



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86042 (13) C2
(51) МПК
C07D 401/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

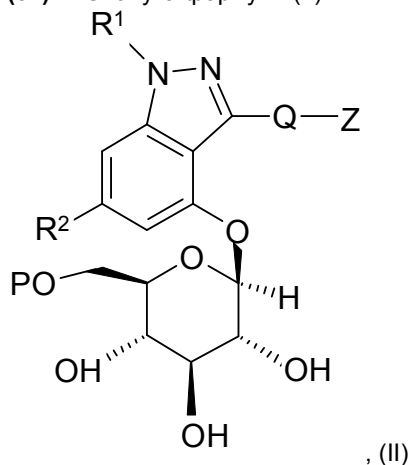
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ІНДАЗОЛ-О-ГЛЮКОЗИДИ

1

- (21) а200605348
(22) 29.07.2004
(24) 25.03.2009
(86) PCT/US2004/024626, 29.07.2004
(31) 60/491,523
(32) 01.08.2003
(33) US
(31) 60/491,534
(32) 01.08.2003
(33) US
(31) 60/519,381
(32) 12.11.2003
(33) US
(31) 60/579,722
(32) 15.06.2004
(33) US
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.
(72) ПАТЕЛЬ МОНА, US/US, РИБЧИНСКИ ФІЛІП,
US/US, УРБАНСКИ МОД, US/US, ЖАНГ СЯОЯН,
US/US
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ТАНАБЕ
СЕЙЯКУ КО., ЛТД
(56) US 6,153,632 A 28.11.2000
WO 01/64669 A1 07.09.2001
(57) 1. Сполука формули (II):



в якій
R¹ являє собою H або C₁₋₄алкіл;
R² являє собою H, F, Cl, метокси або C₁₋₃алкіл;
Q являє собою -(CH₂)_n, де n = 0, 1 або 2; або, коли
R² являє собою H, F, Cl або метокси, то Q також
може бути вибраний з -CH₂-S;

2

Z є заміщеним або незаміщеним та вибраний з C₃₋₇циклоалкілу, фенілу, бензгідрилу, 5- або 6-членного гетероарилу, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, біарилу, 9- або 10-членного конденсованого біциклілу та конденсованого гетеробіциклілу, де зазначений конденсований гетеробіцикліл має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S;

R = H або ацетил;

або її фармацевтична прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, де R¹ являє собою H.

3. Сполука за пунктом 1, де R² являє собою H, метил, або етил.

4. Сполука за пунктом 1, де Q являє собою -(CH₂)_n та n означає 1 або 2.

5. Сполука за пунктом 1, де Z незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₄аміноалкілу, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно, фенілу, 5-6-членного гетероциклілу, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S та O; та де замісник(и) на Z може бути додатково незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₄алкілтіо, фенокси, -CONR^aR^b, -NHSO₂R^a та -SO₂NR^aR^b, де кожний з R^a та R^b незалежно вибраний з H та C₁₋₄алкілу.

6. Сполука за пунктом 1, де Z являє собою феніл, цикlopентил, циклогексил, 4-заміщений циклогексил, 2- або 3-заміщений цикlopентил, 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, заміщений тіофеніл, тіофеніл, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, бензотіофеніл, інданіл, нафтил, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил або бензо[1,4]діоксан.

7. Сполука за пунктом 5, де Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу та фенілу.

8. Сполука за пунктом 1, де Z являє собою біфеніл, 4-етилфеніл, (4-пропіл)феніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-метилтіофеніл, бензофуран-5-іл, дигідробензофуран-5-іл, нафтил або дигідробензофуран-6-іл, або (5-етилтіо)феніл.

(13) C2

(11) 86042

(19) UA

9. Сполука за пунктом 1 де R^1 являє собою Н; та R^2 являє собою Н, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

10. Сполука за пунктом 1, де Q являє собою $-(CH_2)_n-$; n означає 1 або 2; та R^2 являє собою Н, метил або етил.

11. Сполука за пунктом 10, де R^1 являє собою метил.

12. Сполука за пунктом 2, де R^2 являє собою Н, метил або етил; та Q являє собою $-(CH_2)_n-$, та n означає 1 або 2; Z являє собою феніл, циклопентил, циклогексил, 4-заміщений циклогексил, 2- або 3-заміщений циклопентил, 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, заміщений тіофен, тіофеніл, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, бензотіофеніл, інданіл, нафтил, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил або бензо[1,4]діоксан; та де Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фенілу.

13. Сполука за пунктом 1, де R являє собою Н, метил або етил; де Q являє собою $-(CH_2)_n-$ та n означає 1 або 2; та Z являє собою біфеніл, 4-етилфеніл, (4-пропіл)феніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-метилтіофеніл, бензофуран-5-іл, дигідробензофуран-5-іл, нафтил або дигідробензофуран-6-іл, або (5-етилтіо)феніл.

14. Сполука за пунктом 1, вибрана з 2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду; 2-[3-(2-бензофуран-5-ілетил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду; 2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-1,6-диметил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду; 2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-6-етил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду та 2-[3-(4-метоксибензил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду.

15. Сполука за пунктом 1, вибрана з: 2-[3-(2-бензофуран-5-ілетил)-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(6-метоксинафтален-2-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(4-етоксифеніл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[6-метил-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл)етил]-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[6-метил-3-(2-нафтален-2-ілетил)-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(4-метоксифеніл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(6-метокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду та

2-[3-(2-бензофуран-5-ілетил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-6-О-ацетил- β -D-глюкопіранозиду.

16. Сполука за пунктом 1, вибрана з:

2-[3-[2-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(4-хлорфеніл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(4-метоксифенілсульфанілметил)-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(2-циклогексилетил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(4-трифторметилфеніл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-[2-(4-метансульфоніламінофеніл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду та

2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-6-О-ацетил- β -D-глюкопіранозиду.

17. Сполука за пунктом 1, вибрана з:

2-[3-(4-етилбензил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[6-метил-3-(4-пропілбензил)-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(4-метилсульфанілбензил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(4-біфеніл)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(4-циклопропілбензил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду та

2-[3-(5-етилтіофен-2-ілметил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду.

18. Сполука за пунктом 1, вибрана з:

2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(2-бензофуран-5-ілетил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду;

2-[3-(4-етилбензил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду та

2-[3-(5-етилтіофен-2-ілметил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозиду.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1, 5, 6, 11, 12, 14, 15, 16, 17 або 18 та фармацевтично прийнятний носій.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за пунктом 14.

21. Спосіб лікування діабету у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 19.

22. Спосіб за пунктом 21, де зазначений діабет є діабетом II типу.

23. Спосіб зниження рівня глюкози в сироватці у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 19.

24. Спосіб лікування порушеної толерантності до глюкози у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 19.

25. Спосіб лікування або інгібування порушеної толерантності до глюкози у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 19.

26. Спосіб зниження індексу маси тіла, маси тіла або відсотку жиру в тілі у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 19.

27. Спосіб за пунктом 26, де зазначене зниження індексу маси тіла є способом лікування ожиріння або стану надлишкової ваги.

28. Спосіб інгібування транспортеру натрій/глюкози в клітині, який включає піддавання зазначеної клітини впливу сполуки за пунктом 1 або її метаболіту.

29. Спосіб лікування діабету або Синдрому Х, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень у суб'єкта, який включає

(а) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості сполуки формули (II); та

(b) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості другого антидіабетичного агента, зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку та об'єднанні спільно ефективні кількості забезпечують бажаний терапевтичний ефект.

30. Спосіб за пунктом 29, де діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення вибрані з IDDM, NIDDM, IGT, IFG, ожиріння, нефропатії, невропатії, ретинопатії, атеросклерозу, синдрому полікістозного яєчника, гіпертензії, ішемії, інсульту, серцевої хвороби, синдрому подразненого кишечника, запалення та катаракт.

31. Спосіб за пунктом 29, де діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою IDDM.

32. Спосіб за пунктом 29, де діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою NIDDM.

33. Спосіб за пунктом 29, де діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою IGT або IFG.

34. Спосіб за пунктом 29, який, крім того, включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості третього антидіабетичного агента.

35. Спосіб за пунктом 34, де третій антидіабетичний агент вибраний з:

(aa) інсулінів,

(bb) аналогів інсуліну;

(cc) модуляторів секреції інсуліну, та

(dd) стимуляторів секреції інсуліну.

36. Спосіб за пунктом 29, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT.

37. Спосіб за пунктом 36, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT1.

38. Спосіб за пунктом 36, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT2.

39. Спосіб за пунктом 36, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою сполуку Формули (II) або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або рацемічну суміш, ефір, пролікарську форму або її фармацевтично прийнятну сіль.

40. Спосіб за пунктом 29, де спільно ефективна кількість інгібітора SGLT складає від приблизно 10 до 1000 мг.

41. Спосіб за пунктом 29, де спільно ефективна кількість інгібітора SGLT являє собою кількість, достатню для зменшення коливань рівню глюкози в плазмі після їжі.

42. Спосіб інгібування початку діабету або Синдрому Х, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень у суб'єкта, який включає

(а) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості сполуки формули (II); та

(b) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості другого антидіабетичного агента, зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку та об'єднанні спільно ефективні кількості забезпечують бажаний профілактичний ефект.

43. Спосіб за пунктом 42, де зазначеним початком є стан від переддіабетичного стану до NIDDM.

44. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (II), другий антидіабетичний агент та фармацевтично прийнятний носій.

45. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає поєднання разом сполуки формули (II), другого антидіабетичного агента та фармацевтично прийнятного носія.

46. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування однієї або більше сполук формули (II) в комбінації з другим антидіабетичним агентом для одержання лікарського засобу для лікування стану, вибраного з IDDM, NIDDM, IGT, IFG, ожиріння, нефропатії, невропатії, ретинопатії, атеросклерозу, синдрому полікістозного яєчника, гіпертензії, ішемії, інсульту, серцевої хвороби, синдрому подразненого кишечника, запалення та катаракт.

47. Спосіб інгібування розвитку переддіабетичного стану у суб'єкта в діабетичний стан, який включає

(а) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості сполуки формули (II); та

(b) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості антидіабетичного агента, зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку та об'єднанні спільно ефективні кількості забезпечують бажаний інгібуючий ефект.

48. Спосіб за пунктом 47, де зазначеним станом є IGT або IFG.

49. Спосіб за пунктом 47, де зазначеним інгібуванням розвитку переддіабетичного стану є попередження розвитку переддіабетичного стану в діабетичний стан.

50. Спосіб за пунктом 47, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT.

51. Спосіб за пунктом 47, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою сполуку Формули (II), яка необов'язково містить одну або більше гідроксил- або діолзахисних груп, або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або рацемічну суміш, ефір, пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід відноситься до заміщених індазол-О-глюкозидів, композицій, що їх містять, та способів їх використання, наприклад, для лікування або профілактики діабету та Синдрому Х.

Діабет - хронічний розлад, що впливає на метаболізм вуглеводів, жирів та протеїнів у тварин.

Цукровий діабет I типу, що включає приблизно 10% від усіх випадків діабету, раніше відносили до інсулін-залежного цукрового діабету ("IDDM") або до діабету, що починається у ранньому віці. Ця хвороба характеризується поступовою втратою бета-клітинами підшлункової залози функції секреції інсуліну. Ця характеристика також розповсюджується на не-ідіопатичний або „вторинний” діабет, що виникає внаслідок хвороби підшлункової залози. Цукровий діабет I типу пов'язаний із наступними клінічними ознаками або симптомами: постійно підвищена концентрація глюкози у плазмі або гіперглікемія; поліурія; полідипсія та/або гіперфагія; хронічні мікросудинні ускладнення, такі, як ретинопатія, нефропатія та нейропатія; та макросудинні ускладнення, такі, як гіперліпідемія та гіпертензія, що можуть призвести до сліпоти, хвороби нирок останньої стадії, ампутації кінцівок та інфаркту міокарду.

Цукровий діабет II типу (не-інсуліно-залежний цукровий діабет або NIDDM) - метаболічний розлад, що включає недостатню регуляцію метаболізму глюкози та погіршену чутливість до інсуліну. Цукровий діабет II типу зазвичай розвивається у зрілих осіб та пов'язаний із неспроможністю тіла вживати або виробляти достатню кількість інсуліну. Додатково до резистентності до інсуліну, що спостерігалась у тканинах, що вивчалися, пацієнти, хворі на цукровий діабет II типу, мали відносну інсулінову недостатність - тобто, пацієнти мали рівень інсуліну менший, ніж розрахований для даної концентрації глюкози у плазмі. Цукровий діабет II типу характеризується наступними клінічними ознаками або симптомами: постійно підвищена концентрація глюкози у плазмі або гіперглікемія; поліурія; полідипсія та/або гіперфагія; хронічні мікросудинні ускладнення, такі, як ретинопатія, нефропатія та нейропатія; та макросудинні ускладнення, такі як гіперліпідемія та гіпертензія, що можуть призвести до сліпоти, хвороби нирок останньої стадії, ампутації кінцівок та інфаркту міокарду.

Синдром Х, що також має назву синдрому резистентності до інсуліну (IRS), метаболічного синдрому, або метаболічного синдрому Х, зустрічається у 2 % діагностичних коронарних характеристик. Часто призводячи до інвалідності, він є симптомом або фактором ризику для розвитку цукрового діабету II типу та серцево-судинного захворювання, включаючи порушену толерантність до глюкози (IGT), знижений рівень глюкози крові натщесерце, гіперінсулінемію, резистентність до інсуліну, дисліпідемію (наприклад, високий рівень тригліцеридів, низький вміст HDL), гіпертензію та ожиріння.

Терапія пацієнтів з IDDM завжди концентрувалась на прийманні зовнішнього інсуліну, що може бути отриманий з різних джерел (наприклад, люд-

ський, коров'ячий, свинячий інсулін). Використання матеріалу гетерологічних видів призводить до утворення анти-інсулінових антитіл, що мають дію, яка обмежує активність, та призводить до прогресуючої потреби у більших дозах для досягнення бажаного гіпоглікемічного ефекту.

Типове лікування цукрового діабету II типу концентрується на підтримці якомога близького до нормального рівня глюкози у крові за допомогою зміни способу життя в тому, що стосується дієти та фізичного навантаження, та, у разі необхідності, лікування антидіабетичними агентами, інсуліном або їх комбінацією. NIDDM, що не можна контролювати за допомогою дієт, лікують за допомогою перорального приймання антидіабетичних агентів.

Хоча резистентність до інсуліну не завжди зустрічається в усіх пацієнтів із синдромом Х, тих, хто проявляє переддіабетичний стан (наприклад, IGT, IFG), коли рівень глюкози у крові натщесерце може перевищувати нормальний, але не відповідає критерію діагностики діабету, у деяких країнах (наприклад, у Німеччині) лікують метформіном для запобігання діабету. Антидіабетичні агенти можуть бути поєднані з фармакологічними агентами для лікування супутніх захворювань (наприклад, антигіпертензивними засобами для лікування гіпертензії, гіполіпідемічними агентами для лікування ліпідемії).

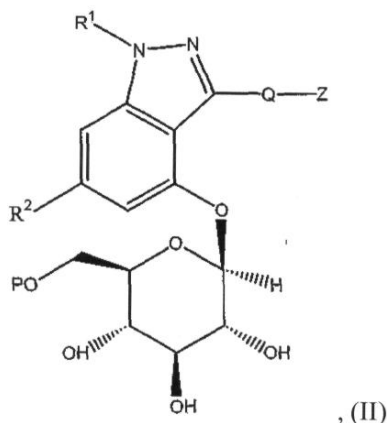
Пріоритетна терапія зазвичай включає метформін та сульфонілсечовини, а також тіазолідиндіони. Монотерапія метформіном є пріоритетним вибором, особливо для лікування пацієнтів, хворих на діабет II типу, які також страждають на ожиріння та/або дисліпідемію. Відсутність належної реакції на метформін часто призводить до наступного лікування метформіном у поєднанні з сульфонілсечовинами, тіазолідиндіонами або інсуліном. Монотерапія сульфонілсечовинами (включаючи усі покоління ліків) є також розповсюдженим пріоритетним терапевтичним вибором. Іншим пріоритетним терапевтичним вибором можуть бути тіазолідиндіони. Інгібітори альфа-глюкозидази також використовують як пріоритетну та вторинну терапію. Пацієнтам, в яких була відсутня адекватна реакція на пероральну антидіабетичну терапію, дають комбінації вищевказаних агентів. Коли глікемічний контроль не може бути підтриманий лише за допомогою перорального приймання антидіабетичних агентів, застосовують терапію інсуліном, або як монотерапію, або у комбінації з пероральними антидіабетичними агентами.

Одна остання розробка у терапії гіперліпідемії сконцентрована на виведенні надлишкової глюкози безпосередньо із сечею. Було показано, що специфічні інгібітори SGLT підвищують виведення глюкози із сечею та знижують рівень глюкози у крові у зразків гризунів з IDDM або NIDDM.

Один аспект даного винаходу направлений на сполуки, способи та композиції для лікування або профілактики діабету, Синдрому Х або симптомів, пов'язаних з ними, чи їх ускладнень. Більш особливо, даний винахід направлений на спосіб лікування діабету або Синдрому Х, або симптомів,

пов'язаних з ними, чи їх ускладнень у суб'єкта, що страждає від такого стану, зазначений спосіб включає введення одного або більше інгібіторів реабсорбції глюкози, описаних в даній заявці. Відповідно до одного аспекту винаходу, зазначений спосіб лікування може додатково включати введення одного або більше додаткових антидіабетичних агентів, таких як другий антидіабетичний агент або другий та третій антидіабетичний агент.

Інший аспект винаходу розкриває сполуку формули (II):



в якій

R^1 являє собою H або C_{1-4} алкіл;

R^2 являє собою H, F, Cl, метокси або C_{1-3} алкіл;

Q являє собою $-(CH_2)_n-$, де n означає 0, 1 або 2; або, коли R являє собою H, F, Cl або метокси, то Q також може бути вибраний з $-CH_2-S-$;

Z є заміщеним або незаміщеним, та вибраний з C_{3-7} циклоалкілу, фенілу, бензгідрілу, 5- або 6-членного гетероарилу, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, біарилу, 9- або 10-членного конденсованого біциклілу (як наприклад нафтил), та конденсованого гетеробіциклілу, де зазначений конденсований гетеробіцикліл має 1-4 гетероатоми (та переважно 1 - 3 або 1-2 гетероатоми), незалежно вибрані з N, O та S;

P = H або ацетил;

або її фармацевтична прийнятну сіль, амід або ефір.

Один аспект винаходу розкриває фармацевтичну композицію, що містить інгібітор реабсорбції глюкози, принаймні, один додатковий антидіабетичний агент (як наприклад один, два, три додаткові антидіабетичні агенти) та фармацевтично прийнятний носій. Винахід також забезпечує спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає поєднання разом інгібітора реабсорбції глюкози, другого антидіабетичного агента та фармацевтично прийнятного носія.

Втіленням винаходу є спосіб лікування діабету або Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень у суб'єкта, зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози та введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості другого антидіабетичного агента, зазначене об'єднане введення забезпечує бажаний терапевтичний ефект.

Іншим втіленням винаходу є спосіб інгібування початку діабету або Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень у суб'єкта, зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної дози інгібітора реабсорбції глюкози та введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості другого антидіабетичного агента, зазначене об'єднане введення забезпечує бажаний профілактичний ефект.

У розкритих способах діабет або Синдром X або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення вибрані з IDDM, NIDDM, IGT, IFG, ожиріння, нефропатії, невропатії, ретинопатії, атеросклерозу, синдрому полікістозного яєчника, гіпертензії, ішемії, інсульту, серцевої хвороби, синдрому подразненого кишечника, запалення та катаракт.

Також винахід включає використання одного або більше інгібіторів реабсорбції глюкози в комбінації з одним або більше антидіабетичними агентами для одержання лікарського засобу для лікування стану, вибраного з IDDM, NIDDM, IGT, IFG, ожиріння, нефропатії, невропатії, ретинопатії, атеросклерозу, синдрому полікістозного яєчника, гіпертензії, ішемії, інсульту, серцевої хвороби, синдрому подразненого кишечника, запалення та катаракт.

Всі діабетики, незалежно від їх генетичного та екологічного середовища, сукупно мають виражену нестачу інсуліну або неадекватну функцію інсуліну. Оскільки перенесення глюкози з крові в м'яз та жирову тканину залежить від інсуліну, діабетики відчують нестачу здатності використовувати глюкозу відповідно, що призводить до небажаного накопичення глюкози в крові (гіперглікемія). Хронічна гіперглікемія призводить до зниження секреції інсуліну та сприяє збільшеній резистентності до інсуліну, та в результаті концентрація глюкози в крові збільшується, так що діабет самогострюється (Diabetologia, 1985, "Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired isle cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes", Vol. 28, p. 119); Diabetes Care, 1990, Vol. 13, No. 6, "Glucose Toxicity", pp. 610-630). Таким чином, за допомогою лікування гіперглікемії вищезазначений самогострений цикл переривається, так що стає можливим профілактика або лікування діабету.

Патент US 6,153,632 R. Rieveley розкриває спосіб та композицію, заявлені для лікування цукрового діабету (I тип, Порушена толерантність до глюкози ["IGT"] та II тип), що включають терапевтичну кількість одного або більше сенсibiliзаторів інсуліну разом з одним або більше інсуліном, який приймають всередину перорально, інсуліном, який вводять за допомогою ін'єкції, сульфонілсечовиною, бігуанідом або інгібітором альфа-глюкозидази для лікування цукрового діабету.

Відповідно до одного аспекту, винахід розкриває комбінацію модулятора PPAR, переважно агоніста PPAR δ , та інгібітора SGLT, переважно інгібітора SGLT 2 або селективного інгібітора SGLT 2.

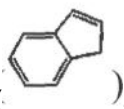
A. Терміни

Деякі терміни визначено нижче та при їх використанні в цьому описі.

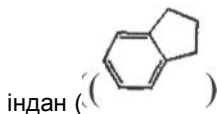
Якщо не зазначено інше, як використовується в даній заявці, терміни "алкіл" та "алкокси", які використовуються самі по собі або як частина заміщуючої групи, включають алкіл з прямим, циклічним та розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю або будь-яку їх кількість в межах цього діапазону. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-бутеніл, 2-бутиніл, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, н-гексил, 2-гексил та 2-метилпентил. Алкокси радикали являють собою кисневі ефіри, утворені з попередньо описаних алкільних груп з прямим або розгалуженим ланцюгом. Алкільна та алкокси група може бути незалежно заміщена від однієї до п'яти, переважно від однієї до трьох, групами, вибраними з галогену (F, Cl, Br, I), оксо, OH, аміно, карбоксилу та алкокси. Алкільна та алкокси група також може бути незалежно зв'язана з одним або більше PEG радикалами (поліетилен гліколь).

Як використовується в даній заявці, термін "ацил", який використовується сам по собі або як частина заміщуючої групи, означає органічний радикал, що містить карбонільну групу, зв'язану з гідрокарбильною групою, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю (прямий чи розгалужений ланцюг або циклічний), отриманий з органічної кислоти видаленням гідроксильної групи. Наприклад, C₄ ацил може включати (CO)CH₂CH₂CH₂CH₃ та (CO)(CH₂(CH)(CH₃)₂); так само, C₆ ацил включає як (CO)(C₆H₁₃), так і (CO)(C₆H₅). Термін "Ас", як використовується в даній заявці, який використовується сам по собі або як частина заміщуючої групи, означає ацетил.

Термін "арил" являє собою карбоциклічний ароматичний радикал, включаючи, але не обмежуючись, феніл, 1- або 2-нафтил та подібні. Карбоциклічний ароматичний радикал може бути заміщений шляхом незалежної заміни 1-3 атомів водню на ньому на галоген, OH, CN, меркапто, нітро, аміно, ціано, необов'язково заміщений C₁-C₈-алкіл, необов'язково заміщений алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкіл-аміно, ді(C₁-C₈-алкіл)аміно, форміл, карбоксил, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілокси, алканойлокси, феніл, карбамоіл, карбоксамід, ди-нижчий алкілкарбамоїлокси, феноксикарбонілокси групу, нижчий алкілендіокси, бензоїлокси, алкіл-CO-O-, алкіл-O-CO-, -CONH₂, алкіл-O-CO-O- або алкіл-CO-NH-. Приклади арильних радикалів включають, напри-



клад, феніл, нафтил, біфеніл, інден ((



інден ((), фторфеніл, дифторфеніл, бензил, бензоїлоксифеніл, карбоетоксифеніл, ацетилфеніл, етоксифеніл, феноксифеніл, гідроксифеніл, карбоксифеніл, трифторметилфеніл, метоксietилфеніл, ацетамідофеніл, толіл, ксиліл,

диметилкарбамілфеніл та подібні. "Ph" або "PH" означає феніл.

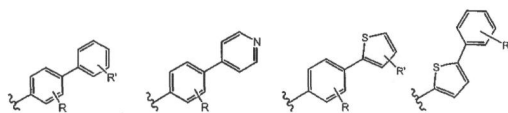
Термін "гетероарил", як використовується в даній заявці, представляє стійку п'яти або шестичленну моноциклічну або біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить атоми вуглецю та від одного до трьох гетероатомів, вибраних з N, O та S. Гетероарильна група може бути приєднана при будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що приводить до утворення стійкої структури. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються, бензофураніл, бензотіофеніл, піридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, тіофеніл, фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразоліл, піроліл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, бензимидазоліл, бензофураніл, бензотісініл, бензизоксазоліл, бензоксазоліл, бензопіразоліл, індоліл, бензотіадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл або хінолініл. Переважні гетероарильні групи включають піридиніл, тіофеніл, фураніл та хінолініл. Коли гетероарильна група є заміщеною, гетероарильна група може мати від одного до трьох замісників, які незалежно вибрані з галогену, OH, CN, меркапто, нітро, аміно, ціано, необов'язково заміщеного C₁-C₈-алкілу, необов'язково заміщеного алкокси, алкілтіо, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкіл-аміно, ді(C₁-C₈-алкіл)аміно, формілу, карбоксилу, алкоксикарбонілу, алкоксикарбонілокси, алканойлокси, фенілу, карбамоїлу, карбоксаміду, ди-нижчий алкілкарбамоїлокси, феноксикарбонілокси групи, нижчого алкілендіокси, бензоїлокси, алкіл-CO-O-, алкіл-O-CO-, -CONH₂, алкіл-O-CO-O- або алкіл-CO-NH-.

Терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" та "гетероцикліл" відносяться до необов'язково заміщеної, повністю або частково насиченої, ароматичної або неароматичної, циклічної групи, яка являє собою, наприклад, 4-7-членну моноциклічну, 7-11-членну біциклічну ("гетеробіцикліл") (як наприклад 9-10-членну) або 10-15-членну трициклічну кільцеву систему, яка містить, принаймні, один гетероатом в, принаймні, одному кільці, що містить атоми вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може мати 1, 2 або 3 гетероатомів, вибрані з атомів азоту, кисню та сірки, де гетероатоми азоту та сірки також можуть бути необов'язково окиснені. Атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані. Гетероциклічна група може бути приєднана при будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю.

Приклади моноциклічних гетероциклічних груп включають піролідиніл; оксетаніл; піразолініл; імідазолініл; імідазолідиніл; оксазоліл; оксазолідиніл; ізоксазолініл; тіазолідиніл; ізотіазолідиніл; тетрагідрофурил; піперидиніл; піперазиніл; 2-оксопіперазиніл; 2-оксопіперидиніл; 2-оксопіролідиніл; 4-піперидоніл; тетрагідропіраніл; тетрагідротіопіраніл; тетрагідротіопіраніл сульфоксид; тіоморфолініл; тіоморфолініл сульфоксид; тіоморфолініл сульфоксид; 1,3-діоксолан; діоксаніл; тіетаніл; тііраніл; та подібні. Приклади гетеробіциклічних груп включають хінуклідиніл; тетрагідроізохінолініл; дигідроізоіндоліл; дигідрокіназолініл (як наприклад 3,4-дигідро-4-оксохіназолініл); дигідробензофурил; дигідробензотіе-

ніл; дигідробензотіопіраніл; дигідробензотіопіраніл сульфон; дигідробензопіраніл; індолініл; ізохроманіл; ізоіндолініл; піпероніл; тетрагідрохінолініл; бензімідазоліл, бензтіазоліл; та подібні. Коли гетероарильна група є заміщеною, гетероцикліл незалежно може бути заміщений від однієї до п'яти, переважно від однієї до трьох, групами, вибраними з галогену, OH, CN, меркапто, нітро, аміно, ціано, необов'язково заміщеного C₁-C₈-алкілу, необов'язково заміщеного алкокси, алкілії, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкіл-аміно, ді(C₁-C₈-алкіл)аміно, формілу, карбоксилу, алкоксикарбонілу, алкоксикарбонілокси, алканойлокси, фенілу, карбамоїлу, карбоксаміду, ди-нижчий алкілкарбамоїлокси, феноксикарбонілокси групи, нижчого алкілендіокси, бензоїлокси, алкіл-CO-O-, алкіл-O-CO-, -CONH₂, алкіл-O-CO-O- або алкіл-CO-NH-.

Термін "біарил" включає гетероарил, зв'язаний з фенілом, феніл, зв'язаний з гетероарилом (таким як фуран, піридин, тіофен) та феніл, зв'язаний з фенілом. Приклади феніл-фенілу, гетероарил-фенілу, заміщеного гетероарил-фенілу та феніл-гетероарилу, відповідно, включають:



Підтерміном "композиція" мається на увазі продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який виникає, безпосередньо або побічно, з комбінації вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Термін "об'єднане введення" включає спільне введення, де: 1) два або більше агентів вводять суб'єкту в, по суті, один і той же час; та 2) два або більше агентів вводять суб'єкту в різний час, з незалежними проміжками, які можуть або не можуть частково перекриватися або співпадати.

Термін "суб'єкт", як використовується в даній заявці, відноситься до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, яка є об'єктом лікування, нагляду або експерименту.

Термін "модулятор RXR", як використовується в даній заявці, відноситься до агоністів, часткових агоністів або антагоністів рецептора ретиноїда X. Переважно модулятор збільшує чутливість до інсуліну. Відповідно до одного аспекту, модулятор є агоністом RXR.

Діабет, Синдром X та симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення включають такі стани, як IDDM, NIDDM, IGT, IFG, ожиріння, нефропатія, невропатія, ретинопатія, атеросклероз, синдром полікістозного яєчника, гіпертензія, ішемія, інсульт, серцева хвороба, синдром подразненого кишечника, запалення та катаракти. Приклади переддіабетичного стану включають IGT та IFG.

З рівня техніки відомі способи визначення ефективних доз для терапевтичних та профілактичних цілей для описаних фармацевтичних композицій або описаних лікарських комбінацій, так чи інакше виготовлених в тих же самих композиціях. Для терапевтичних цілей, термін "спільно ефекти-

вна кількість", як використовується в даній заявці, означає ту кількість кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують. Для профілактичних цілей (тобто, інгібування початку або розвитку розладу) термін "спільно ефективна кількість" відноситься до тієї кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка інгібує у суб'єкта початок або розвиток розладу, яку шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, затримка цього розладу опосередкована модуляцією активності реабсорбції глюкози або іншої антидіабетичної активності або обох. Таким чином, даний винахід забезпечує комбінації двох або більше лікарських засобів, де, наприклад, (а) кожний лікарський засіб вводять в незалежно терапевтично або профілактично ефективній кількості; (б) принаймні, один лікарський засіб в комбінації вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо вводять лише його, але є терапевтичною або профілактичною, коли його вводять в комбінації з другим або додатковим лікарським засобом відповідно до винаходу; або (с) обидва лікарські засоби вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо їх вводять по-одному, але є терапевтичною або профілактичною, коли їх вводять разом.

Термін "захисні групи" відноситься до тих компонентів, відомих з рівня техніки, які використовують для маскування функціональних груп; захисні групи можуть бути видалені протягом подальших синтетичних перетворень або за допомогою метаболічних або інших *in vivo* умов введення. Протягом будь-якого з процесів одержання сполук за даним винаходом, може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як описано в Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки. Приклади гідроксил та діол захисних груп наведено нижче.

Захист для гідроксильних груп включає метилові ефіри, заміщені метилові ефіри, заміщені етилові ефіри, заміщені бензилові ефіри та силілові ефіри.

Заміщені метилові ефіри

Приклади заміщених метилових ефірів включають метилоксиметил, метилтіометил, трет-бутилтіометил, (фенілдиметилсиліл)метоксиметил, бензілоксиметил, р-метоксибензілоксиметил, (4-метоксифенокси)метил, гваяколометил, трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил, силوکсиметил, 2-метоксіетоксиметил, 2,2,2-

трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, тетрагідропіраніл, 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл 8,8-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-іл, 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл та 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл.

Заміщені етилові ефіри

Приклади заміщених етилових ефірів включають 1-етоксіетил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-метил-1-бензилоксиетил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, р-хлорфеніл, р-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл, бензил та ефіри поліетиленгліколю.

Заміщені бензилові ефіри

Приклади заміщених бензилових ефірів включають р-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, р-нітробензил, р-галобензил, 2,6-дихлорбензил, р-ціанобензил, р-фенілбензил, 2- та 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл N-оксид, дифенілметил, р,р'-динітробензгідрил, 5-добензосуберіл, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, р-метоксифенілдифенілметил, ди(р-метоксифеніл)фенілметил, три(р-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенацилокси)фенілдифенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноілоксифеніл)метил, 4,4',4"-трис(бензоілоксифеніл)метил, 3-(імідазол-1-ілметил)біс(4',4"-диметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антрин, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антрин, 1,3-бензодитіолан-2-іл та бензизотіазоліл 8,8-діоксид.

Силілові ефіри

Приклади силілових ефірів включають триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, диметилізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, диметилтексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трибензилсиліл, три-р-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл та трет-бутилметоксифенілсиліл.

Складні ефіри

На додаток до простих ефірів, гідроксильна група може бути захищена як складний ефір. Приклади складних ефірів включають форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіацетат, трифенілметоксіацетат, феноксіацетат, р-хлорфеноксіацетат, р-Р-фенілацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат(левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат, півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, р-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат(мезитоат) та ефіри поліетиленгліколю.

Карбонати

Приклади карбонатів включають метил, 9-флуоренілметил, етил, 2,2,2-трихлоретил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(фенілсульфоніл)етил, 2-(трифенілфосфоніо)етил, ізобутил, вініл, аліл, р-нітрофеніл, бензил, р-метоксибензил, 3,4-

диметоксибензил, о-нітробензил, р-нітробензил, S-бензил тіокарбонат, 4-етокси-1-нафтил, метил дитіокарбонат та карбонати поліетиленгліколю.

Допоміжне розщеплення

Приклади допоміжного розщеплення включають 2-йодобензоат, 4-азیدобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензолсульфонат, 2-(метилтіометокси)етил карбонат, 4-(метилтіометокси)бутират та 2-(метилтіометоксиметил)бензоат.

Змішані ефіри

Приклади змішаних ефірів включають 2,6-дихлор-4-метилфеноксіацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіацетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіацетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутиноат(тиглоат), о-(метоксикарбоніл)бензоат, р-Р-бензоат, α-нафтоат, нітрат, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, N-фенілкарбамат, борат, диметилфосфінотіол та 2,4-динітрофенілсульфенат.

Сульфонати

Приклади сульфонатів включають сульфат, метансульфонат(мезилат), бензилсульфонат та тозилат.

ЗАХИСТ ДЛЯ 1,2- ТА 1,3-ДІОЛІВ

Циклічні ацеталі та кеталі

Приклади циклічних ацеталів та кеталів включають метилен, етиліден, 1-трет-бутилетиліден, 1-фенілетиліден, (4-метоксифеніл)етиліден, 2,2,2-трихлоретиліден, ацетонід (ізопропіліден), циклопентилиден, циклогексиден, циклогептилиден, бензиліден, р-метоксибензиліден, 2,4-диметоксибензиліден, 3,4-диметоксибензиліден та 2-нітробензиліден.

Циклічні орто ефіри

Приклади циклічних орто ефірів включають метоксиметилен, етоксиметилен, диметоксиметилен, 1-метоксіетиліден, 1-етоксіетиліден, 1,2-диметоксіетиліден, α-метоксибензиліден, 1-(N,N-диметиламіно)етиліден похідне, α-(N,N-диметиламіно)бензиліден похідне та 2-оксациклопентилиден.

Похідні сипілу

Приклади похідних сипілу включають групу дитрет-бутилсилілен та 1,3-(1,1,3,3-тетраізопропілдисилоксаніліден) похідне.

Інгібітори реабсорбції глюкози

Одним з методів лікування гіперглікемії є виведення надлишкової глюкози безпосередньо із сечею, нормалізуючи таким чином концентрацію глюкози у крові. Наприклад, ко-транспортери натрію/глюкози (SGLT), що, в основному, знаходяться у хоріонічній мембрані кишечника та нирок, є родиною протеїнів, що приймають активну участь у нормальному процесі абсорбції глюкози. Серед них, SGLT1 присутній в клітинах епітелію кишечника та нирок (Lee et al., 1994), тоді як SGLT2 знайдено в епітелію нирок (You et al., 1995, MacKenzie et al., 1994). Абсорбція глюкози у кишечнику відбувається, головним чином, через SGLT1, транспортер з високою афінністю та низькою здатністю до перенесення, із співвідношенням переносу Na⁺:глюкоза - 2:1. SGLT2, відомий також як SAAT1, переносить Na⁺ та глюкозу у співвідношенні 1:1 та

діє як транспортер із низькою афінністю та високою здатністю до перенесення. Ці SGLT охарактере-

ризовані у Таблиці 1:

Таблиця 1

ІЗОФОРМ	ТКАНИНА	Стехіо-метрія	Переважаючий субстрат	K_m^* in vitro	T_mG^{**} in vitro	K_m^* in vivo
SGLT1	Тонкий кишечник	2:1	D-глюкоза D-галактоза	0,1	Дані відсутні	Дані відсутні
	Нирки (S1, S3)	2:1	D-глюкоза D-галактоза	0,39	7,9	0,3
SGLT2 SAAT1	Нирки (S3)	1:1	D-глюкоза	1,64	83	6

*(мМ) для D-глюкози

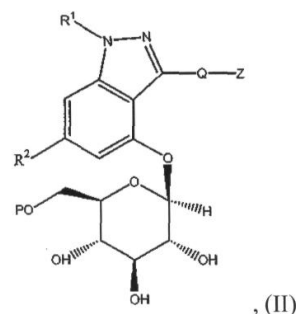
** Максимальна швидкість перенесення пмоль/хв/мм

Ниркова реабсорбція глюкози відбувається через SGLT1 та SGLT2 (Silverman et al., 1992; Deetjen et al., 1995). Глюкоза у плазмі фільтрується у гломерулах та трансепітеліально реабсорбується у проксимальних трубках. SGLT1 та SGLT2 розташовані в апікальних плазматичних мембранах епітелію та отримують енергію із внутрішнього градієнту концентрацій натрію, що створюється АТФ-насосами Na^+/K^+ , розташованими у базолатеральній мембрані. Після реабсорбції підвищена цитозольна глюкоза переноситься до міжвузловини полегшеними транспортерами глюкози (GLUT1 та GLUT2). Тому інгібування SGLT зменшує рівень глюкози у плазмі шляхом пригнічення реабсорбції глюкози у нирках. Терапевтично або профілактично ефективну кількість інгібітору SGLT, наприклад, достатню для підвищення виведення глюкози із сечею, або для зниження вмісту глюкози у плазмі, у суб'єкта по відношенню до бажаної кількості на день, може бути легко визначена за допомогою способів, відомих з рівня техніки. Нещодавно було знайдено, що флоризин, природний глюкозид, що знаходиться у корі та стеблі Rosaceae (наприклад, яблук, груш та інш.), інгібує ко-транспортери Na^+ -глюкози, розташовані у хоріонічній мембрані кишечника та нирок. Шляхом інгібування активності ко-транспортеру Na^+ -глюкози, флоризин інгібує реабсорбцію глюкози у ниркових каналцях та сприяє виведенню глюкози таким чином, що рівень глюкози у плазмі зберігається на нормальному рівні протягом тривалого часу за допомогою підшкірного щоденного введення (Journal of Clinical Investigation, 1987, Vol. 79, p. 1510).

Інші інгібітори SGLT включають алкіл- та феніл-глюкозиди, 1-5-ізохінолінсульфоніл)-2-метилпіперазин-НCl (опосередковано через протеїн кіназу С), р-хлорртутьбензоат (PCMB), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCCD), іони міді та кадмію та тривалентні лантаніди.

В. СПОЛУКИ

Винахід розкриває сполуки Формули (II):



, (II)

в якій

R^1 являє собою H або C_{1-4} алкіл;

R^2 являє собою H, F, Cl, метокси або C_{1-3} алкіл;

Q являє собою $-(CH_2)_n-$, де $n=0,1$ або 2; або, коли R^2 являє собою H, F, Cl або метокси, то Q також може бути вибраний з $-CH_2-S-$;

$P=H$ або ацетил;

Z є заміщеним або незаміщеним, та вибраний з C_{3-7} циклоалкілу, фенілу, бензгідрілу, 5- або 6-членного гетероарилу, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, біарилу, 9- або 10-членного конденсованого біциклілу або конденсованого гетеробіциклілу, де кожний конденсований гетеробіцикліл має 1-4 гетероатоми (та переважно 1-2 гетероатоми), незалежно вибрані з N, O та S.

Приклади переважних сполук Формули (II) включають: (a) R^1 являє собою H; (b) R^2 являє собою H, метил, або етил; (c) Q являє собою $-(CH_2)_n-$ та n означає 1 або 2; (d) Z незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} аміноалкілу, моно- або діалкіламіно, фенілу, 5-6-членного гетероциклілу, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S та O; та де замісник(и) на Z може бути додатково незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-4} алкілтію, фенокси, $-CONR^aR^b$, $-NHSO_2R^a$ та $-SO_2NR^aR^b$; (e) Z являє собою феніл, циклопентил, циклогексил, 4-заміщений циклогексил, 2- або 3-заміщений циклопентил, 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, заміщений тіофен, тіофеніл, бензофураніл, дігідробензофураніл, 4-заміщений піридил,

бензо[*b*]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл, нафтил, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил або бензо[1,4]діоксан; (f) обмеження (є), де Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етоксид, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу та фенілу; (g) Z являє собою біфеніл, 4-етилфеніл, (4-пропіл)феніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-метилтіофеніл, бензофуран-5-іл, дигідробензофуран-5-іл, нафтил або дигідробензофуран-6-іл, або (5-етилтіо)феніл; (h) R¹ являє собою H; та R² являє собою H, метил, етил, пропіл або ізопропіл; (i) Q являє собою -(CH₂)_n; n означає 1 або 2; та R² являє собою H, метил або етил; (j) обмеження (i), де R¹ являє собою метил; (j) обмеження (а), де R² являє собою H, метил або етил; та Q являє собою -(CH₂)_n- та n означає 1 або 2; Z являє собою феніл, циклопентил, циклогексил, 4-заміщений циклогексил, 2- або 3- заміщений циклопентил, 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, заміщений тіофен, тіофеніл, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[*b*]тієніл, бензотіофеніл, інданіл, нафтил, 5,6,7,8-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил або бензо[1,4]діоксан; та де Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етоксид, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фенілу; (k) R² являє собою H, метил або етил; де Q являє собою -(CH₂)_n- та n означає 1 або 2; та Z являє собою біфеніл, 4-етилфеніл, (4-пропіл)феніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-метилтіофеніл, бензофуран-5-іл, дигідробензофуран-5-іл, нафтил або дигідробензофуран-6-іл, або (5-етилтіо)феніл; (l) та комбінації зазначеного вище.

Приклади переважних сполук включають:

2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(Бензофуран-5-іл-етил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1,6-диметил-1H-індазол-4-ілокси]-Р-О-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-етил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(4-Метокси-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

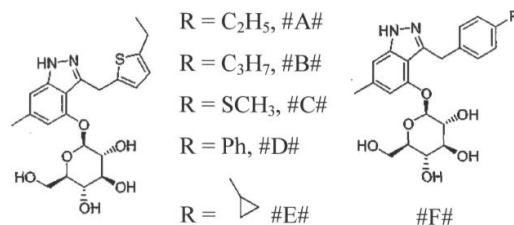
Додаткові переважні сполуки включають: 2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(6-Метокси-нафтален-2-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Етоксифеніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(6-Метил-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-етил]-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(2-нафтален-2-іл-етил)-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Метокси-феніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(6-Метокси-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-

6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-6-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид.

Додаткові переважні сполуки включають: 2-[3-[2-(6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-2-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Хлор-феніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метокси-фенілсульфанілметил)-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2-Циклогексил-етил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-ілметил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Трифторметил-феніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Метансульфоніламіно-феніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-6-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид.

Додаткові переважні сполуки включають

2-[3-(4-Етил-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[6-Метил-3-(4-пропіл-бензил)-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метилсульфаніл-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Біфеніл)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Циклопропіл-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(5-Етилтіофен-2-ілметил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

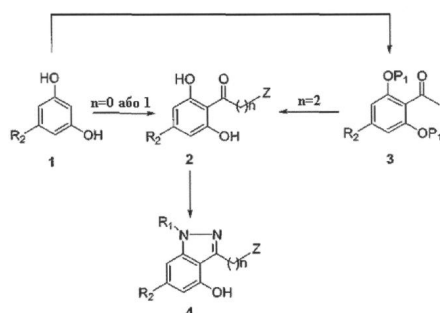


Найбільш переважними сполуками є 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(5-Етилтіофен-2-ілметил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

С. Способи синтезу.

Один аспект винаходу розкриває заміщені індазольні формули (II). Ці сполуки можуть бути одержані за допомогою традиційних способів синтезу органічної хімії або матриці чи способів комбінованого синтезу. Наступні три схеми, опис та хімічні Приклади 1-22 забезпечують загальну інструкцію.

Схема 1



Сполуки за даним винаходом, де R_2 є таким, як визначено у Формулі (II) та Z являє собою ароматичне або циклоалکیلне кільце, можуть бути одержані, як наведено на Схемах 1 та 3. Як наведено на Схемі 1, сполуки Формули 1 є або комерційно доступними (де R_2 являє собою H, метил або метокси), або можуть бути одержані за допомогою способів, відомих з літератури [коли R_2 являє собою хлор, етил, пропіл, ізопропіл: Tsujihara et al. J. Med. Chem. 1999 42, 5311 -5324; коли R_2 являє собою фтор: Brooks et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 9719 -9721] з комерційно доступних речовин. Сполуки Формули 2, де n означає 0 або 1, можуть бути одержані зі сполук 1 за допомогою ацилювання Фріделя-Крафтса арилхлорангідридом кислоти або арилоцтовою кислотою, використовуючи кислоту Льюїса, таку як трифторид бору діетил етерат, в прийнятних умовах.

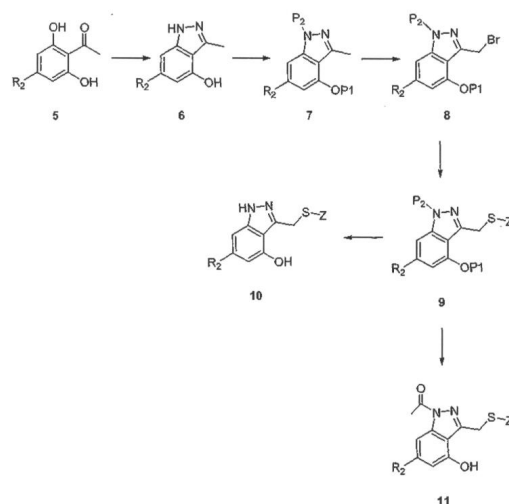
Сполуки Формули 3, де P_1 являє собою бензил (Bn) або метоксиметил (MOM), можуть бути одержані зі сполук Формули 1 за допомогою способів, відомих з літератури [Tsujihara et al. J. Med. Chem. 1999 42, 5311 - 5324]. Сполуки Формули 2, де n означає 2, можуть бути одержані зі сполук Формули 3 або в дві, або три стадії. Альдольну конденсацію з арил альдегідом в основних умовах, таких як гідроксид калію, в спиртовому розчиннику, такому як етанол, при температурах від 20°C до температури кипіння зі зворотним холодильником проводять після каталітичного гідрогенування одержаного алкену в умовах, як наприклад Pd на вугіллі, в спиртовому розчиннику, такому як етанол, під тиском водню від 1-3 атмосфер. Коли P_1 являє собою бензил, групи розщеплюють протягом гідрогенізації, щоб безпосередньо одержати сполуки Формули 2. Коли P_1 являє собою MOM, проміжну сполуку з каталітичного гідрогенування обробляють мінеральною кислотою, такою як соляна кислота, в комбінації розчинників, таких як діоксан та ізопропіловий спирт.

Альтернативно, сполуки Формули 3, де P_1 являє собою бензил, можуть обробляти сильною основою, такою як діізопропіламід літію, при -78°C, з наступним додаванням циклоалкіл карбоксальдегіду при -30°C. Продукт потім гідрогенізують, щоб одночасно відновити подвійний зв'язок та видалити фенол-захисну групу, таким чином забезпечуючи сполуки Формули 2, в яких n означає 2, та Z являє собою циклоалкіл.

Сполуки Формули 4, де R_1 являє собою H або метил, можуть бути одержані циклізацією сполук Формули 2 з гідразином або метилгідразином в спиртовому розчиннику, такому як етилен гліколь,

при температурах в діапазоні від 140°C до 160°C. Альтернативно, сполука Формули 4, в якій R_1 являє собою алкіл, може бути отримана в три стадії зі сполуки Формули 4, в якій R_1 являє собою H. Фенольна група в сполуці Формули 4, в якій R_1 являє собою H, може бути вибірково алкілована бензил бромідом в полярному розчиннику, такому як ацетон, в присутності основи, такої як карбонат калію. Одержаний індазол може бути алкілований алкіл йодидом, таким як етил йодид, та основою, такою як карбонат цезію, в DMF або деякому іншому полярному органічному розчиннику. Депротектування фенольної групи в умовах гідрогенізації, таких як паладій на вугіллі та газоподібний водень під тиском в діапазоні від 1 до 3 атмосфер, в розчиннику, такому як метанол, етанол, етил ацетат та подібний, буде забезпечувати сполуки Формули 4, в яких R_1 являє собою алкілну групу, таку як етил.

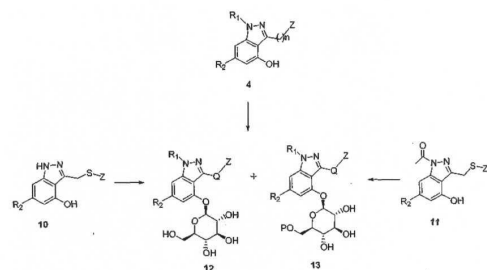
Схема 2



Сполуки за даним винаходом, в яких R_2 є таким, як визначено у Формулі (II), та Z являє собою ароматичне кільце, можуть бути одержані, як наведено на Схемах 2 та 3. Сполуки Формули 5 можуть бути одержані з комерційних джерел або можуть бути одержані за допомогою способів, відомих з літератури [Tsujihara et al. J. Med. Chem. 1999 42, 5311 -5324]. Сполука Формули 6 може бути одержана зі сполуки Формули 5 циклізацією з гідразином в спиртовому розчиннику, такому як етилен гліколь, при температурах в діапазоні від 140°C до 160°C. Поетапний захист сполуки Формули 6 забезпечує сполуку Формули 7. Захист фенолу може бути проведений з реагентом, що утворює ефір, таким як трет-бутилдиметилсиліл хлорид, та аміном, таким як імідазол, в полярному розчиннику, такому як DMF, при температурі в діапазоні від 0 °C до 80 °C. Захист азоту індазолу реагентом, таким як ди-трет-бутил дикарбонат, в розчиннику, такому як THF, забезпечує сполуку Формули 7, в якій P_1 являє собою трет-бутилдиметилсиліл та P_2 являє собою трет-бutoксикарбоніл (BOC). Азот індазолу також може бути захищений алкілюючим агентом, таким як оцтовий ангідрид, з або без каталізатора, такого як

DMAP, в неполярному розчиннику, такому як метилен хлорид, з одержанням сполуки Формули 7, в якій R_2 являє собою ацетил (Ac). Подальше бромовування реагентом, таким як N-бромсукцинімід (NBS), в присутності каталітичної кількості бензоїл пероксиду або 2,2'-азобісізобутиронітрилу (AIBN) в розчиннику, такому як тетрахлорид вуглецю може забезпечити сполуки Формули 8. Сполука формули 9 потім може бути отримана за допомогою реакції відповідно заміщеного тіофену, використовуючи основу, таку як триетиламін, в неполярному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурах в діапазоні від 0°C до 50°C. Захисні групи R_1 (TBDMS) та R_2 (BOC) в сполуці Формули 9 можуть бути видалені в кислих умовах, таких як водний HBr, в полярному розчиннику, такому як DMF, з фторидом калію при кімнатній температурі з одержанням сполуки Формули 10. Ацетильна (Ac) група R_2 сполуки Формули 11 може бути видалена після глікозилування, як описано на Схемі 3.

Схема 3



Сполуки Формули 12, в яких R_1 є таким, як визначено у Формулі II, можуть бути одержані зі сполук Формули 4, 10 та 11, одержаних на Схемах 1 та 2, за допомогою глікозилування фенольної групи 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -О-глюкопіранозил бромідом у відповідному розчиннику, такому як ацетон, ацетонітрил або DMF, в основних умовах, таких як карбонат калію або карбонат літію, з наступним депротектуванням ацетильних груп в спиртовому розчиннику, такому як метанол, використовуючи м'які основні умови, як наприклад карбонат калію або метоксид натрію, при кімнатній температурі. Сполука Формули 13 може бути виділена, у вигляді побічного продукту, на стадії депротектування.

D. Додаткові антидіабетичні агенти

Антидіабетичні агенти, які можуть бути використані відповідно до аспектів винаходу, як другий або третій антидіабетичний агент, в фармацевтичній композиції, препараті або комбінаційному способі лікування (режим лікування) включають, але не обмежуються, класи сполук, що наведені, як приклад в Таблиці 2.

Таблиця 2

Комбінаційні терапії з інгібіторами SGLT

Механізм або Клас	Лікарський засіб/Сполука
Бігуанід (клас)	метформін
	Фортамет (метформін XT)
	метформін GR
	метформін XL
	NN-414
	фенофібрат/метформін комбо
Стимулятор секреції інсуліну (мех), Сульфонілсечовини (клас)	глімепарид
	глібурид/глібенкламід комбо
	глібурид/метформін комбо
	гліпізид
	гліпізид/метформін комбо
	гліклазид
	хлорпропамід
	толбутамід
	толазамід
Стимулятор секреції інсуліну (мех), Меглітиніди (клас)	репаглінід
	натеглінід
	мітиглінід

Продовження табл.2

Інгібітори альфа-глюкозидази (мех)	акарбоза
	міглітол
	воглібоза
	еміглітат
Інсулін та аналоги інсуліну (клас)	інсулін ліспро
	інсулін гларгін
	інсулін детемір
	інсулін глутізін
	інсулін аспарт
	людський інсулін (Humulin R)
	людський інсулін (Novolin R)
	людський інсулін (Novolin BR)
	інсулін, цинкова суспензія (Humulin L)
	інсулін NHP (Humulin N)
	інсулін, цинкова суспензія (Novolin L)
	інсулін NHP (Novolin N)
	інсулін, цинкова суспензія (Humulin U)
	людський інсулін, суміш регулярного та NHP (Humulin 50/50)
	людський інсулін, суміш регулярного та NHP (Humulin 70/30)
	людський інсулін, суміш регулярного та NHP (Novolin 70/30)
Інсулін для інгаляційного застосування (клас)	Ексубера
	AERx Insulin Diabetes Management System
	AIR inhaled insulin
Інсулін для перорального застосування (клас)	Оралін
PPAR гамма (мех)	розиглітазон
	розиглітазон/метформін комбо
	піоглітазон
	ізаглітазон (нетоглітазон, MCC-555)
	розиглітазон/сульфонілсечовина
	рагаглітазар
	балаглітазон (NN-2344)
	R-483
	рівоглітазон (CS-011)
	FK-614
	SCD-DKY
	тезаглітазар
	T131
	CLX0921
	LY-293111 (VML-295)
	MBX 102
	AA10090
	CDDO(TP-155C)
	DRF-2189
	PHT-46
	фарглітазар
	GW-7845
	L-764406
	NC-2100
	PN 2022 (PN 2034)

Продовження табл.2

PPAR альфа/гамма подвійні агоністи (мех)	MK767/MK0767 (KRP 297)
	мураглітазар (BMS-298585)
	тезаглітазар
	LY-818
	оксеглітазар (EML-4156)
	LY-929
	BVT-142
	DRF-2655
	DRF-4832
	DRF-4158
	LY-465608
	KT6-207
	LSN-862
PPAR альфа агоніст (мех)	Фенофібрат
	Гемфіброзил
	Клофібрат
	Ципрофібрат
	Бензафібрат
	K-111
	LY518674(LY674)
	KRP-101
	NS-220
	GW-9578
	GW-7647
	GW-9820
	LF-200337
	ST-1929
	Wy-14643
PPAR дельта агоніст (мех)	GW501516
	GW-1514
	L-165041
	GW 8547
PPAR альфа/дельта подвійний агоніст (мех)	GW-2433
PPAR гамма/дельта подвійний агоніст (мех)	
PPAR альфа/гамма/дельта модулятор (мех)	CLX-0940
RXR агоніст (мех)	
Стимулятор секреції інсуліну (мех), GLP-1 аналог (клас)	Ексанатид для ін'єкцій
	Ексанатид LAR для ін'єкцій
	Ексанатид пероральний
	Ліраглутид
GLP-1 агоніст (мех)	ексенатид (AC2993)
	ліраглутид (NN2211)
	LY-307161
	CJC-113
	ZP10
	GLP-1
	BIM-51077
DPPIV інгібітор (мех)	LAP-237
	P32/98
	P93/01
	NVP-728

Продовження табл.2

Інгібітор ліпази (мех)	Орлістат
	ATL962
Активатор глюकोкінази (мех)	Ro 28-1675
	Ro 27-4375
бета-3 агоніст (мех)	LY-337604
	L-796568
	CP-331684
	CP-331679
	CP-114271
	Рафабегрон (ТАК-677)
	YM-178
	N5984
	GW427353
IBAT інгібітор (мех)	AZD-7806
	SC-990
	SC-017
	GW-264
HM74a/HM74 агоніст (мех)	Аципімокс
Глюкокортикоїдний антагоніст (мех)	A348441
	A3 62947
	CP394531
	CP409069
	CP472555
Інгібітор глікоген фосфорилази (мех)	NN4201
	Інгліфориб (CP368296)
FXR антагоніст (мех)	GW-4064
LXR агоніст (мех)	GW-3965
	T-0901317
	T-0314407
FXR антагоніст (мех)	
GLP-1 аналог (клас)	Альбугон
GSK-3бета інгібітор (мех)	
PTP-Ib інгібітор (мех)	ISIS-113715
	KP102
Агоніст рецепторів аміліну	Прамлінтид (симлін/амілін)
NO Очисник (мех)	NOX-700
Інгібітор Пбета-гідроксистероїд дегідрогенази	BVT-3498
Гормон пептиду YY	AC 162325
Глюкагон антагоніст (мех)	NN-2501
PEPCK інгібітор (мех)	R1438
Соматотропін-релізінг інгібуючий фактор (мех)	SOM230
CPT-1 інгібітор (мех)	ST1326
Інгібітор карбоксипептидази (мех)	MLN-4760
Аналог лептину (клас)	Метрилептин

Е. Комбінації

Винахід розкриває комбінаційну терапію, що включає введення інгібітора реабсорбції глюкози, такого як інгібітор SGLT, та одного або більше антидіабетичного агента(ів) для лікування діабету або Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень. Продемонстрована ефективність інгібіторів SGLT в численних моделях NIDDM підтверджує корисність цих лікарських засобів тільки для лікування NIDDM в людях. Оскільки інгібітори реабсорбції глюкози мають механізм дії, відмінний від механізму дії модуляторів RXR, описана комбінація з модуляторами RXR може мати перевагу щодо зниження кількості кожного

лікарського засобу, необхідної для досягнення спільної терапевтичної або фармацевтичної ефективності, пов'язаної з використанням кожного лікарського засобу самого по собі, таким чином знижуючи один або більше несприятливих побічних ефектів, які часто включають приріст маси, набряк, гіпертрофію серця, гепатогіпертрофію, гіпоглікемію або гепатотоксичність, або будь-яку їх комбінацію.

Винахід забезпечує спосіб лікування діабету або Синдрому X, або їх ускладнень у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози в комбінації із спільно ефективною кількістю одного або більше антидіабетичного агента. В

одному аспекті винаходу, антидіабетичним агентом є агоніст RXR або антагоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну у суб'єкта. З рівня техніки добре відомі способи визначення інсулін-сенсibiliзуючої активності агента. Наприклад, сенсibiliзатор інсуліну може збільшувати толерантність до глюкози у суб'єкта в пероральному ви-пробуванні на толерантність до глюкози.

Переважаю, діабет або Синдром X, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення вибрані з IDDM, NIDDM, IGT та IFG.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить один або більше інгібіторів реабсорбції глюкози, один або більше модуляторів RXR та фармацевтично прийнятний носій. В одному аспекті винаходу, модулятор RXR являє собою агоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну у суб'єкта. В іншому аспекті винаходу, модулятором RXR є антагоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну у суб'єкта.

Зокрема, інгібітором реабсорбції глюкози є інгібітор SGLT1 та/або SGLT2.

Для використання в медицині, сіль або солі сполук Формули II або V відносяться до нетоксичної "фармацевтично прийнятної солі або солей". Проте, інші солі можуть бути корисні при одержанні сполук відповідно до даного винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей. Характерні органічні або неорганічні кислоти включають, але не обмежуються, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, перхлорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, молочну кислоту, бурштинову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, гідроксіетансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, щавлеву кислоту, памову кислоту, 2-нафталенсульфонову кислоту, р-толуолсульфонову кислоту, циклогексансульфамінову кислоту, саліцилова кислоту, цукрову кислоту або трифтороцтову кислоту. Характерні основні/кислотні солі включають, але не обмежуються, солі бензатину, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглуміну, прокаїну, алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію або цинку. Сполуки Формули II або їх фармацевтично прийнятна сіль можуть включати їх внутрішньомолекулярну сіль або їх сольват, або гідрат.

F. Введення, препарати та дозування

Корисність розкритих сполук, композицій та комбінацій для лікування розладів в метаболізмі глюкози та ліпідів може бути визначена відповідно до методик, добре відомих з рівня техніки (див. посилання, наведені нижче), а також і всіх методик, описаних в патентах US 5424406, 5731292, 5767094, 5830873, 6048842, WO01/16123 та WO01/16122, які включені в дану заявку за допомогою посилання. Сполука може бути введена пацієнту будь-яким традиційним шляхом введення, включаючи, але не обмежуючись, внутрішньовенне, пероральне, підшкірне, внутрішньом'язове, інтрадермальне та парентеральне введення. Пе-

реважно, препарати призначені для перорального введення.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що містять один або більше інгібіторів реабсорбції глюкози за винаходом та один або більше антидіабетичних агентів в сполученні з фармацевтично прийнятним носієм.

Щоденне дозування продуктів може змінюватися в широкому діапазоні від 1 до 1000 мг для дорослої людини на день. Для перорального введення композиції переважно забезпечені у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 або 500 міліграм активного інгредієнта для симптоматичного регулювання дозування для пацієнта, якого лікують. Сполуки можуть бути введені в режимі 1 - 2 рази на день. Проте, дозування може змінюватися, в залежності від потреб пацієнтів, тяжкості стану, що лікують, та сполук, що застосовують. Може використовуватися або щоденне введення, або постперіодичне дозування. Переважаю ці композиції знаходяться у формах одиничного дозування, таких як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, дозований аерозоль або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії; для перорального, парентерального, інтраназального, під'язикового або ректального введення, або для введення шляхом інгаляції або вдихання. Альтернативно, композиція може бути представлена у формі, прийнятній для введення один раз на тиждень або один раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як сіль деканової кислоти, може бути пристосована, щоб забезпечити запасну підготовку для внутрішньом'язової ін'єкції. Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт або інгредієнти змішують з фармацевтичним носієм, наприклад традиційними таблетковими інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або смоли, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад водою, щоб отримати тверду попередню композицію, яка містить однорідну суміш одного або більше описаних інгібіторів реабсорбції глюкози та одного або більше антидіабетичних агентів або їх фармацевтично прийнятної солі. Посилання на ці попередні композиції, як на однорідні, означає, що активний інгредієнт або інгредієнти рівномірно розподілені в усій композиції, так що композиція легко може бути розділена на однаково ефективні форми дозування, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім цю тверду попередню композицію розділяють на види форм одиничної дози, які описані вище, що містять від 0,1 до приблизно 500 мг активного інгредієнта або інгредієнтів за даним винаходом. Таблетки або пілюлі нових композицій можуть бути покриті або комбіновані іншим шляхом, щоб забезпечити форму дозування, віддаючи перевагу пролонгованій дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішнє дозування та зовнішній компонент дозування, останній буде у формі оболонки над першим. Два компоненти можуть бути відділені за

допомогою кишкового прошарку, що підходить, щоб не піддаватися дезинтеграції в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту пройти непошкодженим в дванадцятипалу кишку або бути затриманим при вивільненні. Для таких кишкових прошарків або покриттів можуть бути використані різноманітні речовини, такі речовини включають ряд полімерних кислот з такими речовинами як шелак, ацетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких нові композиції за даним винаходом можуть бути поєднані для введення перорально або за допомогою ін'єкції, включають водні розчини, прийнятні ароматизовані сиропи, водні або маслянисті суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, масло сезаму, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні наповнювачі. Прийнятні диспергуючі або суспендуєчі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин. Рідкі форми в прийнятних ароматизованих суспендуєчих або диспергуючих агентах також можуть включати синтетичні та природні смоли, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу та подібні. Для парентерального введення бажані стерильні суспензії та розчини. Коли бажаним є внутрішньовенне введення, використовують ізотонічні препарати, які звичайно містять прийнятні консерванти.

Переважно, комбінації одного або більше інгібіторів реабсорбції глюкози та одного або більше антидіабетичних агентів за даним винаходом можуть бути введені в одиничній денній дозі, або кількість денного дозування може бути введена розділеними дозами два, три або чотири рази на день. Крім того, один або більше інгібіторів реабсорбції глюкози та/або один або більше додаткових антидіабетичних агентів відповідно до даного винаходу можуть бути введені в інтраназальній формі за допомогою місцевого використання прийнятних інтраназальних засобів або за допомогою трансдермальних пластирів, які добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі техніки. При введенні у формі трансдермальної системи доставки дозоване введення, звичайно, буде переважно безперервним, ніж переривчастим, протягом усього режиму дозування.

Наприклад, для перорального введення у формі таблетки або капсули активний лікарський компонент може бути поєднаний з пероральним, нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода та їм подібні. Крім того, коли бажано або необхідно, прийнятні зв'язуючі речовини; змащуючі речовини, агенти дезинтеграції та барвники також можуть бути поєднані в суміш. Прийнятні зв'язуючі речовини включають, без обмеження, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні та синтетичні смоли, такі як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та їм подібні. Дезинтегратори включають, без обмежен-

ня, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу та їм подібні.

Коли даний винахід направлений на введення комбінації, сполуки можуть бути спільно введені одночасно, послідовно або в одній фармацевтичній композиції. Коли сполуки вводять окремо, кількість дозувань кожної сполуки, надана на день, не обов'язково може бути такою ж, наприклад, коли одна сполука може мати більшу тривалість активності, та, таким чином, буде введена менш часто.

Оптимальні дозування для введення можуть бути легко визначені кваліфікованими фахівцями в даній галузі техніки та будуть змінюватися в залежності від конкретної сполуки, що використовують, концентрації препарату, способу введення та розвитку хворобливого стану. Крім того, чинники, пов'язані з індивідуальним пацієнтом, якого лікують, включаючи вік пацієнта, вагу, режим харчування та час введення, призведуть до необхідності приспосовувати дозування.

Нові композиції за даним винаходом також можуть бути введені у формі ліпосомних систем доставки, таких як малі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з різноманітності ліпідів, включаючи, але не обмежуючись, амфіпатичні ліпіди, такі як фосфатидилхоліни, сфінгомієліни, фосфатидилетаноламіни, фосфатидилхоліни, кардіоліпіни, фосфатидилсеріни, фосфатидилгліцерини, фосфатидні кислоти, фосфатидилінозитолі, пропани діацил триметиламонію, пропани діацил диметиламонію та стеариламіни, нейтральні ліпіди, як наприклад тригліцериди, та їх комбінації. Вони можуть або містити холестерин або можуть бути вільними від холестерину.

З Формули (II) та інших наведених формул очевидно, що деякі сполуки в композиціях за винаходом можуть мати один або більше асиметричних атомів вуглецю в їх структурі. Мається на увазі, що стереохімічно чисті ізомерні форми сполук, а також їх рацемати, включені в межі даного винаходу. Стереохімічно чисті ізомерні форми можуть бути одержані, використовуючи методики, відомі з рівня техніки. Діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою фізичних способів розділення, таких як фракційна кристалізація, та хроматографічних способів, та енантіомери можуть бути відділені один від одного за допомогою селективної кристалізації діастереомерних солей з оптично активними кислотами або основами, або хіральною хроматографією. Чисті стереоізомери також можуть бути синтетично одержані з відповідних стереохімічно чистих вихідних речовин, або використовуючи стереоспецифічні реакції.

Деякі сполуки в композиціях за даним винаходом можуть мати різні індивідуальні ізомери, як наприклад транс та цис, та різні альфа та бета приєднання (нижче та вище намальованої площини). Крім того, якщо способи одержання сполук за даним винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені традиційними способами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у формі індивідуального стереоізомеру або в рацемічній формі, як суміш декількох можливих стереоізомерів. Нера-

цемічні форми можуть бути одержані або синтезом, або розділенням. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їх складові енантіомери стандартними способами, такими як утворення діастереомерних пар шляхом утворення солі. Сполуки також можуть бути розділені за допомогою ковалентного сполучення з хіральною допоміжною речовиною, з наступним хроматографічним розділенням та/або кристалографічним розділенням та видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені, використовуючи хіральну хроматографію.

Якщо не зазначено інше, мається на увазі, що в межі даного винаходу включені всі такі ізомери або стереоізомери *per se*, а також суміші цис та транс ізомерів, суміші діастереомерів та рацемічні суміші енантіомерів (оптичні ізомери).

Терапевтичний ефект інгібітора реабсорбції глюкози, введеного самого по собі або в комбінації з одним або більше додатковим антидіабетичним агентом(ами) при лікуванні діабету, Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень, може бути показаний за допомогою способів, відомих з рівня техніки. Мається на увазі, що подальші приклади синтезу та комбінаційного лікування з інгібіторами SGLT та антидіабетичними агентами, наведено для ілюстрації винаходу, не обмежуючи його.

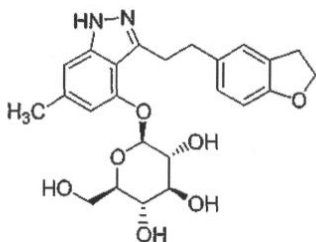
Г. Хімічні приклади синтезу.

Винахід розкриває заміщені індазоли формули (II), як описано вище в Короткому описі суті винаходу, описі та доданій формулі винаходу. Ці описані сполуки можуть бути одержані відповідно до традиційних способів синтезу органічної хімії або матриці чи способів комбінаторного хімії. Схеми та Приклади, наведені нижче, забезпечують загальну інструкцію.

Спектри ^1H ЯМР були виміряні на спектрометрі Bruker AC-300 (300 МГц), використовуючи тетраметилсилан (TMS), як внутрішній стандарт.

Приклад 1

2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



А. 1-(2,6-Біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанол: Суміш 1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-етанолу (0,83 г, 5,0 ммоль, Tsujihara et. al. Med. Chem. 1999, 42, 5311), бензил броміду (3,42 г, 20 ммоль) та карбонату калію (6,9 г, 50 ммоль) в DMF (15 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 годин. Суміш фільтрували та фільтрат розбавляли етил ацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефір/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,56 г, 90 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

В. 1-(2,6-Біс-бензилокси-4-метил-феніл)-3-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-пропенон: До суспензії зі Стадії А (1,56 г, 4,5 ммоль) в 20 мл етанолу додавали порошкоподібний гідроксид калію (0,5 г, 9 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали 2,3-дигідро-бензофуран-5-карбальдегід (1,66 г, 11 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі. Коли ТШХ показала відсутність кетону (48 год), додавали воду, щоб погасити реакцію. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою, сушили та перекристалізовували з етанол/ефір, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,80 г, 84 %) у вигляді жовтих кристалів.

С. 3-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-пропан-1-он: Розчин зі Стадії В (1,80 г, 3,78 ммоль) в етанолі (20 мл) та етил ацетаті (20 мл) гідрогенізували понад 10 % Pd-C (0,5 г) під H_2 (40 фунт/дюйм²) протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефір/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,11 г, 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

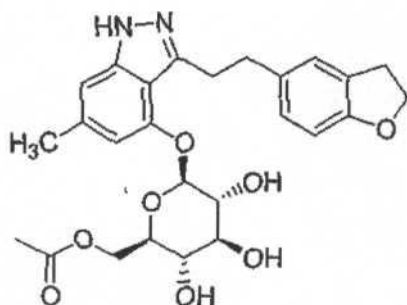
Д. 3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ол: До розчину зі Стадії С (0,30 г, 1 ммоль) в етилен гліколі (2 мл) додавали гідазин (0,064г, 2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі, потім нагрівали до 160°C протягом 2 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, та його виливали у воду (10 мл). pH коректували до pH 7 додаванням оцтової кислоти, та суміш екстрагували етил ацетатом. Органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефір/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,19 г, 65 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Е. 2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид та 2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}-6-O-ацетил- β -D-глюкопіранозид: До розчину зі Стадії Д (0,15 г, 0,5 ммоль) в ацетоні (1 мл) додавали карбонат калію (0,35 г, 2,5 ммоль), з наступним додаванням 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозид бромідом (0,41 г, 1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім тверді речовини відфільтровували та промивали етил ацетатом. Етил ацетатний розчин промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) та хлороформі (0,5 мл), потім додавали надлишок карбонату калію. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім тверді речовини фільтрували та промивали етил ацетатом. Етил ацетатний розчин промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі: елюючи метанол/хлороформом (5:100), одержували зазначену у заголовку сполуку (0,010 г, вихід: 4 %, побічний продукт) у вигляді не

зовсім білої твердої речовини; елюючи метанол/хлороформом (10:100), одержували зазначену у заголовку сполуку (0,096 г, вихід: 42 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,23$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,61 - 6,58 (m, 2H), 5,22 (d, $J = 7,66$ Гц, 1H), 4,48 (t, $J = 8,69$ Гц, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 3H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 457.

Приклад 2

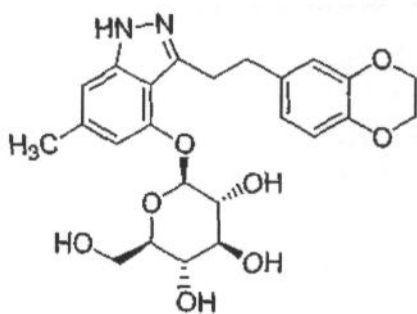
2-{3-[2-(2,3 - Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]-6-О-ацетил- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку виділяли у вигляді побічного продукту в Прикладі 1, Стадія Е. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,08 (s, 1H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 6,67$ Гц, 2H), 5,19 (d, $J = 7,66$ Гц, 1H), 4,46 (t, $J = 8,67$ Гц, 2H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, 3H), 3,01 -2,96 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 499.

Приклад 3

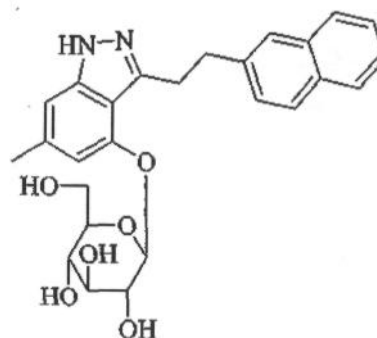
2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-карбальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,85 (s, 1H), 6,71-6,67 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 7,51$ Гц, 1H), 4,17 (s, 4H), 4,12-4,07, (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 1H), 2,98 -2,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 473.

Приклад 4

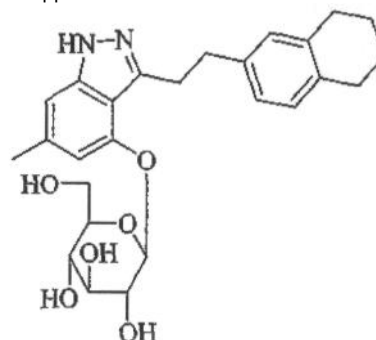
2-[6-Метил-3-(2-нафтаген-2-іл-етил)-1H-індазол-4-ілокси] - β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 2-нафталальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 3,48 - 3,32 (m, 3H), 2,45 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 465.

Приклад 5

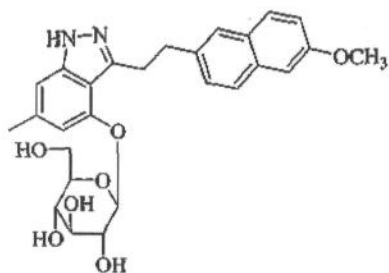
2-{6-Метил-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаген-2-іл)-етил]-1H-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Проміжну сполуку, 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанон, обробляли 2-нафталальдегідом, як описано в Прикладі 1, Стадія В. Подальшим каталітичним гідрогенуванням, як описано в Прикладі 1, Стадія С, одержували 1-(2,6-Дигідрокси-метил-феніл)-3-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаген-2-іл)-пропан-1-он у вигляді побічного продукту. Подальшою обробкою цього побічного продукту, як описано в Прикладі 1, Стадії D та Е, одержували зазначену у заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,02 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,87 (s, 1H) 6,61 (s, 1H), 5,24 (d, $J = 7,73$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J = 12,05$ Гц, 1H), 3,75 - 3,34 (m, 5H), 3,25 - 2,72 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 1,81-1,77 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 469.

Приклад 6

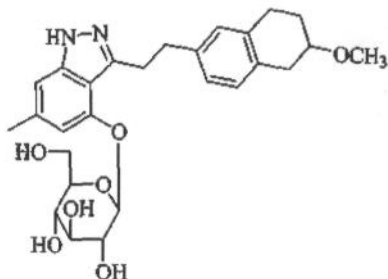
2-{3-[2-(6-Метокси-нафтаген-2-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси] - β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 6-метоксинафтален-2-карбальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3) δ 7,75 - 7,7 (m, 3H), 7,5 - 7,45 (1 H), 7,25 - 7,2 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 5,77 (d, $J = 7$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,7 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 3H), 3,5 - 3,1 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 495.

Приклад 7

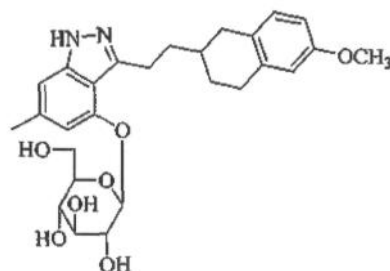
2-{3-[2-(6-Метокси-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Проміжну сполуку, 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанон, обробляли 6-метоксинафтален-2-карбальдегідом, як описано в Прикладі 1, Стадія В. Подальшим каталітичним гідрогенуванням, як описано в Прикладі 1, Стадія С, одержували 1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-3-(6-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-пропан-1-он у вигляді побічного продукту. Подальшою обробкою цього побічного продукту, як описано в Прикладі 1, Стадії D та E, одержували зазначену у заголовку сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3) δ 7,2-7,0 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 3H), 6,6 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 7$ Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,75 - 3,55 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,3 - 3,2 (m, 1H), 3,1 - 2,6 (m, 8H), 2,05 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 499.

Приклад 8

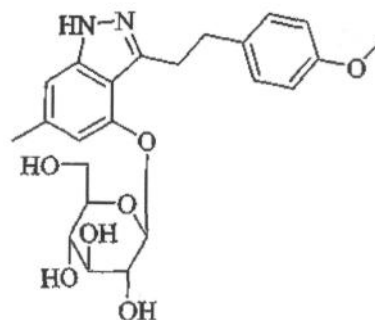
2-{3-[2-(6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-2-іл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Проміжну сполуку, 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанон, обробляли 6-метоксинафтален-2-карбальдегідом, як описано на Стадії В Прикладу 1. Подальшим каталітичним гідрогенуванням, як описано на Стадії С Прикладу 1, одержували 1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-3-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-2-іл)-пропан-1-он у вигляді побічного продукту. Подальшою обробкою цього побічного продукту, як описано в Прикладі 1, Стадії D та E, одержували зазначену у заголовку сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3) δ 11,5 (br s, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 - 6,6 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 7$ Гц, 1H), 4,5 - 2,25 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,7 - 3,55 (m, 6H), 3,3 - 3,05 (m, 2H), 3,0 - 2,75 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,95 - 1,7 (m, 2H), 1,5 - 1,35 (m, 1H). MS: m/z (MH^+) 499.

Приклад 9

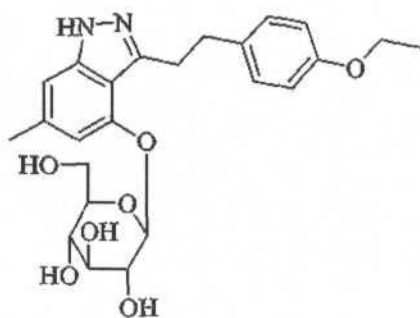
2-{3-[2-(4-Метокси-феніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 4-метокси-бензальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 7,78$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J = 1,79, 10,04$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,35 (m, 6H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 445.

Приклад 10

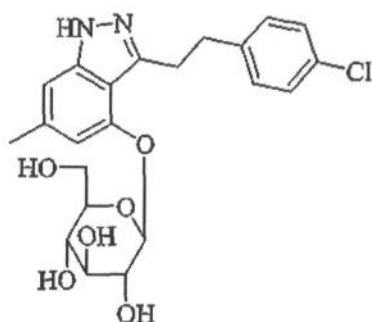
2-{3-[2-(4-Етоксифеніл)-етил]-6-метил-1H-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 4-етокси-бензальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,23 (d, J = 7,67 Гц, 1H), 3,99 (q, J = 7,10, 7,01 Гц, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 5,62, 6,42 Гц, 1H), 3,65 - 3,35 (m, 7H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,96 Гц, 3H). MS: m/z (MH^+) 459.

Приклад 11

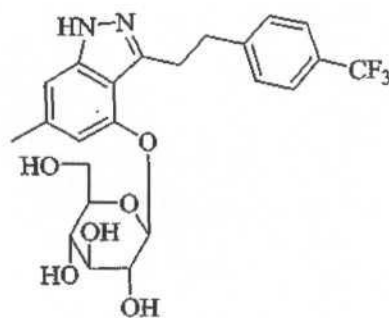
2-{3-[2-(4-Хлор-феніл)-етил]-6-метил-1 Н-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 4-хлорбензальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,23 (d, J = 7,48 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 1,95, 10,16 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 5,69, 6,40 Гц, 1H), 3,64 - 3,35 (m, 6H), 3,26 - 3,03 (m, 3H), 2,43 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 449.

Приклад 12

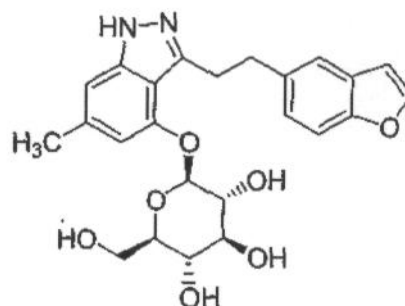
2-{3-[2-(4-Трифторметил-феніл)-етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону та 4-трифторметил-бензальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (d, J = 8,09 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,09 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,09 Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 5H), 3,31 - 3,20 (m, 3H), 2,44 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 483.

Приклад 13

2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



А. 1-(2-Гідрокси-6-метоксиметокси-4-метил-феніл)-етанон: Суміш 1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-етанону (11,65 г, 70 ммоль), бромметил метилового ефіру (17,5 г, 140 ммоль) та карбонату калію (48 г, 350 ммоль) в ацетонітрилі (280 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували та фільтрат розбавляли етил ацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (13,1 г, вихід: 89 %) у вигляді жовтого масла.

В. 3-Бензофуран-5-іл-1-(2-гідрокси-6-метоксиметокси-4-метил-феніл)-пропан-1-он: 50% водний розчин гідроксиду калію (6 мл) додавали до розчину зі Стадії А (1,26 г, 6 ммоль) в етанолі (30 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім додавали 5-бензофуранкарбоксальдегід (0,95 г, 6,5 ммоль, Humphrey, Guy R., патент US 5149838, 1992), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. 4-(Диметиламіно)піридин (0,73 г, 6

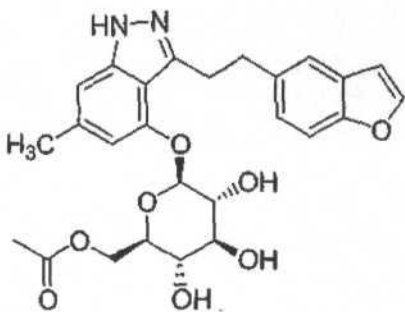
ммоль) додавали до реакційної суміші, що містить халкон, та суміш гідрогенізують понад 10% Pd-C (0,35 г) при 30 фунт/дюйм протягом 4 годин. Каталізатори видаляли фільтруванням, фільтрат нейтралізували 10 % водним HCl та екстрагували етил ацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з етанолу, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,23 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

С. 3-Бензофуран-5-іл-1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-пропан-1-он: До розчину зі Стадії В (1,23 г, 3,6 ммоль) в діоксані (12 мл) та ізопропанолі (6 мл) по краплям додавали концентровану HCl (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, гасили водою та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (50:50), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,46 г, вихід: 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Д. 2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Зазначені у заголовку сполуки були одержані зі Стадії С за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадії D та Е. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (d, J=1,98 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,62 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 1,23, 8,35 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 - 6,78 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,26 (d, J = 7,67 Гц, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 2,46 (s, 3H). MS: m/z (M⁺) 455.

Приклад 14

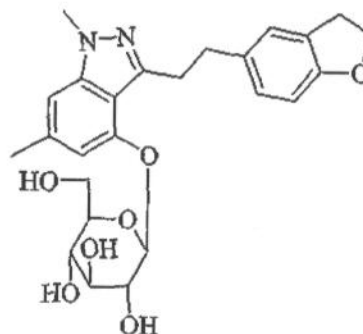
2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-6-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку виділяли у вигляді побічного продукту в Прикладі 13, Стадія D. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,66 (d, J = 2,38 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,45 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,23 (d, J = 7,76 Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 3,59 - 3,42 (m, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). MS: m/z (M⁺) 497.

Приклад 15

2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1,6-диметил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид

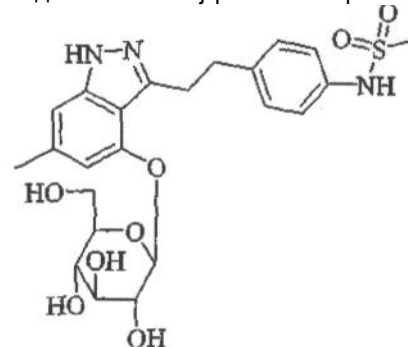


А. 3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1,6-диметил-1Н-індазол-4-ол: До розчину 3-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-пропан-1-ону (0,30 г, 1 ммоль, одержаного за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадія С) в етилен гліколі (2 мл) додавали метил гідазин (0,092 г, 2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі, потім нагрівали до 160°C протягом 2 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, та його виливали у воду (50 мл). pH коректували до 7 додаванням оцтової кислоти, та суміш екстрагували етил ацетатом. Органічні речовини промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефір/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,12 г, 40 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

В. 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1,6-диметил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували із сполуки зі Стадії D за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадія Е. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,09 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,85-6,61 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,22 (d, J = 7,64 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 8,69 Гц, 2H), 3,92 (dd, J = 2,08, 9,98 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 5,6888, 6,34 Гц, 1H), 3,64-3,38 (m, 6H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,21 -3,04 (m, 3H), 3,01 -2,93 (m, 2H), 2,45 (s, 3H). MS: m/z (M⁺) 471.

Приклад 16

2-[3-[2-(4-Метансульфоніламіно-феніл)-етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



А. 3-(4-Аміно-феніл)-1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-пропенон: Суміш 1-(2,6-біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону (1,2 г, 3,5

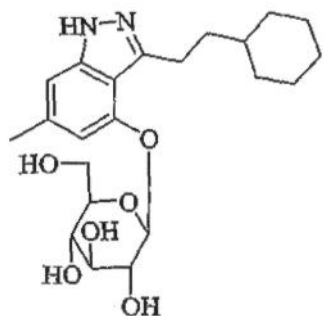
ммоль), одержаного, як описано на Стадії А Прикладу 1, та порошкоподібного гідроксиду калію (0,4 г, 6,9 ммоль) в етанолі (20 мл) обробляли, як описано на Стадії В Прикладу 1, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Тверді речовини (1,1 г, 2,24 ммоль) суспендували в метанолі (25 мл) та обробляли концентрованою соляною кислотою (1,5 мл). Суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом сорока хвилин, охолоджували до кімнатної температури (RT) та повільно додавали насичений розчин бікарбонату натрію. Метанол видаляли під зниженим тиском та водну суміш екстрагували етил ацетатом (2x60 мл). Об'єднаний етил ацетатний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді напівтвердої речовини (0,892 г, 89 %).

В. N-[4-[3-(2,6-Біс-бензилокси-4-метил-феніл)-3-оксо-пропеніл]-феніл]-метансульфонамід: Метансульфоніл хлорид (0,16 мл, 2,1 ммоль) по краплям додавали до холодної (0°C) суміші сполуки, одержаної на Стадії А, та триетиламіну (0,69 мл, 5 ммоль) в метилен хлориді (30 мл). Одержану гомогенну суміш перемішували при 0°C протягом однієї години, потім нагрівали до RT. Через додаткових тридцять хвилин при RT додавали льодяну воду (30 мл) та шари розділяли. Органічний екстракт промивали 0,5 М розчином HCl (1x30 мл), потім H_2O (1x30 мл) та сушили над MgSO_4 . Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,98 г, 94 %).

С. 2-[3-[2-(4-Метансульфоніламіно-феніл)-етил]-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Сполуку, одержану на Стадії В, обробляли, як описано в Прикладі 1, Стадії С, D та Е, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (d, J = 8,48 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,36 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,51 Гц, 1H), 3,95 - 3,91 (m, 1H), 3,74 - 3,37 (m, 5H), 3,26 - 3,05 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 508.

Приклад 17

2-[3-(2-Циклогексил-етил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



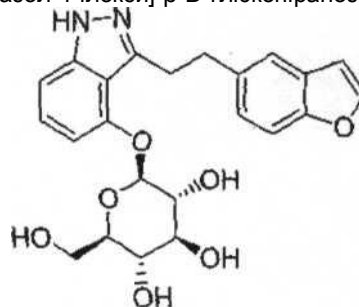
А. 1-(2,6-Біс-бензилокси-4-метил-феніл)-3-циклогекс-1-еніл-пропенон: Діізопропіламід літію (1,5 мл, 1,5 ммоль, 2 М розчин в гептан/тетрагідрофуран/етилбензол) повільно додавали до холодного (-78°C) розчину 1-(2,6-Біс-бензилокси-4-метил-феніл)-етанону, одержаного

на Стадії А Прикладу 1, в сухому THF (10 мл). Суміш перемішували при -78°C з повільним нагріванням до 0°C протягом 60 хвилин, потім повторно охолоджували до -30 °C та по краплям додавали 1-циклогексен-1-карбоксальдегід (256 мг, 2,3 ммоль). Через три години при кімнатній температурі суміш охолоджували на льодяній бані та гасили насиченим хлоридом амонію (5 мл). Додавали воду (50 мл) та суміш екстрагували етил ацетатом (2 x 60 мл). Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували, випарювали у вакуумі та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,166 г, 51 % базуючись на відновленій вихідній речовині).

В. 3-Циклогексил-1-(2,6-дигідрокси-4-метил-феніл)-пропан-1-он: Розчин сполуки (0,16 г, 0,37 ммоль), одержаної на Стадії А, в суміші етанолу та етил ацетату (1:1) гідрогенізували над каталітичною кількістю 10% Pd-C в апараті Пара під тиском водню 15 фунт/дюйм протягом 24 годин. Суміш фільтрували через Целіт™ та випарювали у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,093 г, 97 %).

С. 2-[3-(2-Циклогексил-етил)-6-метил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Сполуку, отриману на Стадії В, обробляли, як описано в Прикладі 1, Стадії D та Е, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,85 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,2 (d, J = 7,36 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 11,91 Гц, 1H), 3,69 - 3 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,38 - 3,43 (m, 1H), 3,18 - 3,20 (m, 1H), 2,96 - 2,98 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,82 - 1,88 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 6H), 1,33 - 1,35 (m, 5H), 1,24 - 1,30 (m, 2H). MS: m/z (MH^+) 421.

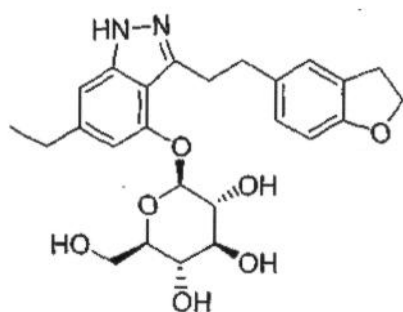
Приклад 18 2-[3-(2-Бензофуран-5-іл-етил)-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-(2,6-дигідрокси-феніл)-етанону та 5-бензофуран карбоксальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 13. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,11 Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 2H), 5,26 (d, J = 7,71 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 11,79, 1,88 Гц, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 3H), 3,53 - 3,45 (m, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 2H). MS: m/z (MH^+) 441.

Приклад 19

2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-етил-1Н-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



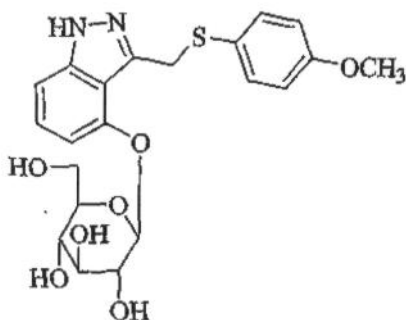
А. 1-(2,6-Дигідрокси-4-етил-феніл)-етанон: Розчин 1,3-діацетоксіацетофенону (3,2 г, 13,5 ммоль) в оцтовій кислоті (30 мл) гідрогенізували понад 10 % Pd-C (3,0 г) під H_2 (50 фунт/дюйм²) протягом ночі. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний неочищений продукт (1,3-діацетоксі-5-етилбензол) використовували безпосередньо на наступній стадії.

До суспензії $AlCl_3$ (5,4 г, 40,6 ммоль) в хлорбензолі (15 мл) по краплям додавали розчин 1,3-діацетоксі-5-етилбензолу (3,0 г, 13,5 ммоль) при 90°C протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 1 години та потім виливали на лід-10% HCl (50 мл). Водний шар екстрагували етил ацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефір/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,5 г, 62 %) у вигляді білої твердої речовини.

В. 2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-6-етил-1-Н-індазол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували із сполуки зі Стадії А та 2,3-дигідро-бензофуран-5-карбальдегіду за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,10 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,90 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,11 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 7,38 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 8,69 Гц, 2H), 3,93 (dd, J = 1,92, 9,97 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 5,75, 6,58 Гц, 1H), 3,66 - 3,35 (m, 6H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 3,15 (t, J = 8,62 Гц, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,72 (q, J = 7,54, 7,57 Гц, 2H), 1,29 (t, J = 7,47 Гц, 3H). MS: m/z (MH⁺) 471.

Приклад 20

2-[3-(4-Метокси-фенілсульфанілметил)-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



А. 1-[4-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-3-метил-індазол-1-іл]-етанон: До розчину 4-(трет-Бутил-диметилсиланілокси)-3-метил-1H-індазолу (200 мг, 0,76 ммоль), одержаного відповідно до Boehm et. al. J. Med. Chem., 2000, 43, 2664-2674, в DMF (3 мл) при кімнатній температурі додавали карбонат калію (516 мг, 3,80 ммоль), потім додавали оцтовий ангідрид (143 мл, 1,52 ммоль) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 20% етил ацетат-гексани) одержували 200 мг бажаного продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. (231 мг, вихід 87 %).

В. 1-[3-Бромметил-4-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-індазол-1-іл]-етанон: До розчину ацетильної сполуки, одержаної на попередній стадії (1,9 г, 6,25 ммоль), в тетрахлориді вуглецю при кімнатній температурі додавали AIBN (205 мг, 1,25 ммоль) та NBS (1,45 г, 8,13 ммоль). Одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 5 % етил ацетат-гексани) одержували бажаний бромід у вигляді темно-червоного масла з кількісними виходами.

С. 1-[4-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-3-(4-метокси-фенілсульфанілметил)-індазол-1-іл]-етанон: До розчину броміду, одержаного на попередній стадії (0,2 г, 0,522 ммоль), в метилен хлориді при кімнатній температурі додавали триетиламін (0,055 г, 0,548 ммоль) та 4-метоксибензолтіол (0,077 г, 0,548 ммоль) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли метилен хлоридом та промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 5 % етил ацетат-гексан) одержували 0,2 г бажаного продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,23 г, вихід 85 %).

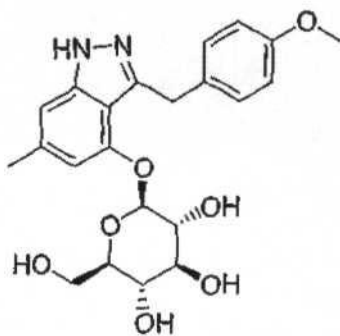
Д. 1-[4-Гідрокси-3-(4-метокси-фенілсульфанілметил)-індазол-1-іл]-етанон: До розчину сполуки, одержаної на Стадії С (0,2 г, 0,452 ммоль), в DMF при кімнатній температурі додавали фторид калію (0,053 г, 0,905 ммоль) та 48 % водний бромід водню (0,03 мл, 0,136 ммоль) та одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 днів. Реакційний розчин виливали в насичений розчин бікарбонату натрію та екстрагували етил ацетат/гексан (3:1). Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали водою, сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 10% етил ацетат-гексан) одержували зазначену у заголовку сполуку (0,076 г, 50 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Е. 2-[1-Ацетил-3-(4-метокси-фенілсульфанілметил)-1H-індазол-4-ілокси]-β-D-

глюкопіранозид: До розчину гідроксильної сполуки, одержаної на Стадії D, (0,076 г, 0,244 ммоль) в ацетоні при кімнатній температурі додавали карбонат калію (0,085 г, 0,61 ммоль) та 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозил бромід (0,15 г, 0,366 ммоль) та одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, ацетон видаляли та продукт екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO_2 , елюент 25 % етил ацетат:гексан) одержували ацетиловану проміжну сполуку (0,065 г, 40 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. До розчину цієї проміжної сполуки (0,065 г, 0,099 ммоль) в метанолі при кімнатній температурі додавали метоксид натрію в метанолі (0,1 мл, 0,463 ммоль) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою, метанол видаляли та продукт екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,036 г, 80 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,30 - 7,25 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,27 Гц, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 3H), 5,15 (d, J = 7,55 Гц, 1H), 4,61 (d, Гц, J = 13,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,96 - 3,91 (dd, J = 1,95 Гц, J = 10,05 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 - 3,45 (m, 5H). MS: m/z (MH^+) 449.

Приклад 21

2-[3-(4-Метокси-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



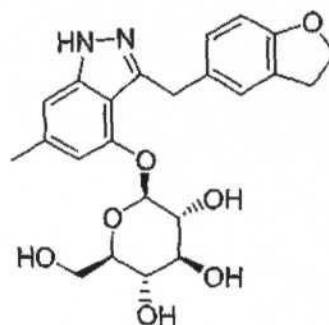
А. 1-(2,6-Дигідрокси-4-метил-феніл)-2-(4-метокси-феніл)-етанон (NB18926-186): До суміші 5-метил-бензол-1,3-діолу (0,37 г, 3 ммоль) та (4-метокси-феніл)-оцтової кислоти (0,55 г, 3 ммоль) по краплям додавали трифторид бору діетил етерат (1,5 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100°C та перемішували протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали у водний ацетат натрію та перемішували протягом 5 хв, потім екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі: елюючи ацетон/етил ацетат/гексан (12:4:100), одержували

зазначену у заголовку сполуку (0,24 г, 29 %) у вигляді жовтої твердої речовини; елюючи ацетон/етил ацетат/гексан (15:5:100), одержували 1-(2,4-дигідрокси-6-метил-феніл)-2-(4-метокси-феніл)-етанон (0,48 г, 59%) у вигляді жовтої твердої речовини.

В. 2-[3-(4-Метокси-бензил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид: зазначену у заголовку сполуку одержували із сполуки зі Стадії А за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадія D та Стадія Е. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (d, J = 8,69 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,57 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,12 (d, J = 7,64 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 15,12 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 15,06 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 2,07, 12,06 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,39 (d, J = 8,71 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 431.

Приклад 22

2-[3-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-ілметил)-6-метил-1H-індазол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 5-метил-бензол-1,3-діолу та (2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-оцтової кислоти за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 16. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,80 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,59 - 6,56 (m, 2H), 5,12 (d, J = 7,47 Гц, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 3H), 4,23 (d, J = 15,07 Гц, 1H), 3,90 (dd, J = 1,63, 12,03 Гц, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 2,57 - 3,51 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,11 (d, J = 8,73 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H). MS:m/z(MH^+)443.

Н. Біологічні приклади

ПРИКЛАД 1

Матеріали та способи

Клонування сДНК SGLT1 людини та SGLT2 людини та складання вектору експресії ссавців: сДНК SGLT1 людини (банк генів M24847) була клонована з тонкої кишки людини. сДНК SGLT1 людини (банк генів M95549) була клонована з нирки людини. Обидві повні сДНК були субклоновані до псДНК та складені у послідовність для перевірки єдності конструкції.

Генерація клітин CHO-K1, що стабільно експресують SGLT1 людини або SGLT2 людини: трансфекція клітин CHO-K1 була виконана із застосуванням реагенту DMRIE-C (Life Technologies, Gaithersburg, MD). Потім трансфектанти були відібрані у присутності антибіотику G418 (Gibco-BRL, Grand Island, NY) при 400 мкг/мл. Потім індивідуа-

льні клони були охарактеризовані із використанням функціонального аналізу, описаного нижче.

Аналіз переносу натрій-залежної глюкози, заснований на клітинах: колонії клітин, що стабільно експресують SGLT1 та SGLT2 людини, потім використовували для функціонального аналізу поглинання Na^+ -залежної глюкози. Коротко кажучи, клітини були поміщені на планшету з 96 лунками (густина становила 65 000 клітин на лунку), де вони зростали протягом 48 годин. Потім клітини промили один раз буфером аналізу (50 mM HEPES pH 7,4; 20mM Tris, 5mM KCl , 1mM MgCl_2 , 1mM CaCl_2 та 137 mM NaCl) та обробляли сполукою у відсутності або у присутності NaCl протягом 15 хвилин. Потім клітини помітили ^{14}C - α -метилглюкопіранозидом (AMG, Sigma, St. Louis, MO), аналогом не-метаболізуючої глюкози, специфічним для транспортерів натрій-залежної глюкози, як було описано вище (Peng, H. та Lever J.E. Post-transcriptional regulation of Na^+ /glucose cotransporter (SGLT1) gene expression in LLC-PK1 cells. *J. Biol. Chem* 1995; 270:20536-20542). Через 2 години помічені клітини тричі промили льодяним PBS. Після аспірації клітини солюбілізували за допомогою Microscint 20 (Packard, Meriden, CT) та поглинання Na -залежної ^{14}C -AMG визначали шляхом вимірювання радіоактивності. Планшети підраховували на TopCount (Packard, Meriden, CT). Результати були повідомлені у вигляді % інгібування або значення IC_{50} , отриманого у типовому експерименті. Варіабельність функціонального аналізу зазвичай знаходилась в межах 20 %.

ПРИКЛАД 2

Аналіз ефективності *in vivo*

Хворі на цукровий діабет та ожиріння (ZDF) щури чоловічої статі (7-8 тижнів) були отримані від Charles River. Тварин утримували у кімнаті з регулюванням температури з циклом освітлення: 12 годин освітлення/темряви. Тваринам надавався вільний доступ до їжі (стандартна дієта для гризунів Purina 5008) та води. За 12 годин до початку експерименту тваринам протягом 12 годин їжі не давали. У ранок експерименту тваринам ввели наповнювач (0,5% метилцелюлозу) або сполуку перорально (1 мл/кг). Через одну годину тварини отримали глюкозу перорально (4мл/кг 50% розчину) та були негайно поміщені до метаболічних кліток. Тваринам був наданий вільний доступ до води, та сечу збирали протягом 4 годин. Вміст глюкози у сечі визначали за допомогою Trinder Reagent (Sigma).

ПРИКЛАД 3

Вплив на вміст глюкози у плазмі, інсуліну у плазмі, тригліцеридів у плазмі, вільних жирних кислот у плазмі, масу печінки та масу тіла

Для дослідження впливу інгібітору SGLT у комбінації з агоністом RXR, мишам db/db жіночої статі (віком 6-7 тижнів/Jackson Labs, ME) щоденно протягом 11 днів давали наповнювач (0,5 % метилцелюлоза), агоніст RXR (0,1 -10 мпк (мг/кг)), T-1095 (100 мпк), або агоніст RXR плюс інгібітор SGLT. Миші (n = 8 тварин на групу) отримували тестові сполуки або наповнювач перорально в об'ємі 10 мл/кг маси тіла. Масу тіла записували у перший день, до приймання ліків, та на 4, 8 та 11

день. Через вісімнадцять годин після останнього приймання, мишей зважили та піддали анестезії CO_2/O_2 (70:30). Потім у мишей взяли кров шляхом пункції ретро-орбітальних синусних пазух та налили її до 2 мл гепаринізованих поліпропіленових трубочок, що охолоджувались льодом. Зразки плазми були потім проаналізовані на вміст глюкози, інсуліну, тригліцеридів та вільних жирних кислот. Печінку вирізали, зважили та заморозили.

Інгібітори SGLT та агоністи RXR мають чіткі механізми дії. Покращений глікемічний контроль, вимірюваний як зменшення вмісту глюкози у плазмі, інсуліну у плазмі, вільних жирних кислот у плазмі або тригліцеридів у плазмі, або їх комбінації, може спостерігатись при більш низьких концентраціях агоністу RXR при його прийманні у комбінації з інгібітором SGLT. Тому, зсув вліво кривої доза-реакція, викликаний впливом агоністу RXR на вказані вище параметри, може стати очевидним. Додатково, приріст маси, що спостерігався після лікування агоністами RXR, є менш вираженим при прийманні з інгібітором SGLT, так що сприяння інгібіторів SGLT виведенню глюкози з сечею та втраті тілом калорій було продемонстровано шляхом зменшення маси або приросту маси. Також, так як інгібітори SGLT сприяють помірному діурезу, то набряк (та приріст ваги, викликаний набряком), який, як правило, спостерігається після лікування агоністами RXR, може бути менш вираженим або відсутнім. Зменшення кількості агоністу RXR, необхідної для досягнення ефекту, в свою чергу, покращує профіль побічних ефектів. Зменшені побічні ефекти можуть включати такі стани, як ожиріння печінки, збільшення маси печінки, приріст маси тіла, приріст маси серця, набряк, гіпертрофію серця, гіпертрофію печінки, гіпоглікемію та гепатотоксичність, або будь-яку їх комбінацію.

ПРИКЛАД 4

Вплив на вміст глюкози у плазмі, HbA1c, гематокрит, вміст інсуліну у плазмі, вміст тригліцеридів у плазмі, вміст вільних жирних кислот у плазмі, загальний холестерин, HDL, концентрацію ліків у плазмі, масу печінки, масу серця, вміст жиру та масу тіла

Для дослідження впливу інгібітору SGLT у сполученні у комбінації з агоністом RXR, щури чоловічої породи із ZDF (віком 6 тижнів/GMI) щодня лікувались протягом 28 днів наповнювачем (0,5 % метилцелюлоза), агоністом RXR (0,1 - 10 мпк), інгібітором SGLT (3-100 мпк) або агоністом RXR плюс інгібітор SGLT. Щури (n = 8 тварин на групу) отримували тестові сполуки або наповнювач перорально в об'ємі 2 мл/кг маси тіла. Масу тіла записували у перший день, до приймання ліків, та двічі на тиждень протягом дослідження. За день до приймання останньої дози тваринам не давали їжу всю ніч. Через годину після приймання останньої дози щурів зважили та піддали анестезії CO_2/O_2 (70:30). Потім у щурів взяли кров шляхом пункції ретро-орбітальних синусних пазух та налили її до 2 мл гепаринізованих поліпропіленових трубочок, що охолоджувались льодом. Потім щурам ввели глюкозу (2 г/кг перорально) та помістили до метаболічних кліток для збирання сечі (4

години). Потім тварин вбили, а жирові тільця статевих залоз, печінки та серця вирізали, зважили та заморозили для гістологічних досліджень. Потім зразки плазми були проаналізовані на вміст глюкози, HbA_{1c}, інсуліну, гематокрит, концентрацію ліків у крові, загальний холестерин, HDL, вільні жирні кислоти та тригліцериди. Виміряли об'єм сечі та вміст глюкози у сечі, протеїни, осмотичний тиск, електроліти (Na, K, Cl), BUN та креатинін.

Інгібітори SGLT та інші антидіабетичні агенти, такі як агоністи RXR, мають чіткі механізми дії. Покращений глікемічний контроль, виміряний як зменшення вмісту глюкози у плазмі, HbA_{1c}, інсуліну у плазмі або тригліцеридів у плазмі, або їх комбінації, може спостерігатись при більш низьких концентраціях агоністів RXR при їх прийманні у комбінації з інгібітором SGLT. Тому, зсув зліво кривої доза-реакція, викликаний впливом агоністів RXR на вказані вище параметри може стати очевидним. Додатково, приріст маси, що спостерігався після лікування агоністами RXR, є менш вираженим при прийманні з інгібітором SGLT, так що сприяння інгібіторів SGLT виведенню глюкози з сечею та втраті тілом калорій було продемонстровано шляхом зменшення маси або приросту маси. Також, так як інгібітори SGLT сприяють помірному діурезу, то набряк (та приріст ваги, викликаний набряком), який, як правило, спостерігається після лікування агоністами RXR, може бути менш вираженим або відсутнім. Це може бути продемонстровано зниженням приросту ваги серця, викликаного агоністами RXR. Зменшення кількості агоністу RXR, необхідної для досягнення ефекту, в свою чергу, покращує профіль побічних ефектів. Зменшені побічні ефекти можуть включати такі стани, як ожиріння печінки, збільшення маси печінки, приріст маси тіла, приріст маси серця, набряк, гіпертрофію серця, гіпертрофію печінки, гіпоглікемію та гепатотоксичність, або будь-яку їх комбінацію.

Приклади, наведені вище, можуть також вказувати на те, що пероральне введення інгібітору SGLT у комбінації із антидіабетичним агентом, таким як модулятор RXR, покращує стан інших маркерів цукрового діабету, включаючи концентрацію глікозованого гемоглобіну (Hgb A_{1c}). Зокрема, пероральне введення інгібітору SGLT у комбінації з одним чи більше антидіабетичними агентами може зменшувати масу тіла або знижувати приріст маси тіла, а також зменшувати масу печінки або знижувати приріст маси печінки, порівняно із введенням одного чи більше антидіабетичних агентів самих по собі.

Таким чином, для лікування діабету, особливо цукрового діабету II типу, або Синдрому X, може застосовуватись сполука Формули (II) в комбінації

з одним або більше антидіабетичними агентами, такими як агоністи або антагоністи RXR, що збільшує чутливість до інсуліну, включаючи введення повторних пероральних доз сполуки Формули II в діапазоні від приблизно 25 до 1000 мг один раз або двічі на день та повторних доз антидіабетичного агента або агентів в спільно ефективних дозуваннях. Спільно ефективне дозування для антидіабетичних агентів, описаних в даній заявці, може бути легко визначене кваліфікованим фахівцем в даній галузі техніки, базуючись на стандартних методиках визначення дозування. Зокрема, таке об'єднане введення може бути ефективним для досягнення зниження маси тіла, приросту маси тіла, маси печінки або приросту маси печінки у суб'єкта.

Додатково, спосіб, що включає (а) введення суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози; та (b) введення суб'єкту спільно ефективної кількості антидіабетичного агента, такого як модулятор RXR, може використовуватись для зниження маси тіла, приросту маси тіла або маси печінки у суб'єкта, що цього потребує, де об'єднане введення може проводитись в будь-якому порядку та об'єднані спільно ефективні кількості забезпечують бажаний терапевтичний ефект.

Також, спосіб, що включає (а) введення суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози; та (b) введення суб'єкту спільно ефективної кількості антидіабетичного агента, такого як модулятор RXR, може використовуватись для контролю над масою тіла, приростом маси тіла, масою печінки або приростом маси печінки у суб'єкта, що страждає на діабет, Синдром X, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення, де об'єднане введення може проводитись в будь-якому порядку та об'єднані спільно ефективні кількості забезпечують бажаний терапевтичний ефект.

Оптимальні дозування для введення, можуть бути легко визначені кваліфікованим фахівцем в даній галузі техніки та будуть змінюватися в залежності від конкретної сполуки, що використовують, способу введення, концентрації препарату та розвитку хворобливого стану. Крім того, чинники, пов'язані з індивідуальним пацієнтом, якого лікують, включаючи стать пацієнта, вік, вагу, режим харчування, час введення та супутні захворювання призведуть до необхідності пристосувати дозування.

Тоді як вищенаведений опис викладає принципи даного винаходу, з прикладами, наведеними з метою ілюстрації, слід розуміти, що застосування винаходу включає всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, які входять в межі наступної формули винаходу, та їх еквіваленти.

Таблиця 3

№ прикладу	CHOK-SGLT1 %Інг(10uM)	CHOK-SGLT2 IC50 (uM) ± SEM
1	48	0,458±0,061
19	неактивний	0,532±0,047
13	52	0,491±0,056
15	47	0,754±0,069
18	43	1,2±0,071
21	неактивний	0,959±0,118
6	7	1*
3	неактивний	1,59±0,025
10	5	2,0±0,071
14	42	1,5±0,071
5	неактивний	3,25±0,461
4	18	1,95±0,816
9	11	3,05±0,319
8	неактивний	67 % Інг. при 10мкМ
2	14	69 % Інг. при 10мкМ
11	12	66 % Інг. при 10мкМ
20	38	64 % Інг. при 10мкМ
17	неактивний	67 % Інг. при 10мкМ
7	неактивний	43 % Інг. при 10мкМ
22	неактивний	40 % Інг. при 10мкМ
12	неактивний	36 % Інг. при 10мкМ
16	неактивний	42% Інг. при 10мкМ

* випробувано лише один раз