

Представлений винахід стосується нових сполук, що інгібують натрій-залежний переносник глюкози (SGLT) присутній в кишечнику або нирках.

Хоча дієта і вправи є важливими при лікуванні цукрового діабету, але коли ці чинники недостатньо контролюють стан пацієнтів, додатково використовують інсулін або пероральний антидіабетичний агент. На сьогодні, як антидіабетичний агент використовують бігуанідинові сполуки, сульфонілсечовини, агенти, що покращують резистентність до інсуліну, і інгібітори α -глюкозидази. Однак, ці антидіабетичні агенти мають різні побічні ефекти. Наприклад, бігуанідні сполуки викликають лактоцидоз, сульфонілсечовини викликають значну гіпоглікемію, агенти, що покращують резистентність до інсуліну, викликають набряк і серцеву недостатність, і інгібітори α -глюкозидази викликають абдомінальне спучення і діарею. За таких обставин, бажаним є пошук нових лікарських засобів для лікування цукрового діабету, що не мають побічних ефектів.

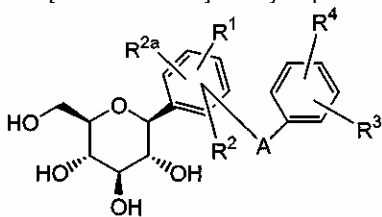
Нещодавно, повідомлялось, що гіперглікемія поділяється на початкові і прогресуючі погіршення цукрового діабету, тобто, теорія токсичності глюкози. Тобто, хронічна глікемія призводить до зменшення секретування інсуліну і наступного зменшення чутливості до інсуліну, і як результат, концентрація глюкози в крові збільшується так що цукровий діабет самоактивізується [див., *Diabetologia*, vol.28, p.119 (1985); *Diabetes Care*, vol.13, p.610 (1990), і т.і.]. Тому, через лікування гіперглікемії, переривається згаданий вище цикл самоактивізації, і таким чином можлива профілактика і лікування цукрового діабету.

Як один з методів лікування гіперглікемії, пропонують видаляти надлишкові кількості глюкози безпосередньо в сечу, так що концентрація глюкози в крові нормалізується. Наприклад, через інгібування натрій-залежного переносника глюкози присутнього в проксимальних поверхневих канальцях нирки, інгібується повторна абсорбція глюкози ниркою, завдяки чому промотується виділення глюкози в сечу, так що зменшуються рівні глюкози в крові. Насправді, підтверджено, що при безперервному підшкірному введенні флоризину, що інгібує SGLT, в тваринних моделях, гіперглікемія нормалізується і рівні глюкози в крові можуть залишатись нормальними протягом тривалого часу, так що секретування інсуліну і резистентність до інсуліну покращуються [див., *Journal of Clinical Investigation*, vol.79, p.1510 (1987); *ibid.*, vol.80, p.1037 (1987); *ibid.*, vol.87, p.561 (1991), і т.і.].

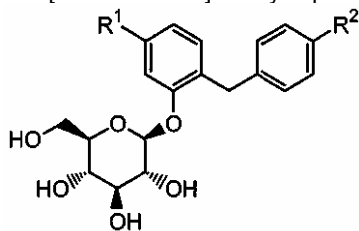
Крім того, при лікуванні діабетичних тваринних моделей SGLT інгібіторами протягом тривалого часу, покращувалась відповідь на секретування інсуліну і чутливість до інсуліну у тварин без виникнення будь-якого шкідливого впливу на нирки або розрегулювання балансу рівнів електролітів в крові, і як результат, попереджається виникнення і розвиток діабетичної нефропатії і діабетичної нейропатії [див., *Journal of Medicinal Chemistry*, vol.42, p.5311 (1999); *British Journal of Pharmacology*, vol.132, p.578 (2001), і т.і.].

Підсумовуючи вище сказане, SGLT інгібітори можуть, як очікується, покращувати секретування інсуліну і резистентність до інсуліну через зменшення рівню глюкози в крові у діабетичних пацієнтів і в подальшому попереджати виникнення і розвиток цукрового діабету і діабетичних ускладнень.

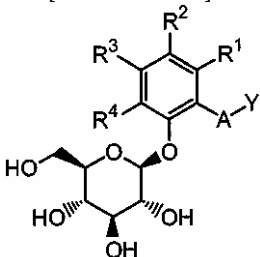
[WO 01/27128] описує арил С-глікозид, що має наступну структуру.



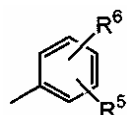
[WO 01/68660] описує арил О-глікозид, що має наступну структуру.



[WO 01/74834] описує арил О-глікозид наступної формули.

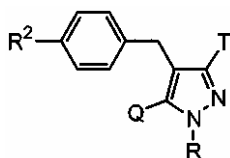


в якій Y є група формули:

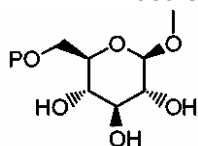


або гетероарильна група.

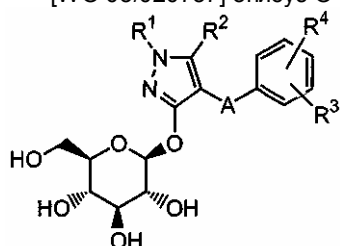
[WO 02/53573] описує О-піразолглікозид наступної формули.



в якій Т або Q є формулою:

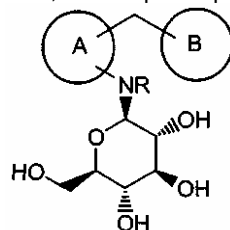


[WO 03/020737] описує О-піразолглікозид наступної формули.



Ці сполуки описуються як корисні для профілактики або лікування цукрового діабету, і т.і., як інгібітор SGLT.

Представлений винахід стосується N-глікозиду наступної формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, або її пролікарської форми.



(I)

в якій Кільце A і Кільце B є (1) Кільце A є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, і Кільце B є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним бензольним кільцем, (2) Кільце A є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем і Кільце B є, необов'язково, заміщеним ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним бензольним кільцем, або (3) Кільце A є, необов'язково, заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем, в якому -NR- група і -CH₂- група обидві розташовані на тому ж самому кільці ненасиченого конденсованого гетероциклічного кільця, і Кільце B є, необов'язково, заміщеним моноциклічним ненасиченим гетероциклічним кільцем, необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем або необов'язково заміщеним бензольним кільцем;

і R є атом водню, нижча алкільна група, нижча алканоїльна група або нижча алкоксикарбонільна група.

Сполука формули I проявляє інгібувальну активність по відношенню до натрій-залежного переносника глюкози присутнього в кишечнику і нирках ссавців, і є корисною при лікуванні цукрового діабету або діабетичних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія і затримки загоєння ран.

Далі, представлені сполуки (I) розкриваються більш детально.

Визначення для кожного терміну використаного в описі представленого винаходу приводиться нижче.

"Атом галогену" або "гало" означає хлор, бром, фтор і йод, а хлор і фтор є переважними.

"Алкільна група" означає нерозгалужений або розгалужений насичений моновалентний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 12 атомів вуглецю. Нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має від 1 до 6 атомів вуглецю є переважною, і нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, т-бутильна група, ізобутильна група, пентильна група, гексильна група, ізогексильна група, гептильна група, 4,4-диметилпентильна група, октильна група, 2,2,4-триметилпентильна група, нонільна група, децильна група, і їх різні розгалужені ізомери. Крім того, алкільна група може необов'язково і незалежно бути заміщена 1 - 4 замісниками як приведено нижче, якщо необхідно.

"Алкіленова група" або "алкілен" означає нерозгалужений або розгалужений двовалентний насичений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 12 атомів вуглецю. Нерозгалужена або розгалужена алкіленова група, що має від 1 до 6 атомів вуглецю є переважною, і нерозгалужена або розгалужена алкіленова група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є метиленова група, етиленова група, пропіленова група, триметиленова група, і т.і. Якщо необхідно, алкіленова група може, необов'язково, бути заміщеною тим же самим чином як згадано вище для "алкільної групи".

Коли алкіленові групи, як визначено вище, приєднані по двом різним атомам вуглецю бензольного кільця, вони утворюють анельований п'яти, шести або семи членний карбоцикл разом з атомами вуглецю до яких

вони приєднані, і можуть, необов'язково, бути заміщеними одним або декількома замісниками визначеними нижче.

"Алкенільна група" означає нерозгалужений або розгалужений моновалентний вуглеводневий ланцюг, що має від 2 до 12 атомів вуглецю і має, принаймні, один подвійний зв'язок. Переважно алкенільна група є нерозгалуженою або розгалуженою алкенільною групою, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, і нерозгалужена або розгалужена алкенільна група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є вінільна група, 2-пропенільна група, 3-бутенільна група, 2-бутенільна група, 4-пентенільна група, 3-пентенільна група, 2-гексенільна група, 3-гексенільна група, 2-гептенільна група, 3-гептенільна група, 4-гептенільна група, 3-октенільна група, 3-ноненільна група, 4-деценільна група, 3-ундеценільна група, 4-додеценільна група, 4,8,12-тетрадекатрієнільна група, і т.і. Алкенільна група може необов'язково і незалежно бути заміщена 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

"Алкеніленова група" означає нерозгалужений або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, що має від 2 до 12 атомів вуглецю і має, принаймні, один подвійний зв'язок. Нерозгалужена або розгалужена алкеніленова група, що має від 2 до 6 атомів вуглецю є переважною, і нерозгалужена або розгалужена алкеніленова група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є вініленова група, пропеніленова група, бутадієніленова група, і т.і. Якщо необхідно, алкіленова група може, необов'язково, бути заміщеною 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

Коли алкеніленові групи, як визначено вище, приєднані по двом різним атомам вуглецю бензольного кільця, вони утворюють анельований п'яти, шести або семи членний карбоцикл (наприклад, приконденсоване бензольне кільце) разом з атомами вуглецю до яких вони приєднані, і можуть, необов'язково, бути заміщеними одним або декількома замісниками визначеними нижче.

"Алкінільна група" означає нерозгалужений або розгалужений моновалентний вуглеводневий ланцюг має, принаймні, один потрійний зв'язок. Переважною алкінільною групою є нерозгалужена або розгалужена алкінільна група, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, і нерозгалужена або розгалужена алкінільна група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є 2-пропінільна група, 3-бутинільна група, 2-бутинільна група, 4-пентинільна група, 3-пентинільна група, 2-гексинільна група, 3-гексинільна група, 2-гептинільна група, 3-гептинільна група, 4-гептинільна група, 3-октинільна група, 3-нонільна група, 4-децинільна група, 3-ундецинільна група, 4-додецинільна група, і т.і. Алкінільна група може необов'язково і незалежно бути заміщена 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

"Циклоалкільна група" означає моноциклічне або біциклічне моновалентне насичене вуглеводнєве кільце, що має від 3 до 12 атомів вуглецю, і моноциклічна насичена вуглеводнева група, що має від 3 до 7 атомів вуглецю, є більш переважною. Її прикладами є моноциклічна алкільна група і біциклічна алкільна група, така як циклопропільна група, циклобутильна група, цикlopентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група, циклодецильна група, і т.і. Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Циклоалкільна група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводнєве кільце і ненасичене вуглеводнєве кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO₂ в кільці, якщо необхідно).

"Циклоалкіліденова група" означає моноциклічне або біциклічне двовалентне насичене вуглеводнєве кільце, що має від 3 до 12 атомів вуглецю, і моноциклічна насичена вуглеводнева група, що має від 3 до 6 атомів вуглецю є переважною. Її прикладами є моноциклічна алкіліденова група і біциклічна алкіліденова група, така як циклопропіліденова група, циклобутиліденова група, цикlopентильдієнова група, циклогексиліденова група, і т.і. Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Крім того, циклоалкіліденова група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводнєве кільце і ненасичене вуглеводнєве кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO₂ в кільці, якщо необхідно).

"Циклоалкенільна група" означає моноциклічне або біциклічне моновалентне ненасичене вуглеводнєве кільце, що має від 4 до 12 атомів вуглецю і має, принаймні, один подвійний зв'язок. Переважною циклоалкенільною групою є моноциклічна ненасичена вуглеводнева група, що має від 4 до 7 атомів вуглецю. Її прикладами є моноциклічні алкенільні групи, такі як цикlopентенільна група, цикlopентадієнільна група, циклогексенільна група, і т.і. Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Крім того, циклоалкенільна група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводнєве кільце і ненасичене вуглеводнєве кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO₂ в кільці, якщо необхідно).

"Циклоалкінільна група" означає моноциклічне або біциклічне ненасичене вуглеводнєве кільце, що має від 6 до 12 атомів вуглецю, і має, принаймні, один потрійний зв'язок. Переважною циклоалкінільною групою є моноциклічна ненасичена вуглеводнева група, що має від 6 до 8 атомів вуглецю. Її прикладами є моноциклічні алкінільні групи, такі як циклооктинільна група, циклодецинільна група. Ці групи може, необов'язково, бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Крім того, циклоалкінільна група може, необов'язково і незалежно бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводнєве кільце і ненасичене вуглеводнєве кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки, SO або SO₂ в кільці, якщо необхідно).

"Арильна група" означає моноциклічну або біциклічну моновалентну ароматичну вуглеводневу групу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю. Її прикладами є фенільна група, нафтильна група (включаючи 1-нафтильну групу і 2-нафтильну групу). Ці групи можуть необов'язково і незалежно бути заміщеними 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно. Крім того, арильна група може, необов'язково, бути конденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або ненасиченим вуглеводневим кільцем (згадане насичене вуглеводнєве кільце і ненасичене вуглеводнєве кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту, атом сірки,

SO або SO₂ в кільці, якщо необхідно).

"Ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце" означає ненасичене вуглеводневе кільце, що містить 1 - 4 гетероатоми, які незалежно вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, і переважно кільце є 4-7-членним насиченим або ненасиченим вуглеводневим кільцем, що містить 1 - 4 гетероатоми, які незалежно вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки. Її прикладами є піридин, піримідин, піразин, фуран, тіофен, пірол, імідазол, піразол, оксазол, ізоксазол, 4,5-дигідрооксазол, тіазол, ізотіазол, тіадіазол, триазол, тетразол і т.і. Серед них, піридин, піримідин, піразин, фуран, тіофен, пірол, імідазол, оксазол і тіазол є переважно використовуваними. "Ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце" може необов'язково і незалежно бути заміщеним 1 - 4 замісниками, як визначено нижче, якщо необхідно.

"Ненасичене конденсоване гетероциклічне кільце" означає насичене або ненасичене вуглеводневе кільце конденсоване з "ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем", де згадане насичене вуглеводневе кільце і згадане ненасичене вуглеводневе кільце можуть, необов'язково, містити атом кисню, атомом азоту або атом сірки в кільці, якщо необхідно. "Ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем" є, наприклад, бензотіофен, індол, і т.і., і також є його можливі N- або S-оксиди. Крім того, "ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем" є моноциклічне ненасичене гетероциклічне кільце заміщене алкіленовою групою. Ненасичене конденсоване гетероциклічне кільце може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 4 замісниками як визначено нижче, якщо необхідно.

"Гетероцикліл" означає моновалентну групу згаданого вище моноциклічного ненасиченого гетероциклічного кільця або ненасиченого конденсованого гетероциклічного кільця і моновалентну групу насиченої версії згаданого вище моноциклічного ненасиченого гетероциклічного кільця або ненасиченого конденсованого гетероциклічного кільця. Якщо необхідно, гетероцикліл може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 4 замісниками, як визначено нижче.

"Алканойльна група" означає формільну групу і групи утворені приєднанням "алкільної групи" до карбонільної групи.

"Алкоксигрупа" означає групи утворені приєднанням "алкільної групи" до атому кисню.

Замісником для згаданих вище груп є, наприклад, атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксигрупа, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканойльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканойлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілітіогрупа, алкінілітіогрупа, циклоалкілітіогрупа, циклоалкенілітіогрупа, циклоалкінілітіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілітіогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, моно- або ді-алканойламіногрупа, моно- або ді-алкоксикарбоніламіногрупа, моно- або ді-арилкарбоніламіногрупа, алкілсульфінаміногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфінаміногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, моно- або ді-арилкарбамоїльна група, алкілсульфінільна група, алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, циклоалкілсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група, і гетероциклілсульфонільна група. Кожна група, як згадано вище, може, необов'язково, бути заміщеною цими замісниками.

Крім того, терміни, такі як галоалкільна група, гало-нижча алкільна група, галоалкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, або галофенільна група, або галогетероциклільна група означають алкільну групу, нижчу алкільну групу, алкоксигрупу, нижчу алкоксигрупу, фенільну групу або гетероциклільну групу (тут далі, стосується алкільної групи, і т.і.) заміщену одним або декількома атомами галогенів, відповідно. Переважною є алкільна група, і т.і. заміщена 1 - 7 атомами галогенів, і більш переважною є алкільна група, і т.і. заміщена 1 - 5 атомами галогенів. Подібно, терміни, такі як гідроксиалкільна група, гідрокси-нижча алкільна група, гідроксиалкоксигрупа, гідрокси-нижча алкоксигрупа і гідроксифенільна група означають алкільну групу, і т.і., заміщену одним або декількома гідроксигрупами. Переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1 - 4 гідроксигрупами, і більш переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1 - 2 гідроксигрупами. Крім того, терміни, такі як алкоксиалкільна група, нижча алкоксиалкільна група, алкокси-нижча алкільна група, нижча алкокси-нижча алкільна група, алкоксиалкоксигрупа, нижча алкоксиалкоксигрупа, алкокси-нижча алкоксигрупа, нижча алкокси-нижча алкоксигрупа, алкоксифенільна група, і нижча алкоксифенільна група означають алкільну групу, і т.і., заміщену одним або декількома алкоксигрупами. Переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1 - 4 алкоксигрупами, і більш переважною є алкільна група, і т.і., заміщена 1 - 2 алкоксигрупами.

Терміни "арилалкіл" і "арилалкокси", коли використовуються окремо або як частина інших груп, стосуються алкільних і алкоксигруп, як описано вище, що мають арильний замісник.

Термін "нижчий", що використовується при визначенні формул представленого винаходу означає нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, якщо не вказано інше.

"Пролікарська форма" означає естер або карбонат, який утворюється при реакції однієї або декількох гідроксигруп сполуки формули I з ацилюючим агентом заміщеним алкілом, алкокси або арилом

використовуючи звичайні методи з одержання ацетату, півалату, метилкарбонату, бензоату, і т.і. Крім того, пролікарською формою також є естер або амід, який утворюється подібним чином під час реакції однієї або декількох гідроксигруп сполуки формули I з α -амінокислотою або β -амінокислотою, і т.і. використовуючи конденсувальні агенти і звичайні методи.

Фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I є, наприклад, сіль з лужним металом, таким як літій, натрій, калій, і т.і.; сіль з лужноземельним металом, таким як кальцій, магній, і т.і.; сіль з цинком або алюмінієм; сіль з органічною основою, такою як амоній, холін, діетаноламін, лізин, етилендіамін, т-бутиламін, т-октиламін, тріс(гідроксиметил)амінометан, N-метилглюкозамін, триетаноламін і дегідробіетиламін; сіль з неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, йодводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.і.; або сіль з органічною кислотою, такою як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, і т.і.; або сіль з кислотою амінокислотою, такою як аспарагінова кислота, глутамінова кислота і т.і.

Сполукою представленого винаходу також є суміш стереоізомерів, або кожен чистий або, по суті, чистий ізомер. Наприклад, представлена сполука може необов'язково мати один або декілька асиметричних центрів на атомі вуглецю, що містить будь-який один з замісників. Крім того, сполука формули I може існувати у формі енантіомеру або діастереомеру, або їх суміші. Коли представлена сполука (I) містить подвійний зв'язок, представлена сполука може існувати у формі геометричних ізомерів (цис-сполука, транс-сполука), і коли представлена сполука (I) містить ненасичений зв'язок, такий як карбоніл, тоді представлена сполука може існувати у формі таутомеру, і представленою сполукою також є ці ізомери або їх суміш. Вихідна сполука у формі рацемічної суміші, енантіомеру або діастереомеру може бути використана в процесі одержання представленної сполуки. Коли представлену сполуку одержують у формі діастереомеру або енантіомеру, вона може бути розділена використовуючи звичайні методи, такі як хроматографія або фракційна кристалізація.

Крім того, представленою сполукою (I) є її внутрішньомолекулярна сіль, гідрат, сольват або поліморф.

Необов'язково заміщенням ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем представленого винаходу є ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщенням 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксильна група, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканоїльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканоїлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, моно- або ді-алканоїламіногрупа, моно- або ді-алкоксикарбоніл-аміногрупа, моно- або ді-арилкарбоніламіногрупа, алкілсульфінаміногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфінаміногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, моно- або ді-арилкарбамоїльна група, сульфамойльна група, моно- або ді-алкілсульфамойльна група, алкілсульфінільна група, алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, циклоалкілсульфонільна група, циклоалкенілсульфонільна група, циклоалкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група і гетероциклілсульфонільна група, де кожен замісник може, необов'язково, бути додатково заміщенням цими замісниками.

Необов'язково заміщенням ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем представленого винаходу є ненасичене конденсоване гетероциклічне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщенням 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксильна група, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканоїльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілокси-карбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканоїлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкініл-карбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, моно- або ді-алканоїламіногрупа, моно- або ді-алкоксикарбоніламіногрупа, моно- або ді-арилкарбоніламіногрупа, алкілсульфінаміногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфінаміногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, моно- або ді-

Необов'язково заміщенням бензольним кільцем представленої винаходу є бензольне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 5 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксильна група, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканойльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканойлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, моно- або ді-алканойламіногрупа, моно- або ді-алкоксикарбоніламіногрупа, моно- або ді-арилкарбоніламіногрупа, алкілсульфіламіногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфіламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, моно- або ді-арилкарбамоїльна група, сульфамойльна група, моно- або ді-алкілсульфамойльна група, алкілсульфінільна група, алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, циклоалкілсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, циклоалкілсульфонільна група, циклоалкенілсульфонільна група, циклоалкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група, гетероциклілсульфонільна група, алкіленова група, алкіленоксигрупа, алкілендіоксигрупа і алкеніленова група, де кожен замісник може, необов'язково, бути додатково заміщеним цими замісниками. Крім того, необов'язково заміщеним бензольним кільцем є бензольне кільце заміщене алкіленовою групою, що утворює анельований карбоцикл разом з атомами вуглецю до яких вони приєднані, а також є бензольне кільце заміщене алкеніленовою групою, що утворює анельований карбоцикл, такий як приконденсоване бензольне кільце і приконденсоване циклопентадієнове кільце разом з атомами вуглецю до яких вони приєднані.

Необов'язково заміщеним ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільцем є, переважно, ненасичене конденсоване гетероциклічне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, гідроксильна група, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксиалкільна група, алкоксиалкільна група, алкоксиалкоксигрупа, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, арильна група, арилоксигрупа, ариалкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, алканоїламіногрупа, алкоксикарбоніламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоільна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, алканоїльна група, алкілсульфонільно-аміногрупа, арилсульфоніламіногрупа, алкілтіогрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, арилсульфонільна група, сульфамоїльна група, моно- або ді-алкілсульфамоїльна група, гетероциклільна група і оксогрупа.

Необов'язково заміщеним бензольним кільцем є, переважно, бензольне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену, гідроксильна група, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксиалкільна група, алкоксиалкільна група, алкоксиалкоксигрупа, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, арильна група, арилоксигрупа, ариалкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, алканойламіногрупа, алкоксикарбоніламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоільна група, моно- або ді-алкілкарбамоільна група, алканойльна група, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, алкілтіогрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, арилсульфонільна група, сульфамойльна група, моно- або ді-алкілсульфамойльна група, гетероциклільна група, алкіленова група, алкіленоксигрупа, алкілендіоксигрупа і алкеніленова група.

Кільце В є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену, гідроксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіденметильна група, алкоксигрупа, алканойльна група, алкілтіогрупа, алкілсульфонільна група, алкілсульфінільна група, аміногрупа, моно- або ді-

де замісник на Кільці А і Кільці В може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 3 замісниками, що незалежно вибирають з групи, до якої входять атом галогену, ціаногрупа, алкільна група, галоалкільна група, алкоксигрупа, галоалкоксигрупа, алканойльна група, моно- або ді-алкіламіногрупа, карбоксильна група, гідроксигрупа, фенільна група, алкілендіоксигрупа, алкіленоксигрупа і алкоксикарбонільна група.

Кільце В є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену; ціаногрупа; нижча алкільна група; гало-нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; гало-нижча алкоксигрупа; моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; фенільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; і гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, до якої входять атом галогену; ціаногрупа; нижча алкільна група; гало-нижча алкільна група; феніл-нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; гало-нижча алкоксигрупа; моно- або ди-нижча алкіламіногрупа; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; і гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою.

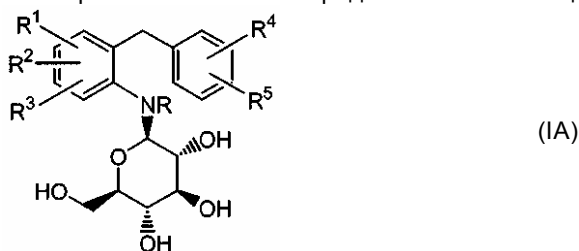
Крім того, переважною сполукою є сполука формули I, в якій метиленова група приєднана по 3-положенню до -NR-групи на Кільці A; Кільце A є бензольним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа і фенільна група; і Кільце B є ненасиченим 5- або 6-членним моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, феніл-нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, фенільна група, галофенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, гало-нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, моно- або ди-нижча алкіламінофенільна група, гетероциклільна група, галогетероциклільна група, нижча алкілгетероциклільна група, нижча алкоксигетероциклільна група і моно- або ди-нижча алкіламіногетероциклільна група.

Ще однією іншою переважною сполукою є сполука формули I, в якій метиленова група приєднана по 3-положенню до -NR-групи на Кільці А; Кільце А є ненасиченим 5- або 6-членним моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним замісником, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа і оксигрупа; і Кільце В є ненасиченим 5- або 6-членним моноциклічним гетероциклічним кільцем, яке може, необов'язково, бути заміщеним 1 - 3 замісниками, що вибирають з групи, до якої входять нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа, фенільна група, галофенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, гало-нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, гетероциклічна група, галогетероциклічна група і нижча алкілгетероциклічна група.

В цих переважних сполуках, ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем є переважно фуран.

тіофен, оксазол, ізоксазол, триазол, тетразол, піразол, піридин, піримідин, піразин, дигідроізоксазол, дигідропіридин або тіазол, і ненасиченим конденсованим гетероциклічним кільце є переважно індолін, ізоіндолін, бензотіазол, бензоксазол, індол, індазол, хінолін, ізохінолін, бензотіофен, бензофуран, тієнотіофен, або дигідроізохінолін.

Переважним втіленням представленого винаходу є сполука наступної формули IA:



в якій R^1 , R^2 , і R^3 є, незалежно, атом водню, атом галогену, гідроксильна група, алкоксигрупа, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксигрупа, гідроксиалкільна група, алкоксиалкільна група, алкоксиалкоксигрупа, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксигрупа, фенільна група, фенілалкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або ді-алкіламіногрупа, алканоліламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або ді-алкілкарбамоїльна група, алканолільна група, алкілсульфоніламіногрупа, фенілсульфоніламіногрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група або фенілсульфонільна група;

R^4 і R^5 є, незалежно, атом водню; атом галогену; гідроксильна група; алкоксигрупа; алкільна група; галоалкільна група; галоалкоксигрупа; гідроксиалкільна група; алкоксиалкільна група; фенілалкільна група; алкоксиалкоксигрупа; гідроксиалкоксигрупа; алкенільна група; алкінільна група; циклоалкільна група; циклоалкіліденметильна група; циклоалкенільна група; циклоалкілоксигрупа; фенілоксигрупа; фенілалкоксигрупа; ціаногрупа; нітрогрупа; аміногрупа; моно- або ді-алкіламіногрупа; алканоліламіногрупа; карбоксильна група; алкоксикарбонільна група; карбамоїльна група; моно- або ді-алкілкарбамоїльна група; алканолільна група; алкілсульфоніламіногрупа; фенілсульфоніламіногрупа; алкілсульфінільна група; алкілсульфонільна група; фенілсульфонільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупа, алкільна група, галоалкільна група, алкоксигрупа, галоалкоксигрупа, алкілендіоксигрупа, алкіленоксигрупа, або моно- або ді-алкіламіногрупа; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, алкільною групою, галоалкільною групою, алкоксигрупою або галоалкоксигрупою, або R^4 і R^5 об'єднуючись один з одним кінцями утворюють алкіленову групу, і інші символи є такими як визначено вище.

Серед сполук згаданої вище формули IA, переважними сполуками є сполука формули IA, в якій R^1 , R^2 і R^3 є, незалежно, атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, циклоалкільна група, гідрокси-нижча алкільна група, гало-нижча алкільна група, нижча алкокси-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, циклоалкоксигрупа, гало-нижча алкоксигрупа або нижча алкокси-нижча алкоксигрупа;

R^4 і R^5 є, незалежно, атом водню; атом галогену; нижча алкільна група; гало-нижча алкільна група; феніл-нижча алкільна група; фенільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, гало-нижчою алкільною групою, нижчою алкоксигрупою, метилендіоксигрупою, етиленоксигрупою або моно- або ди-нижчою алкіламіногрупою; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену або нижчою алкільною групою, або R^4 і R^5 об'єднуючись один з одним кінцями утворюють алкіленову групу.

Серед них, переважною є сполука, в якій R^1 є атом галогену, нижча алкільна група, або нижча алкоксигрупа, R^2 і R^3 є атом водню, R^4 є атом галогену; нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; фенільна група, необов'язково, заміщена замісником, що вибирають з групи, яка містить атом галогену, ціаногрупу, нижчу алкільну групу, гало-нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу і моно- або ди-нижчу алкіламіногрупу; або гетероциклільна група, необов'язково, заміщена атомом галогену або нижчою алкільною групою, і R^5 є атом водню.

Особливо переважною є сполука, в якій гетероциклільною групою є тієнільна група, піридинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, піразолільна група, тіазолільна група або хінолінільна група.

Сполука (I) представленого винаходу проявляє відмінну інгібувальну активність по відношенню до натрій-залежного переносника глюкози і відмінну дію по зменшенню глюкози в крові. Тому, сполука представленого винаходу є корисною при лікуванні або профілактиці цукрового діабету (тип 1 і тип 2 цукрового діабету, і т.і.) або діабетичних ускладнень (таких як діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, або є корисною при лікуванні післяобідньої гіперглікемії).

Сполука (I) представленого винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введена або перорально, або парентерально, і може бути використана у формі придатної фармацевтичної рецептури. Придатною фармацевтичною рецептурою для перорального введення є, наприклад, тверда рецептура, така як таблетки, гранули, капсули, порошки і т.і., або розчини, суспензії або емульсії і т.і. Придатною фармацевтичною рецептурою для парентерального введення є, наприклад, супозиторії; ін'єкційні рецептури і внутрішньовенні вливання, що використовують дистильовану воду для ін'єкції, розчин фізіологічного саліну або водний розчин глюкози, або інгаляційні рецептури.

Доза представленої сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі може змінюватись в залежності від шляху введення, віку, ваги тіла, стану пацієнта або виду і складності захворювання, що лікується, і зазвичай знаходиться в інтервалі від приблизно 0,1 до 50 мг/кг/день, переважно в інтервалі від приблизно 0,1 до 30 мг/кг/день.

Сполука формули I може бути використана, якщо необхідно, в комбінації з одним або більшою кількістю інших антидіабетичних агентів і/або одним або декількома агентами для лікування інших захворювань.

Представлена сполука і ці інші агенти можуть вводитись в одній дозованій формі, або в окремих пероральних дозованих формах або шляхом ін'єкції.

Іншими антидіабетичними агентами є, наприклад, антидіабетичні або антигіперглікемічні агенти, якими є інсулін, агенти, що стимулюють секрецію інсуліну або сенсibiliзатори інсуліну, або інші антидіабетичні агенти, що мають механізм дії відмінний від SGLT інгібування, і 1, 2, 3 або 4 з цих інших антидіабетичних агентів можуть бути переважно використані. Їх конкретними прикладами є бігуаніди, сульфонілсечовини, інгібітори α -глюкозидази, агоністи PPAR γ (наприклад, тiazолідиніони), біагоністи PPAR α/γ , інгібітори дипептидилпептидази IV (DPP4), мітіглініди і/або натеглініди, і інсулін, глюкагон-подібний пептид-1 (GLP-1), інгібітори PTP1B, інгібітори глікогенфосфорилази, модулятори RXR і/або інгібітори глюкоза-6-фосфатази.

Агентами для лікування інших захворювань є, наприклад, агент проти ожиріння, антигіпертензивний агент, антитромбоцитний агент, антиатеросклеротичний агент і/або гіполіпідемічний агент.

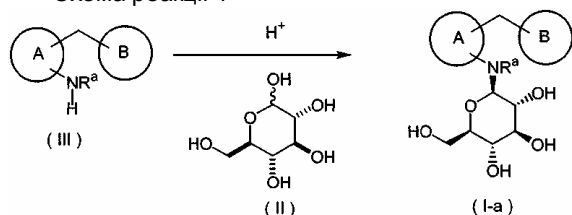
Інгібітори SGLT формули I можуть бути використані в комбінації з агентами для лікування діабетичних ускладнень, якщо необхідно. Цими агентами є, наприклад, інгібітори РКС і/або інгібітори АСЕ.

Доза цих агентів може змінюватись в залежності від віку, ваги тіла і стану пацієнтів, і шляхів введення, дозованих форм, і т.і.

Ці фармацевтичні композиції можуть вводитись перорально ссавцям, таким як люди, мавпи, собаки, і т.і., наприклад, у вигляді дозованої форми - таблетки, капсули, гранули або порошку, або парентерально у формі ін'єкції, або інтраназально, або у формі трансдермального пластиру.

Представлену сполуку формули (I), в якій R є атом водню або нижча алкільна група, можна одержати використовуючи наступну Схему реакції 1 або 2.

Схема реакції 1



в якій R^a є атом водню або нижча алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

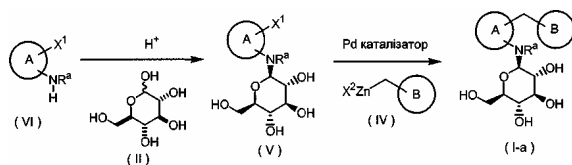
Спочатку, серед сполук формули (I), сполуки формули I, в якій R є атом водню або нижча алкільна група, можна одержати шляхом конденсування сполуки формули III і сполуки формули II. Реакцію конденсування проводять в придатному розчиннику і якщо необхідно в присутності кислоти.

Кислотою є звичайні кислоти, що використовуються постійно в реакції обміну ацеталу, наприклад, хлорид амонію, сульфат амонію, хлорводнева кислота, і т.і.

Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, і т.і., спирти, такі як метанол, етанол, і т.і., вода, і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників.

Цю реакцію переважно проводять при нагріванні, наприклад, при температурі від 50°C до температури кипіння розчинника, що використовується, особливо переважно при температурі від 50 до 100°C.

Схема реакції 2



в якій X¹ і X² є, незалежно, атом галогену, і інші символи є такими як визначено вище.

Спочатку, сполуку формули V одержують шляхом конденсування сполуки формули VI і сполуки формули II. Реакцію конденсування проводять подібно методу реакції Схеми реакції 1.

Потім, сполуку формули I можна одержати шляхом конденсування сполуки формули V з сполукою формули IV в присутності паладієвого каталізатору, і в присутності або відсутності фосфінового ліганду в придатному розчиннику.

Паладієвим каталізатором може бути звичайні паладієві каталізатори, такі як тетракіс(трифеніл)фосфінпаладію (0), ацетат паладію (II), хлорид паладію (II), дихлорид біс(трифеніл)фосфінпаладію (II), тріс(дифеніл)ацетондипаладій (0), комплекс хлорид паладію (II) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен і т.і.

Фосфіновим лігандом є, наприклад, сполуки фосфору, такі як трифенілфосфін, 1,2-біс(дифенілфосфіно)етан, три(2-фурил)фосфін, і т.і.

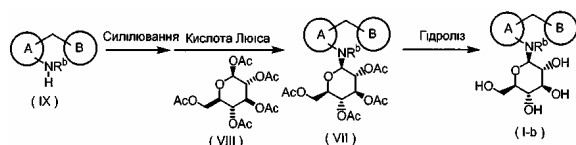
Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, і т.і., амідні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1,3-диметил-2-імідазолідіон, і т.і., ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен, і т.і., диметилсульфоксид, вода, і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників.

Цю реакцію проводять при кімнатній температурі або при нагріванні, наприклад, при температурі від кімнатної до температури кипіння реакційної суміші, і особливо переважно при температурі від кімнатної до 50°C.

Крім того, серед сполук формули (I) представлено винаходу, сполуку формули (I), в якій R є нижча

алканойльна група або нижча алкоксикарбонільна група, можна одержати за допомогою методу описаного в наступній Схемі реакції 3 або 4.

Схема реакції 3



в якій R^b є нижча алканойльна група або нижча алкоксикарбонільна група, Ac є ацетильна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Спочатку, сполуку формули IX силіюють в розчиннику. Потім, продукт піддають взаємодії з α- або β-D-глюкози пентаацетатом (тобто, сполукою формули VIII) одержуючи сполуку формули VII. Крім того, сполуку формули VII піддають гідролізу одержуючи сполуку формули I-b.

Реакцію силілювання проводять шляхом нагрівання сполуки силілюючим агентом в розчиннику. Силілюючим агентом є, наприклад, N,O-біс(триметилсиліл)ацетамід, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан, і т.і.

Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, і т.і., етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, і т.і., ацетонітрил, диметилсульфоксид, і т.і., і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників.

Цю реакцію переважно проводять при охолодженні або при нагріванні, наприклад, при температурі від 0°C до 60°C, переважно при температурі від кімнатної до 60°C.

Реакцію з α- або β-D-глюкози пентаацетатом (тобто, сполукою формули VIII) проводять в розчиннику в присутності кислоти Люїса

Кислотою Люїса є, наприклад, триметилсиліл трифторметансульфонат, хлорид титану (IV), тетрахлорид олова, комплекс трифторид борудіетиловий етер.

Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, і т.і., етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, і т.і., ацетонітрил, диметилсульфоксид, і т.і., і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників.

Цю реакцію проводять при охолодженні або при нагріванні, наприклад, при температурі від 0°C до 100°C, більш переважно при температурі від кімнатної до 60°C.

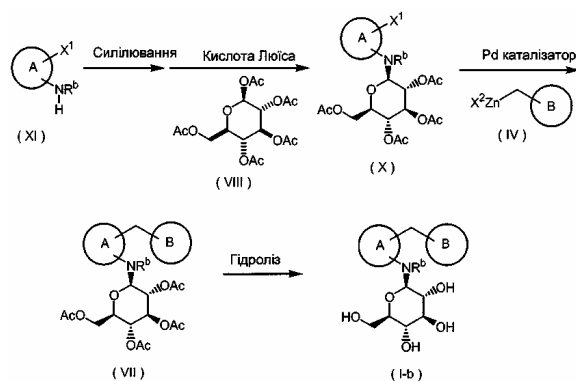
Гідроліз сполуки формули VII проводять шляхом обробки її основою в розчиннику.

Основою є звичайні основи, що використовуються при гідролізі, наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, і т.і., нижчий алкоксид лужного металу, такий як метоксид натрію, етоксид натрію, і т.і.

Розчинником може бути будь-який інертний розчинник, який не заважає реакції, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, і т.і., етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, і т.і., амідні розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1,3-диметил-2-імідазолідинон, і т.і., нижчі спирти, такі як метанол, етанол, і т.і., ацетонітрил, диметилсульфоксид, вода, і якщо бажано, суміш двох або декількох з цих розчинників.

Цю реакцію переважно проводять при охолодженні або при нагріванні, наприклад, при температурі від 0°C до 50°C, Більш переважно при температурі від 0°C до кімнатної температури.

Схема реакції 4



в якій символи є такими як визначено вище.

Спочатку, сполуку формули XI силіюють в розчиннику, і одержаний таким чином продукт піддають взаємодії з α- або β-D-глюкози пентаацетатом в присутності кислоти Люїса одержуючи сполуку формули X. Крім того, сполуку формули X конденсують з сполукою формули IV в присутності паладієвого каталізатору, і в присутності або відсутності фосфінового ліганду, в придатному розчиннику одержуючи сполуку формули VII, яку піддають гідролізу одержуючи сполуку формули I-b.

Реакцію силілювання сполуки формули XI, і реакцію силілюваної сполуки з α- або β-D-глюкози пентаацетатом можна проводити подібно методу реакції Схеми реакції 3.

Реакцію конденсації сполуки формули X і сполуки формули IV проводять подібно методу реакції Схеми

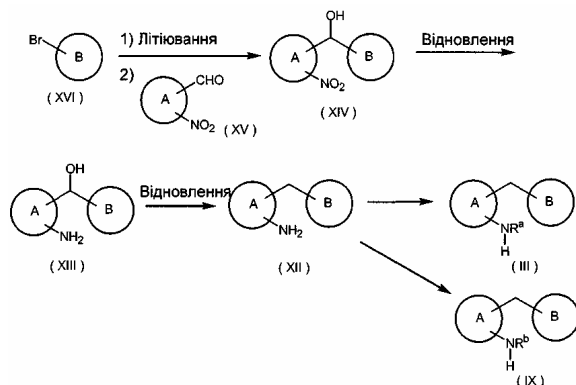
реакції 2.

Стадію гідролізу сполуки формули VII з одержанням сполуки формули I-b проводять за методом подібним описаному на Схемі реакції 3.

Одержану таким чином сполуку представленого винаходу можна виділити і очистити з використанням звичайних методів добре відомих в органічній хімії, таких як перекристалізація, колонкова хроматографія, і т.і.

Сполуку формули III і сполуку формули IX можна одержати за допомогою методу показаного на наступній Схемі реакції 5, 6 або 7.

Схема реакції 5



в якій символи є такими як визначено вище.

Сполуку формули XVI літують, і продукт конденсують з сполукою формули XV в придатному розчиннику одержуючи сполуку формули XIV. Наприклад, сполуку формули XVI обробляють н-бутиллітієм або т-бутиллітієм в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діетиловий етер, і т.і. при -78°C , і потім піддають взаємодії з сполукою формули XV.

Потім, сполуку формули XIV піддають відновленню з одержанням сполуки формули XIII. Відновлення проводять шляхом каталітичного відновлення використовуючи паладієвий каталізатор (наприклад, паладій-вугілля, гідроксид паладію, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, етилацетат, і т.і.) в атмосфері водню.

Крім того, сполуку формули XIII піддають відновленню з одержанням сполуки формули XII (тобто, сполуки формули III, в якій R є атом водню). Відновлення проводять шляхом обробки її силаном (наприклад, триетилсилан, тріізопропілсилан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, дихлорметан, або суміш ацетонітрил/дихлорметан) в присутності кислоти Люїса (наприклад, комплекс трифторид бородіетиловий етер, тетрахлорид титану (IV), і т.і.) або кислоти (наприклад, трифтороцтова кислота, і т.і.).

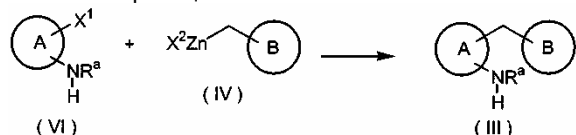
На кінець, якщо необхідно, сполуку формули XII алкілюють одержуючи сполуку формули III, або сполуку формули IX алкілюють одержуючи сполуку формули IX.

Реакцію алкілювання проводять використовуючи алкілювальний агент, такий як нижчий алкілгалогід (наприклад, йодметан, бромметан) в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, етилацетат, диметилформамід, 1,3-диметил-2-імідазолідион, і т.і.), в присутності основи (наприклад, триетиламін, піридин, діізопропілетиламін, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, і т.і.).

Реакцію ацилювання проводять використовуючи ацилювальний агент, такий як нижчий алканойлгалогід або нижчий алкоксикарбонілгалогід, або ангідрид кислоти або естер карбонової кислоти, в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, етилацетат, і т.і.), в присутності або відсутності основи (наприклад, триетиламін, піридин, діізопропілетиламін, і т.і.).

Крім того, сполуку формули III, в якій R є нижча алкільна група, можна одержати шляхом відновлення сполуки формули III, в якій R є нижча алканойльна група. Відновлення проводять за допомогою звичайних методів, що використовують відновлюючий агент (алюмогідрид літію, диборан, і т.і.) в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, і т.і.).

Схема реакції 6

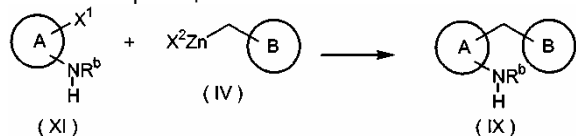


в якій символи є такими як визначено вище.

Сполуку формули III можна одержати шляхом конденсування сполуки формули VI з сполукою формули IV.

Реакцію конденсування проводять за методом подібним реакції конденсування сполуки формули V і сполуки формули IV на Схемі реакції 2.

Схема реакції 7



в якій символи є такими як визначено вище.

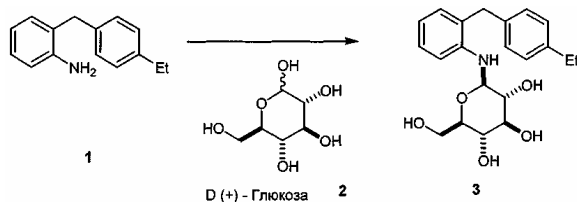
Сполуку формули IX також можна одержати шляхом конденсування сполуки формули XI з сполукою

Реакцію конденсації проводять за методом подібним реакції конденсації сполуки формули V і сполуки формули IV на Схемі реакції 2.

Інші вихідні сполуки є комерційно доступними або можна легко одержати за допомогою стандартних методів добре відомих середньому спеціалісту в цій галузі.

Тут далі, представлений винахід ілюструється Прикладами, Базовими Прикладами, але представлений винахід не повинен обмежуватись ними.

Приклад 1 2-(4-Етилбензил)-н-(β-D-глюкопіранозил)анілін



в якій Et є етильна група.

2-(4-Етилбензил)анілін 1 (500мг) розчиняли в метанолі (5мл) і до нього додавали D-(+)-глюкозу 2 (516мг) і хлорид амонію (25мг), і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Метанол упарювали при пониженому тиску, і до залишку додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолотом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол=40:1-20:1) одержуючи бажаний 2-(4-етилбензил)-н-(β-D-глюкопіранозил)анілін 3 (495мг) як безбарвні кристали. XIAT-Mac m/Z 374 (M+H).

Приклади 2 - 5

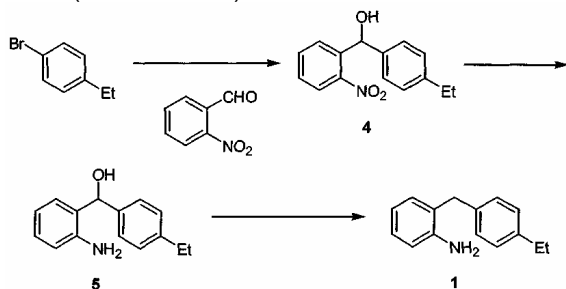
Сполуки як показано Таблиці 1 нижче одержували за методом Прикладу 1 з відповідних вихідних матеріалів.

Таблица 1

Приклад	R ¹	R ²	R ⁴	XIAT-Mac (m/z)
2	H	CF ₃ ⁻	-CH ₂ CH ₃	442 (M+H)
3	H	H	H	346 (M+H)
4	H	F	-CH ₂ CH ₃	392 (M+H)
5	F	F	-CH ₂ CH ₃	410 (M+H)

Базовий Приклад 1

2-(4-Етилбензил)анілін



В якій символи є такими як визначено вище.

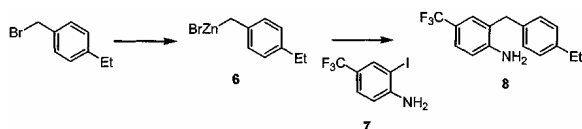
(1) Розчин 1-бром-4-етилбензолу (6,43г) в тетрагідрофурани (50мл) охолоджували до -78°C в атмосфері аргону і до нього по краплям додавали н-бутиллітій (2,6М розчин в гексані, 14,0мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і реакційний розчин по краплям додавали до розчину о-нітробензальдегіду (5,0г) в тетрагідрофурани (50мл) при -78°C. Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і нагрівали до 0°C протягом однієї години. До суміші додавали водний розчин хлориду амонію, і суміш екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (гексан:етилацетат=10:1) одержуючи сполуку 4 (2,26г) як безбарвне масло. XIAT-Mac m/Z 275 (M+NH₄).

(2) Згадану вище сполуку 4 (1,85г) розчиняли в етанолі (74мл) і до неї додавали вологий паладій-вугілля (370мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали при пониженому тиску одержуючи сполуку 5 (1,58г) як безбарвну тверду речовину. XIAT-Mac m/Z 210 (M+H-H₂O).

(3) Згадану вище сполуку 5 (1,53г) розчиняли в ацетонітрилі (45мл), і суміш охолоджували до -30°C, і до неї по краплям додавали комплекс трифторид бордїетиловий етер (1,71мл). Потім, додавали до неї триетилсилан (2,15мл) і суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години. Суміш нагрівали до 0°C протягом 30 хвилин і суміш надалі перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. До суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=24:1) одержуючи бажаний 2-(4-етилбензил)анілін 1(1,07г) як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 212 (M+H).

Базовий Приклад 2

2-(4-Етилбензил)-4-трифторметиланілін



(1) Суміш порошку цинку (817мг) і 1,2-диброметану (0,044мл) в диметилформаміді (25мл) перемішували при нагріванні при 70°C протягом 10 хвилин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури і до нього додавали хлортриметилсилан (0,050мл), і потім перемішували протягом 30 хвилин. До суміші по краплям додавали розчин 4-етилбензилброміду (1,99г) в диметилформаміді (10мл) при 0°C протягом 2 годин. Суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин одержуючи розчин сполуки 6.

(2) Згаданий вище розчин сполуки 6 змішували з розчином тріс(добензиліденацетон)паладію (0) (140мг), три(2-фурил)фосфіну (120мг) і 4-аміно-3-йодбензотрифториду 7 (1,44г) в тетрагідрофурані (30мл), і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційний розчин виливали у воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=9:1) одержуючи бажаний 2-(4-етилбензил)-4-трифторметиланілін 8 (866мг) як безбарвне масло. XIAT-Мас m/Z 280 (M+H).

Базовий Приклад 3

2-(4-Етилбензил)-4-фторанілін

(1) Змішаний розчин 4-фтораніліну (1,00г), йоду (2,28г) і сульфату срібла (2,81г) в етанолі (180мл) перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Нерозчинні матеріали відфільтровували і розчинник фільтрату упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=19:1) одержуючи 4-фтор-2-йоданілін (1,16г) як безбарвне масло. ECI-Мас m/Z 236 (M-H).

(2) Згаданий вище 4-фтор-2-йоданілін обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 2 одержуючи 2-(4-етилбензил)-4-фторанілін як порошок. XIAT-Мас m/Z 230 (M+H).

Базовий Приклад 4

3,4-Дифтор-2-(4-етилбензил)анілін

3,4-Дифтор-2-йоданілін [дивіться S. Morita et al., Tetrahedron Asymmetry (1995) 6 245] обробляли за методом подібним Базовому Прикладу 2 одержуючи бажаний 3,4-дифтор-2-(4-етилбензил)анілін як порошок XIAT-Мас m/Z 247 (M+H).