

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008122558/15, 06.06.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.05.2003

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.05.2002 US 10/151,436Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2004137489 15.05.2003(43) Дата публикации заявки: **20.12.2009** Бюл. № 35(45) Опубликовано: **10.08.2013** Бюл. № 22(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 5663377 A, 02.09.1997. US 5444050 A,**
22.08.1998. SU 1088346 A, 30.12.1986.

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар,
11, "Гоулинз Интернэшнл Инк."

(72) Автор(ы):

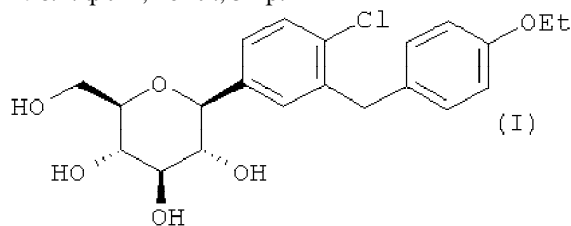
ИЛЛСУОРТ Брюс (US),
УОШБУРН Уильям Н. (US),
ШЕР Филип М. (US),
ВУ Ганг (US),
МЕНГ Вей (US)

(73) Патентообладатель(и):

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР SGLT2**

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к области фармацевтики и медицины и касается фармацевтической комбинации для лечения или замедления прогрессирования или начала диабета, включающей соединение, представляющее собой ингибитор SGLT2, имеющее формулу I, и по меньшей мере одно из антидиабетических средств, отличного от ингибитора SGLT2, средства для лечения

ожирения и/или анитигипертензивного средства.
17 з.п. ф-лы, 16 ил., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008122558/15, 06.06.2008**

(24) Effective date for property rights:
15.05.2003

Priority:

(30) Convention priority:
20.05.2002 US 10/151,436

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2004137489 15.05.2003

(43) Application published: **20.12.2009 Bull. 35**

(45) Date of publication: **10.08.2013 Bull. 22**

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, 11, "Goulinz
Internehshnl Ink."**

(72) Inventor(s):

**ILLSUORT Brjus (US),
UOSHURN Uill'jam N. (US),
ShER Filip M. (US),
VU Gang (US),
MENG Vej (US)**

(73) Proprietor(s):

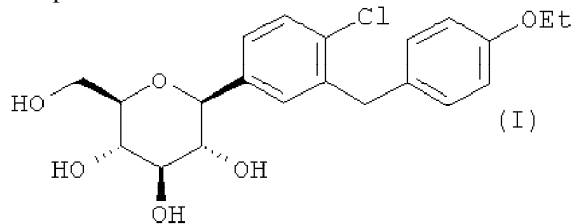
BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)

(54) **PHARMACEUTICAL COMBINATION CONTAINING SGLT2 INHIBITOR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to pharmaceuticals and medicine and concerns a pharmaceutical combination for treating or delaying the progression or onset of diabetes, containing a compound which is an SGLT2 inhibitor of formula



and at least one of an antidiabetic drug other than the SGLT2 inhibitor for treating obesity, and/or an antihypertensive drug.

EFFECT: what is presented is a new pharmaceutical combination for treating or delaying the progression or onset of diabetes.

18 cl, 16 dwg, 5 ex

RU 2 489 151 C2

RU 2 489 151 C2

Область техники

Изобретение относится к С-арил глюкозидам, которые являются ингибиторами натрий-зависимых переносчиков глюкозы, обнаруживаемых в кишечнике и почках (SGLT2), а также к способу лечения сахарного диабета, преимущественно сахарного диабета 2-го типа, гипергликемии, гиперинсулинемии, ожирения, гипертриглицеридемии. Синдрома Х, осложнений сахарного диабета, атеросклероза и сопутствующих состояний, заключающемся в использовании таких С-арил глюкозидов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с одним, двумя или более антидиабетическими препаратами и в комбинации с одним, двумя или более другими лекарственными средствами, такими, как антигиперлипидемические препараты.

Предпосылки создания изобретения

Приблизительно 100 миллионов человек во всем мире страдают сахарным диабетом 2-го типа (NIDDM), для которого характерна гипергликемия, являющаяся следствием избыточной продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности периферических тканей, причина которых до сих пор неизвестна. Гипергликемия считается основным фактором риска для развития осложнений сахарного диабета, и, вероятно, вносит непосредственный вклад в ухудшение секреции инсулина, наблюдаемой при развитии сахарного диабета 2-го типа. Нормализация уровня глюкозы в плазме крови у пациентов, страдающих NIDDM, позволит улучшить секрецию инсулина и отсрочить развитие осложнений сахарного диабета.

Предположительно, ингибирование натрий-зависимых переносчиков глюкозы SGLT2 в почках будет способствовать нормализации уровня глюкозы в плазме крови, а также, возможно, нормализации массы тела за счет увеличения экскреции глюкозы.

Создание новых безопасных и пероральных антидиабетических средств также желательно для дополнения уже существующей терапии, основанной на использовании таких препаратов, как производные сульфонилмочевины, метформин и инсулин, а также для снижения возможных побочных эффектов, возникающих при использовании других указанных сахароснижающих препаратов.

Гипергликемия является маркером сахарного диабета 2-го типа (NIDDM); стойкий контроль уровня глюкозы в плазме крови может замедлить развитие осложнений и деструкции бета-клеток, которая наблюдается при развитии сахарного диабета 2-го типа. В норме глюкоза плазмы крови фильтруется в почечных клубочках и активно реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах. Считается, что основными переносчиками, отвечающими за реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах, являются SGLT2. Применение специфического ингибитора SGLT-флоризина или его аналогов у грызунов и собак - моделей диабета - приводило к нормализации уровня глюкозы плазмы крови путем усиления экскреции глюкозы с мочой без развития побочных эффектов, связанных с гипогликемией.

Продолжительное (в течение 6 месяцев) лечение крыс линии Zucker - моделей диабета - с помощью ингибитора SGLT2 приводило к усилению инсулинового ответа на гликемию, улучшению чувствительности тканей к инсулину и препятствовало развитию нефропатии и нейропатии у этих животных при одновременном отсутствии каких-либо патологических изменений в почках и электролитного дисбаланса в плазме крови. Предполагается, что селективное ингибирование SGLT2 у пациентов, страдающих сахарным диабетом, позволит нормализовать уровень глюкозы в плазме крови путем усиления ее экскреции с мочой, а также улучшит чувствительность тканей к инсулину и отсрочит развитие осложнений.

Девяносто процентов всей глюкозы, реабсорбирующейся в почках, реабсорбируется в эпителиальных клетках, выстилающих начальный S1 сегмент почечных кортикальных проксимальных канальцев, и, вероятно, SGLT2 являются основными переносчиками ответственными за эту реабсорбцию. SGLT2 представляет собой белок, состоящий из 672 аминокислот и включающий 14 перекрывающихся мембранных сегментов, который, преимущественно, экспрессируется в начальном S1 сегменте проксимальных почечных канальцев. Субстратная специфичность, зависимость от ионов натрия и локализация SGLT2 сочетаются с такими их свойствами, как большая емкость и низкая аффинность. Кроме того, исследования, основанные на истощении гибридов, показали, что SGLT2 являются преобладающими натрий-зависимыми переносчиками глюкозы в S1 сегменте проксимальных канальцев, поскольку практически вся натрий-зависимая активность транспорта глюкозы, определяемая мРНК, выделенной из коркового вещества почек крысы, ингибируется антисмысловым олигонуклеотидом, специфичным к SGLT2 крысы. Возможно, ген SGLT2 отвечает за некоторые формы семейной глюкозурии, генетически обусловленного заболевания, при котором различным образом нарушается реабсорбция глюкозы в почках. Ни один из этих синдромов, обнаруженных на сегодняшний день, не связан с SGLT2-локусом на хромосоме 16. Однако исследования высокомолекулярных SGLT2 грызунов явно свидетельствуют о том, что SGLT2 являются основными натрий-зависимыми переносчиками глюкозы в почках, и позволяют считать, что картированный локус глюкозурии кодирует регулятор SGLT2. Можно предположить, что ингибирование SGLT2 позволит снизить уровень глюкозы в плазме крови посредством усиления ее экскреции у больных сахарным диабетом.

SGLT1, другой натрий-зависимый переносчик глюкозы, который идентичен по своей аминокислотной последовательности SGLT2 на 60%, экспрессируется в тонком кишечнике и более дистальном S3 сегменте проксимальных почечных канальцев. Несмотря на сходство аминокислотных последовательностей, SGLT1 и SGLT2 различны по своим биохимическим свойствам. Для SGLT1 молярное соотношение между ионами Na^+ и транспортируемой глюкозой составляет 2:1, в то время как для SGLT2 оно равно 1:1. K_m для ионов Na^+ составляет 32 и 250-300 мМоль для SGLT1 и SGLT2 соответственно. Значения K_m по захвату глюкозы и неметаболизируемого аналога глюкозы α -метил-D-глюкопиранозида (AMG) являются сходными для SGLT1 и SGLT2, то есть 0.8 и 1.6 мМоль (глюкозы) и 0.4 и 1.6 мМоль (AMG) для SGLT1 и SGLT2 переносчиков, соответственно. Однако эти два переносчика значительно различаются своей субстратной специфичностью по отношению к сахарам, например, галактозе, которая является субстратом только для SGLT1.

Применение флоризина, специфического ингибитора активности SGLT, позволило *in vivo* подтвердить данную концепцию, поскольку привело к усилению экскреции глюкозы, снижению уровней глюкозы плазмы натощак и после еды, а также к усилению утилизации глюкозы без возможных побочных эффектов, связанных с гипогликемией, у нескольких грызунов и одной собаки - моделей диабета. Такие возможные последствия применения флоризина в течение двух недель, как ионный дисбаланс в плазме крови, нарушение функции почек и изменение нормальной структуры почечной ткани, отмечены не были. Кроме того, гипогликемия и другие побочные эффекты не наблюдались даже при применении флоризина у здоровых животных, несмотря на наличие глюкозурии. Применение

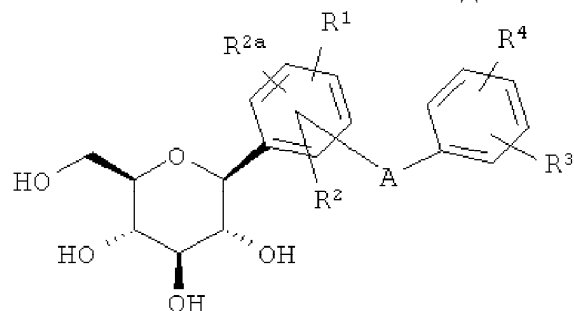
ингибитора почечных SGLT в течение 6 месяцев приводило к нормализации уровней глюкозы плазмы натощак и после еды, улучшению секреции инсулина и усилению утилизации глюкозы, а также препятствовало развитию нефропатии и нейропатии у крыс, являющихся моделями сахарного диабета и ожирения, при одновременном

отсутствии гипогликемии и патологических изменений со стороны почек. Флоризин не подходит для перорального применения, поскольку он представляет собой неспецифический SGLT1/SGLT2 ингибитор, который подвергается гидролизу в кишечнике, в результате которого образуется агликоновый флоретин, являющийся сильным ингибитором облегченных переносчиков глюкозы. Конкурентное ингибирование облегченных переносчиков глюкозы (ГЛЮТов) является нежелательным, поскольку оно может привести к усилению инсулинорезистентности периферических тканей, а также способствовать гипергликемии в центральной нервной системе. Ингибирование SGLT1 также может иметь серьезные последствия, которые возможно проследить на наследственном синдроме мальабсорбции глюкозы и галактозы (GGM), при котором мутация SGLT1 переносчика приводит к снижению захвата глюкозы в кишечнике и развитию угрожающей жизни диареи и дегидратации. Различные биохимические свойства SGLT1 и SGLT2, а также процент несоответствий их аминокислотных последовательностей, позволяют идентифицировать селективные ингибиторы SGLT2.

Синдромы семейной глюкозурии представляют собой состояния, при которых кишечный транспорт глюкозы, а также почечный транспорт других ионов и аминокислот является нормальным. Пациенты, страдающие семейной глюкозурией, развиваются без отклонений, имеют нормальный уровень глюкозы плазмы крови и не страдают от каких-либо серьезных нарушений здоровья, несмотря на иногда довольно высокие значения экскретируемой глюкозы (110-140 г/сутки). Основные симптомы, наблюдаемые у таких пациентов - это полифагия, полиурия и полидипсия; при этом их почки функционируют нормально и не имеют морфологических изменений. Таким образом, из имеющихся данных можно сделать вывод о том, что нарушения почечной реабсорбции глюкозы в почках, по-видимому, имеют минимальные отсроченные негативные последствия, у в остальном нормальных индивидуумов.

Последующие ссылки относятся к С-арил глюкозидным ингибиторам SGLT2 для лечения сахарного диабета.

WO 01/27128 относится к соединениям, имеющим следующую структуру:

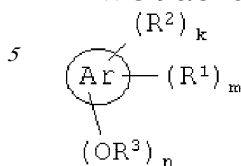


где А представляет собой О, S, NH или $(CH_2)_n$, где n - это 0-3; R^1 , R^2 , и R^{2a} независимо друг от друга представляют собой водород, OH, OR^5 , алкил, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} или галоген и так далее;

R^3 и R^4 независимо друг от друга представляют собой водород, OH, OR^{5a} , OАрил, OCH_2 Арил, алкил, циклоалкил, CF_3 , $-OCHF_2$, OCF_3 , галоген и т.д. Считается, что

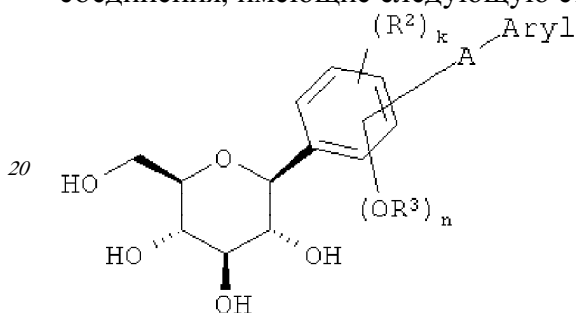
данные соединения являются ингибиторами SGLT2 переносчиков и, следовательно, могут представлять собой средства для лечения сахарного диабета и его осложнений.

WO 98/31697 относится к соединениям, имеющим следующую структуру:



10 где Ar представляет собой, помимо всего прочего, фенил, бифенил, дифенилметан, дифенилэтан и дифенилэфир, R¹ представляет собой гликозид, R² представляет собой H, OH, amino, галоген, карбокси, алкил, циклоалкил или карбоксамидо и R³ представляет собой галоген, алкил, или ацил, а k, m и n независимо друг от друга равны 1-4. Подмножество соединений, описанных в WO 98/31697, включает

15 соединения, имеющие следующую структуру:



25 где A представляет собой O или (CH₂)_x, где x=0-3,

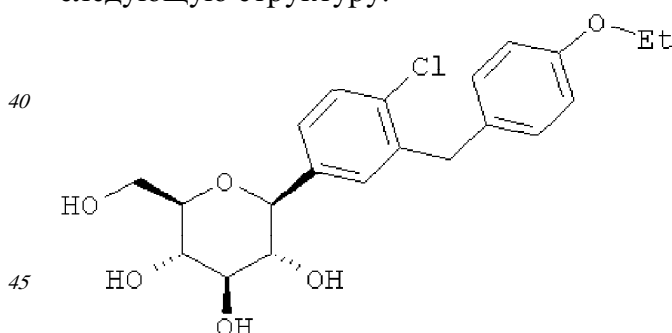
R₃ представляет собой водород, алкил- или ацил - группу, где n=1-4,

R² представляет собой водород, алкил, OH, NH, галоген, CO₂H или карбоксимид, где k=1-4.

30 Указанные соединения рассматриваются как средства для лечения и профилактики воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, инфекций, рака и раковых метастазов, реперфузионных заболеваний, тромбозов, язв, ран, остеопороза, сахарного диабета и атеросклероза и др.

35 Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к C-арил гликозидным соединениям, имеющим следующую структуру:



а также к их фармацевтически приемлемым солям.

50 Соединение формулы I обладает способностью ингибировать натрий-зависимые переносчики глюкозы, обнаруживаемые в кишечнике и почках у млекопитающих, и представляет ценность для лечения сахарного диабета и его микро- и макрососудистых осложнений, таких как ретинопатия, нейропатия, нефропатия, а

также для лечения ран.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 показано изменение уровня маркера HbA1c во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозе 5 мг и метформина.

5 На фиг.2 показано изменение уровня маркера HbA1c во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозе 10 мг и метформина.

На фиг.3 показано изменение уровня глюкозы, измеряемого натощак (FPG) во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозе 5 мг и метформина.

10 На фиг.4 показано изменение уровня глюкозы, измеряемого натощак (FPG) во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозе 10 мг и метформина.

На фиг.5 представлена диаграмма, иллюстрирующая количество пациентов, имеющих уровень HbA1c ниже 7,0% через 24 недели после начала исследования эффективности совместного введения дапаглифлозина в дозах 5 мг и 10 мг и метформина.

15 На фиг.6 показано изменение уровня маркера HbA1c во времени при совместном введении дапаглифлозина и ситаглиптина.

20 На фиг.7 показано изменение массы тела во времени при совместном введении дапаглифлозина и ситаглиптина.

На фиг.8 показано изменение уровня маркера HbA1c во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг и глимепирида.

25 На фиг.9 показано изменение уровня глюкозы, измеряемого натощак (FPG) во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг и глимепирида.

30 На фиг.10 показано изменение уровня глюкозы через 2 часа после перорального приема глюкозы в тесте на толерантность к глюкозе (OGTT), проводимом через 48 недель после начала исследования совместного введения дапаглифлозина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг и глимепирида.

На фиг.11 показано изменение массы тела во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг и глимепирида.

35 На фиг.12 представлена диаграмма, иллюстрирующая изменение кровяного давления, измеряемого через 48 недель после начала исследования эффективности совместного введения дапаглифлозина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг и глимепирида.

На фиг.13 показано изменение уровня маркера HbA1c во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозах 5 мг и 10 мг и пиоглитазона.

40 На фиг.14 показано изменение уровня глюкозы, измеряемого натощак (FPG) во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозах 5 мг и 10 мг и пиоглитазона.

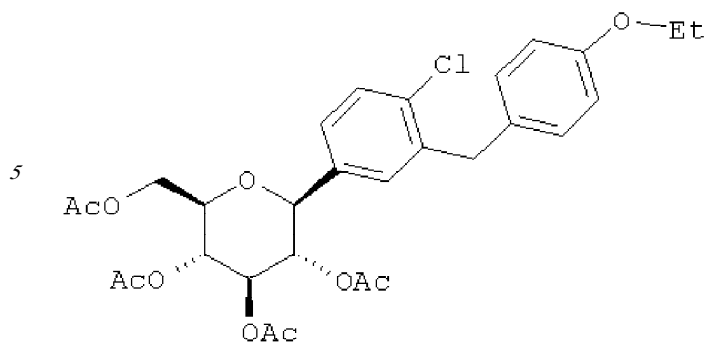
На фиг.15 показано изменение концентрации глюкозы в тесте на толерантность к глюкозе (OGTT), проводимом через 24 недели после начала исследования совместного введения дапаглифлозина в дозах 5 мг и 10 мг и пиоглитазона.

45 На фиг.16 показано изменение массы тела во времени при совместном введении дапаглифлозина в дозах 5 мг и 10 мг и пиоглитазона.

Подробное описание изобретения

50 Соединение формулы I, заявленное в соответствии с настоящим изобретением, может быть получено согласно схеме, приведенной ниже, и ее описанию, при этом температура выражена в значениях стоградусной шкалы.

Соединение формулы I может быть получено согласно схеме 1 путем обработки соединения формулы II

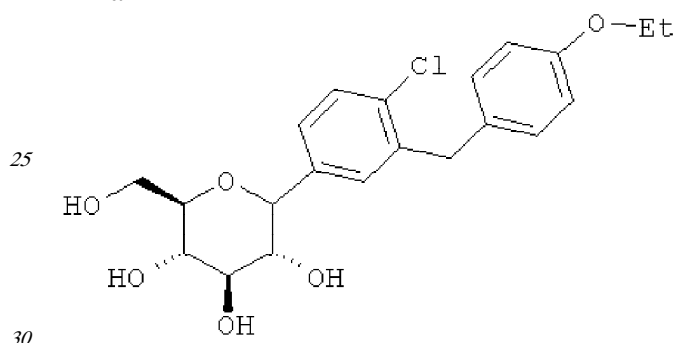


основанием, таким как LiOH или NaOH, в присутствии растворителя, такого как смесь H₂O/THF/MeOH в соотношении 1:2:3 или водн. MeOH, или водн. EtOH.

15 Соединение формулы II (которое представляет собой легко кристаллизующееся новое промежуточное соединение) обеспечивает необходимые условия для очистки соединения формулы Ia, получаемого в виде смеси α- и β-аномеров.

Соединение формулы II может быть получено путем обработки соединения Ia с помощью Ac₂O в растворителе, таком как CH₂Cl₂, содержащем пиридин и катализатор, такой как диметиламинопиридин (DMAP).

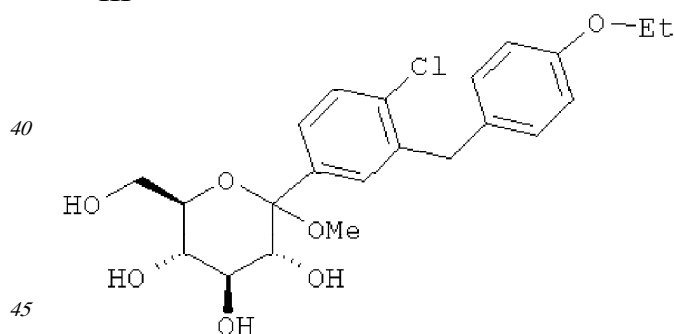
20 Ia



Соединения формулы Ia могут быть получены путем восстановления соединения формулы III с помощью восстанавливающего агента, такого как Et₃SiH в растворителе, таком как смесь CH₂Cl₂/MeCN, в соотношении 1:1 при температуре -

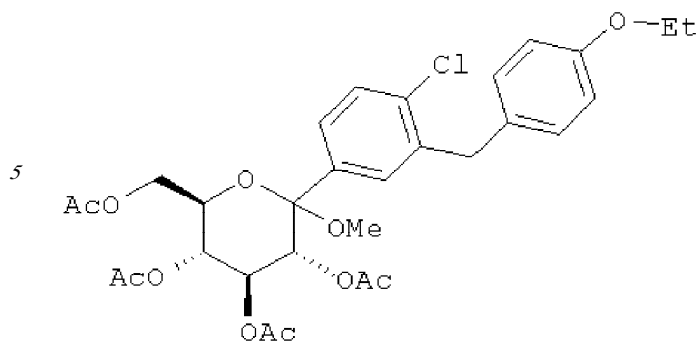
35 10° в присутствии кислого катализатора Льюиса, такого как BF₃·Et₂O.

III



Соединение формулы II может быть альтернативно получено из соединения формулы III с помощью ацетилирования соединения формулы III при использовании Ac₂O в растворителе, таком как толуол или CH₂Cl₂, содержащем основание, такое как основание Хьюнига или Et₃N, и катализатор, такой как DMAP, для получения соединения формулы IV.

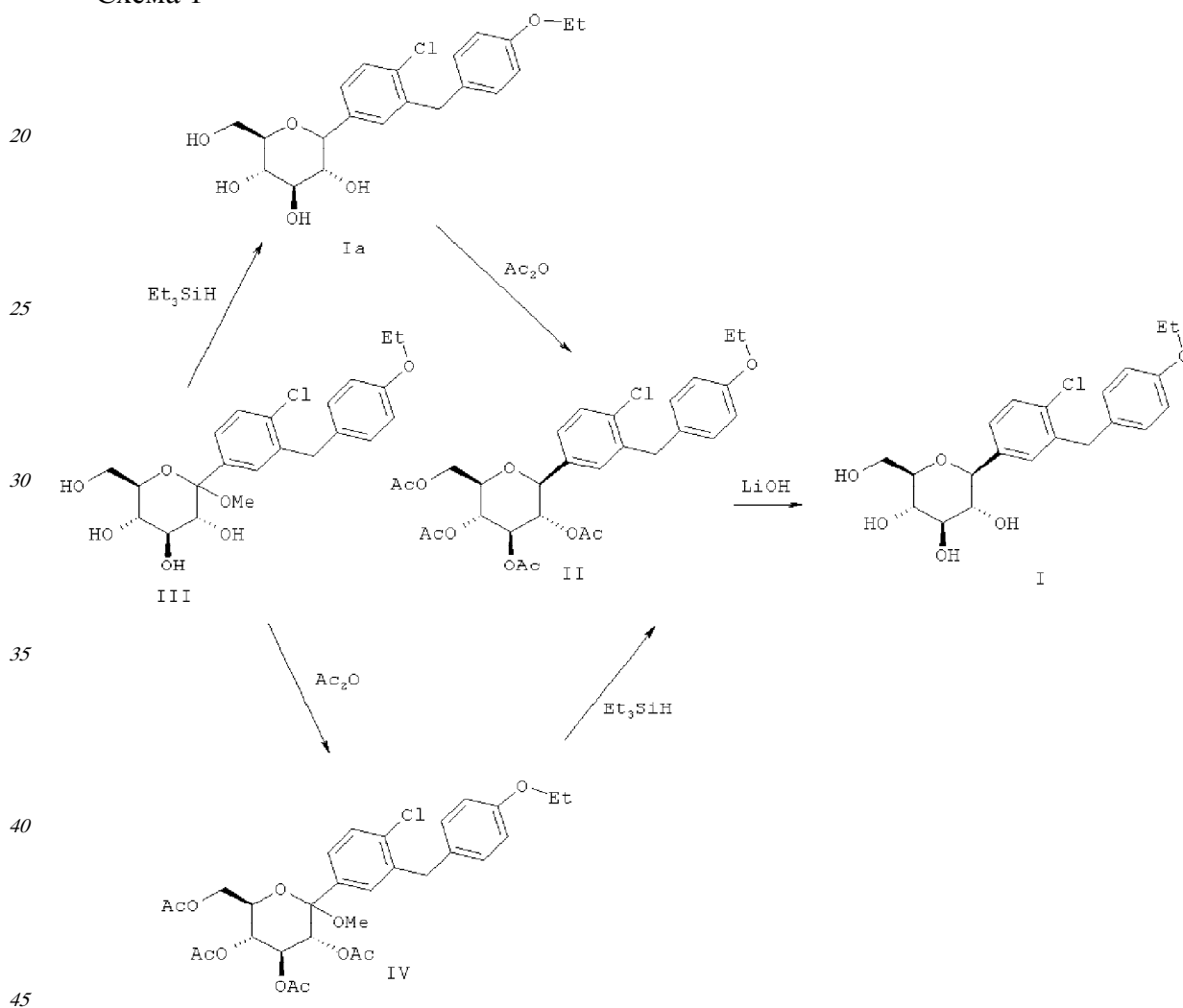
IV



Последующее превращение соединения IV в соединение II может быть достигнуто путем обработки соединения IV при температуре 20° восстановителем, таким как Et₃SiH, в растворителе, таком как MeOH, содержащем 1 экв. H₂O и кислый катализатор Льюиса, такой как BF₃·Et₂O.

15

Схема 1

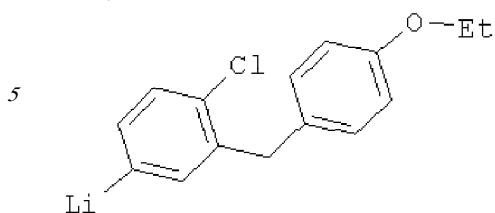


Соединение формулы III может быть получено согласно схеме 2 путем 1) добавления холодного THF раствора арил лития формулы V к персилерованному глюконолактону формулы VI в растворителе, таком как толуол при температуре -75°. Затем через 30 минут добавляют раствор протонсодержащей кислоты, такой метансульфоновая кислота (MSA), в метаноле и раствор перемешивают при температуре 20° до тех пор, пока не произойдет полная трансформация

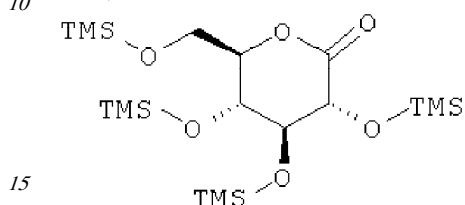
50

промежуточного лактола в соединение III.

V



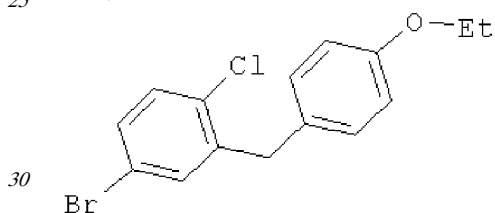
VI



Соединение формулы VI может быть получено путем обработки коммерчески-
доступного D-глюконолактона силирующим агентом, таким как хлорид
триметилсила в растворителе, таком как THF, содержащем основание, такое как N-
метилморфолин.

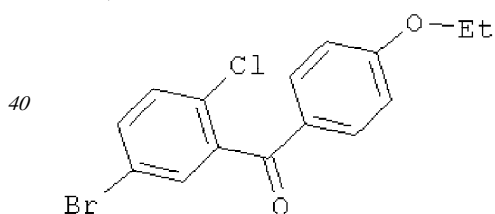
Соединение формулы V может быть получено путем обработки соединения
формулы VII алкил литием, таким как n-BuLi или t-BuLi в растворителе, таком
как THF, при температуре -75°.

VII



Соединение формулы VIII может быть легко получено путем обработки
соединения формулы III восстанавливающим агентом, таким как Et₃SiH в
растворителе, таком как смесь CH₂Cl₂/MeCN, в соотношении 1:1 при температуре
0°-20° в присутствии кислого катализатора Льюиса, такого как BF₃·Et₂O.

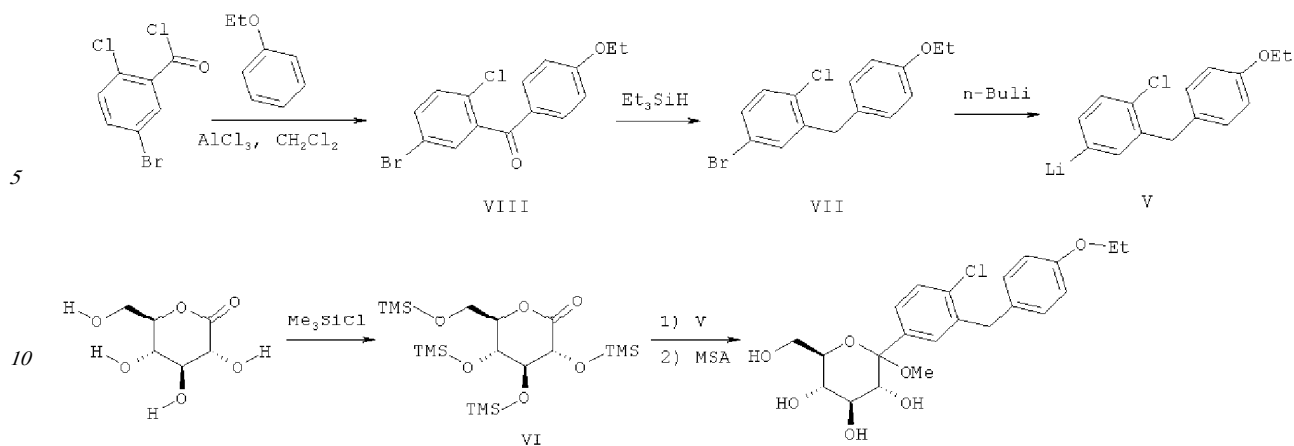
VIII



Соединение формулы VIII может быть получено с помощью реакции
ацилирования Фриделя-Крафта с использованием коммерчески доступного
этоксibenzena (фенетолa) и 2-хлор-5-бромбензоилхлорида в растворителе, таком
как CH₂Cl₂, содержащем эквивалент кислого катализатора Льюиса, такого как AlCl₃
или AlBr₃.

2-хлор-5-бромбензоилхлорид можно легко получить из коммерчески доступной 2-
хлор-5-бромбензойной кислоты путем обработки последней оксалилхлоридом в
растворителе, таком как CH₂Cl₂, содержащем DMF в каталитическом количестве.

Схема 2



Далее приводится список сокращений химических соединений и терминов, используемых для характеристики настоящего изобретения. Эти сокращения соответствуют указанным соединениям и терминам по всему тексту описания (если специальным образом не оговаривается иное) и могут быть использованы как сами по себе, так и в сочетаниях друг с другом.

Для характеристики настоящего изобретения используются следующие сокращения:

Ph = фенил

Bn = бензил

t-Bu = третичный бутил

Me = метил

Et = этил

TMS = триметилсилил

TBS = трет-бутилдиметилсилил

THF = тетрагидрофуран

Et₂O = диэтиловый эфир

EtOAc = этилацетат

DMF = диметилформамид

MeOH = метанол

EtOH = этанол

i-PrOH = изопропанол

HOAc или AcOH = уксусная кислота

TFA = трифторуксусная кислота

i-Pr₂NEt = диизопропилэтиламин

Et₃N = триэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

NaBH₄ = борогидрат натрия

n-BuLi = n-бутиллитий

Pd/C = палладий на углеводе

KOH = гидроксид калия

NaOH = гидроксид натрия

LiOH = гидроксид лития

K₂CO₃ = карбонат калия

NaHCO₃ = гидрокарбонат натрия

Ar = аргон

N₂ = азот

мин = минута (минуты)

ч = час (часы)

л = литр

мл = миллилитр

5 мкл = микролитр

г = грамм

мг = миллиграмм

мол. = моль

10 мМол. = миллимоль

мэкв. = миллиэквивалент

RT = комнатная температура

нас. = насыщенный

водн. = водный

15 TLC = тонкослойная хроматография

HPLC = жидкостная хроматография высокого разрешения

LC/MS = жидкостная хроматография высокого разрешения/масс-спектрометрия

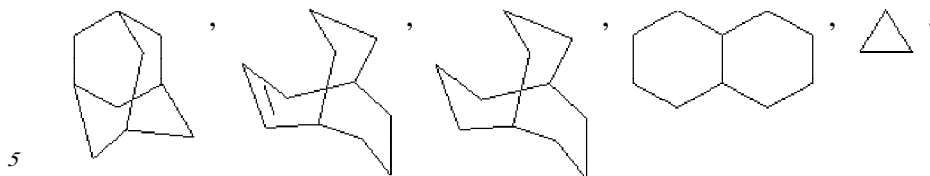
MS или Mass Spec = масс-спектрометрия

20 ЯМР = ядерно-магнитный резонанс

т.пл. = точка плавления

Термин "низший алкил", используемый здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, если дополнительно не оговаривается иное, относится к прямым и разветвленным углеводородным цепям, содержащим от 1 до 8 атомов углерода, а термин "алкил" или "алк", используемый здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, относится к прямым и разветвленным углеводородным цепям, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, а также к их изомерам с разветвленными цепями и подобным соединениям, а также к группам, имеющим от 1 до 4 заместителей, таких как галоген, например, F, Br, Cl или J или CF₃, алкил алкокси, арил, арилокси, арил(арил)или диарил, арилалкил, арилалкилокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкилокси, необязательно замещенный амин, гидроксид, гидроксидалкил, ацил, алканоил, гетероарил, гетероарилокси, циклогетероалкил, арилгетероарил, арилалкоксикарбонил, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, арилоксиалкил, арилоксиарил, алкиламино, алканоиламино, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол, галоалкил, тригалоалкил и/или алкилтио.

Термин "циклоалкил", используемый здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, если дополнительно не оговаривается иное, относится к насыщенным или частично насыщенным (имеющим 1 или 2 двойные связи) циклическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 3 колец и включающим моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, кольца которых состоят в целом из 3-20 атомов углерода, более предпочтительно, из 3-10 атомов углерода и могут быть объединены с 1-2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



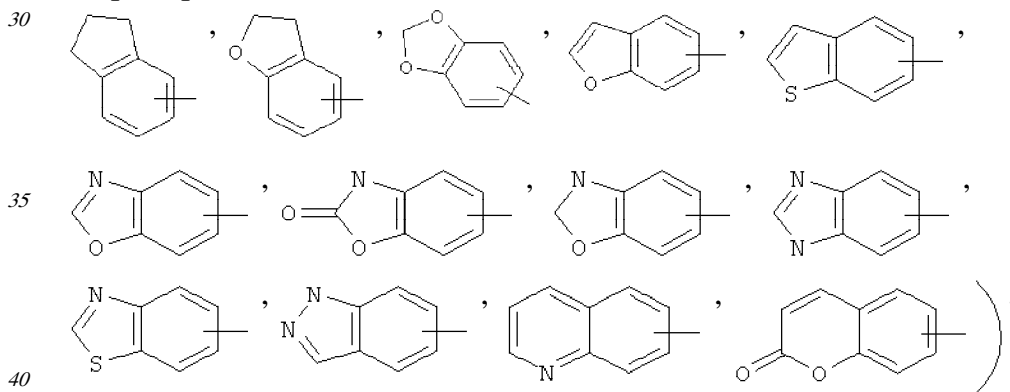
причем любая из этих групп может быть необязательно замещена 1-4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксильный, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, амино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любым алкильным заместителем.

Термин "алканоил", используемый здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой.

Термин "галоген" или "гало", используемый здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, относится к хлору, брому, фтору и йоду; при этом хлор и фтор являются более предпочтительными.

Термин "ион металла" относится к ионам щелочных металлов, таким как натрий, калий или литий, и к ионам щелочноземельных металлов, таким как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

Термин "арил" или "Арил", используемый здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, если дополнительно не оговаривается иное, относится к моноциклическим и бициклическим ароматическим группам, имеющим от 6 до 10 атомов углерода в кольце (таким как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил), которые могут необязательно включать 1-3 дополнительных кольца, объединенных с углеродным кольцом или гетероциклическим кольцом (таким как, например, кольцо арила, циклоалкила, гетероарила или циклогетероалкила, например



и могут быть необязательно замещены по подходящим углеродным атомам 1, 2 или 3 группами, включающими водород, гало, галоалкил, алкил, галоалкил, алкокси, галоалкокси, алкенил, трифторметил, трифторметокси, алкинил, циклоалкил-алкил, циклогетероалкил, циклогетероалкилалкил, арил, гетероарил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, арилалкокси, алкоксикарбонил, арилкарбонил, арилалкенил, аминокарбониларил, арилтиоарилсульфинил, арилазо, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилгетероарил, гетероарилокси, гидроксильный, нитро, циано, амино, замещенные амины, где амин содержит 1-2 заместителя (к которым относятся алкил, арил или любое другое арильное соединение, упоминающееся в определениях), тиол, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкил, алкоксиарилтио, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил,

алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинил, арилсульфинилалкил, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонил и/или любой алкильный заместитель, упоминающийся здесь.

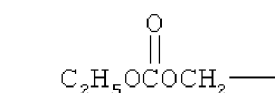
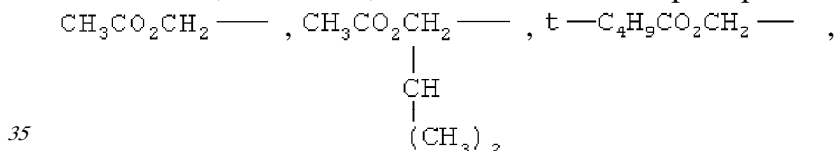
5 Термины "низший алкокси", "алкокси", "арилокси" или "аралкокси", используемые здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, если дополнительно не оговаривается иное, относятся к любым упоминающимся выше группам алкила, аралкила или арила, связанным с атомом кислорода.

10 Термины "низший алкилтио", "алкилтио", "арилтио" или "аралкилтио", используемые здесь как самостоятельно, так и в составе других терминов, если дополнительно не оговаривается иное, относятся к любым упоминающимся выше группам алкила, аралкила или арила, связанным с атомом серы.

15 Термин "полигалоалкил", используемый здесь, относится к "алкил" группе, охарактеризованной выше, имеющей от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5 гало-заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как CF₃CH₂, CF₃ или CF₃CF₂CH₂.

20 Термин "полигалоалкилокси", используемый здесь, относится к "алкокси" или "алкилокси" группе, охарактеризованной выше, имеющей от 2 до 9, предпочтительно, от 2 до 5 гало-заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как CF₃CH₂O, CF₃O или CF₃CF₂CH₂O.

25 Термин "сложные эфиры, представляющие собой пролекарства", используемый здесь, относится к сложным эфирам и карбонатам, полученным при взаимодействии одного или более гидроксидов соединений формулы I с алкил, алкокси или арил-замещенным ацилирующим агентом при использовании методов для получения ацетатов, пивалатов, метилкарбонатов, бензоатов и им подобных соединений, хорошо известных специалистам в данной области. Кроме того, из уровня техники известны сложные эфиры, на основе карбоновых и фосфорных кислот, такие как



40 В том случае, когда соединения формулы I находятся в форме кислот, они могут формировать фармацевтически приемлемые соли, такие как соли щелочных металлов, таких как литий, натрий или калий; соли щелочноземельных металлов, таких как кальций или магний, а также цинк и алюминий, и другие катионы, такие как аммоний, хлор, диэтиламин, лизин (D или L), этилендиамин, трет-бутиламин, трет-октиламин, три-(гидроксиметил)аминометан (TRIS), N-метил глюкозамин (NMG), триэтаноламин и дегидроабиетиламин.

45 Настоящее изобретение также рассматривает все стереоизомеры соединений как в смеси, так в очищенной или частично очищенной форме. Соединение, заявленное в соответствии с настоящим изобретением, может иметь асимметричные центры в любом из атомов углерода, включая любой R-заместитель. Следовательно, соединение формулы I может существовать в формах энантиомеров или диастереомеров или их смеси. При получении соединений можно использовать

рацематы, энантиомеры или диастереомеры в качестве начальных соединений. После получения, энантиомеры и диастереомеры могут быть разделены с помощью традиционных методов, таких как хроматография или фракционная кристаллизация.

При необходимости соединения формулы I могут быть использованы в комбинации с одним или более другими антидиабетическими средствами или одним или более другими лекарственными средствами, которые могут вводиться как перорально в одинаковой дозированной форме, а также в отдельной пероральной дозированной форме или путем инъекции.

К таким антидиабетическим средствам, которые могут применяться совместно с ингибиторами SGLT2 формулы I, относятся 1, 2, 3 или более антидиабетических средств или антигипергликемические средства, включая стимуляторы секреции инсулина или сенсibiliзаторы инсулина, или другие антидиабетические средства, предпочтительно имеющие отличный от ингибиторов SGLT2 механизм действия и включающие бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы глюкозидазы, PPAR γ агонисты, такие как тиазолидиндионы, α P2 ингибиторы, PPAR α/γ двойные агонисты, ингибиторы дипептидил пептидазы IV (DP4) и/или меглитиниды, а также инсулин, глюкагоноподобный пептид 1, ингибиторы PTP1 B, ингибиторы гликоген-фосфорилазы и/или ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы.

К другим лекарственным средствам, которые могут применяться совместно с ингибиторами SGLT2 формулы I, относятся средства для лечения ожирения, антигипертензивные средства, антитромбоцитарные средства, антиатеросклеротические средства и/или гиполипидемические средства.

Ингибитор SGLT2 формулы I также может применяться совместно с лекарственными средствами для лечения осложнений диабета. К таким лекарственным средствам относятся ингибиторы PKC и/или ингибиторы AGE.

Считается, что применение соединений формулы I в комбинации с 1, 2, 3 или более другими антидиабетическими средствами приводит к более значительному антигипергликемическому эффекту, чем при использовании этих же препаратов по отдельности и большему, чем общий аддитивный антигипергликемический эффект, обусловливаемый этими препаратами.

Таким антидиабетическим средством может быть пероральный антигипергликемический препарат, предпочтительно из группы бигуанида, такой как метформин или фенформин или их соли, предпочтительно метформин HCl.

В том случае, когда в качестве дополнительного антидиабетического средства используется препарат из группы бигуанида, соединение формулы I вводится в весовом соотношении к этому препарату, равном 0.01:1-100:1, предпочтительно, 0.1:1-5:1.

Также дополнительным антидиабетическим средством может, предпочтительно, быть средство из группы производных сульфонилмочевины, такое как глибурид (также известный как глибенкламид), глимепирид (описанный в патенте США №4,379,785), глипизид, гликлазид или хлорпропамид, или любое известное средство из этой группы или другое антигипергликемическое средство, которое воздействует на АТФ-зависимые каналы β -клеток; глибурид и глипизид являются предпочтительными и могут применяться в одинаковых или различных пероральных дозированных формах.

Соединение формулы I в таком случае вводится в весовом соотношении к производному сульфонилмочевины, равном 0.01:1-100:1, предпочтительно, 0.2-10:1.

Кроме того, дополнительным антидиабетическим средством может быть средство

из группы ингибиторов глюкозидазы, такое как акарбоза (описанная в патенте США №4,904,769) или миглитол (описанный в патенте США №4,639,436), которые могут применяться в одинаковых или различных пероральных дозированных формах.

5 Соединение формулы I в таком случае вводится в весовом соотношении к ингибитору глюкозидазы, равном 0.01:1-100:1, предпочтительно, 0.5:1-50:1.

Соединение формулы I может применяться в комбинации с PPAR γ агонистом, таким как пероральный антигипогликемический препарат тиазолидиндион или другой сенсibilизатор инсулина (который обладает инсулин-сенсibilизирующим эффектом у пациентов с NIDDM), такой как троглитазон (Rezulin® фирмы Warner-Lambert, описанный в патенте США №4,572,912), розиглитазон (SKB), пиоглитазон (Takeda), MCC-555 фирмы Mitsubishi (описанный в патенте США №5,594,016), GL-262570 фирмы Glaxo-Wellcome, энглитазон (CP-68722 фирмы Pfizer) или дарглитазон (CP-86325 фирмы Pfizer, изаглитазон (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), 15 L-895645 (Merk), R-119702 (Sakyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) или YM-440 (Yamanouchi), предпочтительно розиглитазон и пиоглитазон.

Соединение формулы I в таком случае вводится в весовом соотношении к тиазолидиндиону, равном 0.01:1-100:1, предпочтительно, 0.2:1-10:1.

20 Производные сульфонилмочевины и тиазолидиндион в количествах менее чем 150 мг перорального антидиабетического агента могут быть объединены в одну таблетку с соединением формулы I.

Соединение формулы I может также применяться в комбинации с антигипергликемическим средством, таким как инсулин или глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), такой как GLP-1(1-36)амид, GLP-1(7-36)амид, GLP-1(7-37) (как описано в патенте США №5,614,492 Habener, приведенном здесь в качестве ссылки), а также AC2993 (Amylen) и LY-315902 (Lilly), которые могут вводиться инъекционно, интраназально, трансдермально или буккально.

30 В случае их использования метформин, производные сульфонилмочевины, такие как глибурид, глимепирид, глипирид, глипизид, хлорпропамид и гликлазид, и ингибиторы глюкозидазы, такие как акарбоза и миглитол, или инсулин (инъекционный, пульмонарный, буккальный или пероральный), могут применяться в соответствии с рецептурами, приведенными выше, и в количествах и дозах, 35 указанных в настольном справочнике врача.

В случае их использования, метформин и его соли могут применяться в количествах, находящихся в пределах от 500 до 2000 мг в сутки, которые могут вводиться как в единичных, так и в разделенных дозах от одного до четырех раз в 40 сутки.

В случае их использования антидиабетические средства из группы тиазолидиндионов могут применяться в количествах, находящихся в пределах от 0.01 до 2000 мг в сутки, которые могут вводиться как в единичных, так и в разделенных дозах от одного до четырех раз в сутки.

45 В случае его использования инсулин может применяться в соответствии с рецептурами, количествами и дозировками, указанными в настольном справочнике врача.

50 В случае их использования GLP-1 пептиды могут применяться в виде пероральных щечных лекарственных форм, вводиться интраназально или парентерально, как описано в патентах США №5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 и 5,631,224, приведенных здесь в качестве ссылки.

Помимо всего прочего антидиабетическим средством, которое может

применяться совместно с соединением формулы I может быть PPAR α/γ двойной агонист, такой как AR-НО39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), а также средства, описанные у Мураками и соавт. "Новый сенсibilизатор инсулина работает как колиганд для альфа рецептора, активизируемого пероксисомной пролиферацией (PPAR альфа), и для гамма PPAR. Влияние PPAR активизации на неправильный метаболизм липидов в печени у крыс линии Zucker, страдающих ожирением", Диабет 47, 1841-1847 (1998), а также средства раскрытые в заявке №60/155,400 от 22 сентября 1999, упомянутой здесь в качестве ссылки, и вводимые в указанных там дозировках; предпочтительными являются соединения, упомянутые в вышеуказанной заявке как наиболее пригодные.

Также другим антидиабетическим средством может быть ингибитор $\alpha P2$, такой как описан в заявке на патент США №09/391,053 от 7 сентября 1999 и в заявке на патент США №60/127,745 от 5 апреля 1999, применяемый в дозировках, указанных там. Предпочтительными являются соединения, упомянутые в вышеуказанных заявках как наиболее подходящие.

Кроме того, другим антидиабетическим средством может быть ингибитор DP4, такой, как описан в WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[2-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]этил]амино]ацетил]-2-циано-(S)-пирролидин)(Novartis) (предпочтительно), как описано у Hunges et al., Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (триптофил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксильная кислота (описано у Yamada et al., Biorg. & Med. Chem. Lett.8 (1998) 1537-1540, 2-цианопирролидины и 4-цианопирролидины, как описано у Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol.6, No.22, стр.1163-1166 и 2745-2748 (1996), применяемый в дозировках, указанных в вышеупомянутых ссылках.

Соединением из группы меглитинида, которое может применяться совместно с соединением формулы I, может быть репаглинид, натеглинид (Novartis) или KAD1229 (PF/Kissei); рапаглинид является предпочтительным.

Ингибитор SGLT2 формулы I в таком случае вводится в весовом соотношении к меглитиниду, PPAR γ агонисту, PPAR α/γ двойному агонисту, $\alpha P2$ ингибитору или DP4 ингибитору, равном 0.01:1-100:1, предпочтительно 0.2:1-10:1.

Гиполипидемические средства, которые могут применяться совместно с соединениями формулы I, могут включать 1, 2, 3 или более средств из группы МТР ингибиторов, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, ингибиторов сквален-синтетазы, производных фибровой кислоты, ингибиторов АЛАТ, ингибиторов липоксигеназы, ингибиторов абсорбции холестерина, ингибиторов кишечного Na^+ /желчная кислота совместного переносчика, регуляторов активности рецепторов ЛПНП, секвестрантов желчных кислот и/или никотиновую кислоту и ее производные.

К МТР ингибиторам, которые могут применяться в соответствии с настоящим изобретением, относятся МТР ингибиторы, описанные в патенте США №5,595,872, патенте США №5,739,135, патенте США №5,712,279, патенте США №5,760,246, патенте США №5,827,875, патенте США №5,885,983, а также в патенте США №5,962,440. Предпочтительным является каждый из ингибиторов МТР, описанный в вышеупомянутых документах. Все вышеупомянутые патенты США и заявки приведены здесь в качестве ссылки.

Гиполипидемическим средством может быть средство из группы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, которая включает (без ограничений указанным) мевастатин и родственные соединения, описанные в патенте США №3,983,140; ловастатин

(мевинолин) и родственные соединения, описанные в патенте США №4,231,938; правастатин и родственные соединения, описанные в патенте США №4,346,227; симвастатин и родственные соединения, описанные в патентах США №4,448,784 и 4,450,171. Гиполипидемическими средствами также могут быть соединения, описанные в заявках США на патент №60/211,594 и 60/211,595. К другим ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы, которые могут применяться в соответствии с настоящим изобретением, относятся (без ограничений указанным) флувастатин, описанный в патенте США №5,354,772; церивастатин, описанный в патентах США №5,006,530 и 5,177,080; аторвастатин, описанный в патентах США №4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 и 5,686,104; атавастатин (нивастатин фирмы Nissan/Sankyo (NK-104)), описанный в патенте США №5,011,930; визастатин фирмы Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522), описанный в патенте США №5,260,440, и родственные статинам соединения, описанные в патенте США №5,753,675; пиразоловые аналоги производных мевалонолактона, описанные в патенте США №4,613,610, инденовые аналоги производных мевалонолактона, описанные в заявке РСТ WO 86/03488; 6-[2-(замещенный-пиррол-1-ил)-алкил]пуран-2-оны и их производные, описанные в патенте США №4,647,576; SC-45355 дихлорацетат фирмы Searl (3-замещенное производное пентандиоевой кислоты); имидазоловые аналоги производных мевалонолактона, описанные в заявке РСТ WO 86/07054; производные 3-карбоксии-2-гидрокси-пропан-фосфоновой кислоты, описанные в патенте Франции №2,596,393; производные 2,3-двузамещенного пиррола, фурана и тиофена, описанные в заявке на европейский патент №0,221,025; нафтиловые аналоги мевалонолактона, описанные в патенте США №4,686,237; октагидрогнфталены, описанные в патенте США №4,499,289, кето-аналоги мевалолина (ловастатин), описанные в заявке на европейский патент №0,142,146 A2, и хинолиновые и пиридиновые производные, описанные в патентах США №5,506,219 и 5,691,322.

Кроме того, соединения фосфиновой кислоты, обладающие способностью ингибировать ГМГ-КоА редуктазу и подходящие для использования в соответствии с настоящим изобретением, описаны в GB 2205837.

К ингибиторам сквален-синтетазы, подходящим для использования в соответствии с настоящим изобретением, относятся (без ограничений указанным) α -фосфоно-сульфонаты, описанные в патенте США №5,712,396; ингибиторы, описанные у Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol.31, No.10, стр.1869-1871, включая изопреноид (фосфинил-метил) фосфонаты, а также другие известные ингибиторы сквален-синтетазы, например, описанные в патентах США №4,871,721 и 4,924,024 и Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., и у Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Кроме того, дополнительные ингибиторы сквален-синтетазы, подходящие для использования в соответствии с настоящим изобретением, включают терпеноид пирофосфаты, описанные P.Otiz de Mintelliano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249; аналоги фарнесил дифосфата А и аналоги пресквален пирофосфата (PSQ-PP), описанные Corey и Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293; фосфинилфосфонаты, описанные McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 и циклопропаны, описанные в диссертации Capson, T.L., июнь, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, реферат, таблица, стр.16, 17, 40-43, 48-51, резюме.

Другими гиполипидемическими агентами, подходящими для использования в соответствии с настоящим изобретением, являются (без ограничений указанным) производные фибровой кислоты, такие как фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат,

безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат и им подобные средства; пробукол и родственные соединения, описанные в патенте США №3,674,836; (робукол и гемфибозил являются предпочтительными); секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол и DEAE - Сефадекс (Secholex®, Policexide®), а также
 5 липостабил (Phone-Poulenc); Eisai E-5050 (N-замещенное производное этаноламина); иманиксил (НОЕ-402); тетрагидролипостатин (ТНЛ); истигмастанилфосфорилхолин (SPC, Roche); аминокиклодекстрин (Tanabe Seiyoki); Ajinomoto AJ-814 (производное азулена); мелинамид (Sumitomo); Sandoz 58-035,
 10 American Cyanamid CL-277,082 и CL-283, 546 (двузамещенные производные мочевины); никотиновая кислота; аципимокс; ацифран; неомицин; р-аминосалициловая кислота; аспирин, поли(диаллилметиламин) производные, описанные в патенте США №4,759,923; четвертичный амин поли(диаллилдиметиламмонийхлорид) и ионы, такие, как описанные в патенте США
 15 №4,027,009, а также другие известные средства, снижающие уровень холестерина в сыворотке крови.

Другим гиполипидемическим средством может быть ингибитор АСАТ, такой как описан, например, в публикациях "Лекарственные средства будущего 24", 9-15
 20 (1999), (Avasimibe); "Ингибитор АСАТ, С1-1011 - эффективное средство для профилактики и замедления развития жировых полосок в аорте у хомяков", Nicolosi et al., Атеросклероз (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "Фармакологический профиль FCE 27677: новый ингибитор АСАТ с потенциальной гиполипидемической активностью, обусловленной селективной супрессией печеночной секреции ApoB100-
 25 несущего липопротеина", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: биодоступный алкилсульфинил-дифенилимидазоловый АСАТ ингибитор". Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "Ингибиторы АСАТ: физиологические механизмы гиполипидемической и
 30 антиатеросклеротической активности у экспериментальных животных", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Воспаление: пути медиаторов (1995), 173-98, Издатель: CRC, Boca Raton, Fla.; "Ингибиторы АСАТ: потенциальные антиатеросклеротические агенты", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Ингибиторы ацил-КоА: холестерин О-ацил трансферазы (АСАТ)
 35 как гипохолестеринемические средства. 6. Первый водорастворимый ингибитор АСАТ с липид-регулирующей активностью". Ингибиторы ацил-КоА: холестерин ацилтрансферазы (АСАТ)7. Разработка серии замещенных производных N-фенил-N'-[(1-фенилциклопентил)метил]мочевины, обладающих
 40 высокой гипохолестеринемической активностью". Stout et al., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 395-62, или TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

Гиполипидемическим средством также может быть регулятор повышающей активности рецептора LD2, такой как MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) или LY295427 (Eli Lilly).

45 Гиполипидемическим средством также может быть ингибитор абсорбции холестерина, предпочтительно, SCH48461 фирмы Shering-Plough, а также средства, описанные в публикациях "Атеросклероз" 115, 45-63 (1995) и J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

50 Гиполипидемическим средством также может быть ингибитор кишечного Na⁺/желчная кислота совместного переносчика, такой как описан в публикации "Лекарственные средства будущего", 24, 425-430 (1999).

Предпочтительными гиполипидемическими средствами являются правастатин,

ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, атавастатин и розувастатин.

Упомянутые выше патенты США приведены здесь в качестве ссылок. Дозировка применяемых лекарственных средств соответствует дозировке, приведенной в настольном справочнике врача или в вышеуказанных патентах.

Соединения формулы I, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, будут применяться в весовом соотношении к гиполипидемическим средствам (в случае их использования), равном 500:1-1:100.

Используемая дозировка должна тщательным образом подбираться в соответствии с возрастом, весом и соматическим состоянием пациента, так же как и путь введения, лекарственная форма и режим введения и желаемый результат.

Дозировки и рецептуры гиполипидемических средств соответствуют изложенным в различных патентах и заявках, приведенных выше.

Дозировки и рецептуры других гиполипидемических средств, в случае их использования, соответствуют изложенным в последнем издании настольного справочника врача.

При пероральном введении удовлетворительный результат может быть получен при использовании ингибитора МТР в количестве, находящемся в пределах от 0.01 мг/кг до 500 мг, предпочтительно, от 0.1 мг до 100 мг, вводимом от одного до четырех раз в день.

Предпочтительные лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержат МТР ингибитор в количестве, которое варьирует от 1 до приблизительно 500 мг, предпочтительно от 2 до приблизительно 400 мг, более предпочтительно от 5 до приблизительно 250 мг, от одного до четырех раз в день.

При пероральном введении удовлетворительный результат может быть получен при использовании ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, например правастатина, ловастатина, симвастатина, аторвастатина, флувастатина или церивастатина в дозировках, указанных в настольном справочнике врача, например, в количестве, находящемся в пределах от 1 до 2000 мг, предпочтительно от 4 до 200 мг.

Ингибитор сквален-синтетазы может вводиться в количестве, находящемся в пределах от 10 мг до 2000 мг и, предпочтительно от 25 мг до 200 мг.

Предпочтительные лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетки или капсулы, содержат ингибитор ГМГ-КоА редуктазы в количестве, которое варьирует от 0.1 до 100 мг, предпочтительно от 5 до 80 мг, и, более предпочтительно, от 10 мг до 40 мг.

Предпочтительная лекарственная форма для перорального применения, такая как таблетки или капсулы, содержат ингибитор сквален-синтетазы в количестве, которое варьирует от 10 до 500 мг, предпочтительно, от 25 до 200 мг.

Другим гиполипидемическим средством может также быть ингибитор липооксигеназы, включая ингибитор 15-липооксигеназы (15-LO), относящийся к классу бензимидазол производных, такой как описан в WO 97/12615; LO-15 ингибиторы, описанные в WO 97/12613; изотиазолоны, описанные в WO 96/38144; и 15-LO ингибиторы, описанные Sendobry et al. в публикациях "Ослабление диет-индуцированного атеросклероза у кроликов с помощью высокоселективного ингибитора 15-липоксигеназы, имеющего значительную антиоксидантную активность", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, и Cornicelli et al., "15-липоксигеназа и ее ингибирование: новая терапевтическая возможность в лечении

сосудистых заболеваний". Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Соединения формулы I и гиполипидемические средства могут применяться вместе как в одной лекарственной форме для перорального применения, так и в виде отдельных лекарственных форм, принимаемых одновременно.

Композиции, описанные выше, могут вводиться в лекарственных формах, описанных выше, в единичных или разделенных дозах от одного до четырех раз в день. Предпочтительно начинать лечение с комбинации низких дозировок в с постепенным повышением дозировки до высокой.

Предпочтительными гиполипидемическими средствами являются правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, атавастатин и розувастатин.

Кроме того, другими лекарственными средствами, которые могут применяться совместно с соединениями формулы I, являются 1, 2, 3 или более лекарственных средств для лечения ожирения, в том числе агонисты бета-3-адренергических рецепторов, ингибиторы липазы, ингибиторы обратного захвата серотонина (и допамина), препараты для воздействия на бета-рецепторы щитовидной железы, аноректические средства, НPY антагонисты, аналоги лептина и/или агонисты MC4.

Агонистом бета-3-адренергических рецепторов, который может применяться совместно с соединением формулы I, может быть AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) или CP331648 (Pfizer) или любые другие известные агонисты бета-3-адренергических рецепторов, например, описанные в патентах США №5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 и 5,488,064; предпочтительными являются AJ 9677, L 750,335 и CP 331648.

Ингибиторами липазы, которые могут применяться совместно с соединениями формулы I, являются орлистат и ATL-962 (Alizyme); орлистат является предпочтительным.

Ингибиторами обратного захвата серотонина (и допамина), которые могут применяться совместно с соединениями формулы I, являются сибутрамин, топирамат (Johnson & Johnson) или аксокин (Regeneron); сибутрамин и топирамат являются предпочтительными.

Препаратом для воздействия на бета-рецепторы щитовидной железы, который может применяться совместно с соединениями формулы I, может быть лиганд рецептора щитовидной железы, такой, как описан в WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) и GB 98/284425 (KaroBio); соединения, раскрытые в заявках KaroBio, являются предпочтительными.

Аноректическими средствами, которые могут применяться совместно с соединениями формулы I, являются дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин или мазиндол; дексамфетамин является предпочтительным.

Соединения формулы I и средства для лечения ожирения могут применяться вместе как в одной лекарственной форме, так и в виде отдельных лекарственных форм, принимаемых одновременно, дозировка и режим введения общеизвестен специалистам, а также указан в настольном справочнике врача.

Примерами антитромбоцитарных лекарственных средств, которые могут применяться совместно с соединениями, заявленными в соответствии с настоящим изобретением, являются абциксимаб, тиклопидин, эптифибатид, дипиридамола, аспирин, анагрелид, тирофибан и/или клопидогрел.

К антигипертензивным лекарственным средствам, которые могут применяться совместно с соединениями, заявленными в соответствии с настоящим изобретением,

относятся ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, альфа-блокаторы, диуретики, лекарственные средства центрального действия, антагонисты ангиотензина-11, бета-блокаторы и ингибиторы вазопептидазы.

5 Примерами ингибиторов АПФ являются лизиноприл, эналаприл, хинаприл, беназеприл, фозиноприл, рамиприл, каптоприл, эналаприлат, моексиприл, тандолаприл и периндоприл; примерами антагонистов кальция являются амлодипин, дилтиазем, нифедипин, верапамил, фелодипин, низолдипин, израдипин и никардипин; примерами альфа-блокаторов являются теразозин, доксазозин и празозин; 10 примерами диуретиков являются гидрохлортиазид, тораемид, фуросемид, спиронолактон и индапамид; примерами лекарственных средств центрального действия являются клонидин и гуанфацин; примерами ингибиторов ангиотензина-11 являются лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан и телмисартан; примерами бета-блокаторов являются метопролол, пропранолол, атенолол, карведилол и 15 соталол; и примерами ингибиторов вазопептидазы являются омапатрилат и гемопатрилат.

Способ, заявленный в соответствии с настоящим изобретением, подразумевает применение фармацевтической композиции, включающей соединение формулы I как 20 совместно с другим антидиабетическим, гиполипидемическим или другим лекарственным средством, так и без него, а также фармацевтически приемлемый переносчик или разбавитель. Фармацевтическая композиция может быть получена при использовании обычных твердых или жидких переносчиков или разбавителей и фармацевтических добавок, соответствующих желаемому способу введения. 25 Соединения могут вводиться млекопитающим, включая человека, обезьян, собак и т.д., как перорально, например в форме таблеток, капсул, гранул или порошков, так и парентерально, в форме инъекционных препаратов, а также интраназально или с помощью трансдермальных пластырей. Доза для взрослой особи находится, 30 предпочтительно, в пределах от 10 до 2000 мг в день и может вводиться как однократно, так и быть разделена на несколько приемов от 1 до 4 раз в день.

Типичную лекарственную форму для инъекционного введения приготавливают путем помещения соединения формулы I в асептических условиях в ампулу, которую потом асептически высушивают сублимацией и герметизируют. Перед введением 35 содержимое ампулы растворяют в 2 мл физиологического раствора для получения инъекционного препарата.

Ингибирующая активность соединения формулы I может быть определена с помощью исследований, приведенных ниже.

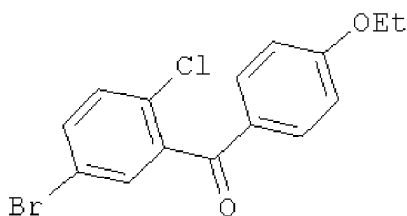
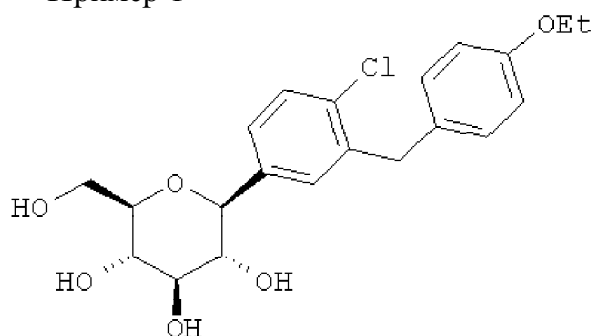
40 Исследование SGLT2 активности

Последовательность мРНК человеческого SGLT2 (GenBank #M95549) была клонирована с помощью обратной транскрипции и амплификации мРНК, взятой из почки человека, с использованием стандартных технологий молекулярной биологии. Последовательность кДНК была устойчиво трансфицирована в CHO клетки и клоны 45 исследовали на SGLT2 активность, как описано у Ryan et al. (1994). Оценка активности ингибирования SGLT2 в клеточных линиях, отобранных с помощью клональной селекции, проводилась, как описано у Ryan et al., со следующими модификациями. Клетки выращивали в 96-луночных планшетах в течение 2-4 дней до количества 75,000 или 30,000 клеток на лунку в F-12 питательной смеси (Ham's F-12)с 50 добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 300 мкг/мл генетицина и пенициллин-стрептомицина. В состоянии монослоя клетки отмыли дважды 10 мМоль раствором Hepes/Tris, pH 7.4, 137 мМоль N-метил-О-глюкамина, 5.4 мМоль KCl, 2.8

мМоль CaCl_2 , 1.2 мМоль MgSO_4 . Затем клетки инкубировали с 10 мкМоль $[^{14}\text{C}]\text{AMG}$ и 10 мкМоль ингибитора (конечный $\text{DMSO}=0.5\%$) в 10 мМоль раствора Herpes/Tris , рН 7.4, 137 мМоль NaCl , 5.4 мМоль KCl , 2.8 мМоль CaCl_2 , 1.2 мМоль MgSO_4 при температуре 37°C в течение 1.5 ч. Исследования по захвату метки были проведены в ледяном IX PBS, содержащем 0.5 ммоль флоризина, и клетки лизировали в 0.1% NaOH . После добавления сцинтилляционной жидкости MicroScint , клетки оставили перемешиваться на 1 час, и затем $[^{14}\text{C}]\text{AMG}$ подсчитали на счетчике TopCount . Контроль осуществлялся как в присутствии NaCl , так и при его отсутствии. Для определения показателя EC_{50} , использовались 10-кратные концентрации ингибитора с интервалами 2 log в подходящей зоне ответа в трехкратном повторении на планшетах. Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA и Torok-Storb B. 1994. НК-2: бессмертная клеточная линия эпителия проксимальных почечных канальцев здоровой почки взрослого человека. *Kidney International* 45: 48-57.

Следующие Примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Температура, если дополнительно не оговаривается иное, выражена в значениях стоградусной шкалы.

Пример 1



А. 5-бром-2-хлор-4'-этоксифенофон

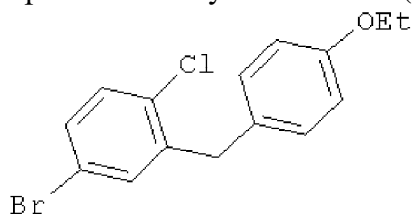
К перемешанной суспензии коммерческой 5-бром-2-хлорбензойной кислоты (250 г, 1.06 моль) в 450 мл CH_2Cl_2 , содержащей оксалил хлорид (1.1 моль) добавили 1.5 мл DMF . После прекращения интенсивного выделения газа реакцию смесь перемешивали в течение ночи, после чего удалили летучие соединения в вакууме с помощью вращающегося испарителя. После растворения неочищенного 5-бром-2-хлорбензоилхлорида в 200 мл CH_2Cl_2 желтый раствор поместили в двухлитровую колбу с тремя горлышками, оснащенную наружным миксером и внутренним термометром. Данную перемешанную смесь охладил до -3° после чего добавили фенетол (130 г, 1.08 моль).

Далее с помощью твердой воронки в течение 30 минут добавляли AlCl_3 (140 г, 1.07 моль) для того, чтобы не произошло повышения температуры выше 4° . Значительное количество газообразной HCl , которая начала выделяться после добавления 60% AlCl_3 , улавливали путем пропускания газа через перемешанный концентрированный раствор NaOH . Жидкостная хроматография высокого

разрешения (HPLC) выявила завершение реакции на 95% в течение 10 мин после окончания добавления $AlCl_3$. Далее смесь перемешивали при температуре 4° в течение 1 ч, после чего реакцию смесь охладили с помощью льда. Впоследствии суспензию развели H_2O (1 л) и экстрагировали трехкратно с помощью CH_2Cl_2 .

Комбинированные органические экстракты отмыли два раза 1 Н. HCl, один раз H_2O , два раза 1 М NaOH и два раза солевым раствором, после чего высушили над Na_2SO_4 . После удаления летучих веществ, при использовании HPLC получили осадок, представляющий собой смесь орто/пара изомеров в соотношении 1:7.

Двухкратная рекристаллизация с помощью 400 мл абсолютного этилового спирта привела к получению 230 г (64%) 5-бром-2-хлор-4'-этоксифенона.

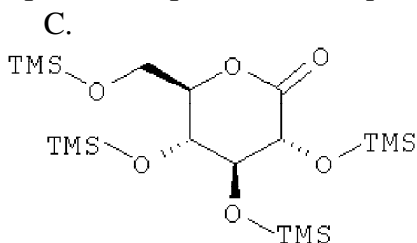


В. 5-бром-2-хлор-4'-этоксифенилметан

К перемешанному раствору Et_3SiH (400 мл, 2.51 моль) и 5-бром-2-хлор-4'-этоксифенона (390 г, 1.15 моль) в 900 мл смеси 1,2-дихлорэтан/MeCN в соотношении 1:2 при температуре 10° добавили $BF_3 \cdot Et_2O$ (150 мл, 1.58 моль) при условии, что температура не превышала $20^\circ C$. В процессе добавления происходило умеренное выделение тепла.

Смесь перемешивали в течение ночи при температуре $20^\circ C$, после чего HPLC выявила завершение реакции на 90%. После добавления 40 мл Et_3SiH и 15 мл $BF_3 \cdot Et_2O$

реакционную смесь нагревали до $50^\circ C$ в течение 3 ч (замечено, высокие температуры усиливают образование продукта реакции Риттера - N-ацетил 5-бром-2-хлор-4'-этоксифенилметиламина). Для охлаждения в реакцию смесь добавили 120 г KOH в 300 мл H_2O . После перемешивания в течение 2 ч слои разделили. Водный слой экстрагировали дважды с помощью CH_2Cl_2 ; комбинированные органические слои отмыли однократно с помощью 300 мл 2 М KOH, дважды с помощью H_2O , содержащей 10% солевого раствора, для усиления сепарации слоев, и дважды с помощью солевого раствора непосредственно перед высушиванием над Na_2SO_4 . После удаления летучих веществ осадок рекристаллизовали из абсолютного этилового спирта для получения 230 г 5-бром-2-хлор-4'-этоксифенилметана в виде белого твердого вещества.



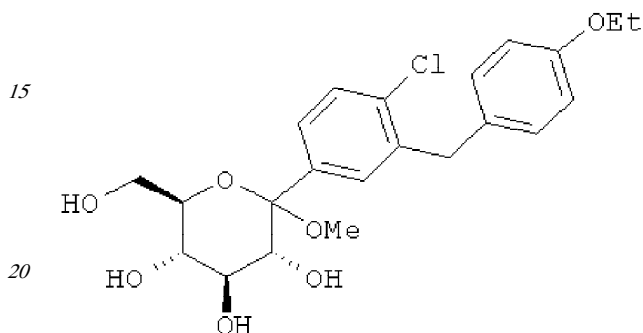
С. 2,3,4,6-тетра-О-Триметилсилил-β-D-глюколактон

К перемешанному при температуре $-5^\circ C$ раствору глюконолактона (239 г, 1.34 моль) и N-метилморфолина (1180 мл, 10.73 моль) в 2.4 л THF под Ar через капельную воронку добавили хлорид триметилсилила (1022 мл, 8.05 моль) таким образом, чтобы температура не превышала $5^\circ C$. Затем реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего нагревали ее до $35^\circ C$ в течение 5 часов и перемешивали в

течение ночи, в результате чего произошло снижение температуры смеси до 20°C. Затем смесь развели 3.6 л толуола и охладили до 0-5°C перед аккуратным добавлением 7 л H₂O таким образом, чтобы температура не превышала 10°C.

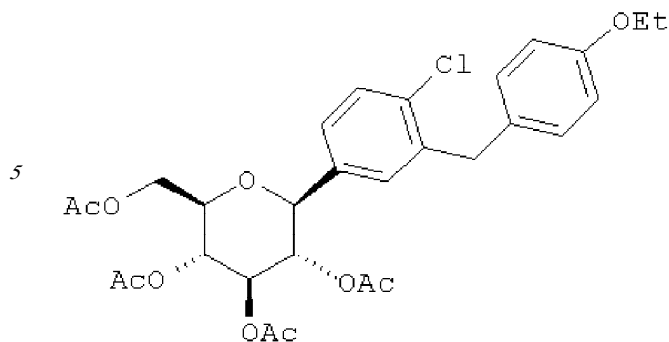
5 Следует обратить внимание на интенсивное выделение тепла во время добавления первой порции H₂O. После перемешивания фазы сепарировали и разделили. Органические фазы отмыли с помощью водн. NaH₂PO₄ (2 л), H₂O (1 л) и солевого раствора (1 л). Органический слой затем концентрировали над вакуумом, используя вращающийся испаритель; образовавшееся светло-желтое масло дважды
10 обработали 250 мл толуола и повторно сконцентрировали до получения 616 г указанного соединения.

D.



К перемешанному при температуре -78°C раствору части В 5-бром-2-хлор-4'-
25 этоксибифенилметана (150 г, 0.46 моль) в 1.15 л смеси сухой THF/толуол в соотношении 1:2 под Ar добавили 184 мл 2.5 М n-BuLi в гексане по каплям, таким образом, чтобы температура не поднималась выше -70°C. После перемешивания в течение 30 мин, раствор с помощью канюли поместили в перемешанный при -78°C раствор части С 2,3,4,6-тетра-О-триметилсиллил-β-D-глюколактона (236 г, 0.51 моль)
30 в 1.1 л толуола, таким образом, чтобы температура оставалась ниже -70°C. После перемешивания раствора в течение 30 мин при температуре -78°C его охладил путем добавления 1 л MeOH, содержащего метансульфоновою кислоту (41.8 мл, 0.64 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и температура смеси
35 поднялась до 20°C. HPLC выявила два новых пика, соответствующих массе ожидаемого О-метилглюкозида; соотношение варьировало в пределах от 95:5 до 80:20. Желаемый продукт соответствует главному пику с более коротким временем удержания. Следует обратить внимание на то, что более длительное протекание реакции или добавление более 50% метансульфоновою кислоты способствует
40 превращению всего изомерного продукта в желаемый О-метилглюкозид. После завершения реакции смесь охладил с помощью добавления NaHCO₃ (37 г, 0.37 моль) в 200 мл H₂O. Если pH не является слабоосновным, добавляют еще NaHCO₃ перед двукратным разведением слоев H₂O и трехкратном экстрагированием с
45 помощью EtOAc. Комбинированные EtOAc фракции отмыли солевым раствором и высушили над Na₂SO₄. После концентрирования с помощью вращающегося испарителя осадок растворили в горячем толуоле (150 мл). Полученный раствор влили в литр перемешанного гексана. Преципитат собрали с помощью вакуумной фильтрации; полученный осадок на фильтре отмыли два раза с помощью 500 мл
50 гексана и затем высушили на воздухе для получения 171 г желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

E.



К перемешанному при -10°C раствору части D О-метилглюкозида (123 г, 0,28 моль) в 1,2 л смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ в соотношении 1:1 добавили сначала Et_3SiH (65,27 г, 0,56 моль), а затем $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (59,75 г, 0,42 моль) таким образом, чтобы температура оставалась в пределах от -5° до -10°C . Температура перемешанного раствора поднималась до 0°C в течение 5 ч. Когда жидкостная хроматография высокого разрешения (HPLC) выявила завершение реакции, реакционную смесь охладил

15

путем добавления насыщенного водного NaHCO_3 (310 мл). Органические летучие вещества удалили над вакуумом с помощью вращающегося испарителя. Осадок разделили между EtOAc и H_2O , используя по 2 л каждого вещества. После разделения фаз водный слой экстрагировали двукратно с помощью 2 л EtOAc . Комбинированные органические фазы отмыли H_2O (2 л) и соевым раствором (2 л), затем высушили над MgSO_4 и сконцентрировали с помощью вращающегося

20

испарителя до получения 104,6 г желтой застывшей пены. После растворения полученного осадка в CH_2Cl_2 (750 мл) добавили пиридин (200 г, 2,53 моль) и Ac_2O (261,1 г, 2,56 моль) в одной порции. После того, как завершилось выделение тепла, повысившее температуру смеси с 28°C до 47°C , добавили DMAP (1,56 г, 13 мМоль). Через 1,5 ч реакционную смесь охладил

25

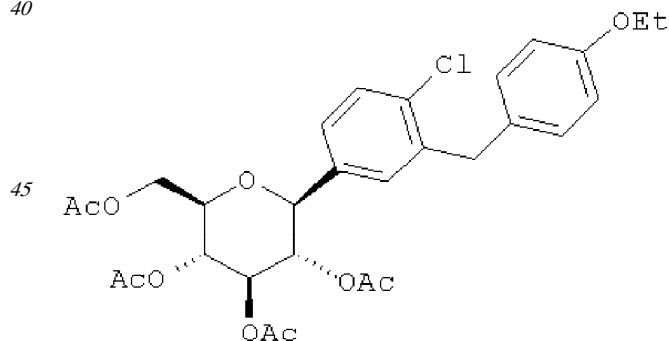
путем добавления H_2O (1,8 л), HPLC выявила завершение реакции. Смесь экстрагировали двукратно с помощью CH_2Cl_2 (общий объем 2,7 л); комбинированные органические слои отмыли дважды 1 н. HCl (1,8 л), дважды соевым раствором (1,8 л), после чего высушили над MgSO_4 . После концентрирования с помощью вращающегося испарителя, осадок

30

рекристаллизовали из абсолютного этилового спирта (750 мл) для получения 89,5 г желаемого тетраацетилированного β -С-глюкозида в виде белого твердого вещества. Исходная жидкость содержала соответствующий α -С-глюкозид и более полярный изомер фуранозы.

35

40 F.

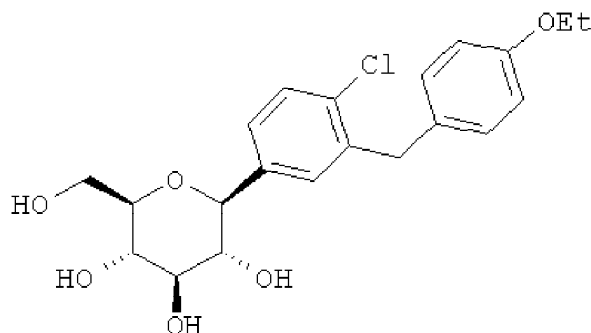


Альтернативно, часть D О-метилглюкозида может быть сначала ацетилирована, а затем восстановлена для получения желаемого тетраацетилированного С-арилгликоида, в соответствии со следующей процедурой.

Раствор части D О-метилглюкозида (3.0 г, 6.8 мМоль) в толуоле (45 мл), содержащий диизопропилэтиламин (6.9 мл, 40 мМоль) охладил до 0°C, после чего к нему добавили уксусный ангидрид (3.35 мл, 35.5 мМоль) и DMAP (84 мг, 0.68 мМоль). Температура раствора поднялась до 20°C в течение 6 ч, после чего тонкослойная хроматография выявила завершение образования тетраацетата. Реакционную смесь охладил путем добавления 50 мл 20% H₃PO₄. После разделения слоев водную фазу двукратно экстрагировали с помощью толуола. Комбинированные органические фазы отмыли один раз 50 мл H₂O, после чего сконцентрировали над вакуумом. Полученное масло растворили в 20 мл толуола и сконцентрировали для получения густого масла (4.15 г), которое использовалось далее без дополнительного очищения.

Раствор указанного выше неочищенного масла (4.15 г, 6.8 моль) в MeCN (60 мл), содержащий один эквивалент H₂O (123 мг, 6.8 моль), охладил до 0°C, после чего добавили сначала Et₃SiH (3.27 мл, 20.5 мМоль) и затем VF₃·Et₂O (1.73 мл, 13.7 мМоль). После перемешивания в течение 1 ч температура раствора поднялась до 20°C. Через 4 ч осуществили однократный анализ с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения (HPLC), который выявил отсутствие прогрессивного течения реакции свыше 60%, после чего добавили 2 мл Et₃SiH и 1 мл VF₃·Et₂O. Два часа спустя, HPLC выявила отсутствие исходного материала. После добавления водн. NaHCO₃ для охлаждения реакционной смеси последнюю перемешивали в течение 30 мин, после чего трехкратно экстрагировали с помощью EtOAc. Комбинированные органические слои отмыли один раз водн. NaHCO₃ и соевым раствором, после чего высушили над Na₂SO₄. Полученное после концентрирования над вакуумом масло растворили в 70 мл горячей 25% смеси EtOAc/гексан. В процессе охлаждения кристаллизовалось 2.45 г желаемого тетраацетилованного β-С-арилглюкозида, который последовательно выделили с помощью фильтрации.

G.



К перемешанному при температуре 20°C раствору тетраацетилованного β-С-глюкозида (27.2 г, 49 мМоль) (полученного в соответствии с пунктом E) в 480 мл смеси THF/MeOH/H₂O в соотношении 2:3:1 добавили LiOH·H₂O (2.3 г, 57 мМоль). После перемешивания в течение ночи летучие вещества удалили с помощью вращающегося испарителя. Осадок после растворения в EtOAc (300 мл) отмыли один раз соевым раствором (150 мл), один раз соевым раствором (50 мл), содержащим 10 мл 5% водн. KHSO₄, и снова соевым раствором (50 мл), после чего высушили над Na₂SO₄. Летучие вещества удалили с помощью вращающегося испарителя и полученное масло в минимальном количестве CH₂Cl₂ вспенили над вакуумом для получения 20.4 г желаемого С-арилглюкозида в виде стекловидного

вещества белого цвета, содержащего 0.11 моль% EtOAc.

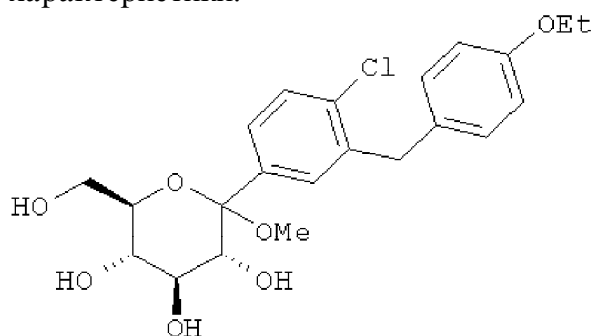
Время удержания HPLC: 7.08 мин, 94%-ная чистота, YMC S5 C-18 4.6×50 мм колонка, 2.5 мл/мин, определение при 220 нм; 8 мин - градиент 0-100% В поддерживается 5 мин при 100% В. Растворитель А: 10% MeOH/H₂O+0.2% H₃PO₄.
 Растворитель В: 90% MeOH/H₂O+0.2% H₃PO₄.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.33 (d, 1H, J=6 Гц), 7.31 (d, 1H, J=2.2 Гц), 7.31 (dd, 1H, J=6 Гц, J=2.2 Гц), 7.07 (d, 2H, J=8.8 Гц), 6.78 (d, 2H, J=8.8 Гц), 4.07-3.90 (m, 7H), 3.85 (d, 1H, J=10.6 Гц), 3.69 (dd, 1H, J=5.3, 10.6 Гц), 3.42-3.25 (m, 4H) Гц), 1.34 (t, 3H, J=7 Гц).

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD) δ 158.8, 140.0, 139.9, 134.4, 132.9, 131.9, 130.8, 130.1, 128.2, 115.5, 82.9, 82.2, 79.7, 76.4, 71.9, 64.5, 63.1, 39.2, 15.2.

Anal Calcd для C₂₁H₂₅ClO₆ LC-MS [M+Na⁺] 431; найден 431.

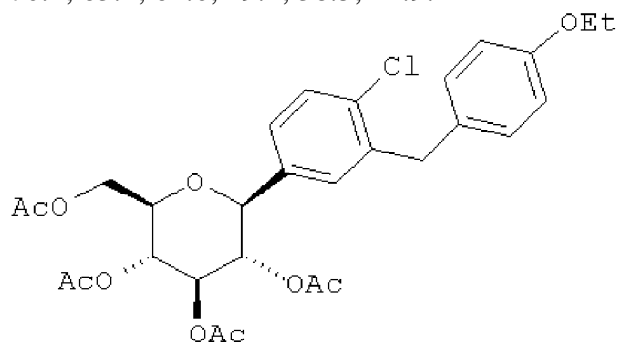
Ниже описано получение промежуточных соединений, а также их спектральные характеристики.



Белое твердое вещество. ЖХВР: колонка Zorbax SB C18, 4,6×75 мм, 0-100% В в течение 8 мин, выдержка 4 мин, А=10% MeOH / 90% H₂O / 0,2% H₃PO₄, В=10% H₂O / 90% MeOH / 0,2% H₃PO₄, комн. темп. = 7,60 мин, степень чистоты 100%.

LC-MS: колонка Phenomenex Luna 5u, 4,6×50 мм, 0-100% В в течение 4 мин, выдержка 1 мин, А=10% CH₃CN / 90% H₂O / 10 mM NH₄Ac, В = 10% H₂O / 90% CH₃CN / 10 mM NH₄Ac, комн. темп. = 2,00 мин, рассчитано для C₂₂H₃₁ClNO₇ (M+NH₄)⁺ 456,2, найдено 456,3.

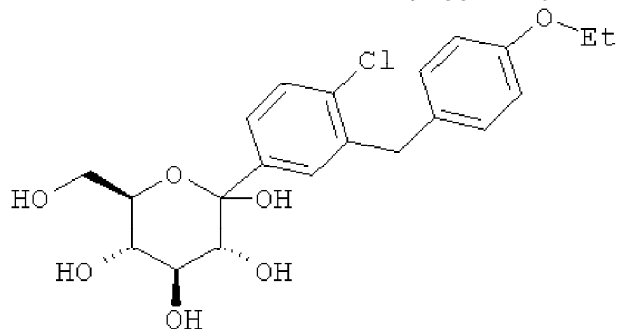
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,02 (d, J=8,8, 2H), 6,74 (d, J=9,3, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,75-4,06 (m, 8H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,17 (t, J=8,3 Гц, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,33 (t, J=6,6, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 157.3, 138.6, 136.6, 134.4, 131.4, 130.0, 129.7, 129.3, 126.7, 114.4, 101.0, 74.7, 72.5, 70.1, 63.4, 62.0, 49.2, 38.5, 14.9.



Белое твердое вещество, t_{пл}=120°C (не корректировалась). ЖХВР t_R=3,9 мин, степень чистоты 100%. Время удерживания для ЖХВР на колонке Phenomenex Luna C-18, 4,6 мм × 50 мм, элюент с градиентом 4 мин 0-100% растворителя В; при этом

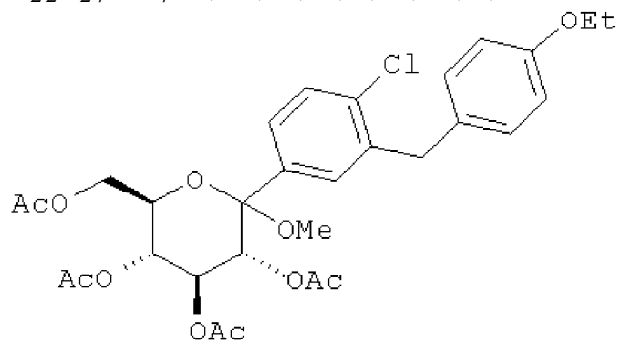
растворитель А: 10:90:0,1 CH₃ОН - Н₂О - ТФК и растворитель В: 90:10:0,1 CH₂ОН - Н₂О - ТФК.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (d, J=8,4, 1H), 7,19 (dd, J=1,8, 8,4, 1H), 7,07 (d, J=1,8, 1H), 7,05 (d, J=8,8, 2H), 6,82 (d, J=8,8, 2H), 5,28 (t, J=9,2, 1H), 5,20 (t, J=9,2, 1H), 5,05 (t, J=9,2, 1H), 4,31 (d, J=9,7, 1H), 4,26 (dd, J=4,8, 12,8, 1H), 4,14 (dd, J=2,2, 12,4, 1H), 3,95-4,07 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,0, 3H). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 170.7, 170.3, 169.45, 168.7, 157.5, 139.1, 135.1, 134.6, 131.0, 129.79, 126.0, 114.5, 79.5, 76.1, 74.1, 72.5, 68.5, 63.4, 62.3, 38.2, 20.7, 20.6, 20.3, 14.8. HRMS вычислено для C₂₉H₃₃ClNaO₁₀ (M+Na)⁺: 599,1660; найдено: 599,1649. Рассчитано для C₂₉H₃₃ClO₁₀: C, 60,36; H, 5,76. Найдено: C, 60,43; H, 5,56.



Для основного аномера: ЖХВР t_R=3,45 мин, степень чистоты 100%. Время удерживания для ЖХВР на колонке Phenomex Luna C-18, 4,6 мм × 50 мм, элюент с градиентом 4 мин 0-100% растворителя В; при этом растворитель А: 10:90:0,1 CH₂ОН - Н₂О - ТФК; растворитель В: 90:10:0,1 CH₃ОН - Н₂О - ТФК.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,54 (d, J=2,2, 1H), 7,45 (dd, J=2,2, 8,4, 1H), 7,35 (d, J=8,4, 1H), 7,08 (d, J=8,8, 2H), 6,79 (d, J=8,8, 2H), 4,08 (d, J=15,0, 1H), 3,99 (d, J=15,0, 1H), 3,98 (q, J=7,0, 2H), 3,92 (dd, J=2,2, 11,8, 1H), 3,80 (dd, J=5,3, 11,9, 1H), 3,74 (t, J=9,2, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,41 (d, J=8,8, 1H), 3,08 (d, J=9,7, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0, 3H). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 158.2, 139.0, 138.5, 134.2, 132.4, 131.2, 130.1, 129.2, 127.6, 114.8, 101.8, 78.0, 75.3, 74.5, 71.1, 63.8, 62.1, 49.0, 38.7, 14.5. Рассчитано для C₂₂H₂₇ClO₇: C, 60,20; H, 6,20; Cl, 8,07. Найдено: C, 60,05; H, 6,21; Cl, 8,01.

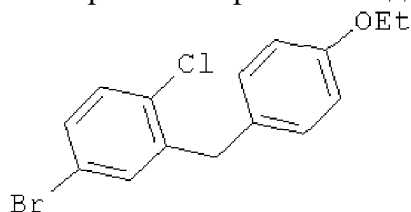


Прозрачное масло. ЖХВР: колонка Zorbax SB C 18, 4,6×75 мм, 0-100% В в течение 8 мин, выдержка 4 мин, А=10% MeOH / 90% Н₂О / 0,2% Н₃РО₄, В=10% Н₂О / 90% MeOH / 0,2% Н₃РО₄, комн. темп. = 8,85 мин, степень чистоты 98,1%.

LC-MS: колонка Phenomex Luna 5u, 4,6×50 мм, 0-100% В в течение 4 мин, выдержка 1 мин, А=10% CH₃CN / 90% Н₂О / 10 мМ NH₄АС, В=10% Н₂О / 90% CH₃CN / 10 мМ NH₄АС, комн. темп. = 3,55 мин. Рассчитано для C₃₀H₃₉ClNO₁₁ (M+NH₄)⁺ 624,2, найдено 624,3.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (d, $J=8,3$, 1H), 7,27 (dd, $J=1,7$, 8,8, 1H), 7,21 (d, $J=2,2$, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$, 2H), 6,81 (d, $J=8,2$, 2H), 5,55 (t, $J=9,9$, 1H), 5,21 (t, $J=9,6$, 1H), 4,92 (d, $J=10,5$, 1H), 4,34 (dd, $J=5,0$, 12,0, 1H), 4,20 (dd, $J=2,8$, 12,1, 1H), 3,97-4,08 (m, 5H),
 3/09 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,39 (t, $J=7,2$, 3H). ^{13}C
 ЯМР (100 МГц, CD_3CD) δ 170.7, 170.2, 170.1, 169.6, 169.0, 157.5, 139.0, 135.1, 134.7,
 131.1, 129.8, 129.7, 129.3, 126.0, 114.6, 100.1 80.8, 73.9, 71.3, 68.9, 68.8, 63.4, 62.1, 52.1,
 49.5, 38.4, 20.7, 20.6, 20.3, 14.9.

5-бром-2-хлор-4'-этоксифенилметан



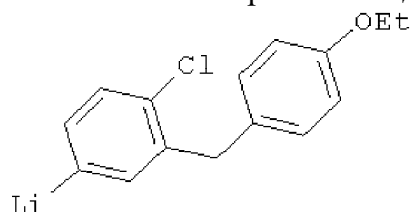
Белое твердое вещество; т.пл. 37°C (не корректировалась). ЖХВР $t_R=4,43$ мин, степень чистоты 100%. Время удерживания для ЖХВР на колонке Phenomex Luna C-18, 4,6 мм \times 50 мм, элюент с градиентом 4 мин, 0-100% растворителя В;
 растворитель А: 10:90:0,1 CH_2OH - H_2O - ТФК; растворитель В: 90:10:0,1 CH_2OH - H_2O - ТФК.

^{13}H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,28 (m, 3H), 7,08 (d, $J=8,8$, 2H), 4,00 (q, $J=7,0$, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 157.6, 141.3, 133.5, 133.1, 130.9, 130.5, 130.4, 130.0, 120.4, 114.6, 63.4, 38.2, 14.9.

Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrClO}$: С, 55,32; Н, 4,33. Найдено: С, 55,22; Н, 4,25.

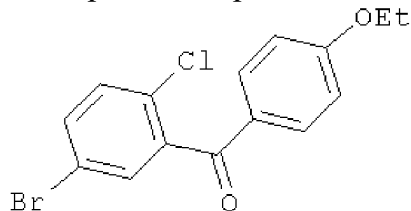
5-ли-тио-2-хлор-4'-этоксифенилметан



Данные не удалось получить, продукт термически неустойчив выше -75°C , происходит быстрое разложение,

или

5-бром-2-хлор-4'-этоксифенилметан



Белое твердое вещество; т.пл. $=60^\circ\text{C}$ (не корректировалась). ЖХВР $t_R=3,9$ мин, степень чистоты 100%. Время удерживания при ЖХВР с применением колонки Phenomex Luna C-18, 4,6 мм \times 50 мм, элюент с градиентом 4 мин 0-100% растворителя В; растворитель А: 10:90:0,1 CH_2OH - H_2O - ТФК; растворитель В: 90:10:0,1 CH_2OH - H_2O - ТФК.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J=8,8$, 2H), 7,53 (dd, $J=2,2$, 8,4, 1H), 7,48 (d, $J=$

2,2, 1H), 7,32 (d, J=8,8, 1H), 6,93 (d, J=8,8, 2H), 4,11 (q, J=7,0, 2H), 1,45 (t, J=7,0, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 192.0, 163.9, 140.7, 133.7, 132.6, 131.4, 130.1, 128.6, 120.5, 114.5, 63.9, 14.6.

5 HRMS вычислено для C₁₅H₁₃BrClO₂ (M+H)⁺: 338,9787; найдено 338,9785.
Вычислено для C₁₅H₁₂BrClO₂: C, 53,05; H, 3,56. Найдено: C, 53,11; H, 3,28.

Спектральные приборы и условия

10 Спектры ЯМР (¹H, ¹³C) снимали на спектрометрах JEOL JNM-EPC-500, JEOL GSX400 и Bruker 400. Химические сдвиги указаны в ч/млн. (ppm), в области слабых полей относительно внутреннего эталона, тетраметилсилана; константы сочетания (величины J) приведены в Гц (Hz). Элементный анализ проводили в Discovery Analytical Science Department. Температуры плавления определяли на приборе Hoover Uni-melt, они не корректировались. LC/MS записывали на приборе Shimadzu LC-10AT,
15 снабженном инжектором SIL-10A, детектор SDD-10AV обычно работал при длине волны 200 нм и с помощью масс-спектрометра Micromass ZMD. Если иное не указано, время удерживания при LC/MS или ЖХВР определяли на колонке Phenomenex Luna C-18, 4,6 мм × 50 мм, элюент с градиентом 4 мин 0-100% растворителя В; при этом растворитель А: 10:90:0,1 CH₂OH - H₂O - ТФК и растворитель В: 90:10:0,1
20 CH₂OH - H₂O - ТФК.

Биологические данные

25 Дапаглифлозин (Пример 1) является активным и селективным ингибитором основного люминального переносчика глюкозы в почечном проксимальном канальце (SGLT2).

- При таких низких дозах, как 0,1 мг/кг, дапаглифлозин стимулировал значительное выделение глюкозы в моче у обычных крыс, а при таких низких дозах, как 0,01 мг/кг, дапаглифлозин стимулировал выделение глюкозы в моче у крыс ZDF, страдающих от глюкозурии вследствие диабета. Эти данные позволяют
30 предположить, что дапаглифлозин действует на диабетическую почку со снижением порогового содержания глюкозы в почке. Свойство дапаглифлозина стимулировать выделение глюкозы у обычных крыс оказывается более сильным, чем в случае серглифлозина, 9T-1095, или флоризина, введенных подкожно.

35 - У самцов крыс ZDF введение дапаглифлозина в течение 15 дней привело к значительно меньшему ускорению и уровню глюкозы в плазме по сравнению с крысами, которым вводили носитель.

- При проведении исследования гиперинсулинемии-нормогликемии с применением клэмпов значительное увеличение инфузии глюкозы и скорости утилизации глюкозы
40 сопровождалось значительным уменьшением HGP у крыс, получавших дапаглифлозин, по сравнению с крысами, которым вводили носитель.

- Доклиническая фармакология дапаглифлозина позволяет предположить, что этот агент может корректировать гипергликемию в условиях окружающей среды и
45 улучшать метаболический статус у крыс ZDF с развившимся диабетом. С учетом отсутствия побочных эффектов в желудочно-кишечном тракте или гипергликемии эти данные позволяют предположить, что дапаглифлозин является возможным терапевтическим кандидатом для лечения диабета.

Пример 2

50 Исследование эффективности комбинации дапаглифлозина (DAPA) с метформином-ХР (МЕТ)

Исследовали комбинацию дапаглифлозина в дозах 5 мг и 10 мг в сутки с метформином-ХР. Эффективность указанной комбинации сравнивали с

монотерапией дапаглифлозином или метформином-ХР.

В первом 24-недельном двойном слепом исследовании 603 пациента в возрасте от 18 до 77 лет случайным образом были разделены на 3 группы, получавшие:

- 5 мг DAPA + MET;
- 5 мг DAPA + плацебо; и
- MET + плацебо.

Во втором 24-недельном двойном слепом исследовании 641 пациент в возрасте от 18 до 77 лет случайным образом были разделены на 3 группы, получавшие:

- 10 мг DAPA + MET;
- 10 мг DAPA + плацебо;
- MET + плацебо.

Препараты вводили одновременно с вечерним приемом пищи. Дозы метформина увеличивали каждую неделю на 500 мг до достижения максимальной суточной дозы 2000 мг. Дозы метформина не увеличивали после 8 недель исследования или у пациентов, переживших эпизоды незначительной гипогликемии. У пациентов, которым по меньшей мере однократно повысили дозу метформина (≥ 100 мг), доза могла быть однократно снижена (на 500 мг) в случае эпизодов незначительной гипогликемии. Не допускалось снижение дозы метформина после 12 недель.

В обеих группах эффективность комбинации DAPA и MET в отношении снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) и уровня глюкозы, измеряемого натощак (FPG), значительно превышала эффективность каждого из препаратов по отдельности (фиг.1-5).

Полученные результаты свидетельствуют, что комбинация дапаглифлозина с метформинном обеспечивает больший эффект снижения гипергликемии, чем каждый из указанных средств, используемых по отдельности.

Пример 3

Исследование эффективности комбинации дапаглифлозина (DAPA) с ситаглиптином

В исследовании участвовали 221 пациент. Перед началом исследования пациентам вводили ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки в течение 12 недель, после чего, не прекращая введение ситаглиптина, пациентам начинали вводить дапаглифлозин в дозе 10 мг (110 пациентов) или плацебо (111 пациентов). Введение продолжали 24 недели. Наблюдение продолжали до 48 недель.

У пациентов, которым вводили дапаглифлозин, наблюдалось значительно большее снижение уровня HbA1c и снижение массы тела по сравнению с пациентами, которым вводили плацебо (фиг.6, 7). Более того, при введении DAPA существенное снижение уровня HbA1c и массы тела наблюдалось уже через 4 недели и достигнутые показатели сохранялись вплоть до 48 недели, несмотря на отмену введения DAPA после 24 недели.

Пример 4

Исследование эффективности комбинации дапаглифлозина (DAPA) с глимепиридом (GLI)

Перед началом исследования пациентам вводили глимепирид в дозе 4 мг в сутки в течение по меньшей мере 9 недель, после чего, не прекращая введения глимепирида, им начинали вводить либо дапаглифлозин в одной из трех дозировок (2,5 мг; 5 мг; 10 мг), либо плацебо. В исследовании на протяжении 48 недель оценивали уровни HbA1c и FPG, а также снижение массы тела. Через 48 недель исследования проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT) и измеряли систолическое

давление крови.

Пациенты, которым вводили дапаглифлозин в сочетании с глимепиридом, продемонстрировали устойчивое снижение уровней HbA1c, FPG и уровня глюкозы после приема пищи (PPG), определяемого в тесте OGTT, а также устойчивое
5 снижение массы тела и систолического давления крови по сравнению с пациентами, которым вводили только глимепирид (фиг.8-12).

Пример 5

Исследование эффективности комбинации дапаглифлозина (DAPA) с
10 пиоглитазоном (PIO)

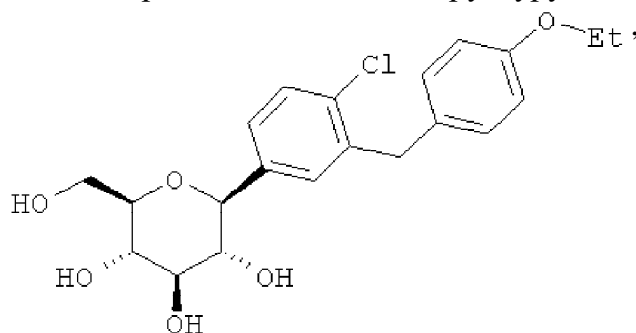
Перед началом исследования пациентам вводили пиоглитазон в дозе 30 мг или 45 мг в сутки в течение по меньшей мере 12 недель, после чего им начинали вводить либо дапаглифлозин (в одной из двух дозировок: 5 мг, 10 мг), либо плацебо (РВО).

В исследовании на протяжении 48 недель оценивали уровни HbA1c и FPG (фиг.13,
15 14), а также снижение массы тела (фиг.16). В начале исследования и через 24 недели исследования проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT) (фиг.15).

Пациенты, которым вводили дапаглифлозин в сочетании с пиоглитазоном
20 продемонстрировали устойчивое снижение уровней HbA1c, FGP и уровня глюкозы после приема пищи (PPG), определяемого в тесте OGTT, а также устойчивое снижение массы тела по сравнению с пациентами, которым вводили только пиоглитазон (фиг.13-16).

Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация для лечения или замедления прогрессирования или начала диабета, включающая соединение, представляющее собой
ингибитор SGLT2, имеющее структуру



40 или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, одно из антидиабетического средства, отличного от ингибитора SGLT2, средства для лечения ожирения и/или антигипертензивного средства.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, включающая соединение,
45 представляющее собой ингибитор SGLT2, и антидиабетическое средство.

3. Фармацевтическая комбинация по п.2, в которой антидиабетическое средство
представляет собой 1, 2, 3 или более из бигуанида, сульфонилмочевины, ингибитора
глюкозидазы, PRAR у агониста, PRAR α/γ двойного агониста, ингибитора $\alpha P2$,
ингибиторов DP4, сенсibilизатора инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-
50 1), инсулина, меглитинида, ингибитора PTP1 B, ингибитора гликоген-фосфорилазы
и/или ингибитора глюкозо-6-фосфатазы.

4. Фармацевтическая комбинация по п.3, в которой антидиабетическое средство
представляет собой 1, 2, 3 или более из метформина, глибурида, глимепирида,

глипирида, глипизида, хлорпроамида, гликлазида, акарбозы, миглитола, пиоглитазона, троглитазона, розиглитазона, инсулина, G1-262570, изаглитазона, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, репаглинида, натеглинида, KAD1129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 и/или NVP-DPP-728A.

5 5. Фармацевтическая комбинация по п.2, в которой соединение, представляющее собой ингибитор SGLT2, присутствует в весовом соотношении к антидиабетическому средству, находящемуся в пределах от 0,01:1 до 300:1.

10 6. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая ингибитор¹ SGLT2 и бигуанид.

7. Фармацевтическая комбинация по п.6, содержащая ингибитор SGLT2 и метформин.

8. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая ингибитор SGLT2 и сульфонилмочевину.

15 9. Фармацевтическая комбинация по п.8, содержащая ингибитор SGLT2 и глимепирид.

10. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая ингибитор SGLT2 и PRAR γ агонист.

20 11. Фармацевтическая комбинация по п.10, содержащая ингибитор SGLT2 и пиоглитазон.

12. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая ингибитор SGLT2 и ингибитор DP4.

25 13. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая ингибитор SGLT2 и сенсibilизатор инсулина.

14. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая соединение, представляющее собой ингибитор SGLT2, и средство для лечения ожирения.

30 15. Фармацевтическая комбинация по п.14, в которой средство для лечения ожирения представляет собой агонист бета-3-адренергических рецепторов, ингибитор липазы, ингибитор обратного захвата серотонина (и допамина), средство для воздействия на бета-рецепторы щитовидной железы, и/или аноректическое средство.

35 16. Фармацевтическая комбинация по п.14, в которой средство для лечения ожирения представляет собой орлистат, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, сибутрамин, топирамат, аксокин, дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин, и/или мазиндол.

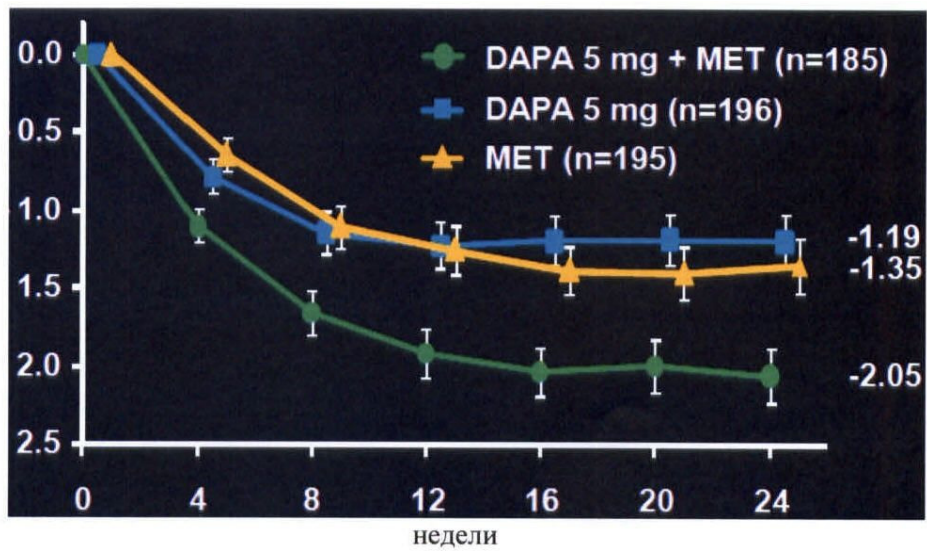
40 17. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая соединение, представляющее собой ингибитор SGLT2, и антигипертензивное средство.

18. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая соединение, представляющее собой ингибитор SGLT2, и по меньшей мере одно из бигуанида, сульфонилмочевины, PRAR γ агониста, ингибитора DP4 и/или сенсibilизатора инсулина.

45

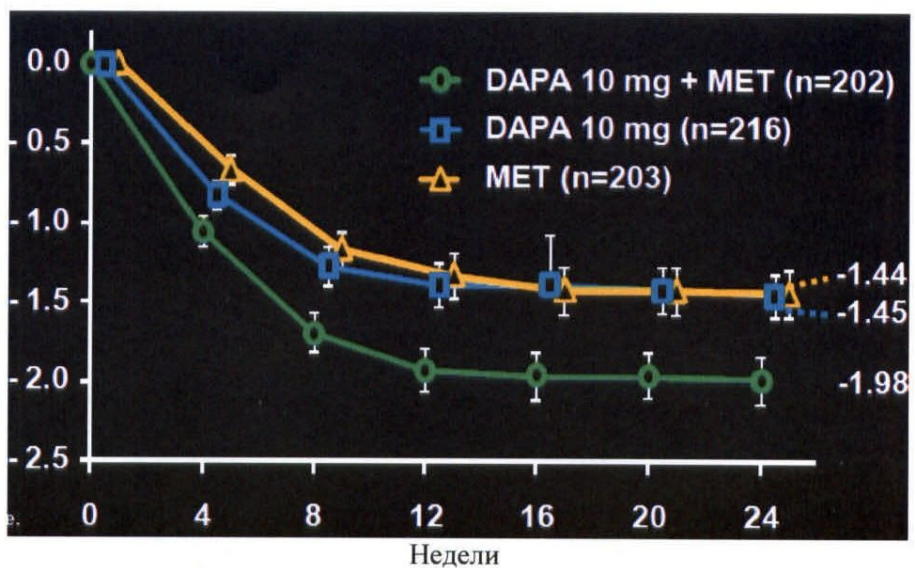
50

Среднее значение изменения уровня HbA1c относительно исходного значения, %



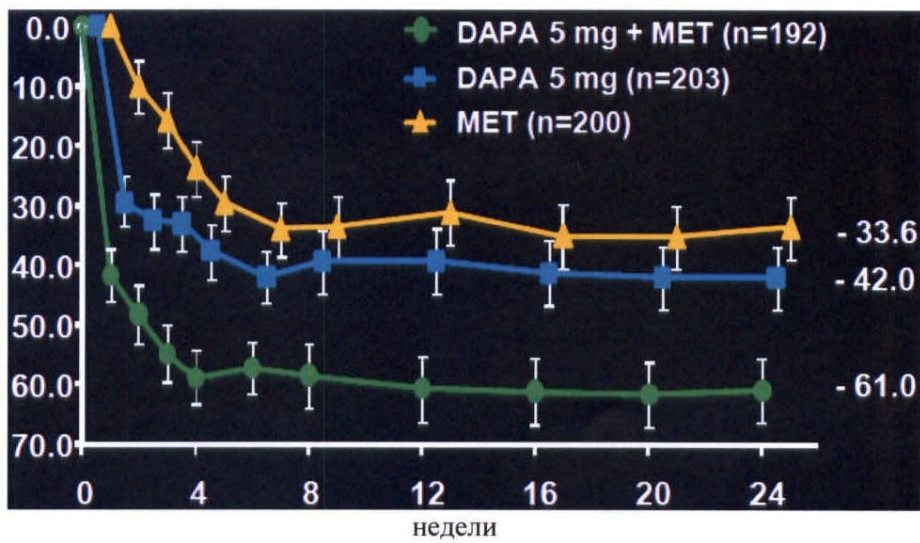
Фиг. 1

Среднее значение изменения уровня HbA1c относительно исходного значения, %

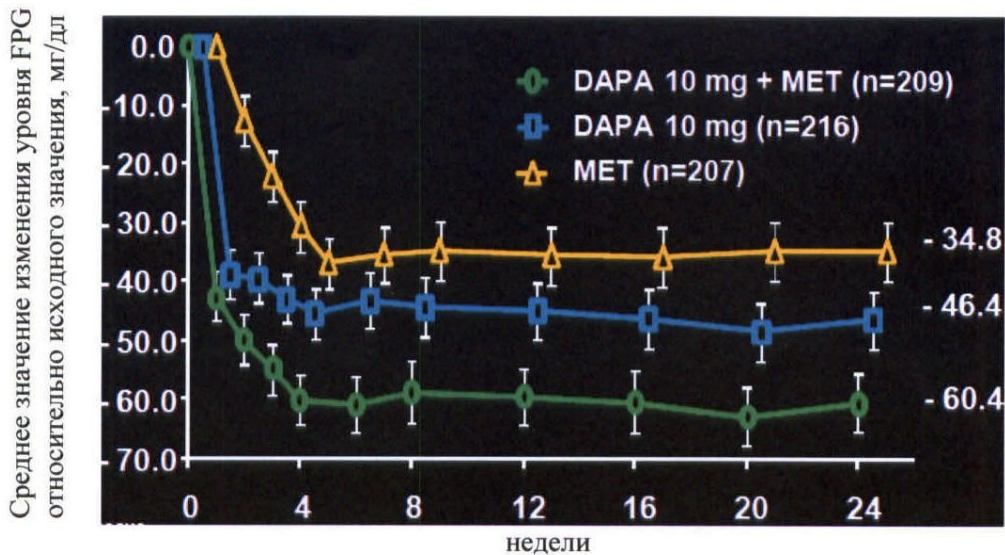


Фиг. 2

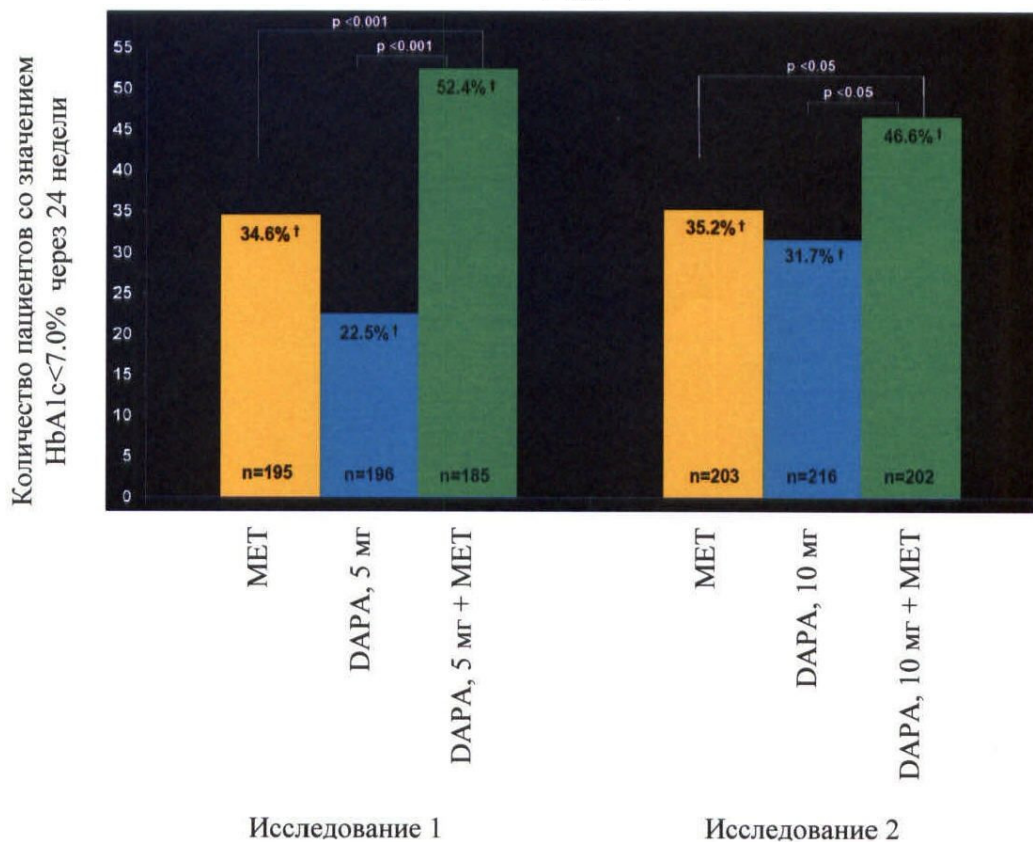
Среднее значение изменения уровня FPG относительно исходного значения, мг/дл



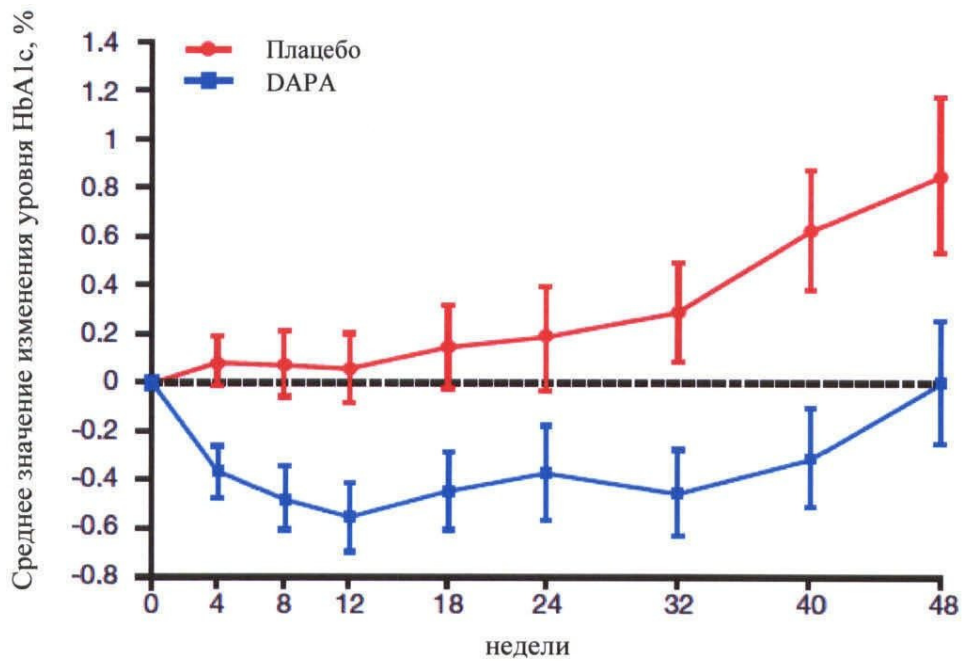
Фиг. 3



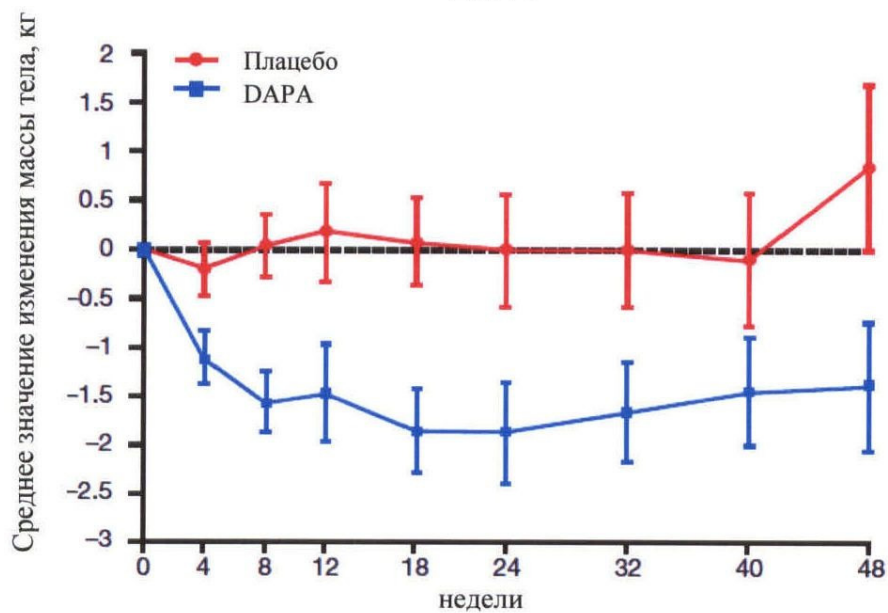
Фиг. 4



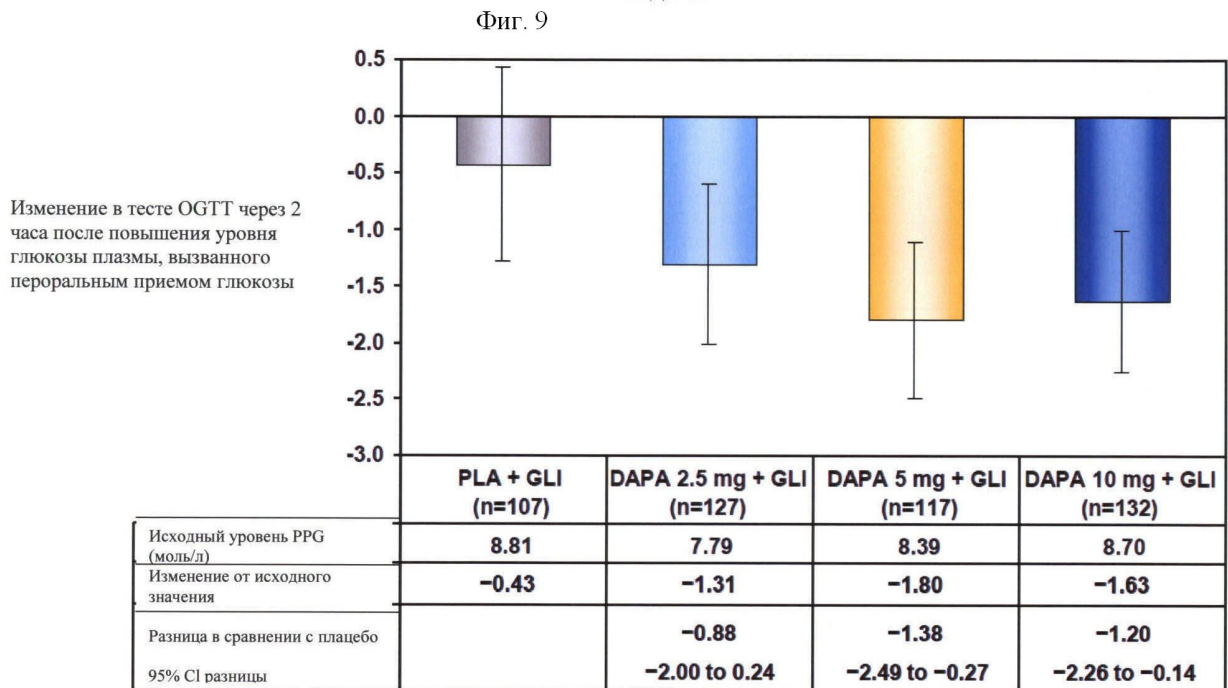
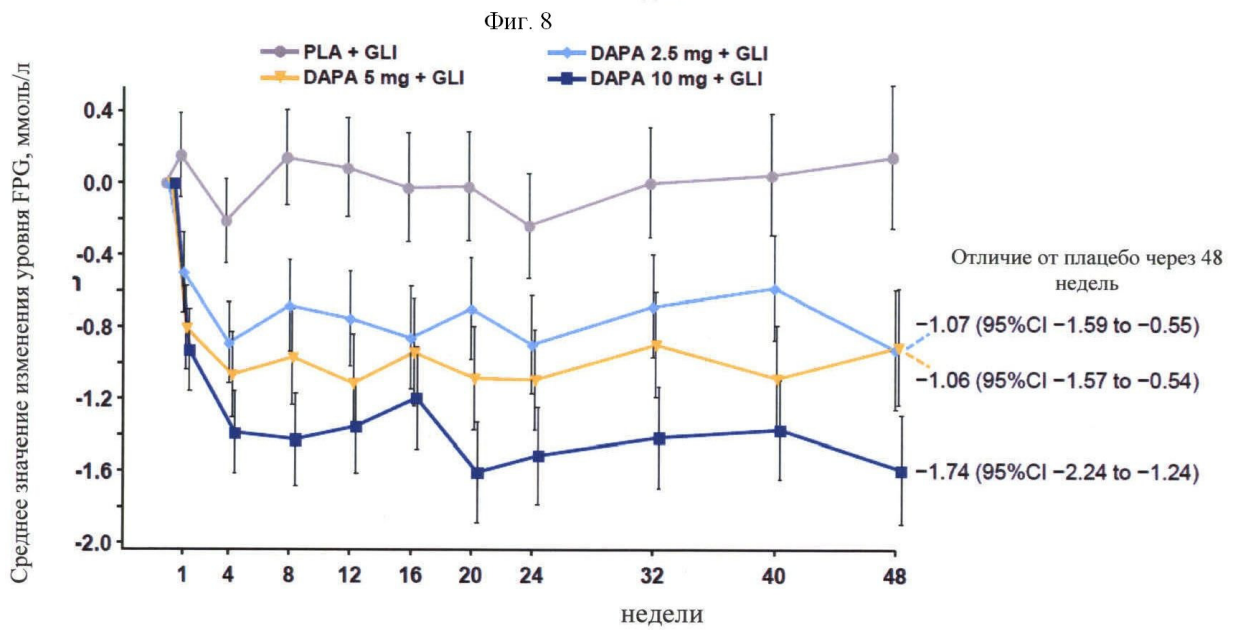
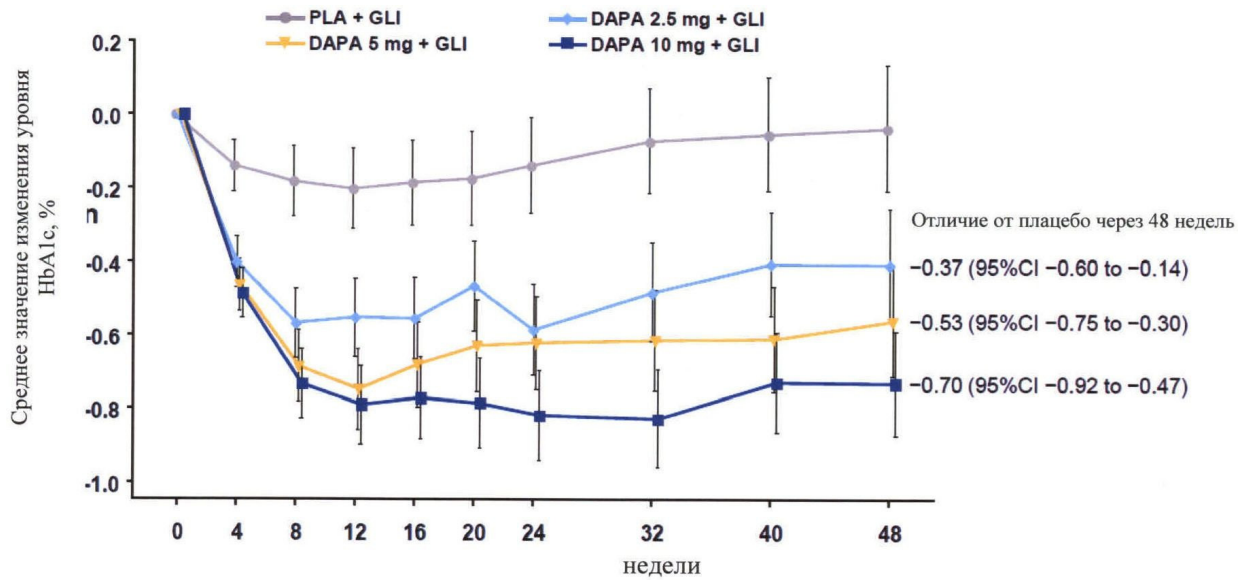
Фиг. 5



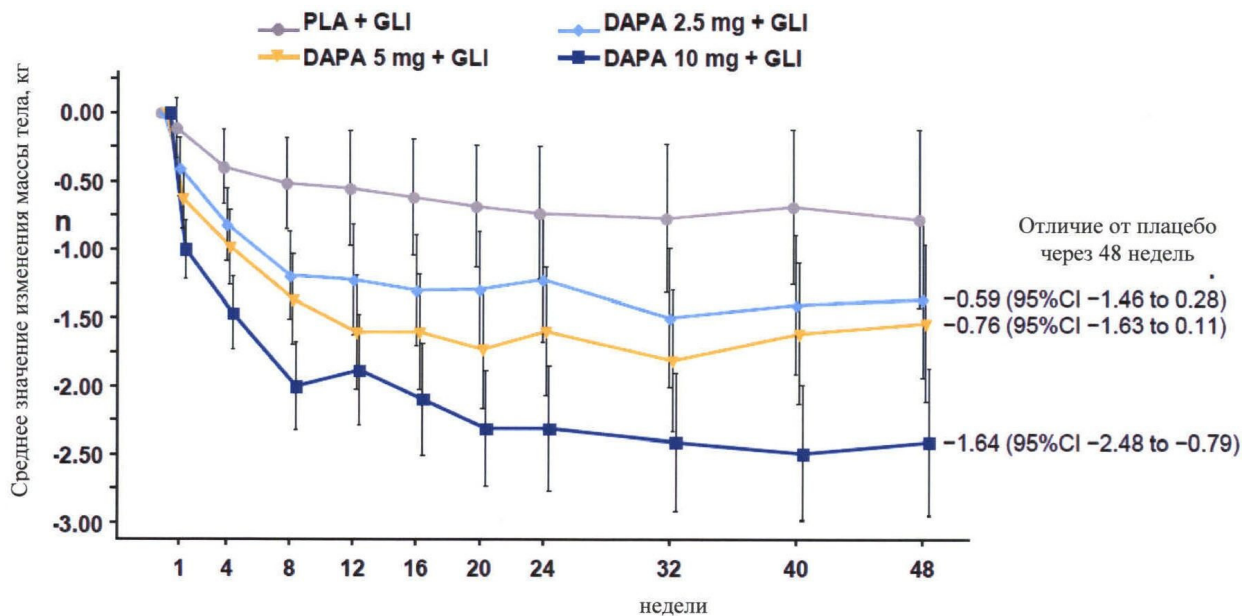
Фиг. 6



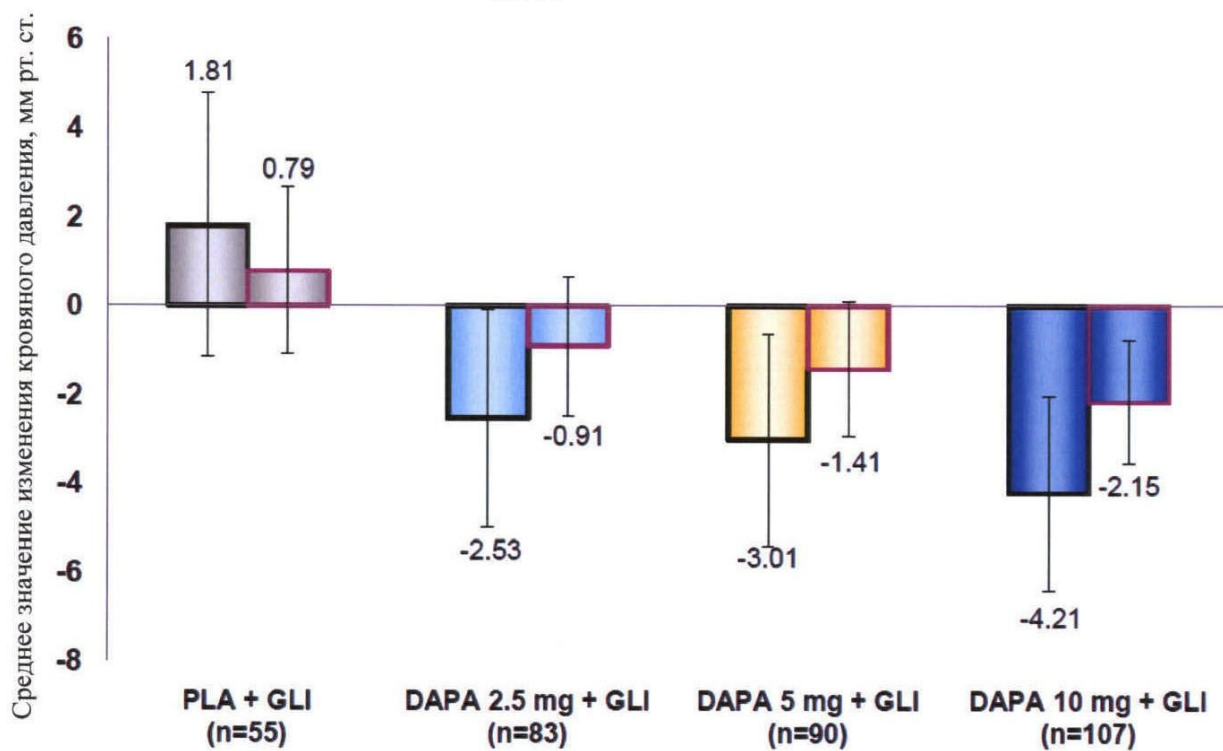
Фиг. 7



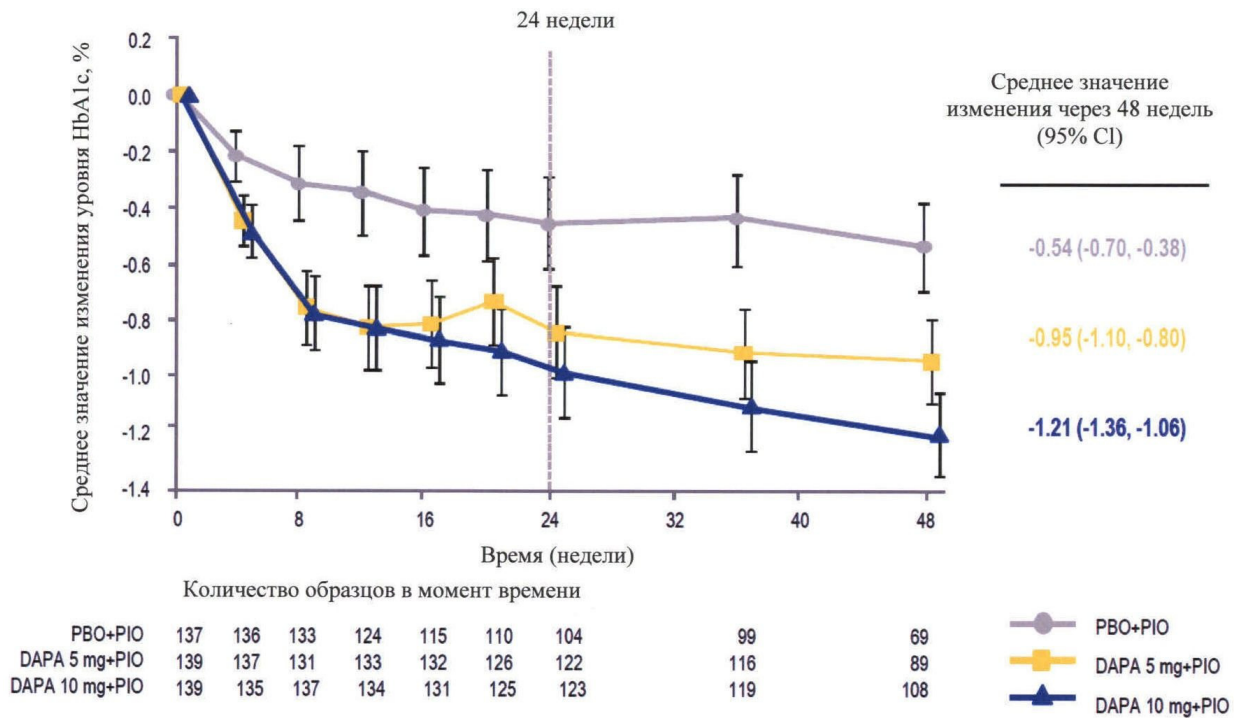
Фиг. 10



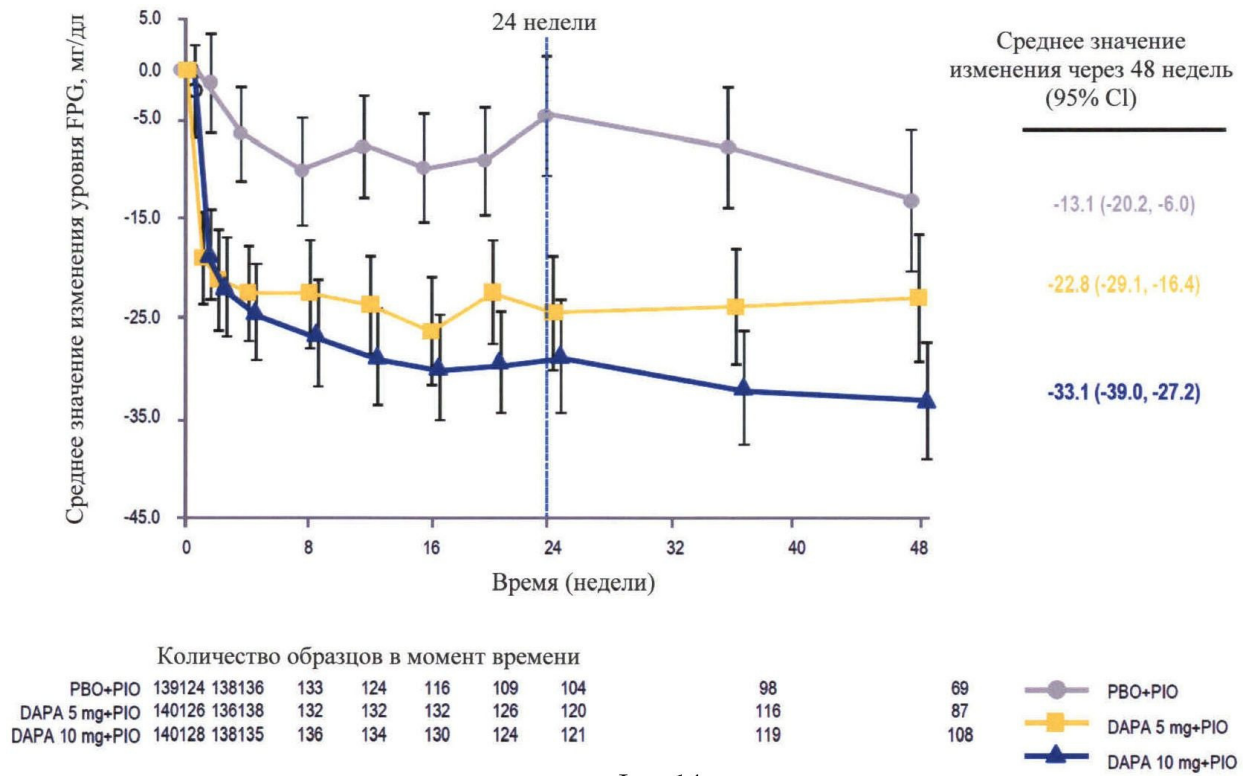
Фиг. 11



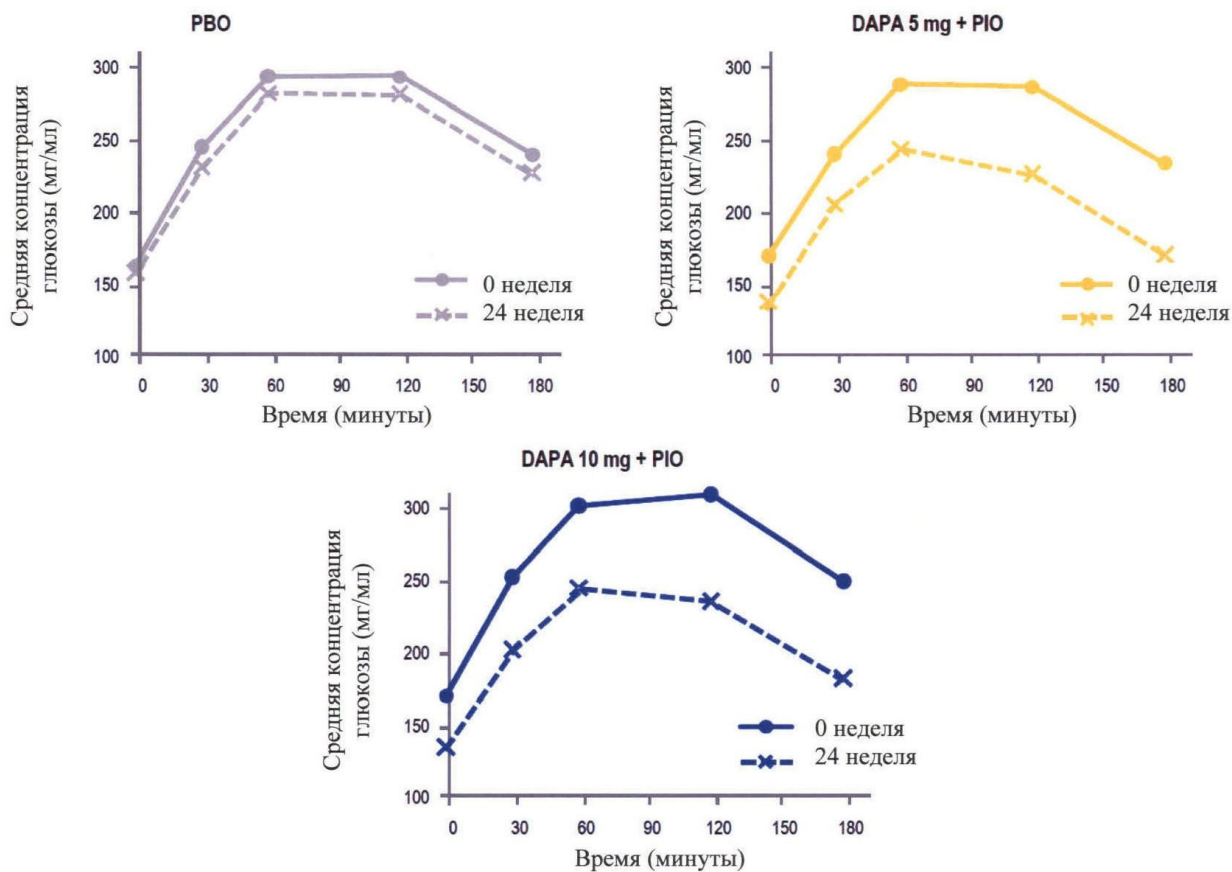
Фиг. 12



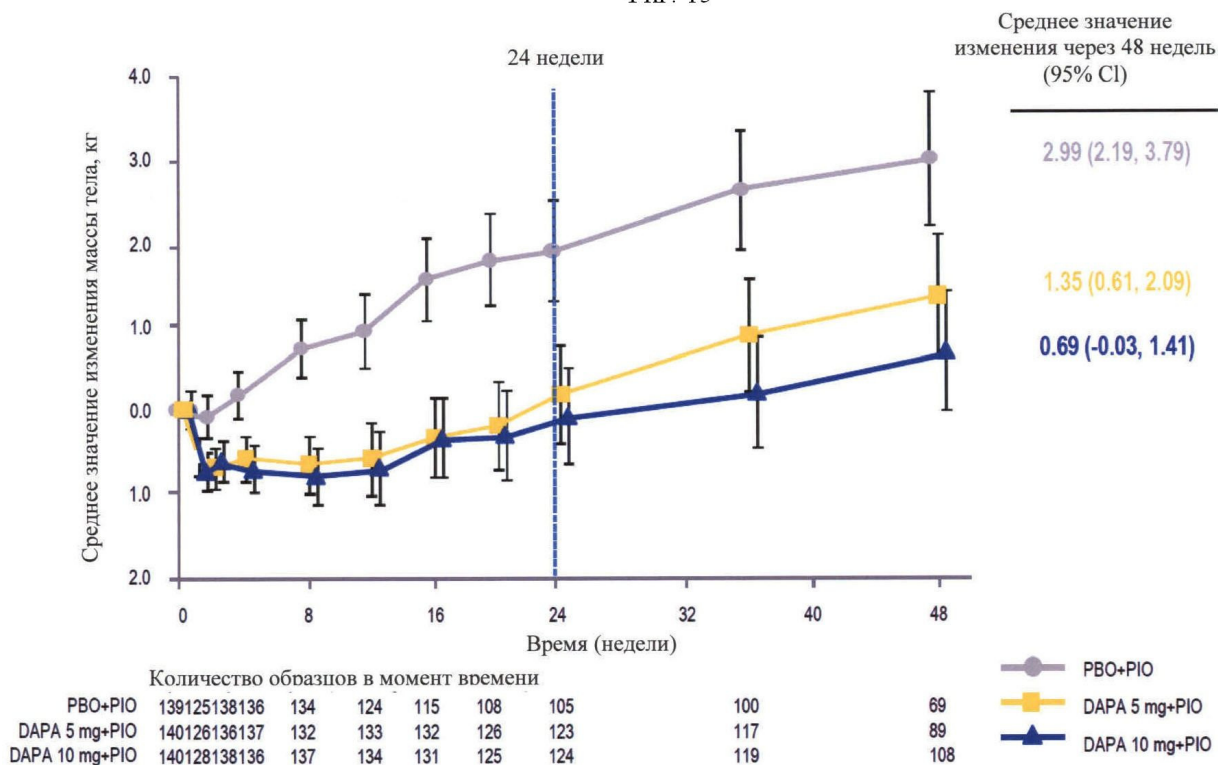
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16