



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07H 17/00 (2006.01)
C07H 17/02 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005121893/04, 28.11.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.11.2003

(30) Конвенционный приоритет:
12.12.2002 DE 10258008.1

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 27.11.2008 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1213296 A1, 12.06.2002. WO 01/27128
A1, 19.04.2001. EP 0850948 A1, 01.07.1998. WO
03/020737 A1, 13.03.2003.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
12.07.2005

(86) Заявка РСТ:
EP 03/13455 (28.11.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/052903 (24.06.2004)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ФРИК Венделин (DE),
ГЛОМБИК Хайнер (DE),
КРАМЕР Вернер (DE),
ХОЙЕР Хуберт (DE),
БРУММЕРХОП Харм (DE),
ПЛЕТТЕНБУРГ Оливер (DE)

(73) Патентообладатель(и):

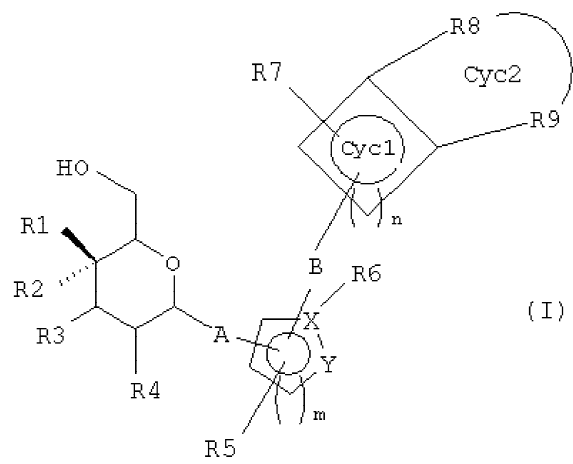
САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

(54) НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФТОРГЛИКОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИ СОЕДИНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к замещенным гетероциклическим фторгликозидным производным формулы (I), где R1 и R2, независимо друг от друга, означают F, H или один из остатков R1 или R2 означает OH; R3 означает OH или F, причем по меньшей мере один из остатков R1, R2, R3 должен означать F; R4 - OH; A означает O; X - C или N, причем в случае Y=S, X должен означать C; Y - N или S; m=1; R5 - водород, OH или (C₁-C₆)-алкил, необязательно одно- или многократно замещенный фтором; R6 означает, в случае необходимости, H или (C₁-C₅)-алкил; или, в случае Y=S, R5 и R6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил; B означает (C₁-C₆)-алкандиол или -CO-NH-CH₂-; n=2 или 3;

Suc1 - фенил или тиюфенил; R7 - водород, F, Cl, Br, J, (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкокси, необязательно одно- или многократно замещенный фтором; R8 - водород или галоген; R9 - водород; или R8 и R9 совместно означают -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-C((C₁-C₆)-алкокси)=CH- или -CH=CH-O-, образуя вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, Suc2 - соответственно, фенил, необязательно замещенный (C₁-C₆)-алкокси, или фурил; а также к их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение относится также к применению вышеописанных соединений для получения лекарственного средства для снижения уровня сахара в крови, в частности, для получения лекарственного средства для лечения диабета типа 1 и типа 2. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 1 табл.



(I)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07H 17/00 (2006.01)*C07H 17/02* (2006.01)*A61K 31/7056* (2006.01)*A61K 31/7042* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005121893/04, 28.11.2003**(24) Effective date for property rights: **28.11.2003**(30) Priority:
12.12.2002 DE 10258008.1(43) Application published: **20.01.2006**(45) Date of publication: **27.11.2008 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **12.07.2005**(86) PCT application:
EP 03/13455 (28.11.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/052903 (24.06.2004)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**FRIK Vendelin (DE),
GLOMBIK Khajner (DE),
KRAMER Verner (DE),
KhOJER Khubert (DE),
BRUMMERKhOP Kharm (DE),
PLETTENBURG Oliver (DE)**

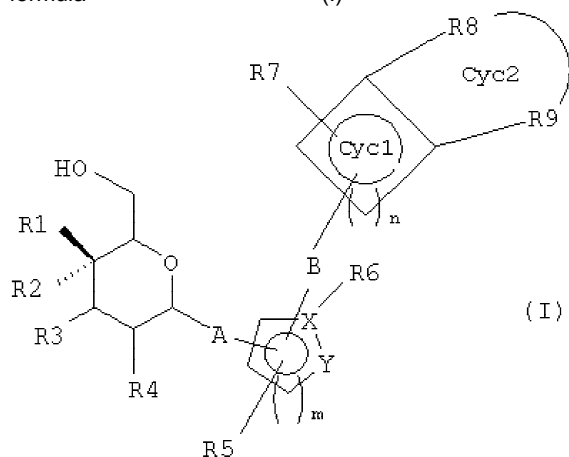
(73) Proprietor(s):

SANOFI-AVENTIS DOJChLAND GMBKh (DE)**(54) NEW HETEROCYCLIC FLUORGLUCOSIDE DERIVATIVES, MEDICATIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THEIR APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns substituted heterocyclic fluorglucoside derivatives of the formula



, where R1 and R2 are independently F, H, or one

of R1 or R2 residues is OH; R3 is OH or F, so that at least one of R1, R2, R3 residues is F; R4 is OH; A is O; X is C or N, so that if Y = S, X should be C; Y is N or S; m = 1; R5 is hydrogen, OH or (C₁-C₆)-alkyl optionally mono- or polysubstituted by fluorine; R6 is H or (C₁-C₆)-alkyl, if required; or, if Y = S, R5 and R6 form phenyl together with carbon atoms to which they are linked; B is (C₁-C₆)-alcandiyl or -CO-NH-CH₂-; n = 2 or 3; Cyc1 is phenyl or thiophenyl; R7 is hydrogen, F, Cl, Br, J, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkoxy optionally mono- or polysubstituted by fluorine; R8 is hydrogen or halogen; R9 is hydrogen; or R8 and R9 together mean -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-C((C₁-C₆)-alkoxy)=CH- or -OH=CH-O- and together with carbon atoms to which they are linked form Cyc2, which is phenyl, optionally substituted (C₁-C₆)-alkoxy or furanyl respectively; and their pharmaceutically acceptable salts.

EFFECT: obtaining efficient medicine for sugar level decrease in blood.

7 cl, 1 tbl, 31 ex

Изобретение относится к замещенным гетероциклическим фторгликозидным производным, их физиологически приемлемым солям, а также к физиологически функциональным производным.

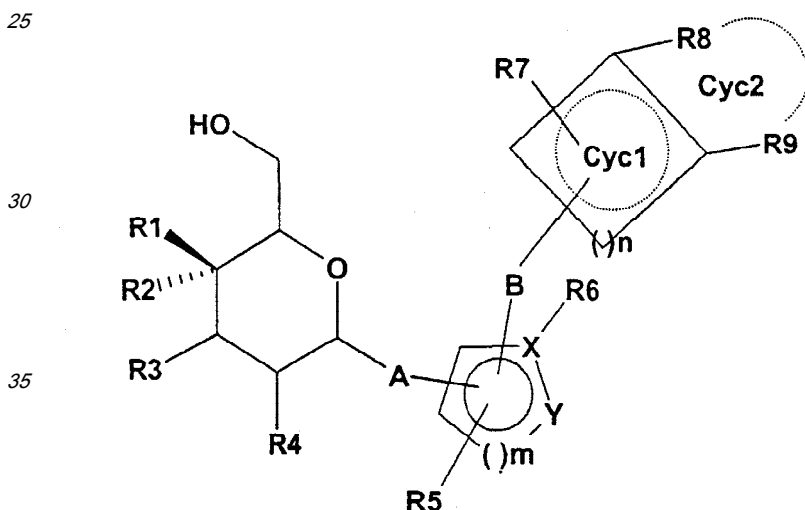
Из литературы уже известны некоторые классы веществ с воздействием на SGLT. Все эти структуры служат в качестве образа природного вещества флоризина. От него производятся следующие классы веществ, которые описываются в следующих патентах:

- пропиофенонгликозиды Tanabe (заявка WO-0280936, заявка WO-0280935, патент Японии 2000080041 и Европейский патент 850948);
- 2-(гликопиранозилокси)бензилбензолы Kissei (заявки WO-0244192, WO-0228872 и WO-0168660);
- гликопиранозилоксипиразолы Kissei и Ajinomoto (заявки WO-0268440, WO-0268439, WO-0236602 и WO-0116147);
- O-гликозидбензамиды Bristol-Myers Squibb (заявки WO-0174835 и WO-0174834);
- и C-арилгликозиды Bristol-Myers Squibb (заявка WO-0127128 и патент США 2002137903).

Все известные структуры в качестве очень важного структурного элемента содержат глюкозу.

Задачей изобретения является получение новых соединений, с помощью которых возможно предупреждение и лечение диабета типа 1 и диабета типа 2. Согласно изобретению неожиданно обнаружено, что гетероциклические фторгликозидные производные повышают воздействие на SGLT. Эти соединения поэтому особенно пригодны для предупреждения и лечения диабета типа 1 и диабета типа 2.

Изобретение поэтому относится к соединениям формулы (I):



где

R1 и R2, независимо друг от друга, означают F, H или один из остатков R1 или R2 означает OH;

R3 означает OH или F, причем по меньшей мере один из остатков R1, R2, R3 должен означать F;

R4 означает OH;

A означает O, NH, CH₂, S или связь;

X означает C, O, S или N, причем в случае Y = O или S, X должен означать C;

Y означает N, O или S;

m означает число 1 или 2;

R5 означает атом водорода, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(C₁-C₆)-алкил, COO-(C₁-C₆)-алкил, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкил, CON-[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₁-C₆)-алкоксил, HO-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил-O-(C₁-C₆)-алкил, фенил, бензил, (C₁-C₆)-алкоксикарбоксил, причем в алкильных,

алкоксильных, алкенильных, соответственно, алкинильных остатках один, несколько или все атомы водорода могут быть заменены фтором;

SO₂-NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-алкил, SO₂N-[(C₁-C₆)-алкил]₂, S-(C₁-C₆)-алкил, S-(CH₂)_o-фенил, SO-(C₁-C₆)-алкил, SO-(CH₂)_o-фенил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(CH₂)_o-фенил, причем о может означать 0-6 и фенильный остаток может быть замещен вплоть до двукратно с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкил, N-((C₁-C₆)-алкил)₂, NH-(C₁-C₇)-ацил, фенил, O-(CH₂)_o-фенил, причем о может означать 0-6 и фенильный цикл может быть замещен от однократно до трехкратно с помощью F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкила, N-((C₁-C₆)-алкил)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂;

или, в случае Y = S, R5 и R6 вместе с соединенными с ними атомами углерода означают фенил;

R6 означает, в случае необходимости, H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкенил, (C₃-C₆)-циклоалкил или фенил, который, в случае необходимости, может быть замещен галогеном или (C₁-C₄)-алкилом;

В означает (C₀-C₁₅)-алкандиил, причем один или несколько атомов углерода алкандиильного остатка, независимо друг от друга, могут быть заменены на -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N-((C₁-C₆)-алкил)-, -N-((C₁-C₆)-алкилфенил)- или -NH-;

n означает число от 0 до 4;

Сус1 означает 3-7-членный насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный цикл, причем один атом углерода может быть заменен на O, N или S;

R7, R8, R9 означают атом водорода, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкил, CO-(C₁-C₄)-алкил, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкил, CON-[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₁-C₈)-алкоксил, HO-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил-O-(C₁-C₆)-алкил, причем в алкильных, алкоксильных, алкенильных, соответственно, алкинильных остатках один, несколько или все атомы водорода могут быть заменены фтором;

SO₂-NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-алкил, SO₂N-[(C₁-C₆)-алкил]₂, S-(C₁-C₆)-алкил, S-(CH₂)_o-фенил, -SCF₃-, SO-(C₁-C₆)-алкил, SO-(CH₂)_o-фенил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(CH₂)_o-фенил, причем о может означать 0-6 и фенильный остаток может быть замещен вплоть до двукратно с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкил, N-((C₁-C₆)-алкил)₂, NH-(C₁-C₇)-ацил, фенил, O-(CH₂)_o-фенил, причем о может означать 0-6 и фенильный цикл может быть замещен от однократно до трехкратно с помощью F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₈)-алкоксила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкила, N-((C₁-C₆)-алкил)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂;

или

R8 и R9 вместе с соединенными с ними атомами углерода образуют 5-7-членный, насыщенный, частично или полностью ненасыщенный цикл Сус2, причем 1 или 2 атома углерода цикла также могут быть заменены на N, O или S, и Сус2, в случае необходимости, может быть замещен с помощью (C₁-C₆)-алкила, (C₂-C₅)-алкенила, (C₂-C₅)-алкинила, причем в каждом случае группа CH₂ может быть заменена на O, или замещена с помощью H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO-(C₁-C₄)-алкила, CONH₂, CONH-(C₁-C₄)-алкила, OCF₃;

а также к их фармацевтически приемлемым солям.

Места связывания А, В и R5 в цикле выбираются независимо. Все получаемые соединения формулы (I) относятся к настоящему изобретению.

В качестве гетероциклов центрального структурного элемента, содержащего X и Y, принимают во внимание тиофен, фуран, пиррол, пиразол, изоксазол и изотиазол, предпочтительными являются тиофен, пиразол и изоксазол. Особенно предпочтительны

соединения формулы (I), которые содержат в качестве центрального структурного элемента тиофен или пиразол.

Предпочтительны соединения формулы (I), где

R1 и R2, независимо друг от друга, означают F или H и один из остатков R1 или R2

5 означает OH, причем один из остатков R1 или R2 должен означать F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

A означает O или NH;

X означает C, O или N, причем в случае Y = S, X должен означать C;

10 Y означает S или N;

m означает число 1 или 2;

R5 означает атом водорода, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(C₁-C₆)-алкил, COO-(C₁-C₆)-алкил, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкил, CON-[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил,

(C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₁-C₆)-алкоксил, HO-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил-O-

15 (C₁-C₆)-алкил, фенил, бензил, (C₁-C₄)-алкилкарбоксил, SO-(C₁-C₆)-алкил, причем в алкильных или алкоксильных остатках один, несколько или все атомы водорода могут быть заменены фтором; или,

в случае Y = S, R5 и R6 вместе с соединенными с ними атомами углерода означают фенил;

20 R6 означает, в случае необходимости, H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкенил, (C₃-C₆)-циклоалкил или фенил, который, в случае необходимости, может быть замещен галогеном или (C₁-C₄)-алкилом;

V означает (C₀-C₁₅)-алкандиил, причем один или несколько атомов углерода алкандиильного остатка, независимо друг от друга, могут быть заменены на -O-, -(C=O)-

25 , -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N-((C₁-C₆)-алкил)-, -N-((C₁-C₆)-алкилфенил)- или -NH-;

n означает число от 0 до 4;

Сус1 означает 3-7-членный насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный цикл, причем один атом углерода может быть заменен на O или S;

30 R7, R8, R9 означают атом водорода, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкил, CO-(C₁-C₄)-алкил, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-алкил, CON-[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₁-C₆)-алкоксил, HO-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил-O-(C₁-C₆)-алкил, S-(C₁-C₆)-алкил, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-алкил, причем в алкильных, соответственно, алкоксильных остатках один, несколько или все атомы водорода могут

35 быть заменены фтором;

или

R8 и R9 вместе с соединенными с ними атомами углерода образуют 5-7-членный, насыщенный, частично или полностью ненасыщенный цикл Сус2, причем 1 или 2 атома углерода цикла также могут быть заменены на N, O или S, и Сус2, в случае

40 необходимости, может быть замещен с помощью (C₁-C₆)-алкила, (C₂-C₅)-алкенила, (C₂-C₅)-алкинила, причем в каждом случае группа CH₂ может быть заменена на O, или замещена с помощью H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO-(C₁-C₄)-алкила, CONH₂, CONH-(C₁-C₄)-алкила, OCF₃.

45 Далее предпочтительны соединения формулы (I), в которых сахаридные остатки являются бета(β)-связанными и стереохимия в положении 2, 3 и 5 сахаридного остатка соответствует конфигурации D-глюкозы.

Особенно предпочтительны соединения формулы (I), в которых заместители A и B находятся в соседнем положении (орто-положение).

Особенно предпочтительны соединения формулы (I), где

50 R1 и R2, независимо друг от друга, означают F, H или один из остатков R1 или R2

означает OH, причем по меньшей мере один из остатков R1 или R2 должен означать F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

A означает O;

X означает C, O или N, причем, в случае $Y = S$, X должен означать C;

Y означает S или N;

m означает число 1;

5 R5 означает атом водорода, (C₁-C₅)-алкил, (C₁-C₄)-алкоксил, HO-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкил-O-(C₁-C₄)-алкил, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, (C₁-C₄)-алкил-CF₂-, фенил, бензил, (C₁-C₄)-алкилкарбоксил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₂-C₄)-алкинил, COO-(C₁-C₄)-алкил; или, в случае $Y = S$, R5 и R6 вместе с соединенными с ними атомами углерода означают фенил;

10 R6 означает, в случае необходимости, H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкенил, (C₃-C₆)-циклоалкил или фенил, который, в случае необходимости, может быть замещен галогеном или (C₁-C₄)-алкилом;

V означает (C₁-C₄)-алкандиил, причем одна группа CH₂ также может быть заменена на -(C=O)-, -CH(OH)-, -CO-NH-, -CHF-, -CF₂-, -O-;

15 n означает число 2 или 3;

Сус1 означает ненасыщенный 5-6-членный цикл, причем один атом углерода может быть заменен на O или S;

R7, R8, R9 означают атом водорода, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₈)-алкоксил, S-(C₁-C₄)-алкил, SCF₃, F, Cl, Br, J, OCF₃, OCH₂CF₃, OH, HO-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкил-O-(C₁-C₄)-алкил; или

20 R8 и R9 вместе означают -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH=CH-CH=CH-, который, в случае необходимости, замещен (C₁-C₄)-алкоксиллом, или означает -O-(CH₂)_p-O-, где p означает 1 или 2; и

R7 означает атом водорода.

V в высшей степени предпочтительны соединения формулы (I), где

25 R1, R2 означают H или F, причем один из остатков R1, R2 должен означать F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

A означает O;

X означает C и $Y = S$; или

30 X означает O и $Y = N$; или

X означает N и $Y = N$;

m означает число 1;

R5 означает атом водорода, CF₃, (C₁-C₆)-алкил, или, в случае $Y = S$, R5 и R6 вместе с соединенными с ними атомами углерода означают фенил;

35 R6 означает, в случае необходимости, H, (C₁-C₄)-алкил или фенил;

V означает -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -CO-NH-CH₂- или -CO-CH₂-CH₂-;

n означает число 2 или 3;

40 Сус1 означает ненасыщенный 5-6-членный цикл, причем один атом углерода может быть заменен на S;

R7, R8, R9 означают атом водорода, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкоксил, S-(C₁-C₄)-алкил, SCF₃, F, Cl, Br, J, OCF₃; или

R8 и R9 вместе означают -CH=CH-O-, -CH=CH-CH=CH-, который, в случае необходимости, замещен (C₁-C₄)-алкоксиллом; и

45 R7 означает атом водорода.

Далее, в высшей степени предпочтительны соединения формулы (I), где

R1, R2 означают H или F, причем один из остатков R1 или R2 означает F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

50 A означает O;

X означает C и $Y = S$; или

X означает N и $Y = N$;

m означает число 1;

R5 означает атом водорода, (C₁-C₄)-алкил или CF₃, или, в случае Y = S, R5 и R6 вместе с соединенными с ними атомами углерода означают фенил;

R6 означает, в случае необходимости, H или (C₁-C₄)-алкил;

B означает -CH₂- или -CO-NH-CH₂-;

5 n означает число 2 или 3;

C_{ус1} означает фенил или тиофен;

R7 означает атом водорода, метоксигруппу, F, Cl, Br, J, (C₁-C₄)-алкил, OCF₃;

R8, R9 означают атом водорода или Cl; или

10 R8 и R9 вместе с соединенными с ними атомами углерода означают фенил, который, в случае необходимости, может быть замещен метоксигруппой, или фуран; и

R7 означает атом водорода.

Связывание одного из заместителей A или B особенно предпочтительно осуществляется в соседнем положении к переменной Y.

15 Кроме того, в качестве в высшей степени предпочтительных соединений следует назвать такие, в которых Y = S, и такие, в которых R1 = H и R2 = F.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме их рацематов, рацемических смесей и чистых энантиомеров, а также к их диастереомерам и их смесям.

Алкильные остатки в заместителях R4, R5, R6, R7, R8 и R9 могут быть как линейными, так и также разветвленными. Под галогеном понимают F, Cl, Br, J, предпочтительно F и Cl.

20 Фармацевтически приемлемые соли на основании своей более высокой растворимости в воде, по сравнению с исходными, соответственно, основными соединениями, особенно пригодны для применений в медицине. Эти соли должны иметь фармацевтически приемлемый анион или катион. Пригодными фармацевтически приемлемыми аддитивными солями кислот, предлагаемых согласно изобретению соединений, являются соли
25 неорганических кислот, как соляная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота, азотная кислота и серная кислота, а также органических кислот, как, например, уксусная кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфокислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гликолевая кислота, изетионовая кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота,
30 малеиновая кислота, яблочная кислота, метансульфокислота, янтарная кислота, п-толуолсульфокислота и винная кислота. Пригодными фармацевтически приемлемыми основными солями являются соли аммония, соли щелочных металлов (как натриевые и калиевые соли), соли щелочно-земельных металлов (как магниевые и кальциевые соли), соли трометамола (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол), диэтаноламина, лизина или
35 этилендиамина.

Соли с фармацевтически неприемлемым анионом, как, например, трифторацетатный анион, также входят в рамки изобретения в качестве полезных промежуточных продуктов для получения или очистки фармацевтически приемлемых солей и/или для использования в случае нетерапевтических, например, *in vitro*, применений.

40 Используемое в данном контексте понятие "физиологически функциональное производное" означает любое физиологически приемлемое производное предлагаемого согласно изобретению соединения формулы (I), например, сложный эфир, которое при введении млекопитающему, как, например, человеку, способно (прямо или непрямо) образовывать соединение формулы (I) или его активный метаболит.

45 К физиологически функциональным производным относятся также пролекарственные формы предлагаемых согласно изобретению соединений, как, например, описывается H. Okada и др., Chem. Pharm. Bull., 42, 57-61 (1994). Такие пролекарства могут метаболизироваться *in vivo* до предлагаемого согласно изобретению соединения. Эти пролекарства сами могут быть активными или нет.

50 Предлагаемые согласно изобретению соединения могут находиться также в различных полиморфных формах, например в виде аморфных и кристаллических полиморфных форм. Все полиморфные формы предлагаемых согласно изобретению соединений входят в рамки изобретения и составляют дальнейший аспект изобретения.

В нижеследующем контексте все указания на "соединение (соединения) формулы (I)" относятся к соединению (соединениям) формулы (I), как описываемое (описываемые) выше, а также к их солям, сольватам и физиологически функциональным производным, как описываемые в данном контексте.

5 Соединение (соединения) формулы (I) можно вводить также в комбинации с другими биологически активными веществами.

Количество соединения формулы (I), которое является необходимым для достижения желательного биологического эффекта, зависит от ряда факторов, например от выбранного конкретного соединения, предусматриваемого применения, типа введения и
10 клинического состояния пациента. В общем, суточная доза находится в пределах от 0,3 мг до 100 мг (более типично от 3 мг до 50 мг) в сутки на килограмм массы тела, например, 3-10 мг/кг/сутки. Внутривенная доза может составлять величину, например, в пределах от 0,3 мг до 1,0 мг/кг, которую более пригодным образом можно вводить в виде инфузии от 10 нг до 100 нг на килограмм в минуту. Пригодные инфузионные растворы для
15 этой цели могут содержать, например, от 0,1 нг до 10 мг, более типично от 1 нг до 10 мг на миллилитр. Разовые дозы могут содержать, например, от 1 мг до 10 г биологически активного вещества. Таким образом, ампулы для инъекций могут содержать, например, от 1 мг до 100 мг, и перорально вводимые лекарственные формы в виде разовой дозы, как, например, таблетки или капсулы, могут содержать, например, от 1,0 мг до 1000 мг,
20 более типично от 10 мг до 600 мг, биологически активного вещества. Для терапии вышеуказанных состояний соединения формулы (I) можно использовать даже в виде соединения, однако предпочтительно они находятся вместе с приемлемым носителем в виде фармацевтической композиции. Носитель, естественно, должен быть приемлемым в том смысле, что он является совместимым с другими компонентами композиции и не
25 наносящим вред здоровью пациента. Носителем может быть твердое вещество или жидкость или то и другое и, предпочтительно, его можно использовать вместе с соединением для получения композиции в виде разовой дозы, например, в виде таблетки, которая может содержать от 0,05 мас.% до 95 мас.% биологически активного вещества. Также могут присутствовать другие фармацевтически активные вещества, включая другие
30 соединения формулы (I). Предлагаемые согласно изобретению фармацевтические композиции можно получать согласно одному из известных фармацевтических способов, которые по существу состоят в том, что компоненты смешивают с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами.

Предлагаемые согласно изобретению фармацевтические композиции представляют собой такие, которые пригодны для орального, ректального, локального, перорального
35 (например, подязычного) и парентерального (например, подкожного, внутримышечного, интрадермального или внутривенного) введения, хотя самый пригодный способ введения в каждом отдельном случае зависит от рода и тяжести подвергаемого лечению состояния и от рода используемого в каждом случае соединения формулы (I). В рамки изобретения
40 также входят дражированные лекарственные формы и дражированные лекарственные формы пролонгированного действия. Предпочтительны резистентные к кислоте и желудочному соку лекарственные формы. Пригодные, резистентные к желудочному соку покрытия включают ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетатфталат, гидроксипропилметилцеллюлозофталат и анионные полимеры метакриловой кислоты и
45 метилового эфира метакриловой кислоты.

Пригодные фармацевтические соединения для орального введения могут находиться в виде отдельных единиц, как, например, капсулы, оболочки облаток, таблетки для сосания или таблетки, которые содержат, соответственно, определенное количество соединения формулы (I); в виде порошков и гранулятов; в виде раствора или суспензии в водной или
50 неводной жидкости; или в виде эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле. Эти композиции, как уже упоминалось, можно получать любым пригодным фармацевтическим способом, который включает стадию, на которой биологически активное вещество и носитель (который может состоять из одного или нескольких дополнительных компонентов) вводят в

контакт. В общем, композиции приготавливают путем равномерного и гомогенного смешения биологически активного вещества с жидким и/или тонкоизмельченным твердым носителем, после чего продукт, если необходимо, подвергают формованию. Так, например, таблетку

5 можно получать тем, что порошок или гранулы соединения прессуют или формуют, в случае необходимости, вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами. Прессованные таблетки можно получать путем таблетирования в пригодной машине соединения в свободно текучей форме, как, например, в форме порошка или гранулята, в случае необходимости смешанного со связующим, придающим скользкость таблеткам

10 веществом, инертным разбавителем и/или одним (несколькими) поверхностно-активным веществом/диспергатором. Формованные таблетки можно получать путем формования в пригодной машине порошкообразного соединения, увлажненного с помощью инертного жидкого разбавителя.

Фармацевтические композиции, которые пригодны для перорального (подъязычного) введения, включают таблетки для сосания, содержащие соединение формулы (I) вместе с

15 вкусовым веществом, обычно сахарозой и гуммиарабиком или трагантом, и пастилки, которые включают соединение в инертной основе, как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик.

Пригодные фармацевтические композиции для парентерального введения предпочтительно включают стерильные водные композиции на основе соединения

20 формулы (I), которые предпочтительно изотоничны с кровью предусматриваемого реципиента. Эти композиции предпочтительно вводят внутривенно, хотя также можно осуществлять введение подкожно, внутримышечно или интрадермально, в виде инъекции. Эти композиции предпочтительно получают тем, что соединение смешивают с водой и полученный раствор стерилизуют и придают изотоничность с кровью. Вводимые путем

25 инъекции композиции согласно изобретению содержат, в общем, от 0,1 мас.% до 5 мас.% активного соединения.

Пригодные фармацевтические композиции для ректального введения находятся предпочтительно в виде содержащих одноразовую дозу лекарственного средства суппозиторийев. Их получают тем, что соединение формулы (I) смешивают с одним или

30 несколькими обычными твердыми носителями, как, например, масло какао, и образовавшуюся смесь подвергают формованию.

Пригодные фармацевтические композиции для локального применения на коже находятся предпочтительно в виде мази, крема, лосьона, пасты, спрея, аэрозоля или масла. В качестве носителей можно использовать вазелины, ланолин, полиэтиленгликоли,

35 спирты и комбинации двух или нескольких из этих веществ. Биологически активное вещество находится, в общем, в концентрации от 0,1 мас.% до 15 мас.%, например, от 0,5 мас.% до 2 мас.%, по отношению к композиции.

Также возможно чрескожное введение. Пригодные фармацевтические композиции для чрескожных применений могут находиться в виде отдельных пластырей, которые пригодны

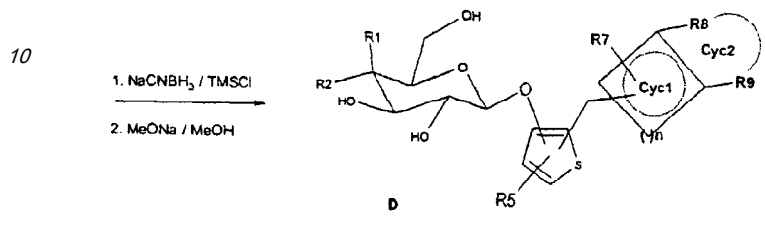
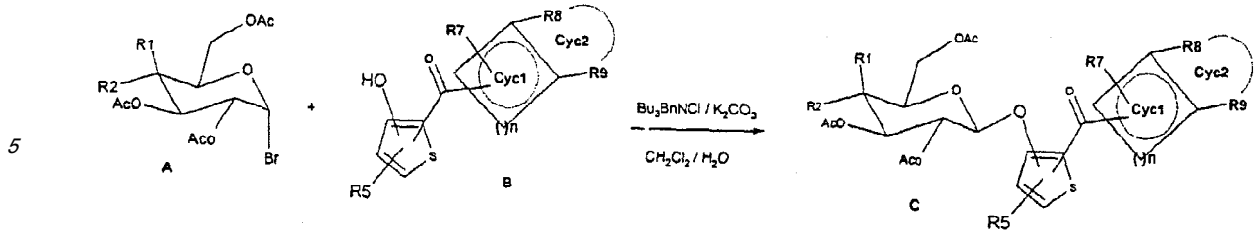
40 для длительного тесного контакта с эпидермисом пациента. Такие пластыри содержат более пригодным образом биологически активное вещество, в случае необходимости, в забуференном водном растворе, растворенным и/или диспергированным в адгезиве или диспергированным в полимере. Пригодная концентрация биологически активного вещества составляет от примерно 1% до 35%, предпочтительно, от примерно 3% до 15%. В качестве

45 особой возможности биологически активное вещество, как описывается, например, в Pharmaceutical Research, 2 (6), 318 (1986), может высвобождаться путем электротранспорта или ионофореза.

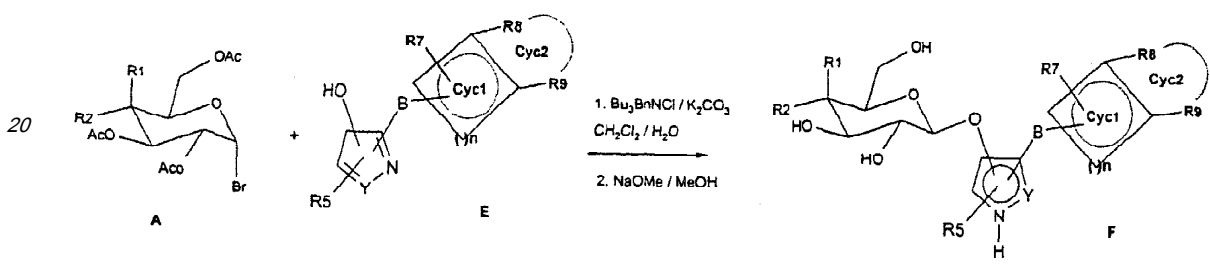
Объектом изобретения, далее, являются способы получения соединений общей формулы (I), которые можно получать соответственно следующим реакционным схемам

50 способов А, В и С:

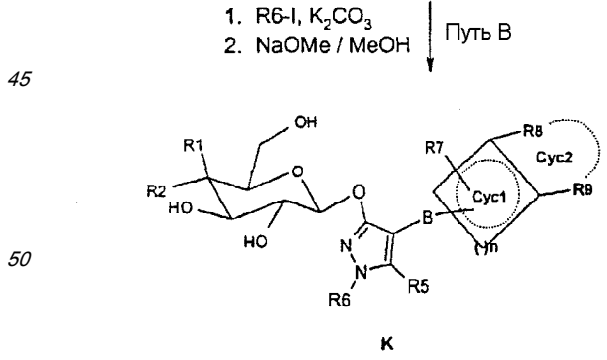
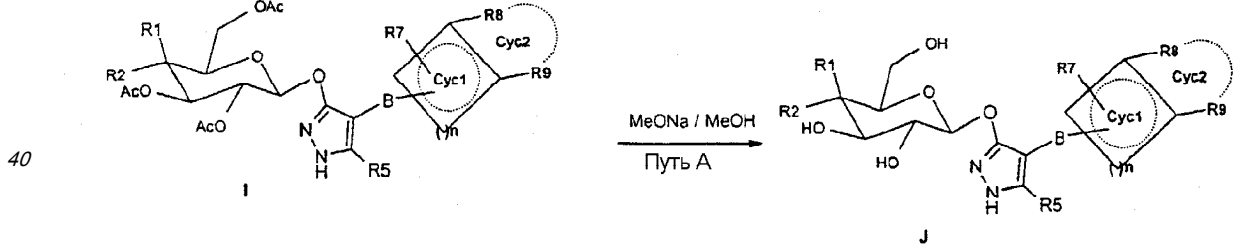
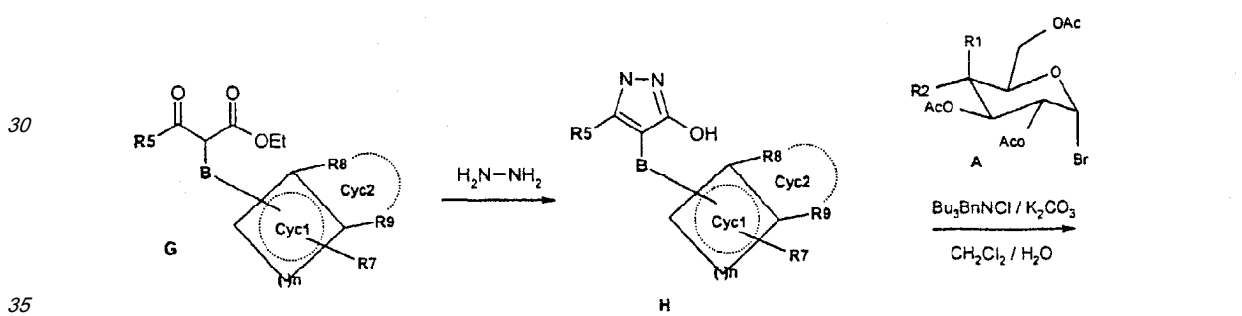
Способ А:



Способ В:



Способ С:



Представленные схемы способов А, В и С являются наглядными и, таким образом, выполнимы специалистом. Подробности в деталях, однако, указываются в экспериментальной части. Согласно способам А, В и С получают соединения примеров 1-31. Другие соединения формулы (I) можно получать соответственным образом или известными способами.

Соединение (соединения) формулы (I) также можно вводить в комбинации с другими биологически активными веществами.

В качестве других биологически активных веществ для комбинированных препаратов пригодны следующие:

Все антидиабетические средства, которые указаны в Красном Списке 2001, глава 12. Их можно комбинировать с предлагаемыми согласно изобретению соединениями формулы (I), в особенности, для синергического повышения действия. Введение комбинации биологически активных веществ можно осуществлять либо путем отдельного введения биологически активных веществ пациенту, либо в форме комбинированных препаратов, где несколько биологически активных веществ находятся в одной фармацевтической композиции. Большинство из нижеуказанных биологически активных веществ указано в фармакопее США, справочнике USAN и международном реестре названий лекарственных средств, US Pharmacopeia, Rockville, 2001.

Антидиабетические средства включают инсулин и производные инсулина, как, например, Lantus® (см. www.lantus.com) или HMR 1964, быстродействующие инсулины (см. патент США 6221633), производные GLP-1, как, например, такие, которые указаны в заявке WO-98/08871 фирмы Novo Nordisk A/S, а также орально эффективные гипогликемические биологически активные вещества.

Орально эффективные гипогликемические биологически активные вещества предпочтительно включают сульфонилмочевины, бигуанидины, меглитиниды, оксадиазолидиндионы, тиазолидиндионы, ингибиторы глюкозидазы, антагонисты глюкагона, агонисты GLP-1, открыватели калиевых каналов, как, например, таковые, указанные в заявках WO-97/26265 и WO-99/03861 фирмы Novo Nordisk A/S, инсулиновые сенсibiliзаторы, ингибиторы ферментов печени, которые принимают участие в стимуляции глюконеогенеза и/или гликогенолиза, модуляторы поглощения глюкозы, изменяющие жировой обмен соединения, как антигиперлипидемические биологически активные вещества и антилипидемические биологически активные вещества, соединения, которые уменьшают потребление продуктов питания, агонисты PPAR и PXR и биологически активные вещества, которые оказывают воздействие на АТФ-зависимый калиевый канал бета-клеток.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором HMGCoA-редуктазы, как симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, церивастатин, розувастатин.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором резорбции холестерина, как, например, эзетимиб, тиквесид, памаквесид.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как, например, росиглитазон, пиоглитазон, JTT-501, GI 262570.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с агонистом PPAR-альфа, как, например, GW 9578, GW 7647.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации со смешанным агонистом PPAR-альфа/гамма, как, например, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, AVE 0897 или как описанные в заявках WO-00/64888, WO-00/64876, WO-03/20269.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с фибратом, как, например, фенофибрат, клофибрат, безафибрат.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в

комбинации с ингибитором МТР, как, например, имплитапид, BMS-201038, R-103757.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором резорбции желчной кислоты (см., например, патенты США 6245744 или 6221897), как, например, HMR 1741.

5 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором СЕТР, как, например, JTT-705.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с полимерным адсорбентом желчной кислоты, как, например, холестирамин, колесевелам.

10 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с индуцирующим рецептор LDL средством (см. патент США 6342512), как, например, HMR 1171, HMR 1586.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором АСАТ, как, например, авасимиб.

15 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с антиоксидантом, как, например, OPC-14117.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором липопротеин-липазы, как, например, NO-1886.

20 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором АТФ-цитрат-лиаза, как, например, SB-204990.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором сквален-синтетазы, как, например, BMS-188494.

25 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с антагонистом липопротеина(ов), как, например, CI-1027 или никотиновая кислота.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором липаза, как, например, орлистат.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с инсулином.

30 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с сульфонилмочевинной, как, например, толбутамид, глибенкламид, глипизид или глимепирид.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с бигуанидом, как, например, метформин.

35 Согласно снова варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с меглитинидом, как, например, репаглинид.

40 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с тиазолидиндионом, как, например, троглитазон, циглитазон, пиоглитазон, росиглитазон или указанные в заявке WO-97/41097, Dr. Reddy's Research Foundation, соединения, в особенности 5-[[4-[(3,4-дигидро-3-метил-4-оксо-2-хиназолинил)метокси]фенил]метил]-2,4-тиазолидиндион.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором α -глюкозидазы, как, например, миглитол или акарбоза.

45 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с биологически активным веществом, которое воздействует на АТФ-зависимый калиевый канал бета-клеток, как, например, толбутамид, глибенкламид, глипизид, глимепирид или репаглинид.

50 Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с более чем одним из вышеуказанных соединений, например, в комбинации с сульфонилмочевинной и метформином, сульфонилмочевинной и акарбозой, репаглинидом и метформином, инсулином и сульфонилмочевинной, инсулином и метформином, инсулином и троглитазоном, инсулином и ловастатином, и т.д.

Согласно дальнейшему варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I)

вводят в комбинации с модуляторами CART (см. "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa A. и др., M.: Hormone and Metabolic Research, 33 (9), 554-558 (2001)); антагонистами NPY (например, {4-[(4-аминохиназолин-2-иламино)метил]циклогексилметил} амид нафталин-1-сульфокислоты; гидрохлорид (CGP 71683A)); агонистами MC4 (например, [2-(3а-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагидропиразол[4,3-с]пиридин-5-ил)-1-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]-амид аминокислоты 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты (WO-01/91752)); антагонистами орексина (например, 1-(2-метилбензоксазол-6-ил)-3-[1,5] нафтиридин-4-илмочевина; гидрохлорид (SB-334867-A)); агонистами H3 (соль щавелевой кислоты 3-циклогексил-1-(4,4-диметил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]-пиридин-5-ил)пропан-1-она (WO-00/63208)); агонистами TNF; антагонистами CRF (например, [2-метил-9-(2,4,6-триметилфенил)-9Н-1,3,9-триазафлуорен-4-ил]дипропиламин (WO-00/66585)); антагонистами CRF BP (например, уроркортин); агонистами уроркортин; β3-агонистами (например, 1-(4-хлор-3-метансульфонилметилфенил)-2-[2-(2,3-диметил-1Н-индол-6-илокси)этиламино]этанол; гидрохлорид (WO-01/83451)); агонистами MSH (меланоцитстимулирующий гормон); агонистами ССК-А (например, соль трифторуксусной кислоты {2-[4-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-(2-циклогексилэтил)тиазол-2-илкарбамоил]-5,7-диметилиндол-1-ил}уксусной кислоты (WO-99/15525)); ингибиторами повторного поглощения серотонина (например, дексфенфлурамина); смешанными серотонин- и норадренергическими соединениями (например, WO-00/71549); агонистами 5НТ, как, например, соль щавелевой кислоты 1-(3-этилбензофуран-7-ил)пиперазина (WO-01/09111); агонистами бомбезина; антагонистами галанина; гормонами роста (например, человеческий гормон роста); высвобождающими гормон роста соединениями (трет-бутиловый эфир 6-бензилокси-1-(2-диизопропиламиноэтилкарбамоил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоновой кислоты (WO-01/85695)); агонистами TRH (см., например, Европейский патент 0462884); 2- и 3-модуляторами разрыва протеиновой связи; агонистами лептина (см., например, Lee, Daniel W; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia; "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity", *Drugs of the Future*, 26 (9), 873-881 (2001)); агонистами DA (бромкриптин, допрексин); ингибиторами липазы/амилазы (например, WO-00/40569); модуляторами PPAR (например, WO-00/78312); модуляторами RXR или агонистами TR-β.

Согласно варианту осуществления изобретения, другим биологически активным веществом является лептин; см., например, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador Javier; Gomez-Ambrosi Javier; Fruhbeck Gema; *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2 (10), 1615-1622 (2001).

Согласно варианту осуществления изобретения, другим биологически активным веществом является дексамфатамин или амфетамин.

Согласно варианту осуществления изобретения, другим биологически активным веществом является фенфлурамин или дексфенфлурамин.

Согласно варианту осуществления изобретения, другим биологически активным веществом является сибутрамин.

Согласно варианту осуществления изобретения, другим биологически активным веществом является орлистат.

Согласно варианту осуществления изобретения, другим биологически активным веществом является мазиндол или фентермин.

Согласно варианту осуществления изобретения, соединения формулы (I) вводят в комбинации с балластными веществами, предпочтительно, с нерастворимыми балластными веществами (см., например, Carob/Caromax[®] (Zunft H.J. и др. "Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia", *ADVANCES IN THERAPY*, 18 (5), 230-236 (2001, сентябрь-октябрь)). Каромакс представляет собой содержащий кароб продукт фирмы Nutrinova, Nutrition Specialties and Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926, Франкфурт-на-Майне)). Комбинацию с Caromax[®] можно осуществлять в виде композиции или путем отдельного введения соединений формулы (I) и Caromax[®].

Сагомах® при этом можно вводить также в форме пищевых продуктов, как, например, в хлебобулочных изделиях или батончиках мюсли.

Разумеется, что каждая пригодная комбинация предлагаемых согласно изобретению соединений с одним или несколькими из вышеуказанных соединений и, на выбор, с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами рассматривается как подпадающая под объем охраны настоящего изобретения.

10

15

20

25

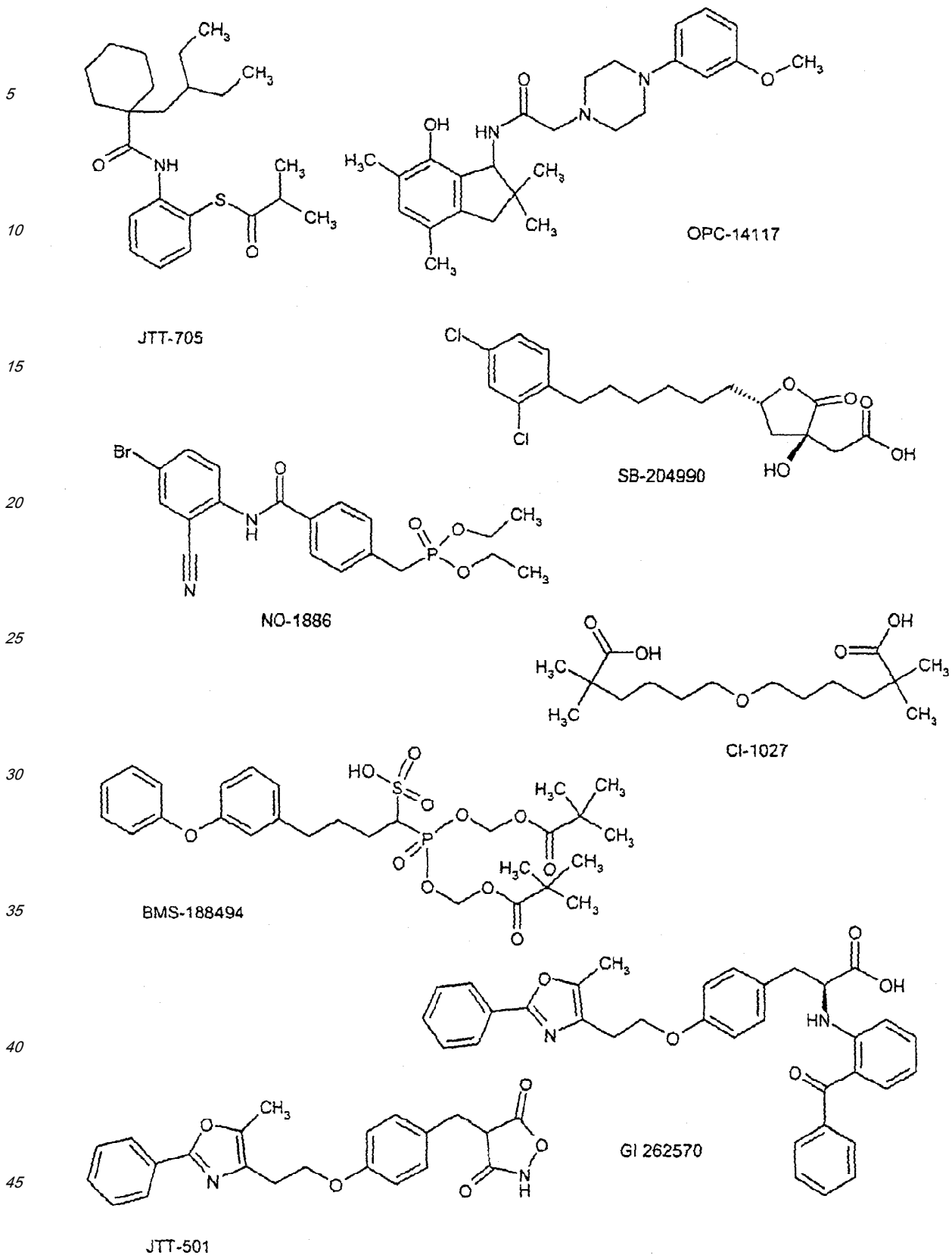
30

35

40

45

50



Нижеприводимые примеры служат для пояснения изобретения, однако, не ограничивая его объема охраны.

5

10

15

20

25

30

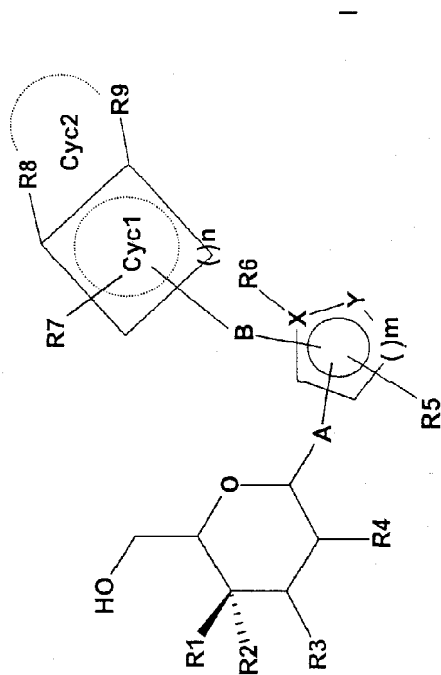
35

40

45

50

Таблица 1: Соединения формулы (I)



Пр.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Сус1	X	Y	m	n	МС*
1	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
2	H	F	OH	OH	-CH=CH-CH=CH-	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
3	F	H	OH	OH	OH	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
4	H	OH	F	OH	OH	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
5	H	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок
6	F	H	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок
7	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-F	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок
8	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок
9	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	4-F	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок
10	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Пр.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Сус1	X	Y	м	п	МС*
11	H	F	OH	OH	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
12	H	OH	F	OH	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
13	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CONHC H ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
14	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CF ₃	H, H	O	CONHC H ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
15	H	F	OH	OH	CH ₃	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
16	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Тиофен	C	S	1	2	ок
17	H	F	OH	OH	H	-	4-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
18	H	F	OH	OH	H	-	2-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
19	H	F	OH	OH	H	-	4-I	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
20	F	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ок
21	H	F	OH	OH	H	-	3-Me	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
22	H	F	OH	OH	H	-	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
23	H	F	OH	OH	H	-	4-F	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок
24	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ок

5
10
15
20
25
30
35
40
45

Пр.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Сус1	X	Y	m	n	МС*
25	H	F	OH	OH	H	-	4-OCF ₃	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ok
26	H	F	OH	OH	H	-	4-Br	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ok
27	H	F	OH	OH	H	-	4-CH(CH ₃) ₂	H, H	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ok
28	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH- C(OMe)=CH-	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ok
29	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-O-	O	CH ₂	Фенил	C	S	1	3	ok
30	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-F	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	3	ok
31	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Фенил	N	N	1	2	ok

Под указанием "МС означает ok" понимают, что снят масс-спектр или осуществлена высокоскоростная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрией и при этом обнаружен молекулярный пик M+1 (MH⁺) и/или M+18 (MH₄⁺) и/или M+23 (MNa⁺).

Связывания указаны в описании примеров в экспериментальной части.

Соединения формулы (I) отличаются благоприятными воздействиями на обмен глюкозы, они в особенности снижают уровень сахара в крови и пригодны для лечения диабета типа 1 и диабета типа 2. Соединения поэтому можно использовать индивидуально или в комбинации с другими, снижающими уровень сахара в крови биологически активными веществами (антидиабетические средства).

Соединения формулы (I) пригодны, далее, для предупреждения и лечения

диабетических поздних повреждений, как, например, нефропатия, ретинопатия, невропатия, а также синдрома X, ожирения, сердечного инфаркта, инфаркта миокарда, периферических артериальных облитерирующих заболеваний, тромбозов, артериосклероза, воспалений, иммунных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, как, например, СПИД, астма, остеопороз, рак, псориаз, болезнь Альцгеймера, шизофрения, и инфекционных заболеваний, предпочтительно, для лечения диабета типа 1 и диабета типа 2, а также для предотвращения и лечения диабетических поздних повреждений, синдрома X и ожирения.

Эффективность соединений тестировали следующим образом:

Получение везикул мембран щеточной каймы из тонкой кишки кролика, крысы и свиньи
Получение везикул мембран щеточной каймы из кишечных клеток тонкой кишки осуществляли путем так называемого метода преципитации с помощью Mg^{2+} . Слизистую оболочку тонкой кишки соскабливали и суспендировали в 60 мл охлажденного льдом Трис/HCl-буфера (pH 7,1)/300 мМ маннита, 5 мМ EGTA. После разведения до 300 мл с помощью охлажденной льдом дистиллированной воды гомогенизировали, при охлаждении льдом, с помощью турборастворителя (18-Stab, IKA Werk Staufen, ФРГ) 2×1 минута при максимальной мощности 75%. После добавки 3 мл 1 М раствора $MgCl_2$ (конечная концентрация 10 мМ) выдерживали в течение точно 15 минут при температуре 0°C. Путем добавки Mg^{2+} клеточные мембраны агрегируются и осаждаются, за исключением мембран щеточной каймы. После центрифугирования в течение 15 минут с ускорением $3000\times g$ (5000 оборотов в минуту, ротор SS-34) осадок отбрасывают и супернатант, который содержит мембраны щеточной каймы, центрифугируют в течение 30 минут с ускорением $26700\times g$ (15000 оборотов в минуту, ротор SS-34). Супернатант отбрасывают, осадок снова гомогенизируют в 60 мл 12 мМ Трис/HCl-буфера (pH 7,1)/60 мМ маннита, 5 мМ EGTA, с помощью гомогенизатора Potter Elvehjem (Braun, Melsungen, 900 оборотов в минуту, 10 ходов). После добавки 0,1 мл 1 М раствора $MgCl_2$ и инкубации в течение 15 минут при температуре 0°C снова центрифугируют в течение 15 минут с ускорением $3000\times g$. Супернатант затем еще раз центрифугируют в течение 30 минут с ускорением $46000\times g$ (20000 оборотов в минуту, ротор SS-34). Осадок обрабатывают с помощью 30 мл 20 мМ Трис/Нерес-буфера (pH 7,4)/280 мМ маннита и ресуспендируют путем 20 ходов в гомогенизаторе Potter Elvehjem со скоростью 1000 оборотов в минуту. После центрифугирования в течение 30 минут с ускорением $48000\times g$ (20000 оборотов в минуту, ротор SS-34) осадок обрабатывали с помощью 0,5-2 мл Трис/Нерес-буфера (pH 7,4)/280 мМ маннита (конечная концентрация 20 мг/мл) и ресуспендировали с помощью туберкулинового шприца с иглой калибра 27.

Везикулы использовали либо непосредственно после приготовления для исследований маркировки или транспортировки, либо хранили при температуре -196°C порциями по 4 мг в жидком азоте.

Для получения везикул мембран щеточной каймы из тонкой кишки крыс, от 6 до 10 самцов крыс линии Wistar (разведение животных на основе использования ящиков (Tierzucht Kastengrund); Aventis Pharma) умерщвляли путем цервикальной дислокации, извлекали тонкие кишки и промывали холодным изотоническим раствором хлорида натрия. Кишки разрезали и соскабливали слизистую оболочку. Обработку для выделения мембран щеточной каймы осуществляли, как описано выше. Для отделения от частей цитоскелета везикулы мембран щеточной каймы из тонкой кишки крыс обрабатывали с помощью KSCN в качестве хаотропного иона.

Для получения мембран щеточной каймы из тонкой кишки кролика кроликов умерщвляли путем внутривенной инъекции 0,5 мл водного раствора 2,5 мг тетракаин-HCl, 100 мг м-бутрамида и 25 мг мебезонийиодида. Тонкие кишки извлекали, промывали охлажденным льдом физиологическим раствором хлорида натрия, замораживали в пластиковом пакете в атмосфере азота при температуре -80°C и хранили в течение 4-12 недель. Для получения мембранных везикул замороженные кишки оттаивали при температуре 30°C на водяной

бане и затем соскабливали слизистую оболочку. Обработку мембранных везикул осуществляли, как описано выше.

Для получения везикул мембран щеточной каймы из свиной кишки сегменты тощей кишки свежезарезанной свиньи промывали охлажденным льдом физиологическим раствором хлорида натрия и замораживали в пластиковых пакетах в атмосфере азота при температуре -80°C . Получение мембранных везикул осуществляли, как описано выше.

Получение везикул мембран щеточной каймы из коркового вещества почки крыс

Получение везикул мембран щеточной каймы из кортекса почки крыс осуществляли по методу Viber и др. Почки 6-8 крыс (200-250 г) извлекали и с каждой почки снимали кортекс в виде слоя толщиной примерно 1 мм. Почки обрабатывали с помощью 30 мл охлажденного льдом 12 мМ Трис/HCl-буфера (pH 7,4)/300 мМ маннита и при охлаждении льдом гомогенизировали 4×30 секунд с помощью турборастворителя (позиция: 180 Вольт). После добавки 42 мл охлажденной льдом дистиллированной воды добавляли 850 мкл 1 М раствора MgCl_2 . После инкубации в течение 15 минут при температуре 0°C центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 4500 оборотов в минуту (ротор Sorvall SS-34). Осадок отбрасывали, супернатант центрифугировали в течение 30 минут со скоростью 16000 оборотов в минуту. После ресуспендирования осадка в 60 мл 6 мМ Трис/HCl-буфера (pH 7,4)/150 мМ маннита/2,5 мМ EGTA, путем 10 ходов в гомогенизаторе Potter-Elvehjem (900 оборотов в минуту) и после добавки 720 мкл 1 мМ раствора MgCl_2 инкубировали в течение 15 минут при температуре 0°C . После центрифугирования в течение 15 минут при 4×500 оборотов в минуту (ротор SS-34) полученный супернатант центрифугировали в течение 30 минут со скоростью 16000 оборотов в минуту. Супернатант гомогенизировали путем 10 ходов в 60 мл 20 мМ Трис/HCl-буфера (pH 7,4)/280 мМ маннита и образовавшуюся суспензию затем центрифугировали в течение 30 минут со скоростью 20000 оборотов в минуту. Осадок с помощью туберкулинового шприца с иглой калибра 27 ресуспендировали в 20 мМ Трис/HCl-буфере (pH 7,4)/280 мМ маннита и устанавливали концентрацию протеина 20 мг/мл.

Определение поглощения глюкозы везикулами мембран щеточной каймы

Поглощение [^{14}C]-меченой глюкозы везикулами мембран щеточной каймы определяли по методу мембранной фильтрации. 10 мкл суспензии мембранных везикул щеточной каймы в 10 мМ Трис/Нерес-буфера (pH 7,4)/300 мМ маннита при температуре 30°C добавляли к 90 мкл раствора 10 мкМ [^{14}C]-D-глюкозы и соответствующих концентраций соответствующих ингибиторов (5-200 мкМ) в 10 мМ Трис/Нерес-буфере (pH 7,4)/100 мМ NaCl/100 мМ маннита. После инкубации в течение 15 секунд процесс транспортировки прекращали за счет добавки 1 мл охлажденного льдом "стоп"-раствора (10 мМ Трис/Нерес-буфер (pH 7,4)/150 мМ KCl) и суспензию везикул тотчас отфильтровывали в вакууме 25-35 мбар через мембранный фильтр из нитрата целлюлозы (0,45 мкм; диаметр 25 мм; Schleicher and Schüll). Фильтр дополнительно промывали с помощью 5 мл охлажденного льдом "стоп"-раствора. Каждую точку измерения определяли двукратно или трехкратно. Для определения поглощения радиоактивно меченных субстратов мембранный фильтр растворяли в 4 мл соответствующего сцинтиллятора (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Франкфурт-на-Майне) и радиоактивность определяли путем измерения сцинтилляции жидкости. Определенные значения, после калибровки прибора с помощью стандартных образцов и после поправки на возможно имеющуюся хемилюминесценцию, получали в виде dpm (дезинтеграций в минуту).

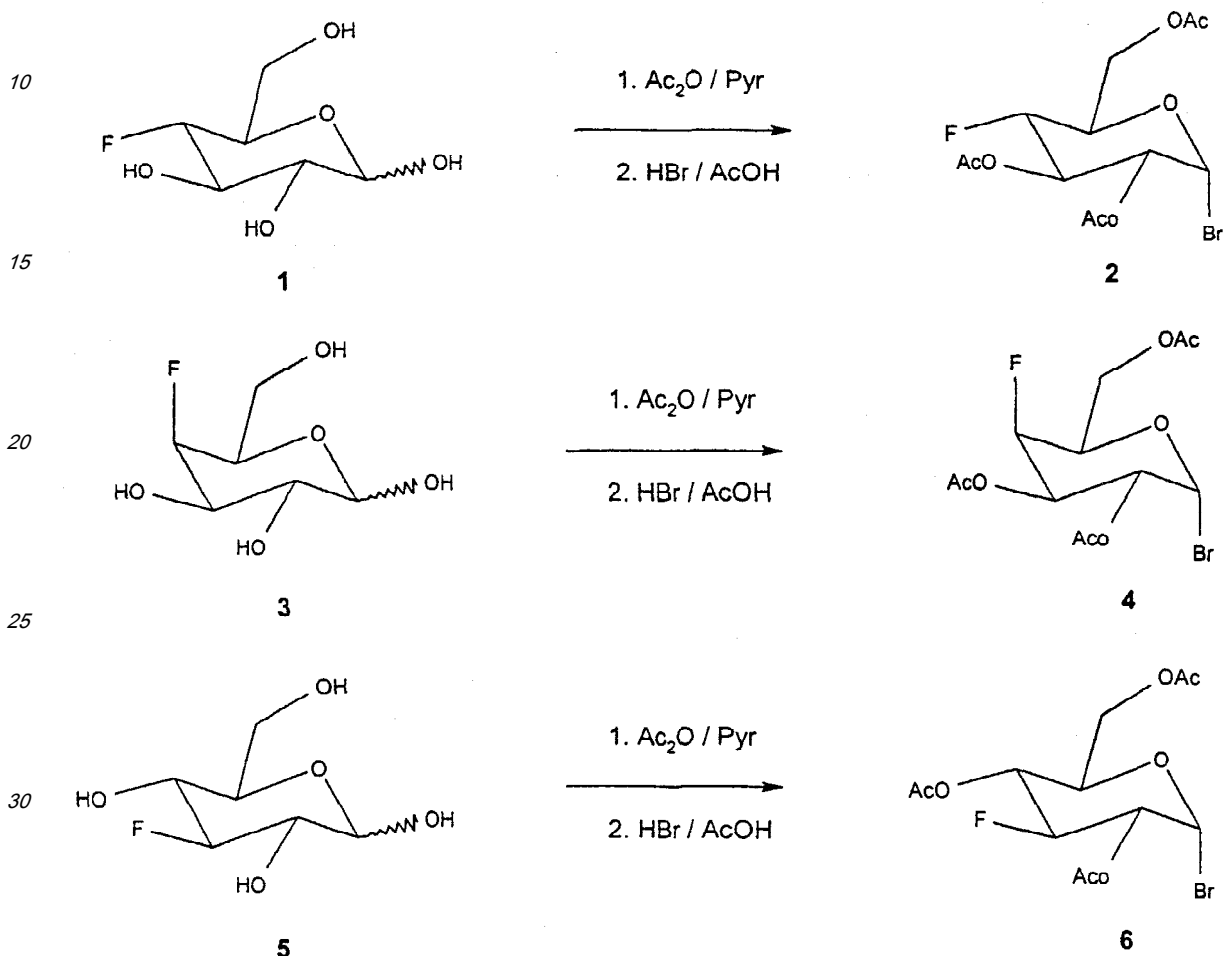
Сравнение активностей биологически активных веществ осуществляли с помощью данных IC_{50} (полумаксимальная ингибирующая концентрация), которые получали путем количественного анализа в отношении транспортировки с помощью везикул мембран щеточной каймы тонкой кишки кролика для выбранных веществ (абсолютные значения могут быть зависимы от вида и теста).

Пример №	IC_{50} [мкМ]
Флоризин	16
1	4

Ниже подробно описывается получение соединений согласно различным примерам, остальные соединения формулы (I) получают аналогичным образом.

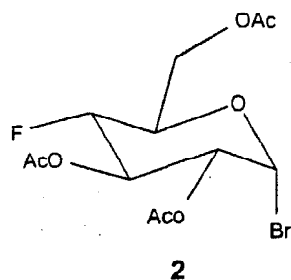
5 Экспериментальная часть

Реакционная схема: Синтез α -бромгликозидов



где: Pyr - пиридин, Ac - ацетил.

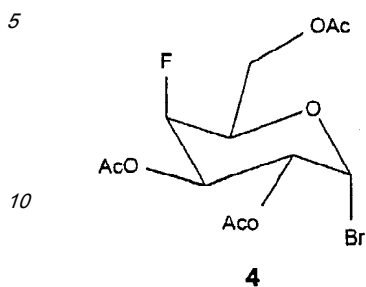
1-Бром-4-деокси-4-фтор-2,3,6-три-О-ацетил-альфа-D-глюкоза (2)



5,0 г (27,5 ммоль) 4-деокси-4-фтор-D-глюкопиранозы 1 (Apollo) суспендируют в 50 мл пиридина и 50 мл ангидрида уксусной кислоты. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 часов при температуре 45°C. При этом получают прозрачный реакционный раствор, который концентрируют. Получают 12,0 г сырого продукта. Этот сырой продукт растворяют в 160 мл 33%-ного раствора HBr в ледяной уксусной кислоте и выдерживают в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор затем выливают в смесь 300 г льда и 300 мл этилацетата. Органическую фазу промывают два раза с помощью водного раствора NaCl, фильтруют через небольшое количество силикагеля и

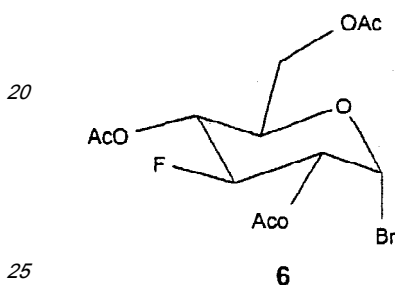
концентрируют. Остаток разделяют хроматографией на силикагеле (этилацетат:гептан=1:1). Получают 8,19 г (80% за две стадии) соединения 2 в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

1-Бром-4-дезоксигалактоза (4)



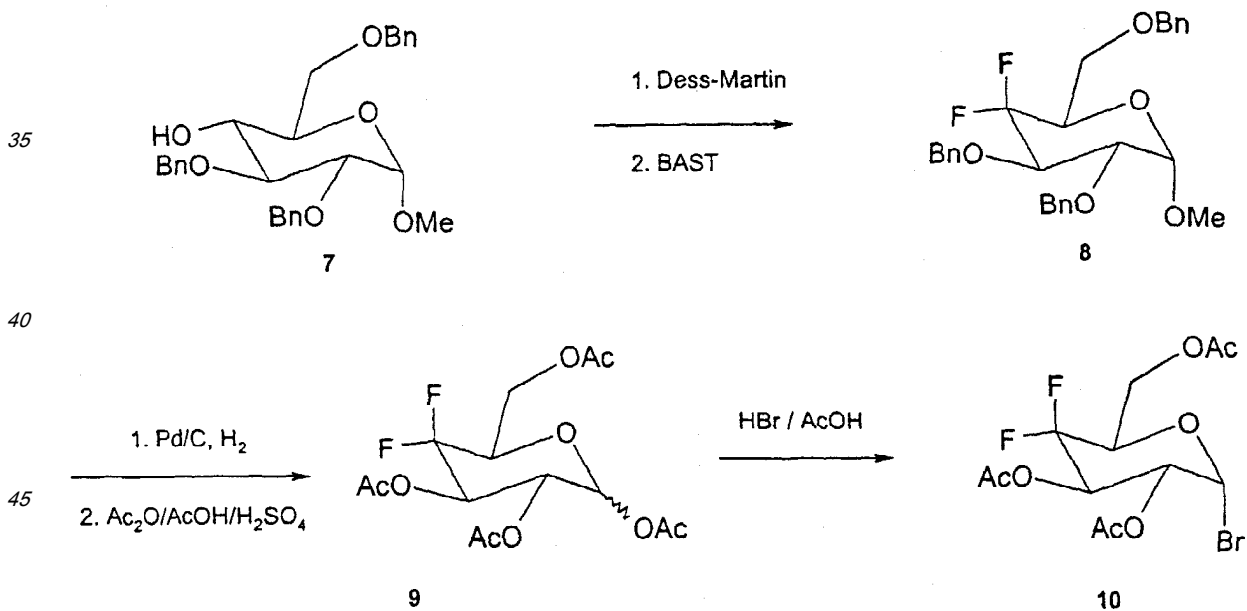
100 мг (0,55 ммоль) соединения 3 вводят во взаимодействие с 3,5 мл пиридина и 3,5 мл ангидрида уксусной кислоты, аналогично получению соединения 2. Получают 89 мг (44%) соединения 4 в виде аморфного твердого вещества.

1-Бром-3-дезоксиглюкоза (6)



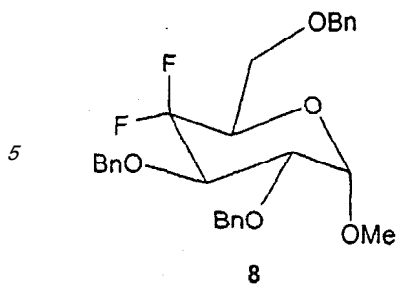
335 мг (1,84 ммоль) соединения 5 вводят во взаимодействие с 10 мл пиридина и 10 мл ангидрида уксусной кислоты, аналогично получению соединения 2. Получают 628 мг (92%) соединения 6 в виде аморфного твердого вещества.

Реакционная схема: Синтез α -бромгликозида 10



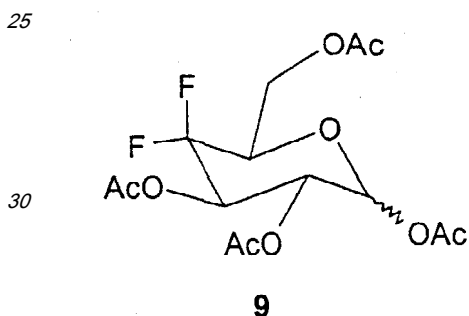
где: Ac - ацетил, BAST - [бис(2-метоксиэтил)амино]трифторид серы.

1-Метокси-4-дезоксиглюкоза (8)



10 3,69 г (7,9 ммоль) 1-метокси-2,3,6-три-О-бензил-альфа-D-глюкозы **7** (Tetrahedron Asymmetry, 11, 385-387 (2000)) растворяют в 110 мл дихлорметана и в атмосфере аргона прикапывают 3,6 г (8,5 ммоль) реагента Dess-Martin (Aldrich). После выдерживания в течение 3 часов при комнатной температуре разбавляют с помощью 300 мл смеси этилацетата и н-гептана (1:1) и промывают один раз с помощью раствора NaHCO₃ и один раз с помощью раствора Na₂S₂O₃. Органическую фазу фильтруют через силикагель и концентрируют. Остаток разделяют хроматографией на силикагеле (этилацетат:н-гептан=1:1). Получают 2,90 г (79%) кетона. Его растворяют в 30 мл дихлорметана и в атмосфере аргона прикапывают 4,0 мл BAST ([бис(2-метоксиэтил)амино]трифторид серы; Aldrich). После выдерживания в течение 20 часов при комнатной температуре разбавляют с помощью 200 мл этилацетата и осторожно (сильное вспенивание) промывают холодным раствором NaHCO₃. Органическую фазу фильтруют через силикагель и концентрируют. Остаток разделяют хроматографией на силикагеле (этилацетат:н-гептан=1:1). Получают 2,6 г (85%) соединения **8** в виде бесцветного масла.

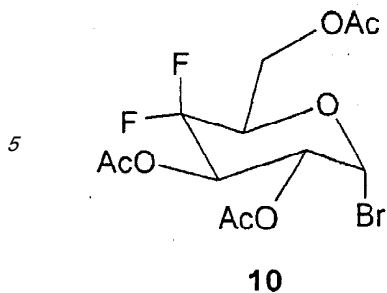
25 **4-Дезокси-4,4-дифтор-1,2,3,6-тетра-О-ацетил-альфа-D-глюкоза (9)**



35 2,30 г (4,7 ммоль) соединения **8** и 2,0 г Pd/C (10% Pd) растворяют в 150 мл метанола и 10 мл уксусной кислоты и в атмосфере водорода при давлении 5 бар гидрируют в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и остаток очищают флэш-хроматографией (дихлорметан:метанол:концентрированный раствор аммиака=30:5:1). Выход 850 мг (83%) 1-метокси-4-дезокси-4,4-дифтор-альфа-D-глюкозы в виде аморфного твердого вещества белого цвета. C₇H₁₂F₂O₅ (214,17); МС (DCI) (масс-спектрометрия с десорбционно-химической ионизацией): 215,4 (M+H⁺).

40 700 мг (3,3 ммоль) этого соединения растворяют в 3,5 мл уксусной кислоты и 6,3 мл ангидрида уксусной кислоты. После добавки 0,2 мл концентрированной H₂SO₄ перемешивают в течение 5 часов при температуре 60°C. Реакционный раствор затем выливают в смесь 30 г льда и 30 мл этилацетата. Органическую фазу промывают два раза водным раствором NaCl, фильтруют через небольшое количество силикагеля и концентрируют. Остаток разделяют хроматографией на силикагеле (этилацетат:н-гептан=1:1). Получают 300 мг (25%) соединения **9** в виде смеси аномеров. C₁₄H₁₈F₂O₉ (368,29); МС (DCI): 369,3 (M+H⁺).

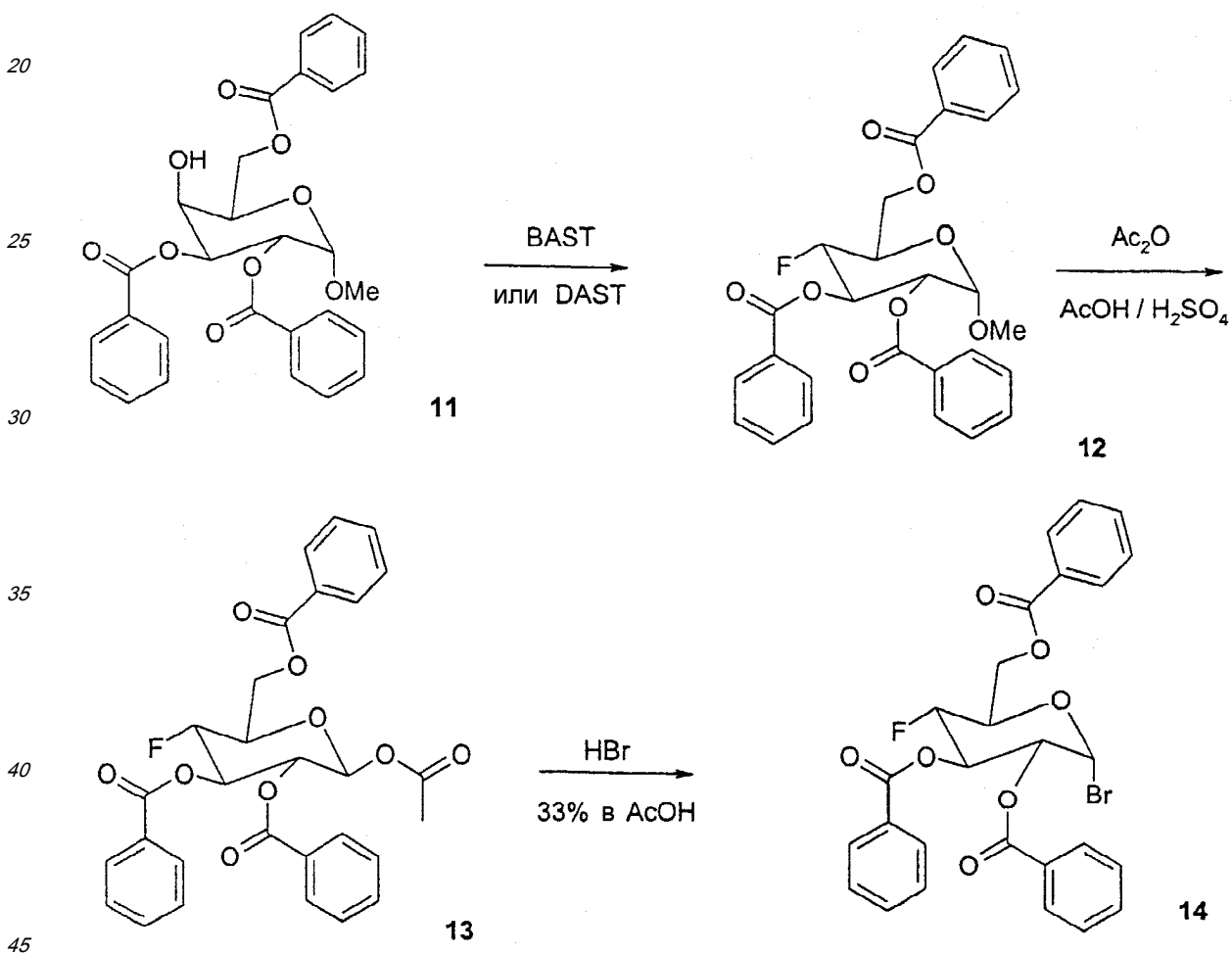
50 **1-Бром-4-дезокси-4,4-дифтор-2,3,6-три-О-ацетил-альфа-D-глюкоза (10)**



10 300 мг (0,8 ммоль) тетраацетата **9** растворяют в 13 мл 33%-ного раствора HBr в ледяной уксусной кислоте и выдерживают в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор затем выливают на смесь 10 г льда и 10 мл этилацетата. Органическую фазу промывают два раза водным раствором NaCl, фильтруют через небольшое количество силикагеля и концентрируют. Остаток разделяют хроматографией

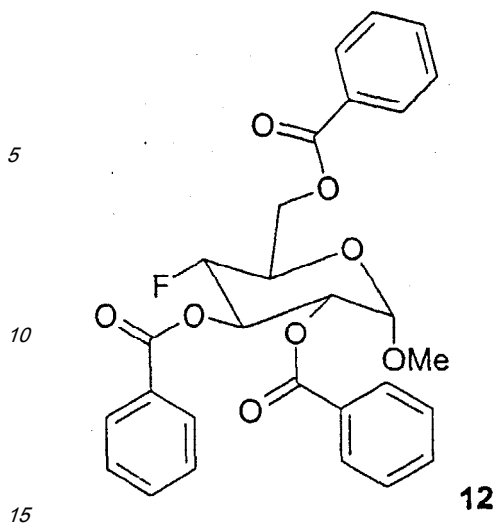
15 (SiO₂) (этилацетат:гептан=1:1). Получают 112 мг (35%) соединения **10** в виде бесцветного твердого вещества. C₁₂H₁₅BrF₂O₇ (389,15); МС (DCI): 389,2 (M+H⁺).

Реакционная схема: Синтез α-бромгликозида **14**



где: Ac - ацетил, BAST - [бис(2-метоксиэтил)амино]трифторид серы, DAST - диэтиламинотрифторид.

Метил-2,3,6-три-О-бензоил-4-фтор-4-дезоксид-α-D-глюкопиранозид (**12**)



3,0 г метил-2,3,6-три-О-бензоил- α -D-галактопиранозида (Reist и др., J. Org. Chem., **30**, 2312 (1965)) вносят в дихлорметан и охлаждают до температуры -30°C . Затем прикапывают 3,06 мл [бис(2-метоксиэтил)амино]трифторида серы (BAST). Реакционный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 12 часов. Смесь разбавляют дихлорметаном и органическую фазу экстрагируют с помощью H_2O , раствора NaHCO_3 и насыщенного раствора NaCl . Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт кристаллизуют из этилацетата и гептана. Получают 1,95 г продукта **12** в виде бесцветного твердого вещества. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508,51); МС (ESI^+) (масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением при образовании положительных ионов): 526,18 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

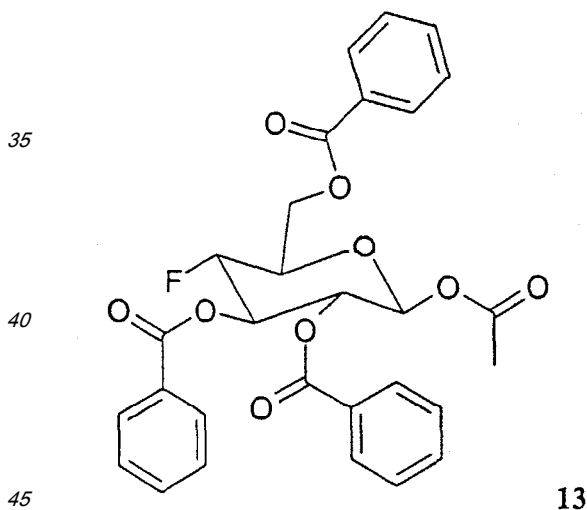
20

25

Альтернативно, реакцию можно осуществлять также при использовании 2,8 экв. диэтиламинотрифторида серы (DAST); при этом реакционный раствор, после осуществленной добавки, кипятят с обратным холодильником в течение 18 часов. Обработку осуществляют аналогично вышеописанному.

30

1-О-Ацетил-2,3,6-три-О-бензоил-4-фтор-4-дезоксиглюкоза (13)

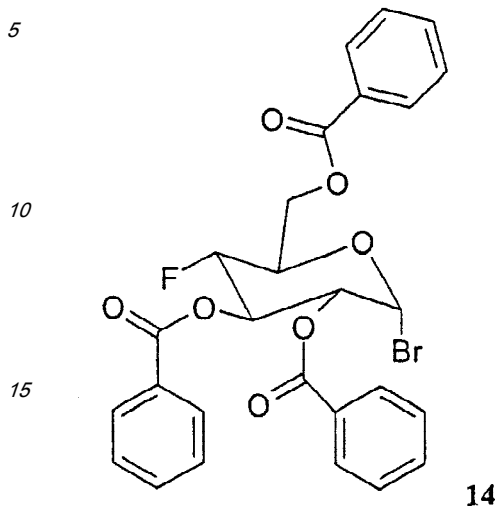


12,0 г метил-2,3,6-три-О-бензоил-4-фтор-4-дезоксид- α -D-глюкопиранозида суспендируют в 150 мл ангидрида уксусной кислоты. 8,4 мл концентрированной серной кислоты смешивают с 150 мл ледяной уксусной кислоты и при охлаждении льдом добавляют к смеси. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 60 часов. Реакционную смесь выливают в раствор NaHCO_3 и этот раствор экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают раствором NaCl , сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток перекристализовывают из этилацетата и гептана. Получают 5,97 г

50

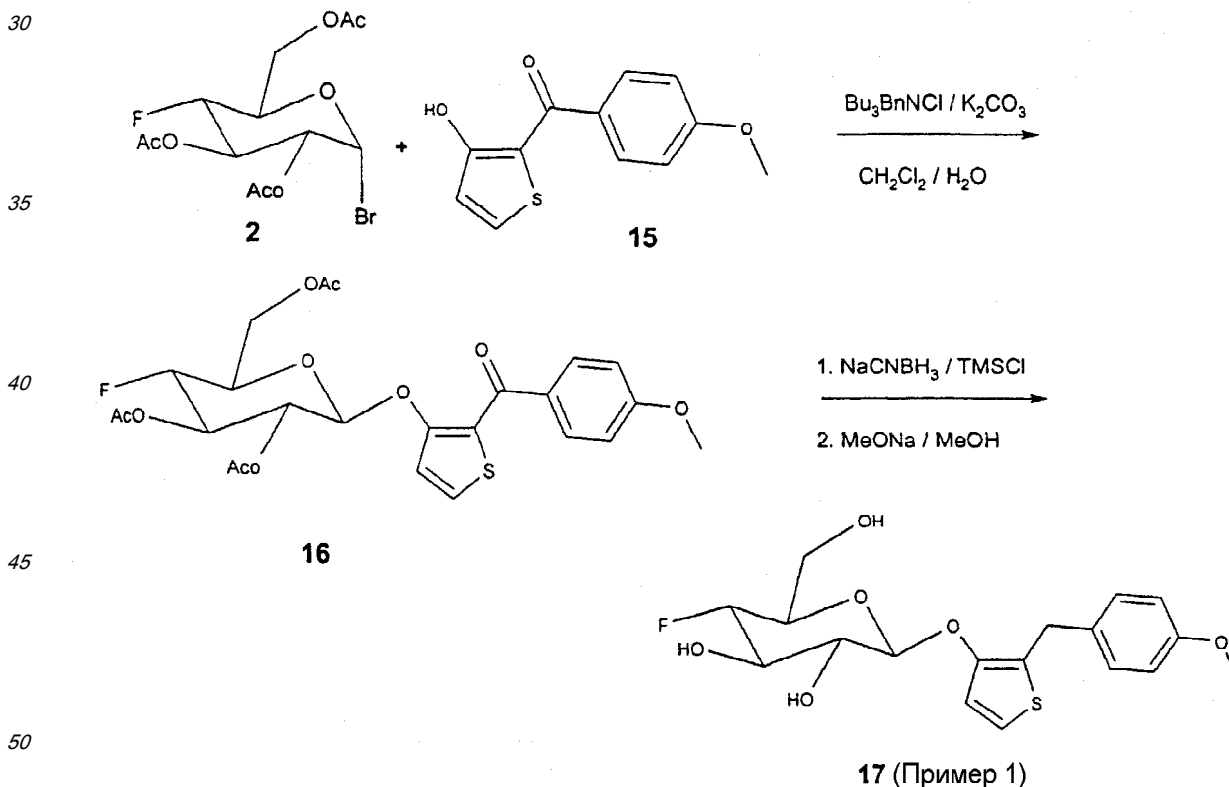
продукта **13** в виде бесцветного твердого вещества. $C_{29}H_{25}FO_9$ (536,52); МС (ESI⁺): 554,15 (M+NH₄⁺).

1-Бром-4-дезоксиглюкоза-4-фтор-2,3,6-три-О-бензоил-альфа-D-глюкоза (14)



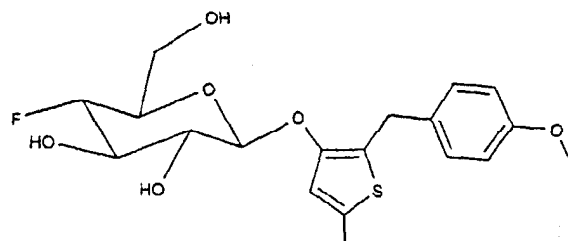
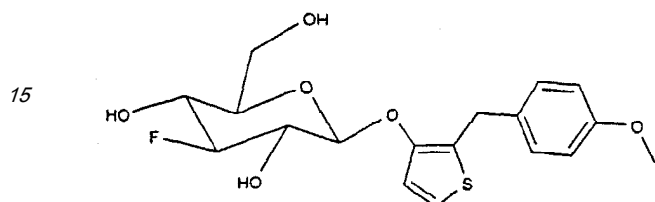
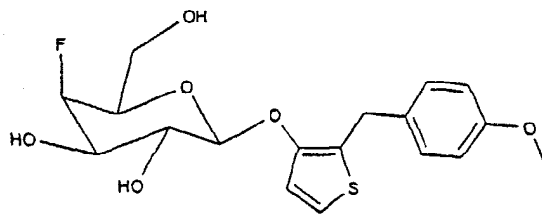
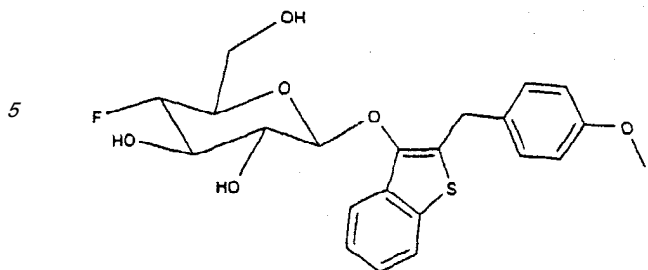
20 1,44 г 1-О-ацетил-2,3,6-три-О-бензоил-4-фтор-4-дезоксиглюкозы растворяют в 20 мл 33%-го раствора бромоводорода в ледяной уксусной кислоте и перемешивают при комнатной температуре. Спустя 5 часов смесь выливают в воду со льдом, водную фазу экстрагируют три раза дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют досуха. Сырой продукт фильтруют через силикагель при использовании смеси этилацетата и гептана в соотношении 70:30. Получают 1,40 г продукта **14** в виде бесцветного твердого вещества. $C_{27}H_{22}BrFO_7$ (557,37); МС (ESI⁺): 574,05/576,05 (M+NH₄⁺).

Реакционная схема А: Синтез соединения согласно примеру 1



где: TMSCl - триметилсилилхлорид.

Другие соединения согласно указанным примерам:



20

25

30

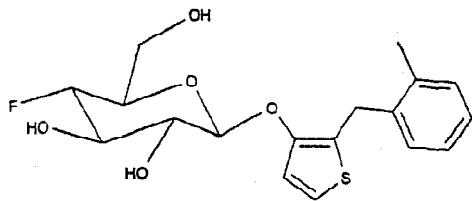
35

40

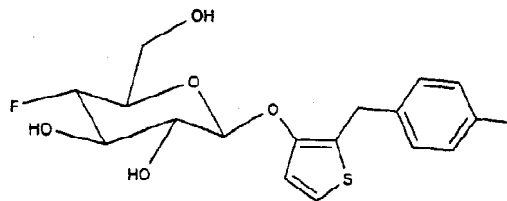
45

50

5

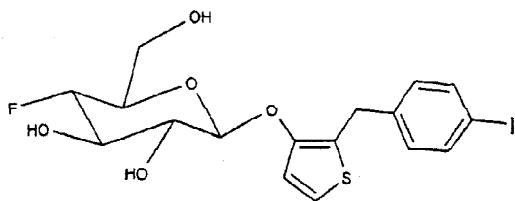


22 (Пример 18)

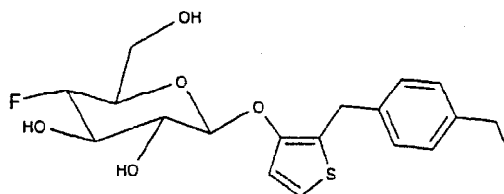


23 (Пример 17)

10

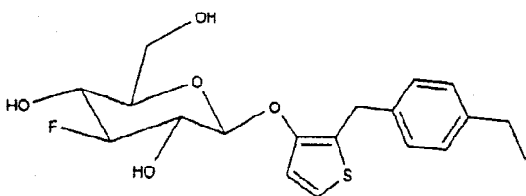


24 (Пример 19)

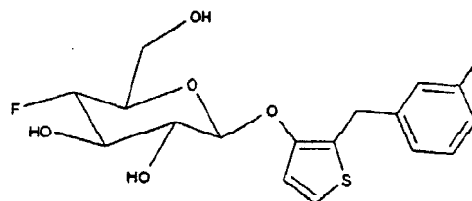


25 (Пример 11)

20

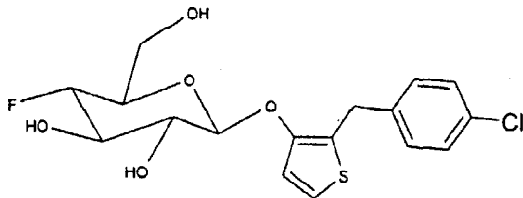


26 (Пример 12)

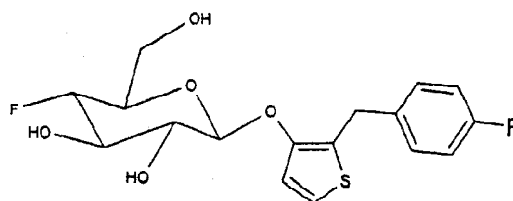


27 (Пример 21)

30



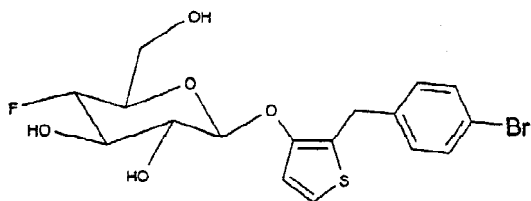
28 (Пример 22)



29 (Пример 23)

35

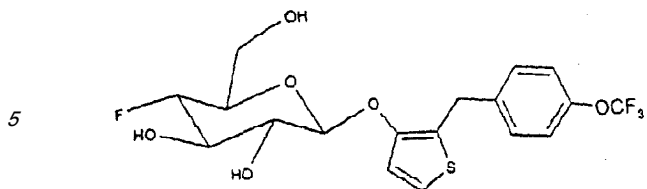
40



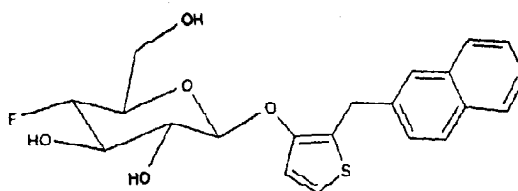
46 (Пример 26)

45

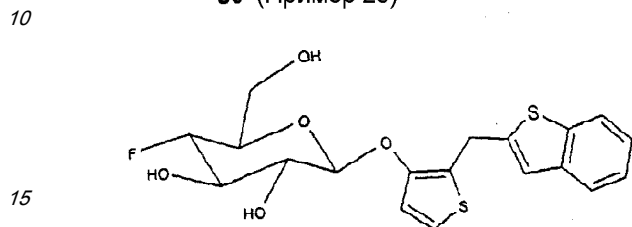
50



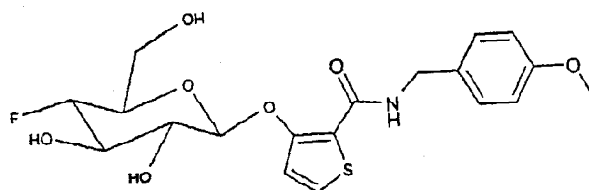
30 (Пример 25)



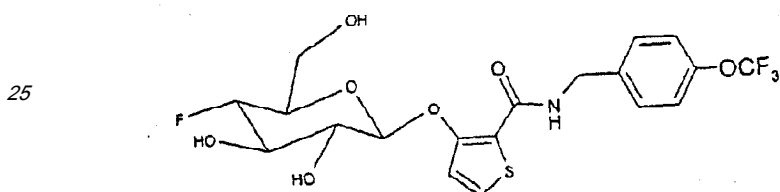
31 (Пример 24)



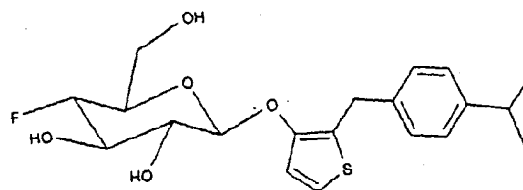
32 (Пример 16)



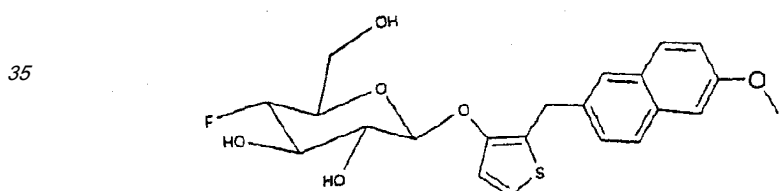
33 (Пример 13)



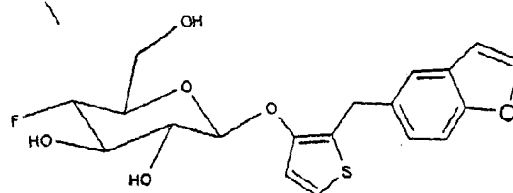
34 (Пример 14)



47 (Пример 27)



48 (Пример 28)



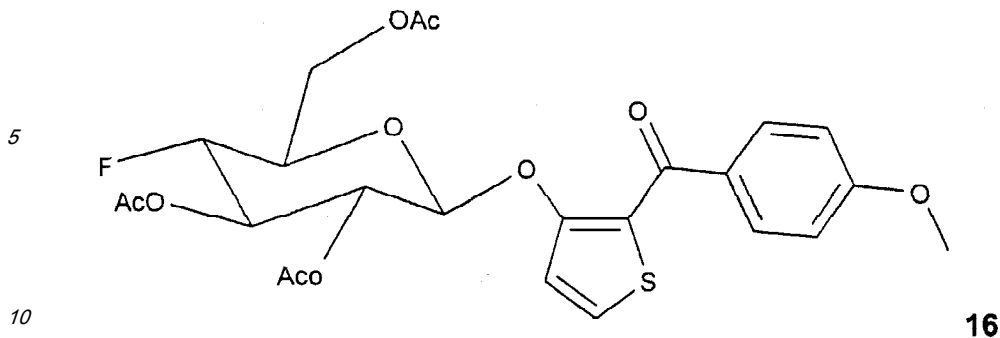
49 (Пример 29)

40

45

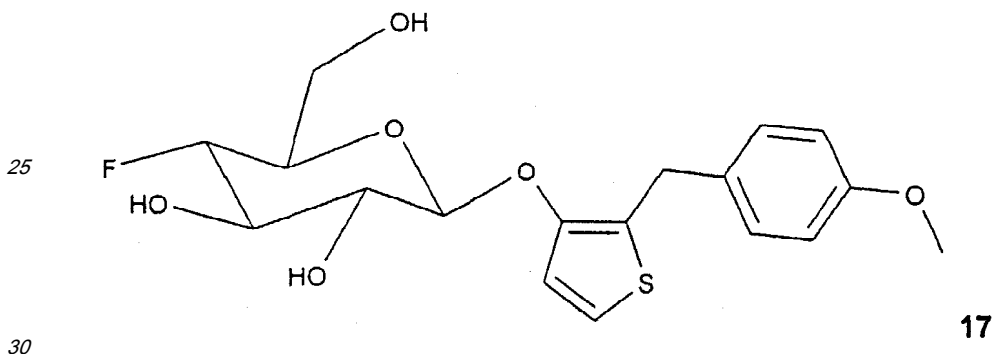
Пример 1 (соединение 17)

50



15 400 мг (1,7 ммоль) (3-гидрокситиофен-2-ил)-(4-метоксифенил)метанона (**15**) (заявка на патент ФРГ 10231370.9 (2002/0049)) и 200 мг (0,54 ммоль) бромида **2** растворяют в 6 мл дихлорметана. К этому раствору последовательно добавляют 160 мг Bu_3VnNCl (бензилтрибутиламмонийхлорид) (РТК = межфазный катализатор), 320 мг K_2CO_3 и 0,4 мл воды и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционный раствор разбавляют с помощью 20 мл этилацетата и фильтруют через силикагель. Фильтрат концентрируют и остаток разделяют хроматографией на силикагеле (этилацетат: гептан=1:1). Получают 160 мг (56%) соединения **16** в виде бесцветного твердого вещества. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FO}_{10}\text{S}$ (524,52); МС (ESI⁺): 525,12 (M+H⁺).

20



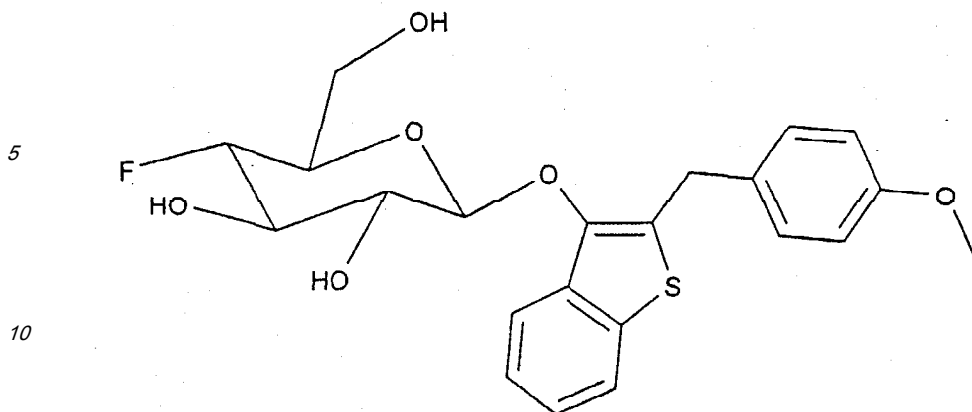
35 150 мг (0,29 ммоль) соединения **16** растворяют в 4 мл ацетонитрила. Этот раствор охлаждают на бане со льдом и затем добавляют 150 мг NaCNBH_3 и 0,2 мл триметилсилилхлорида (TMSCl). Затем удаляют охлаждение и перемешивают еще в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляют с помощью 20 мл этилацетата и фильтруют через силикагель. Фильтрат концентрируют и получают 150 мг сырого продукта. Этот сырой продукт обрабатывают с помощью 4 мл метанола и смешивают с 1 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле. Спустя один час нейтрализуют с помощью раствора HCl в метаноле, концентрируют и остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол:концентрированный раствор аммиака=30:5:1). Получают 76 мг (69% за 2 стадии) соединения **17** в виде бесцветного твердого вещества. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_6\text{S}$ (384,43); МС (ESI⁺): 403,21 (M+H₂O+H⁺).

40

Пример 2 (соединение **18**)

45

50

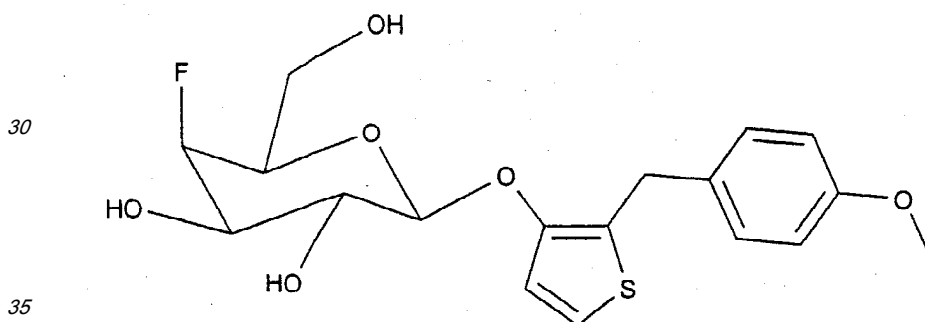


18

15 100 мг (0,47 ммоль) (3-гидроксibenзотиофен-2-ил)-(4-метоксифенил)метанона (Eur. J. Med. Chem., 20, 187-189 (1985)) и 300 мг (0,80 ммоль) бромида **2** растворяют в 10 мл хлороформа. К этому раствору последовательно добавляют 120 мг Bu_3VnNCl (ПТК = межфазный катализатор) и 1,5 мл 1н. водного раствора гидроксида натрия и затем кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционный раствор разбавляют с помощью 20 мл этилацетата и фильтруют через силикагель. Фильтрат концентрируют и

20 остаток разделяют хроматографией на силикагеле (этилацетат:гептан=1:1). Получают 135 мг (51%) твердого вещества светло-желтого цвета. Аналогично получению соединения **17**, при использовании 100 мг NaCNBH_3 и 0,2 мл триметилсилилхлорида и затем при использовании метилата натрия/метанола его превращают в соединение **18**. Получают 46 мг соединения **18**. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_6\text{S}$ (434,49); МС (ESI⁻): 479,18 (M+CHO₂⁻).

25 **Пример 3** (соединение **19**)

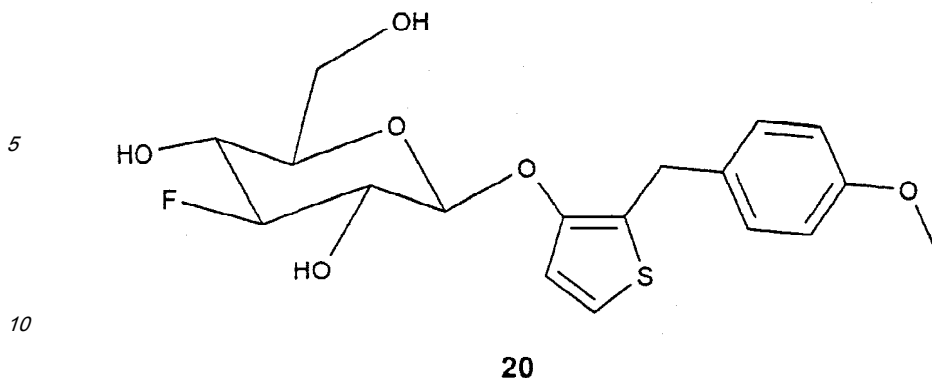


19

40 178 мг (3-гидрокситиофен-2-ил)-(4-метоксифенил)метанона (**15**) и 90 мг бромида **4** вводят во взаимодействие аналогично синтезу примера 1 и получают 49 мг соединения **19** в виде бесцветного твердого вещества. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_6\text{S}$ (384,43); МС (ESI⁺): 403,21 (M+H₂O+H⁺).

45 **Пример 4** (соединение **20**)

50



200 мг (3-гидрокситиофен-2-ил)-(4-метоксифенил)метанона **15** и 100 мг бромида **6** вводят во взаимодействие аналогично синтезу примера 1 и получают 59 мг соединения **20** в виде бесцветного твердого вещества. $C_{18}H_{21}FO_6S$ (384,43); МС (ESI⁺): 403,21 (M+H₂O+H⁺).

Синтез согласно примерам 11 (соединение **25**) и 15 (соединение **21**) осуществляют аналогично синтезу примера 1, исходя из соответствующих гидрокситиофенов и бромида **2**.

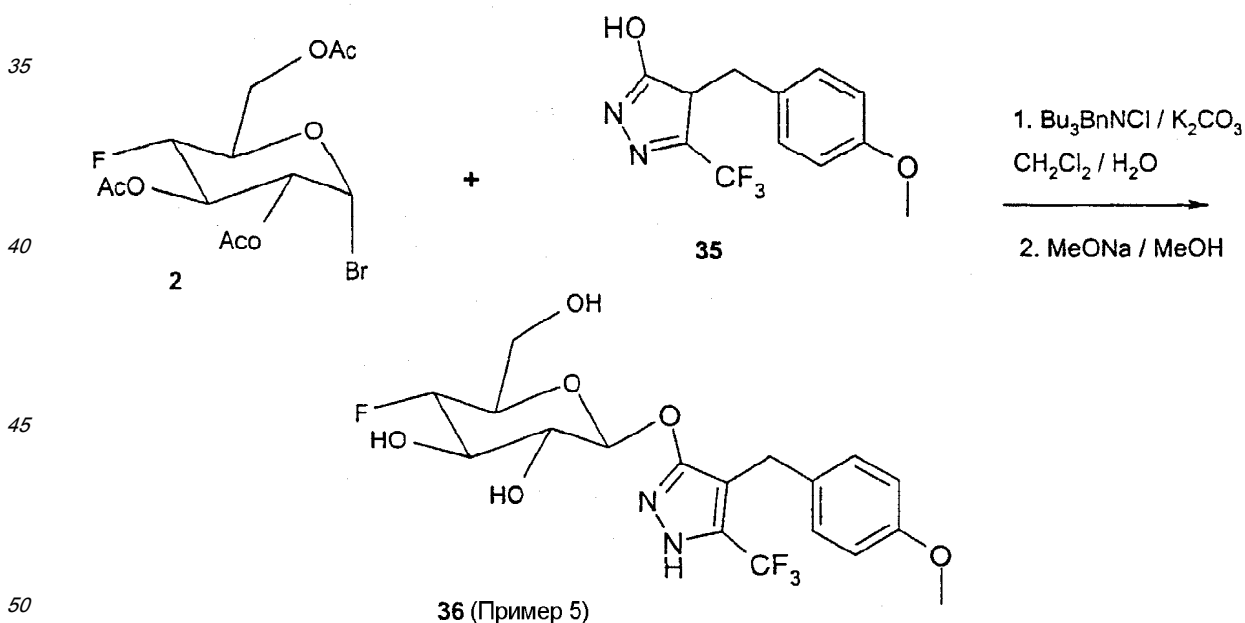
Синтез согласно примерам 16 (соединение **32**), 17 (соединение **23**), 18 (соединение **22**), 19 (соединение **24**), 21 (соединение **27**), 22 (соединение **28**), 23 (соединение **29**), 24 (соединение **31**), 25 (соединение **30**), 26 (соединение **46**), 27 (соединение **47**), 28 (соединение **48**) и 29 (соединение **49**) осуществляют аналогично синтезу примера 1, исходя из соответствующих гидрокситиофенов и бромида **14**.

Синтез согласно примеру 12 (соединение **26**) осуществляют аналогично синтезу примера 4, исходя из соответствующего гидрокситиофена и бромида **6**.

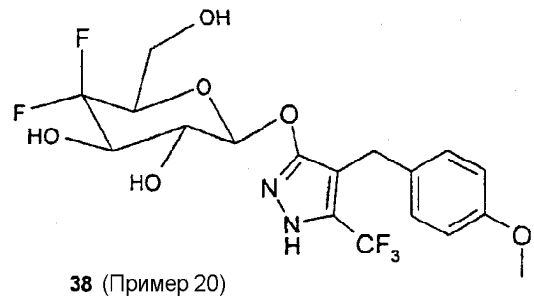
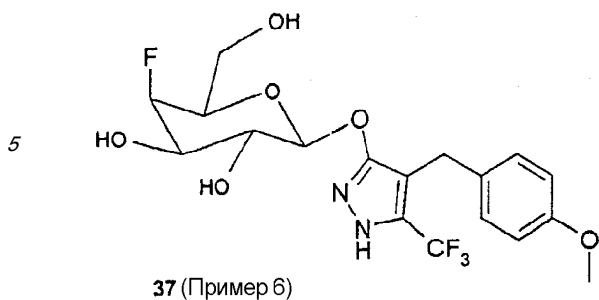
Синтез согласно примерам 13 (соединение **33**) и 14 (соединение **34**) осуществляют аналогично синтезу соединения **16** путем взаимодействия соответствующих гидрокситиофенов с бромидом **2** и последующего удаления защитных групп с помощью метилата натрия/метанола аналогично примеру 1.

Синтез согласно примеру 20 (соединение **35**) осуществляют аналогично синтезу примера 1, исходя из гидрокситиофена **15** и бромида **10**.

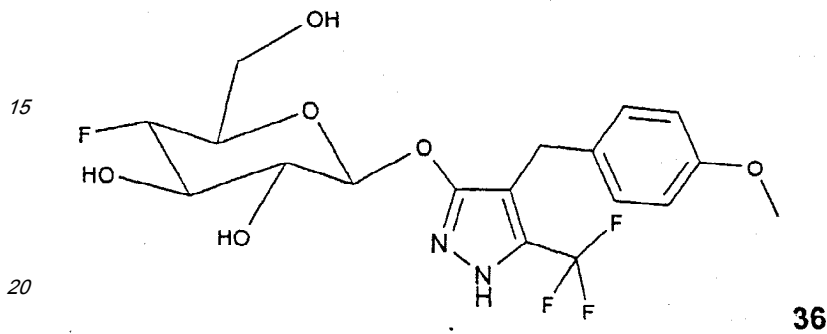
Реакционная схема В: Синтез согласно примеру 5



Другие соединения согласно указанным примерам:

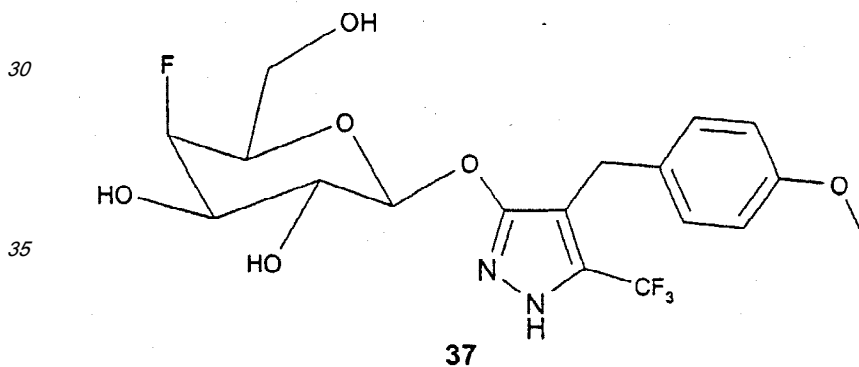


10 **Пример 5 (соединение 36)**



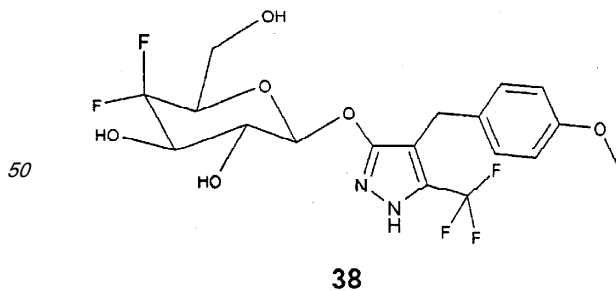
25 200 мг 4-(4-метоксибензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ола (35) (J. Med. Chem., 39, 3920-3928 (1996)) аналогично синтезу примера 1 гликозилируют с помощью 100 мг бромида 2 и затем, аналогично примеру 1, удаляют защитные группы с помощью метилата натрия/метанола. Получают 49 мг соединения 36 в виде бесцветного твердого вещества. $C_{18}H_{20}F_4N_2O_6$ (436,36); МС (ESI⁺): 437,21 (M+H⁺).

30 **Пример 6 (соединение 37)**



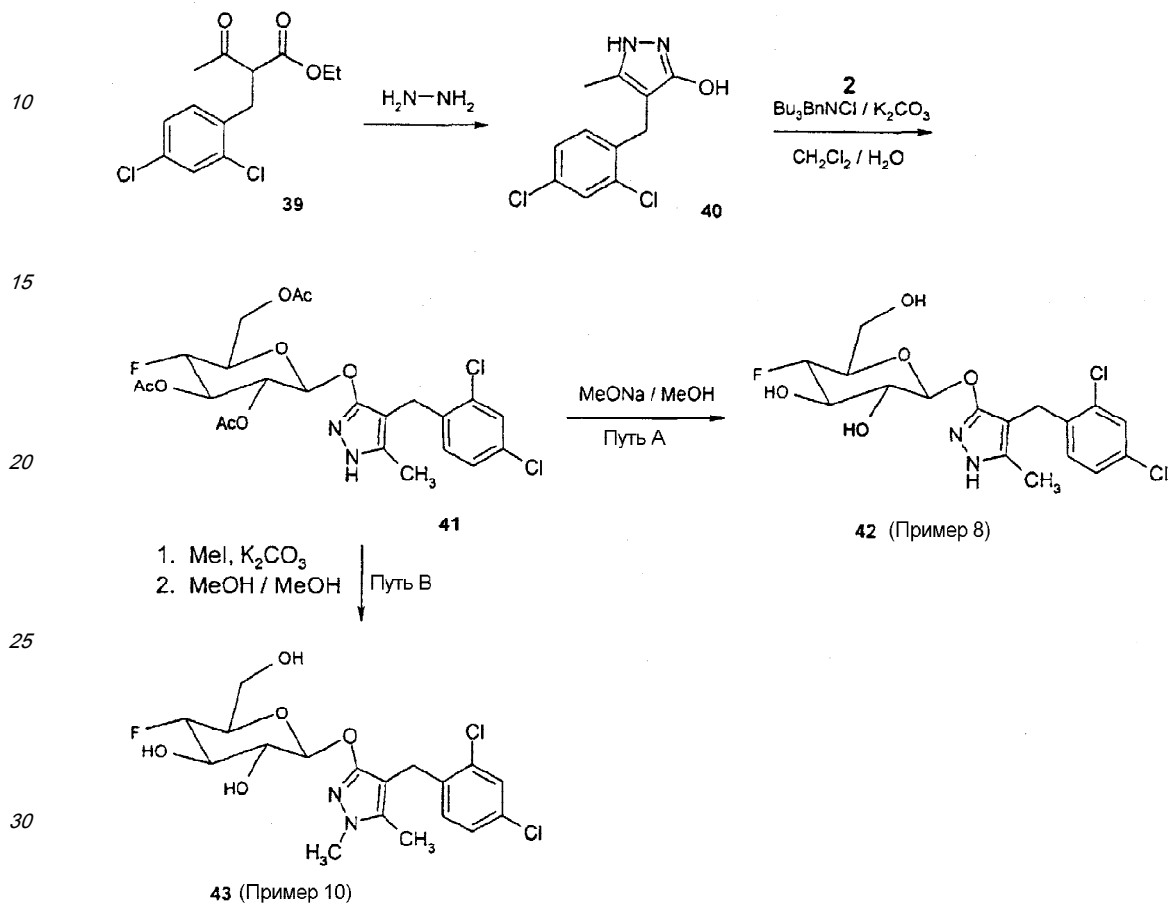
40 200 мг 4-(4-метоксибензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ола (35) и 100 мг бромида 4 вводят в реакцию гликозилирования аналогично синтезу примера 1 и затем аналогично примеру 1 удаляют защитные группы с помощью метилата натрия/метанола. Получают 89 мг соединения 37 в виде бесцветного твердого вещества. $C_{18}H_{20}F_4N_2O_6$ (436,36); МС (ESI⁺): 437,21 (M+H⁺).

45 **Пример 20 (соединение 38)**

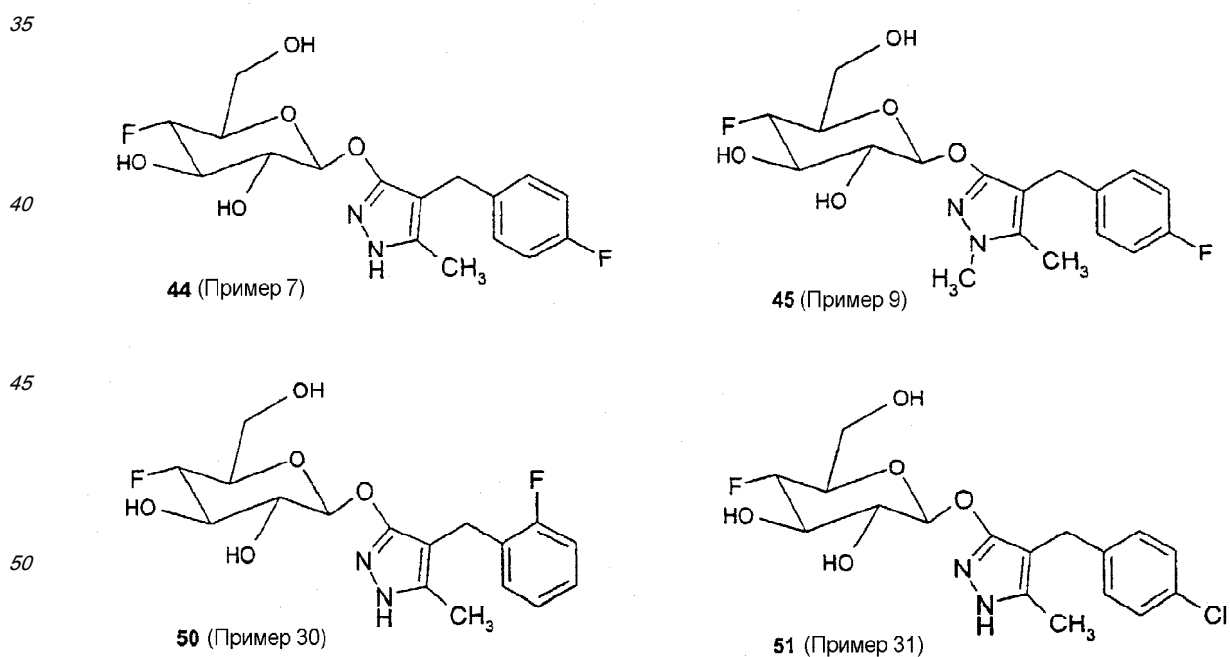


110 мг 4-(4-метоксибензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ола (35) и 60 мг бромида 10 вводят в реакцию гликозилирования аналогично синтезу примера 1 и затем аналогично примеру 1 удаляют защитные группы с помощью метилата натрия/метанола. Получают 49 мг соединения 38 в виде бесцветного твердого вещества. $C_{18}H_{19}F_5N_2O_6$ (454,35); МС (ESI⁺): 455,22 (M+H⁺).

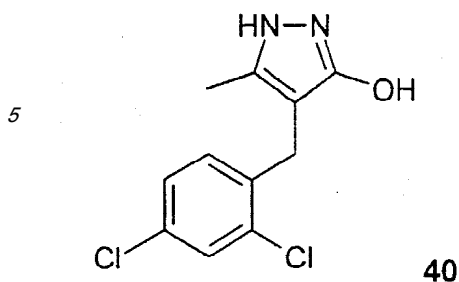
Реакционная схема С: Синтез согласно примеру 8 и примеру 10



Другие соединения согласно указанным примерам:

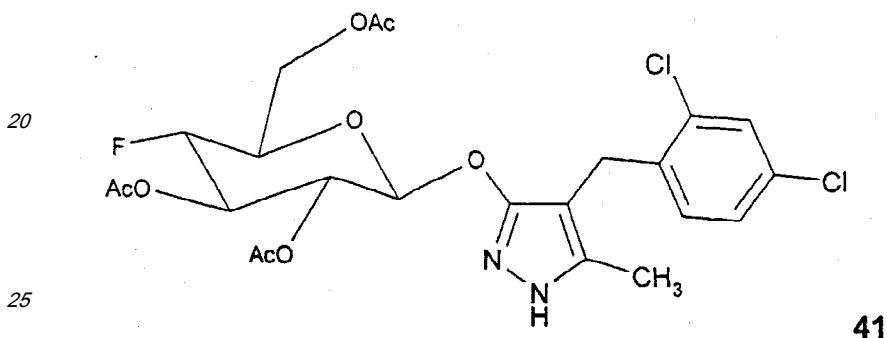


Пример 8 (соединение 42)



15

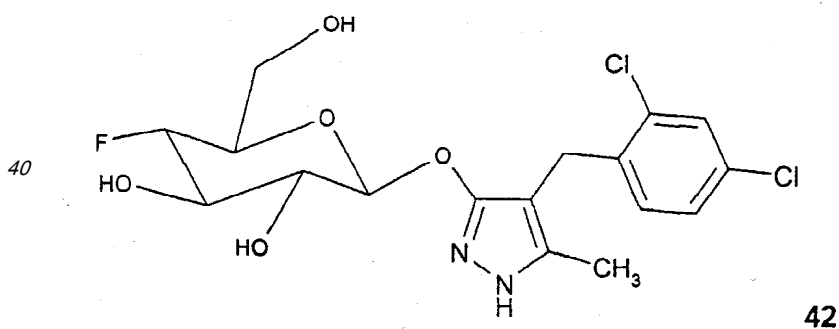
500 мг (1,73 ммоль) этилового эфира 2-(2,4-дихлорбензил)-3-оксомаляной кислоты (39) (Bionet) вместе с 0,21 мл 51%-ного гидразингидрата в 15 мл толуола кипятят с водоотделителем в течение 1,5 часов. После охлаждения твердое вещество отфильтровывают под вакуумом и дополнительно промывают толуолом и диэтиловым эфиром. Получают 400 мг (90%) соединения 40 в виде белого рыхлого осадка. $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$ (257,12); МС (ESI): 257 ($M+H^+$).



30

270 мг (1,05 ммоль) 4-(2,4-дихлорбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ола (40) растворяют в 25 мл дихлорметана и смешивают с 0,7 мл воды, 1,2 г (8,68 ммоль) карбоната калия, 84 мг (0,31 ммоль) бензилтриэтиламмонийбромида и 428 мг (1,15 ммоль) бромида 2 и перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляют дихлорметаном и промывают по одному разу водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Сырой продукт очищают на силикагеле. Получают 122 мг (21%) соединения 41 в виде твердого вещества белого цвета. $C_{23}H_{25}Cl_2FN_2O_8$ (547,37); МС (ESI): 547 ($M+H^+$).

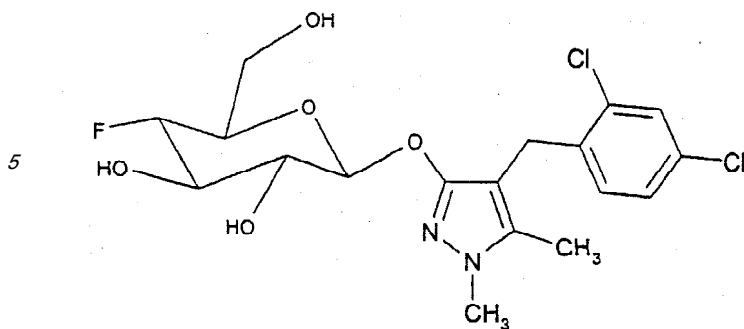
35



50

70 мг (0,1278 ммоль) соединения 41, соответственно пути А, растворяют в 2 мл метанола и смешивают с 1,02 мл (0,511 ммоль) раствора метилата натрия (0,5 М) в тетрагидрофуране. Спустя 5 минут добавляют 27,6 мг (0,516 ммоль) хлорида аммония и 2,0 г SiO_2 . Раствор концентрируют и продукт фильтруют через силикагель и дополнительно промывают сначала этилацетатом и затем смесью этилацетата и метанола в соотношении 20:1. Получают 50 мг (90%) соединения 42 в виде бесцветного твердого вещества. $C_{17}H_{19}Cl_2FN_2O_5$ (421,26); МС (ESI): 420 ($M+H^+$).

Пример 10 (соединение 43)



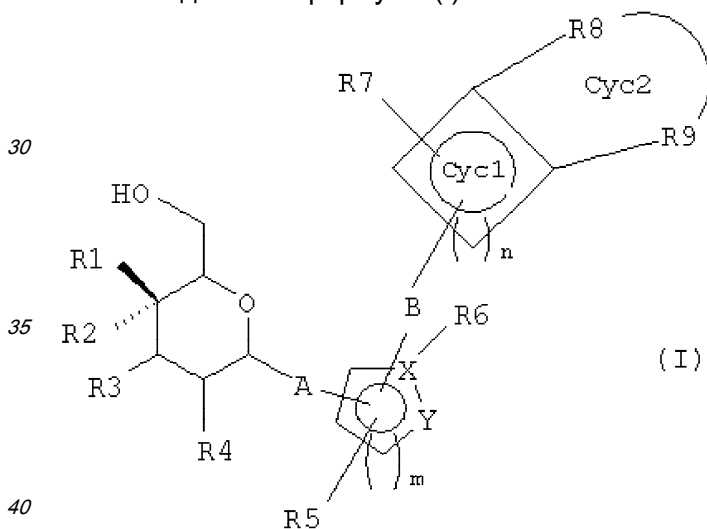
15 50 мг соединения **41**, соответственно пути В, растворяют в 2,0 мл диметилформаида и при комнатной температуре смешивают с 50 мг K_2CO_3 и 57 мкл метилиодида. Спустя 14 дней добавляют 30 мл этилацетата и органическую фазу промывают два раза по 20 мл H_2O и концентрируют. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (этилацетат:гептан=3:1) и, аналогично получению соединения **42**, вводят во взаимодействие с метилатом натрия/метанолом. Получают 9,1 мг соединения **43** в виде бесцветного воска. $C_{18}H_{21}Cl_2FN_2O_5$ (435,24); МС (ESI): 434 ($M+H^+$).

20 Синтез согласно примерам 7 (соединение **44**), 30 (соединение **50**) и 31 (соединение **51**) осуществляют аналогично описанному синтезу примера 8 (соединение **42**), исходя из соответствующих сложных β -кетозэфиров.

Синтез согласно примеру 9 (соединение **45**) осуществляют аналогично описанному синтезу примера 10 (соединение **43**), исходя из соответствующего сложного β -кетозэфира.

25 **Формула изобретения**

1. Соединения формулы (I)



где R1 и R2, независимо друг от друга, означают F, H или один из остатков R1 или R2 означает OH;

R3 означает OH или F, причем по меньшей мере один из остатков R1, R2, R3 должен означать F;

R4 означает OH;

A означает O;

X означает C или N, причем в случае $Y=S$, X должен означать C;

Y означает N или S;

m означает число 1;

R5 означает водород, OH или (C_1-C_6) -алкил, необязательно одно- или многократно замещенный фтором;

R6 означает, в случае необходимости, H или (C_1-C_6) -алкил;

или, в случае $Y=S$, R5 и R6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,

образуют фенил;

В означает (C₁-C₆)-алкандиил или -CO-NH-CH₂-;

n означает число 2 или 3;

Сус1 означает фенил или тиофенил;

5 R7 означает водород, F, Cl, Br, J, (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкокси, необязательно одно- или многократно замещенный фтором;

R8 означает водород или галоген;

R9 означает водород; или

10 R8 и R9 совместно означают -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-C((C₁-C₆)-алкокси)=CH- или -CH=CH-O-, образуя вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, Сус2 - соответственно, фенил, необязательно замещенный (C₁-C₆)-алкокси, или фуранил; а также их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения формулы (I) по п.1, где

R1 и R2, независимо друг от друга, означают F, H или один из остатков R1 или R2

15 означает OH, причем один из остатков R1 или R2 должен означать F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

A означает O;

X означает C или N, причем в случае Y=S, X должен означать C;

20 Y означает S или N;

m означает число 1;

R5 означает водород, OH или (C₁-C₆)-алкил, необязательно одно- или многократно замещенный фтором;

R6 означает, в случае необходимости, H или (C₁-C₆)-алкил;

25 или, в случае Y=S, R5 и R6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил;

В означает (C₁-C₆)-алкандиил или -CO-NH-CH₂-;

n означает число 2 или 3;

Сус1 означает фенил или тиофенил;

30 R7 означает водород, F, Cl, Br, J, (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкокси, необязательно одно- или многократно замещенный фтором;

R8 означает водород или галоген;

R9 означает водород; или

35 R8 и R9 совместно означают -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-C((C₁-C₆)-алкокси)=CH- или -CH=CH-O-, образуя вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, Сус2 - соответственно, фенил, необязательно замещенный (C₁-C₆)-алкокси, или фуранил.

3. Соединения формулы (I) по п.1 или 2, где сахаридные остатки являются бета(β)-связанными и стереохимия в положении 2, 3 и 5 сахаридного остатка соответствует конфигурации D-глюкозы.

40 4. Соединения формулы (I) по п.1, где

R1, R2 означают H или F, причем по меньшей мере один из остатков R1, R2 должен означать F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

45 A означает O;

X означает C и Y=S, или

X означает N и Y=N;

m означает число 1;

R5 означает водород, CF₃, или (C₁-C₆)-алкил;

50 R6 означает, в случае необходимости, H или (C₁-C₄)-алкил;

или, в случае Y=S, R5 и R6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил;

В означает -CH₂- или -CO-NH-CH₂-;

n означает число 2 или 3;

Сус1 означает фенил или тиофенил;

R7 означает водород, F, Cl, Br, J, (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкокси, необязательно одно- или многократно замещенный фтором;

5 R8 означает водород или галоген;

R9 означает водород; или

R8 и R9 совместно означают -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-C((C₁-C₆)-алкокси)=CH- или -CH=CH-O-, образуя вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, Сус2 - соответственно, фенил, необязательно замещенный (C₁-C₆)-алкокси, или фуранил.

10 5. Соединения формулы (I) по п.1, где

R1, R2 означают И или F, причем один из остатков R1, R2 должен означать F;

R3 означает OH;

R4 означает OH;

A означает O;

15 X означает C и Y=S, или

X означает N и Y=N;

m означает число 1;

R5 означает водород, OH, CF₃, метил;

R6 означает, в случае необходимости, H или метил;

20 или, в случае Y=S, R5 и R6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил;

B означает -CH₂- или -CO-NH-CH₃-;

n означает число 2 или 3;

Сус1 означает фенил или тиофенил;

25 R7 означает водород, метокси, F, Cl, Br, J, метил, этил, изопропил, OCF₃;

R8 означает водород или Cl;

R9 означает водород; или

R8 и R9 совместно означают -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-C((C₁-C₆)-алкокси)=CH- или -CH=CH-O-, образуя вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, Сус2 - соответственно, фенил, необязательно замещенный (C₁-C₆)-алкокси, или фуранил.

30 6. Применение соединений по одному или нескольким пп.1-5 для получения лекарственного средства для снижения уровня сахара в крови.

7. Применение по п.6 для получения лекарственного средства для лечения диабета типа 1 и типа 2.

35

40

45

50