор сконцентрировали, и неочищенный осадок растерли в порошок в простом изопропиловом эфире и промыли пентаном (26 г, 89%).

Т.пл.=209-211°C

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 8,59, с, 1H, NH; 8,32, с, 1H, CH; 8,15, м, 2H, аромат. H; 7,89, с, 1H, NH; 7,64, м, 2H, аромат. H

Стадия 3: 2-аминометилбензотиофен (I)

Суспензию H (26 г, 0,146 моль) в тетрагидрофуране (500 мл) прибавляли к суспензии LiAlH₄ (33,5 г, 0,88 моль) в тетрагидрофуране (100 мл), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем реакционная смесь была охлаждена до 0°C и разложен избыток LiAlH₄ (33 мл H₂O, 33 мл 5 М раствора натрия гидроокиси и 99 мл H₂O). После фильтрации и последующего концентрирования полученный неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан и затем дихлорметан/метанол 4/1). Получили 13 г (56%) масла.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 200 МГц) δ: 7,65, м, 2H, аромат. H; 7,12, м, 2H, аромат. H; 7,08, с, 1H, CH; 5,46, м, 2H, NH₂; 4,60, д, 2H, CH₂

Стадия 4: 2-(аминоиминометиламино)этилбензотиофен гидрохлорид

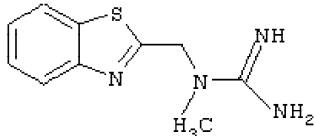
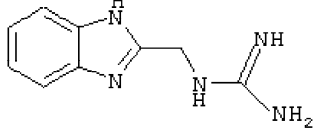
Раствор I (11 г, 0,067 моль), 1-(аминоиминометил)пиразола гидрохлорида (9,8 г, 0,067 моль) в изопропиловом спирте (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь сконцентрировали, и неочищенный продукт перекристаллизовали из воды (7 г, 41%).

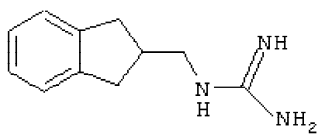
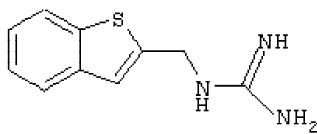
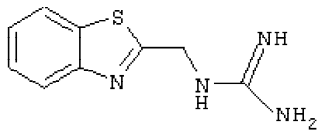
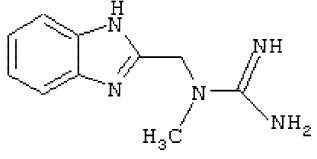
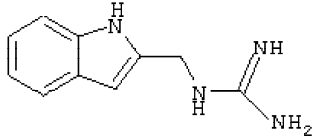
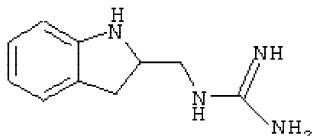
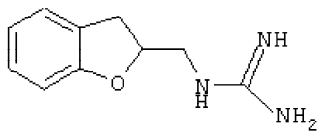
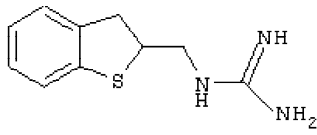
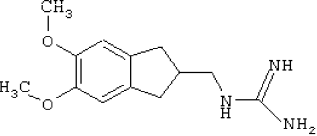
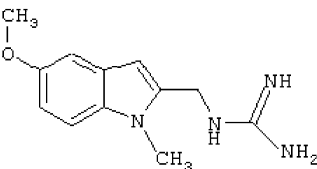
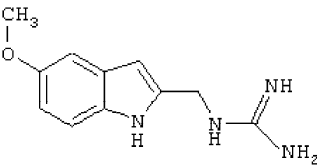
Т.пл.=163-165°C

¹H ЯМР (200 МГц) δ: 8,44-7,26, м, 9H, аромат. H и обмениваемый H; 4,70, д, 2H, CH₂

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 50 МГц) δ: 157,56, 141,73, 139,49, 139,36, четвертичный C; 124,90, 124,76, 123,88, 122,88, 122,68, аромат. CH; 40,28, CH₂

Таблица 1 итоговых данных формул и характеристик соединений формулы (I).

Таблица 1			
Соединение	Структура	Т.пл. в °C (Köfler)	¹³ C ЯМР 50 МГц δ ppm
1		203-205 (гидрохлорид)	(ДМСО-d ₆) 168,32, 159,08, 154,12, 136,33, четвертичный C 128,20, 127,27, 124,30 и 124,15, аромат. CH 53,19, CH ₂ , 38,88, NCH ₃
2		171-173 (гидрохлорид)	(ДМСО-d ₆) 158,56, 151,26, 138,98, четвертичный C 122,88, 115,76, аромат. CH 40,32, CH ₂

3		231-233 (сульфат)	(ДМСО-d ₆) 157,07, 142,57, четвертичный С 126,59, 124,83, аромат. СН 45,28, СН ₂ N 38,74, СН 36,57, 2СН ₂	
5	Соединение	Структура	Т.пл. в °С (Köfler)	¹³ С ЯМР 50 МГц δ ppm
4		163-165 (гидрохлорид)	(ДМСО-d ₆) 157,56, 141,73, 139,49, 139,36, четвертичный С 124,90, 124,76, 123,88, 122,88, 122,68, аромат. СН 40,28, СН ₂	
10	5		196-198 (гидрохлорид)	(1Н, D ₂ O) 8,20-7,50, м, 4Н, аромат. Н 5,00, с, 2Н, СН ₂
15	6		253-255 (гидрохлорид)	(1Н, D ₂ O) 7,80-7,25, м, 4Н, аромат. Н 4,90, с, 2Н, СН ₂ , 3,20, с, 3Н, NCH ₃
20	7		Разложение >130 (карбонат)	(ДМСО-d ₆) 160,90, 157,71, 136,73, 135,58, 128,08, четвертичный С 121,37, 120,16, 119,30, 111,59, 100,08, аромат. СН 38,51, СН ₂
25	8		189-191 (гемисульфат)	(ДМСО-d ₆) 157,68, 151,74, 127,89, четвертичный С 127,40, 124,66, 117,33, 108,75, аромат. СН
	Соединение	Структура	Т.пл. в °С (Köfler)	¹³ С ЯМР 50 МГц δ ppm
				57,99, СНN 46,50, СН ₂ N 33,55, СН ₂
30	9		139-141 (карбонат)	(ДМСО-d ₆) 159,10, 126,84, четвертичный С 128,27, 125,57, 120,84, 109,49, аромат. СН 81,04, CHO 44,87, СН ₂ N 32,56, СН ₂
35	10		187-189 (карбонат)	(АМСО-d ₆) 160,88, 139,93, 138,91, четвертичный С 127,83, 125,53, 124,72, 122,31, аромат. СН 48,46, CHS 45,54, СН ₂ N 38,97, СН ₂
40	11		191-193 (сульфат)	(ДМСО-d ₆) 157,54, 148,11, 134,07, четвертичный С 108,80, аромат. СН 55,89, CH ₃ O 45,77, СН ₂ N 39,22, СН 36,76, СН ₂
	Соединение	Структура	Т.пл. в °С (Köfler)	¹³ С ЯМР 50 МГц δ ppm
45	12		233-235 (сульфат)	(ДМСО-d ₆) 157,33, 153,86, 136,64, 133,10, 127,45, четвертичный С 111,38, 110,51, 102,24, 100,20, аромат. СН 55,66, CH ₃ O 30,00, СН ₂ N
50	13		213-215 (сульфат)	(ДМСО-d ₆) 162,77, 158,79, 141,39, 137,09, 133,67, четвертичный С 117,47, 116,40, 107,18, 105,15, аромат. СН 60,81, OCH ₃ 43,84, СН ₂ N

14		181-183 (гидрохлорид)	(ДМСО-d ₆) 157,80, 148,00, 134,80, 127,00, четвертичный С 11,02, 109,50, 104,80, 100,30, аромат. СН 37,72, СН ₂ 30,28, СН ₃
15		244-247 (сульфат)	(ДМСО-d ₆) 157,75, 154,49, 128,33, четвертичный С 124,46, 123,23, 121,48, 111,35, 104,33, аромат. СН
Соединение	Структура	Т.пл. в °С (Köfler)	¹³ С ЯМР 50 МГц δ ppm
			39,92, СН ₂
16		209-211 (гидрохлорид)	(ДМСО-d ₆) 157,31, 144,40, 143,51, четвертичный С 128,22, 126,66, 124,80, 124,04, 120,96, аромат. СН 50,46, 40,33, СН ₂ 36,75, СН ₃
17		>250 (сульфат)	(ТФУ) 158,30, 154,00, 149,00, 139,00, четвертичный С 114,5, аромат. СН 47,26, 37,12, СН ₂ 40,30, СН

Результаты фармакологических исследований приведены ниже.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА NOSTZ КРЫСАХ

Пероральная антидиабетическая активность соединений формулы (I) была определена на экспериментальной модели инсулинонезависимого диабета, вызываемого у крыс стептозотоцином.

Модель инсулинонезависимого диабета получена у крыс посредством инъекции стрептозотоцина новорожденным (в день рождения) крысам.

Диабетических крыс используют в возрасте восемь недель. Животных размещают, со дня рождения до дня эксперимента, в помещении для содержания животных при регулируемой температуре 21-22°C и подвергают установленному циклу освещения (с 7 утра до 19 вечера) и темноты (с 19 вечера до 7 утра). Их питание состоит из поддерживаемой диеты, и воду и пищу дают "ad libitum" (Свободно), за исключением голодной выдержки за два часа до испытаний, в течение этого периода продовольствие удаляют (постабсорбционное состояние).

Крысы подвергались действию испытуемого продукта при пероральном введении в течение одного (D1) или четырех (D4) дней. Спустя два часа после заключительного воздействия продукта и через 30 минут после того, как животных обезболили пентобарбиталом натрия (Nembutal®), с конца хвоста отбирали 300 мкл пробы крови.

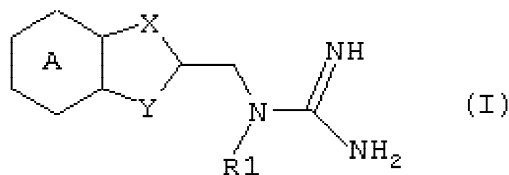
В качестве примера полученные результаты сопоставлены в Таблице 2. Эти результаты показывают эффективность соединений формулы (I) для понижения гликемии у диабетических животных. Эти результаты выражены как процентное изменение в гликемии на D1 и D4 (число дней воздействия) относительно D0 (до воздействия препарата).

Таблица 2				
Соединение	20 мг/кг/день		200 мг/кг/день	
	D1	D4	D1	D4
1	+5	-4	-9	-23
2	-17	-13	-10	-25
3	+2	-10	-14	-29
5	-18	-3	-30	-26
6	+3	0	-6	-16
7	-5	-9	-19	-28
8	-7	-12	-10	-9
10	-3	-5	-21	-25
11	-1	-8	-8	-14
12			-22	-26

13			-16	-26
15	-23	-28	-29	-31

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы (I)



в которой:

A обозначает бензольное кольцо, необязательно замещенное одной или более из следующих групп:

OR₂, где R₂ обозначает:

разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, галоген,

X обозначает -CH=, -CH₂-, -N= или -NH- радикал, Y обозначает радикал CH₂, атом кислорода или серы или группу -NR₇, где R₇ обозначает:

водород или

разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, R₁ обозначает одну из следующих групп:

водород или

разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкил, за исключением соединений

формулы (I), в которых:

а) A обозначает бензольное кольцо, X обозначает -CH= или -CH₂-, Y обозначает атом кислорода и R₁ является атомом водорода;

б) A обозначает бензольное кольцо, замещенное в 5' положении двойного кольца атомом галогена, X обозначает -CH=, Y обозначает атом серы и R₁ является атомом

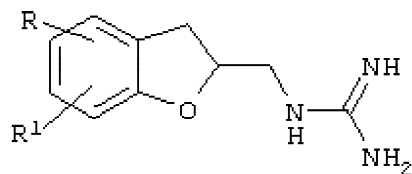
водорода,

в) A обозначает незамещенное бензольное кольцо, X обозначает -CH₂-, R₁ обозначает атом водорода или разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅) алкильный радикал, и Y обозначает NR₇, где R₇ обозначает атом водорода, разветвленный или неразветвленный (C₁-C₅)алкильный радикал или радикал бензил,

г) A обозначает незамещенное бензольное кольцо, X обозначает -CH=, R₁ обозначает атом водорода и Y обозначает NR₇, где R₇ обозначает этильный радикал,

д) A обозначает бензольное кольцо, X обозначает -CH=, Y обозначает атом серы и R₁ является атомом водорода;

е) соединения формулы



где R и R¹ обозначают водород, галоген или алкоксигруппу, содержащие от 1 до 6 атомов углерода,

а также их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения формулы (I) по п.1, в которых A обозначает необязательно замещенное бензольное кольцо.

3. Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых Y обозначает радикал -CH₂-, атом серы или группу -NR₇.

4. Соединения формулы (I) по п.3, в которых Y обозначает атом серы и A обозначает монозамещенное бензольное кольцо, замещенное в ином, чем 5' положении двойного

кольца, или бензольное кольцо, замещенное, по крайней мере, двумя группами.

5. Соединения формулы (I) по п.3, в которых Y обозначает группу -NR⁷ и A обозначает замещенное бензольное кольцо.

6. Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых Y обозначает атом кислорода, X обозначает радикал -CH= или радикал -CH₂- и A является замещенным бензольным кольцом.

7. Соединения формулы (I) по п.1 или 2, в которых Y обозначает атом кислорода и X обозначает радикал-N= или -NH-.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая антидиабетической активностью, содержащая в качестве активного компонента соединение по любому из пп.1-7 и инертный наполнитель.

15

20

25

30

35

40

45

50