



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87991

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/70

C07H 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ІНДОЛ-О-ГЛЮКОЗИДИ

1

2

(21) а200605346

(22) 30.07.2004

(24) 10.09.2009

(86) PCT/US2004/024674, 30.07.2004

(31) 60/491,523

(32) 01.08.2003

(33) US

(31) 60/491,534

(32) 01.08.2003

(33) US

(31) 60/519,155

(32) 12.11.2003

(33) US

(31) 60/579,758

(32) 15.06.2004

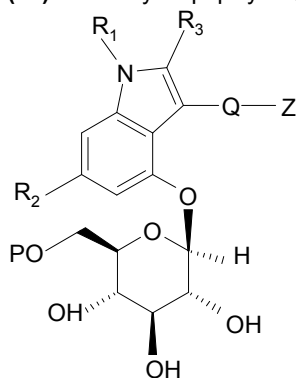
(33) US

(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) БІВЕРС МЕРІ ПЕТ, US/US, ПАТЕЛЬ МОНА,
US/US, РИБЧИНСКИ ФІЛІП, US/US, УРБАНСКИ
МОД, US/US, ЖАНГ СЯОЯН, US/US(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., БЕ, ТАНАБЕ
СЕЙЯКУ КО., ЛТД, JP

(56) US 6297363 B1

(57) 1. Сполука формули (I):



, (I)

в якій

R₁ являє собою H, C₁₋₄алкіл або R₄R₅N-(CO)-; кож-
ний з R₄ та R₅ незалежно являє собою C₁₋₅алкіл;R₂ являє собою H, F, Cl або C₁₋₄алкіл;R₃ являє собою H або C₁₋₄алкіл, за умови, що, колиR₃ являє собою C₁₋₄алкіл, тоді R₂ являє собою H;Q являє собою -C=O- або -(CH₂)_n-, де n = 0, 1 або 2;P = H, C₁₋₇ацил або (C₁₋₆алкокси)карбоніл;Z є заміщеним або незаміщеним та вибраний з C₃₋₇циклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероци-
клілу, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно
вибрані з N, O та S, біарилу, 9- або 10-членного
конденсованого біциклілу або конденсованого ге-
теробіциклілу, де зазначений конденсований гете-
робіцикліл містить 1-4 гетероатоми, незалежно
вибрані з N, O та S;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим,
що R₁ являє собою H.3. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим,
що R₂ являє собою H, метил або етил.4. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим,
що Q являє собою -(CH₂)_n- та n означає 1 або 2.5. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим,
що Z незаміщений або незалежно заміщений 1-3
замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄алкокси,
фенокси, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гало, гідро-
кси, ціано, аміно, C₁₋₄алкілтію, C₁₋₄алкілсульфонілу,
C₁₋₄алкілсульфінілу, C₁₋₄аміноалкілу, моно- та ді-
(C₁₋₄алкіл)аміно, фенілу, C₁₋₄алкіламіносульфонілу
(SO₂NHR), аміно-(C₁₋₄алкілсульфоніл) (NHSO₂R),
ді-C₁₋₄алкіламіносульфінілу (SONHRR), C₁₋₄-
алкіламідо (NHCOR), C₁₋₄алкілкарбамідо
(CONHR), 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 незалеж-
но заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибра-
ними з C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілу, гало, гідрокси, ціано,
аміно, моно- або ді-C₁₋₄алкіламіно та C₁₋₄-
алкілтію.6. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим,
що Z вибраний з 4-заміщеного фенілу, 3,4-
дизаміщеного фенілу, бензгідрилу, заміщеного або
незаміщеного тіофену, біарилу, бензофуранілу,
дигідробензофуранілу, 4-заміщеного піридилу,
бензо[b]тієнілу, хроманілу, бензотіофенілу, індані-
лу або нафтілу.7. Сполука за пунктом 5, яка **відрізняється** тим,
що Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками,
незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору,
хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропіл-
лу.8. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим,
що Z являє собою біфеніл, 4-(3-піридил)феніл, 4-
(2-тієніл)феніл, 4-(1H-піразол-1-іл)феніл, 2-(5-

(13) C2

(11) 87991

(19) UA

феніл)тіофеніл, (4-етил)феніл, (4-пропіл)феніл, (4-метокси)феніл, дигідробензофуран-5-іл або дигідробензофуран-6-іл.

9. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що R_1 являє собою Н; та R_2 являє собою Н, метил, етил, пропіл або ізопропіл.

10. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою $-(CH_2)_n-$; n означає 1 або 2; та R_2 являє собою Н, метил або етил.

11. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що Р являє собою Н, C_{1-3} -ацил або $(C_{1-3} \text{ алкоксил})$ карбоніл.

12. Сполука за пунктом 2, яка **відрізняється** тим, що R_1 являє собою Н; R_2 являє собою Н, метил або етил; Q являє собою $-(CH_2)_n-$ та n означає 1 або 2; та Z являє собою 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, бензгідріл, заміщений або незаміщений тіофен, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл або нафтил.

13. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що R_1 являє собою Н; R_2 являє собою Н, метил або етил; де Z являє собою 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, бензгідріл, заміщений або незаміщений тіофен, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл або нафтил; та Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етоксид, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу.

14. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:

2-{3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозиду;
2-{3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1-метил-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозиду;
2-{3-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-O-метоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-O-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-O-гексанойл-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-метилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-(3-біфеніл-4-ілметил-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етоксибензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-метилсульфанілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензил)-6-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-тіофен-3-ілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду та
2-[3-(4-піридин-3-ілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду.

15. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:

2-{3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-6-O-ацетил-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-{3-[2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(2-нафтален-2-ілетил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-[2-(4-етоксибензил)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-{3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-6-метил-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-пропілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-ізопропілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(2-фторбіфеніл-4-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-метоксибензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(3-фтор-4-метоксибензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-феноксибензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-хлорбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-(3-нафтален-2-ілметил-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозиду та
2-[3-(4-етилбензил)-2-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду.
16. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:
2-{3-[2-(4-етилфеніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозиду;
2-[1-діетилкарбамоїл-3-(4-метоксибензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензил)-1-ізопропіл-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-метил-2-тієніл(-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-етилбензоїл)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду та
2-[3-(4-метоксифеніл)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду.
17. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:
2-[3-(4-циклопропілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[3-(4-піразол-1-ілбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
2-[6-хлор-3-(4-етилбензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;

2-[3-(4-етилбензил)-6-фтор-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(5-етилтіофен-2-ілметил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид;
 2-[3-(5-пропілтіофен-2-ілметил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(5-фенілтіофен-2-ілметил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду.
 18. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:
 2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1-метил-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(3-фтор-4-метилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-метилсульфанілбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-6-метил-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-метилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-6-О-метоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-6-О-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-пропілбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-(3-(4-тіофен-3-ілбензил)-1Н-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-циклопропілбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-піразол-1-ілбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[6-хлор-3-(4-етилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-6-фтор-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(5-етилтіофен-2-ілметил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду та
 2-[3-(5-фенілтіофен-2-ілметил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду.
 19. Сполука за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:
 2-[3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду;
 2-[3-(4-етилбензил)-1Н-індол-4-ілокси]-6-О-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозиду та
 2-(3-(4-тіофен-3-ілбензил)-1Н-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозиду.
 20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1, 5, 6, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18 або 19.
 21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вибрану зі сполук за пунктом 18 або 19.

22. Спосіб лікування діабету у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.
 23. Спосіб за пунктом 22, який **відрізняється** тим, що зазначений діабет є діабетом II типу.
 24. Спосіб зниження рівня глюкози в сироватці у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.
 25. Спосіб лікування порушеної толерантності до глюкози у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.
 26. Спосіб лікування або інгібування порушеної толерантності до глюкози у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.
 27. 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 сполуки за п. 1.
 28. Спосіб за пунктом 27, який **відрізняється** тим, що зазначене зниження індексу маси тіла є способом лікування ожиріння або стану надлишкової ваги.
 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 (I); та
 (б) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості антидіабетичного агента, де зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку.
 30. 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 (I); та
 (б) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості другого антидіабетичного агента, де зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку.
 31. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що 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.
 32. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою IDDM.
 33. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою NIDDM.
 34. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що діабет або Синдром Х, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою IGT або IFG.
 35. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що, крім того, включає введення зазна-

ченому суб'єкту спільно ефективної кількості третього антидіабетичного агента.

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

(aa) інсулінів,

(bb) аналогів інсуліну;

(cc) модуляторів секреції інсуліну, та

(dd) стимуляторів секреції інсуліну.

37. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) є інгібітором SGLT.

38. Спосіб за пунктом 37, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) є інгібітором SGLT1.

39. Спосіб за пунктом 37, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) є інгібітором SGLT2.

40. Спосіб за пунктом 37, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I) або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або рацемічну суміш, ефір, пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль.

41. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що спільно ефективна кількість інгібітора SGLT складає від приблизно 10 до 1000 мг.

42. Спосіб за пунктом 29 або 30, який **відрізняється** тим, що спільно ефективна кількість інгібітора SGLT являє собою кількість, достатню для зменшення коливань рівня глюкози в плазмі після їжі.

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

(a) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості сполуки формули (I); та

(b) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості другого антидіабетичного агента, де зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку.

44. Спосіб за пунктом 43, який **відрізняється** тим, що зазначеним початком є стан від переддіабетичного стану до NIDDM.

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

46. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування разом сполуки формули (I), другого антидіабетичного агента та фармацевтично прийнятного носія.

47. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування однієї або більше сполук формули (I) 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.

48. Спосіб інгібування розвитку переддіабетичного стану у суб'єкта в діабетичний стан, який включає (a) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості сполуки формули (I); та (b) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості антидіабетичного агента, де зазначене спільне введення проводять в будь-якому порядку.

49. Спосіб за пунктом 48, який **відрізняється** тим, що зазначеним станом є IGT або IFG.

50. Спосіб за пунктом 48, який **відрізняється** тим, що зазначеним інгібуванням розвитку переддіабетичного стану є попередження розвитку переддіабетичного стану в діабетичний стан.

51. Спосіб за пунктом 48, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) є інгібітором SGLT.

52. Спосіб за пунктом 48, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) необов'язково містить одну або більше гідроксил- або діолзахисних груп або є оптичним ізомером, енантіомером, діастереомером, рацематом або рацемічною сумішшю, ефіром, пролікарською формою або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки.

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

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 сліпоты, 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 вивчались, 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 X, що також має назву синдрому резистентності до інсуліну (IRS), метаболічного синдрому, або метаболічного синдрому X, 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, людський, 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.

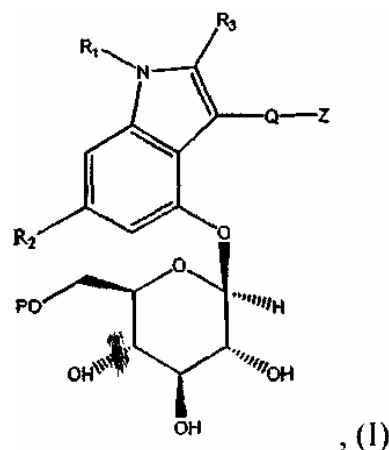
Хоча резистентність до інсуліну не завжди лікується в усіх пацієнтів із синдромом X, тих, хто проявляє переддіабетичний стан (наприклад, IGT, IFG), коли рівень глюкози у крові натщесерце може перевищувати нормальний, але не відповідає критерію діагностики діабету, у деяких країнах (наприклад, у Німеччині) 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 тера-

пії. 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 винаходу направлений на способи та композиції для лікування або профілактики діабету, Синдрому X або симптомів, пов'язаних з ними, чи їх ускладнень. Більш особливо, даний винахід направлений на новий, спосіб лікування діабету або Синдрому X, 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 та введення одного або більше антидіабетичного агенту(ів) для лікування діабету або Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, чи їх ускладнень. Інший аспект винаходу розкриває сполуку формули (I):



в якій

R₁ являє собою H, C₁₋₄ алкіл або R₄R₅N-(CO)-; кожний з R₄ та R₅ незалежно являє собою C₁₋₅ алкіл;

R₂ являє собою H, F, Cl або C₁₋₄ алкіл;

R₃ являє собою H або C₁₋₄ алкіл, за умови, що коли R₃ являє собою C₁₋₄ алкіл, тоді R₂ являє собою H;

Q являє собою -C=O- або -(CH₂)_n-, де n=0, 1 або 2;

P=H, C₁₋₇ ацил або (C₁₋₆ алкокси) карбоніл;

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

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Один аспект винаходу розкриває фармацевтичну композицію, що містить інгібітор реабсорбції глюкози (сам по собі або в комбінації з одним або більше додатковим антидіабетичним агентом) та фармацевтично прийнятний носій. Винахід також забезпечує спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає поєднання разом інгібітора реабсорбції глюкози (необов'язково, принаймні, з одним антидіабетичним агентом) та фармацевтично прийнятний носій.

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 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 одного або більше антидіабетичного агента(ів), 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 лікарських засобів 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 відчувають 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.

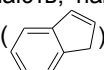
А. Терміни

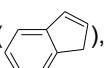
Деякі терміни визначено нижче та при їх використанні в цьому описі.

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, алкіліто, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкіл-аміно, ді(C₁-C₈-алкіл)аміно, форміл, карбоксил, алкокси-карбоніл, алкоксикарбонілокси, алканойлокси, феніл, карбамоїл, карбоксамід, ди-нижчий алкілкар-

бамоїлокси, феноксикарбонілокси групу, нижчий алкілендіокси, бензоїлокси, алкіл-CO-O-, алкіл-O-CO-, -CONH₂, алкіл-O-CO-O- або алкіл-CO-NH-. Приклади арильних радикалів включають, наприклад, феніл, нафтил, біфеніл, інден () , ін-

дан () , фторфеніл, дифторфеніл, бензил,

бензоїлоксифеніл, карбоетоксифеніл, ацетилфеніл, етоксифеніл, феноксифеніл, гідроксифеніл, карбоксифеніл, трифторметил феніл, метоксифеніл, ацетамідофеніл, толіл, ксиліл, диметилкарбамілфеніл та подібні. "Ph" або "PH" означає феніл.

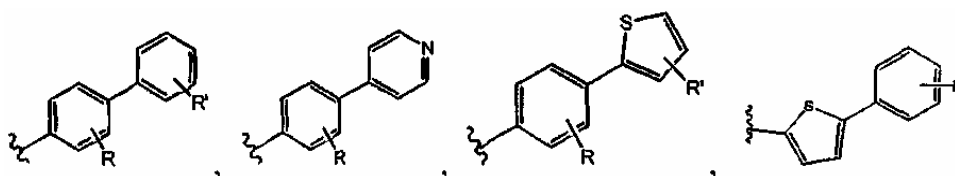
Термін "гетероарил", як використовується в даній заявці, представляє стійку п'яти або шести-членну моноциклічну або біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить атоми вуглецю та від одного до трьох гетероатомів, вибраних з N, O та S. Гетероарильна група може бути приєднана при будь-якому гетероатомі 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, тiazоліл, тiадiazоліл, тriазоліл, бензiмiдазоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензизоксазоліл, бензоксазоліл, бензопіразоліл, індоліл, бензотіазоліл, 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 (або 9 - 10-членну) біциклічну (гетеробі-

цикліл) 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; тiazолідиніл; ізотiazолідиніл; тетрагідрофурил; піперидиніл; піперазиніл; 2-оксопіперазиніл; 2-оксопіперидиніл; 2-оксопіролідиніл; 4-піперидоніл; тетрагідропіраніл; тетрагідротіопіраніл; тетрагідротіопіраніл сульфоксид; морфолініл; тіоморфолініл; тіоморфолініл сульфоксид; тіоморфолініл сульфоксид; 1,3-діоксолан; діоксаніл; тіетаніл; тііраніл; та подібні. Приклади біциклічних гетероциклічних груп (або гетеробіциклілів) включають хінуклідиніл; тетрагідроізохінолініл; дигідроізоіндоліл; дигідрохіназолініл (як наприклад 3,4-дигідро-4-оксо-хіназолініл); дигідробензофурил; дигідробензотієніл; дигідробензотіопіраніл; дигідробензотіопіраніл сульфоксид; дигідробензопіраніл; індолініл; ізохроманіл; бензімідазоліл, бензтіазоліл; ізоіндолініл; піпероніл; тетрагідрохінолініл; 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, алкілтіо, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкіл-аміно, ді(C₁-C₈-алкіл)аміно, формілу, карбоксилу, алкокси карбонілу, 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 або тіофен) та феніл, зв'язаний з фенілом. Приклади феніл-фенілу, гетероарил-фенілу, гетероарил-фенілу та феніл-гетероарилу, відповідно, включають:



Під терміном "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 ефективна 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 (такої як RXR активність) 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, бензилоксиметил, р-метоксибензилоксиметил, (4-метоксифеноксид)метил, трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил, силоксиметил, 2-метоксietоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретоксид)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, тетрагідропіраніл, 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіошраніл S,S-діоксидо, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-іл, 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл та 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл.

Заміщені етилові ефіри

Приклади заміщених етилових ефірів включають 1-етоксидетил, 1-(2-хлоретоксид)етил, 1-метил-1-метоксидетил, 1-метил-1-бензилоксидетил, 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'-динітробензгидрил, 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 S,S-діоксидо.

Силілові ефіри

Приклади силілових ефірів включають триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, диметилізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, диметил-

тексилсиліл, 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 формиат, бензоїлформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіяцетат, трифенілметоксіяцетат, феноксіяцетат, р-хлорфеноксіяцетат, 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-метилфеноксіяцетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіяцетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіяцетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат(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 щ кеталів включають метилен, етиліден, 1-трет-бутилетиліден, 1-фенілетиліден, (4-метоксифеніл)етиліден, 2,2,2-трихлоретиліден, ацетонід (ізопропіліден), циклопентиліден, циклогексиден, циклогептиліден, 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-оксациклопентиліден.

Похідні силілу

Приклади похідних силілу 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 охарактеризовані у Таблиці 1:

Таблиця 1

Ізоформ	Тканина	Стехіометрія	Переважаючий субстрат	K _m [*] , in vitro	TmG ^{**} 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 внут-

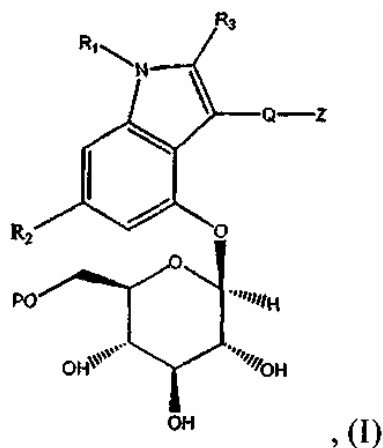
рішнього градієнту концентрацій натрію, що створюється АТФ-насосами Na⁺/K⁺, розташованими у базолатеральній мембрані. Після реабсорбції підвищена цитозольна глюкоза переноситься до міжвузловини полегшеними транспортерами глюкози (GLUT1 та GLUT2). Тому інгібування SGLT зменшує рівень глюкози у плазмі 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-глюкози, 1-5-ізохінолінсульфоніл)-2-метилпіперазин-HCl (опосередковано через протеїн кіназу C), p-хлорртутьбензоат (PCMB), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCCD), іони міді та кадмію та тривалентні лантаніди.

В. Сполуки

Винахід розкриває сполуки Формули (I):



в якій

R_1 являє собою H, C_{1-4} алкіл або $R_4R_5N(CO)-$; кожний з R_4 та R_5 незалежно являє собою C_{1-5} алкіл;

R_2 являє собою H, F, Cl або C_{1-4} алкіл;

R_3 являє собою H або C_{1-4} алкіл, за умови, що коли R_3 являє собою C_{1-4} алкіл, тоді R_2 являє собою H;

Q являє собою $-C=O-$ або $-(CH_2)_n-$, де $n=0, 1$ або 2;

$P=H$, C_{1-7} ацил або $(C_{1-6}$ алкокси)карбоніл; та

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

Приклади сполук Формули (I) включають сполуки, в яких: (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 незаміщений або незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкокси, фенокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} аміноалкілу, моно та ді- $(C_{1-4}$ алкіл)аміно, фенілу, C_{1-4} алкіламіносульфонілу (SO_2NHR), аміно- $(C_{1-4}$ алкілсульфоніл) ($NHSO_2R$), C_{1-4} діалкіламіносульфінілу ($SONHRR$), C_{1-4} алкіламідо ($NHCO$), C_{1-4} алкілкарбам ідо ($CONHR$), 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, моно або ді- $(C_{1-4}$ алкіл)аміно та C_{1-4} алкілтію; (e) Z являє собою 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, бензгідрил, заміщений або незаміщений тіофен, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл або нафтил; (f) Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу; (g) Z являє собою біфеніл, 4-(3-піридил)феніл, 4-(2-тієніл)феніл, 2-(5-феніл)тіофеніл, 4-(1H-піразол-1-іл)феніл, (4-етил)феніл, (4-пропіл)феніл, (4-метокси)феніл, дигідробензофуран-5-іл або дигідробензофуран-6-іл; (h) R_1 являє собою H; та R_2 являє собою H, метил, етил, пропіл, або ізопропіл; (i) Q являє собою $-(CH_2)_n-$; n означає 1 або 2; та R_2 являє собою H, метил або етил; (j) P являє собою H, C_{1-3} ацил або $(C_{1-3}$ алкокси)карбоніл; (k) R_1 являє собою H; R_2 являє собою H, метил або етил; Q являє собою $-(CH_2)_n-$ та n означає 1 або 2; та Z являє собою 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, бензгідрил, заміщений або незаміщений тіофен, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл або нафтил; та Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу; (l) та комбінації зазначеного вище.

Переважаючі приклади включають: 2-{3-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид; 2-{3-[2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-етил]-1-метил-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид; 2-{3-[2-(4-Метоксифеніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-O-метоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-O-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-O-гексаноіл-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метил-

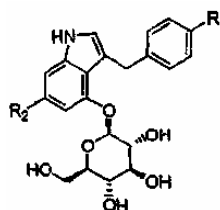
бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-(3-Біфеніл-4-ілметил-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етоксид-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метилсульфаніл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-6-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Тіофен-3-іл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; та 2-[3-(4-Піридил-3-іл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

Подальші приклади переважних сполук включають: 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-6-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-етил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2-Нафтален-2-іл-етил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Етоксид-феніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(4-Метоксид-феніл)-етил]-6-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(3-Фтор-4-метил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Пропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Ізопропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2-Фтор-біфеніл-4-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метоксид-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(3-Фтор-4-метоксид-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Феноксид-бензил)-1H-індол-

4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Хлор-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-(3-Нафтален-2-ілметил-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(4-Етил-бензил)-2-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

Додаткові приклади сполук за винаходом включають: 2-[3-[2-(4-Етил-феніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[1-Діетилкарбамоіл-3-(4-метоксид-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метоксид-бензил)-1-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1-ізопропіл-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-Метил-2-тієніл(-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(4-Етилбензоіл)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(4-Метоксид-феніл)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

Додаткові приклади включають: 2-[3-(4-Циклопропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид, 2-[3-(4-Піразол-1-іл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид, 2-[6-Хлор-3-(4-етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид, 2-[3-(4-Етил-бензил)-6-фтор-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид, 2-[3-(5-Етил-тіофен-2-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид, 2-[3-(5-Пропіл-тіофен-2-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(5-Феніл-тіофен-2-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

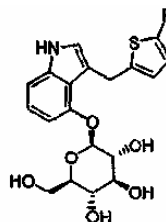


$R_2 = H$, $R =$ циклопропіл, #A#

$R_2 = H$, $R =$ піразол, #B#

$R_2 = Cl$, $R =$ етил, #C#

$R_2 = F$, $R =$ етил, #D#



$R =$ етил, #E#

$R =$ н-пропіл, #F#

$R =$ феніл, #G#

Більш переважні сполуки включають: 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(3-Фтор-4-метил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метилсульфаніл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-6-метил-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Метил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-О-метоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-О-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Пропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-(3-(4-Тіофен-3-іл-бензил)-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Циклопропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Піразол-1-іл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[6-Хлор-3-(4-

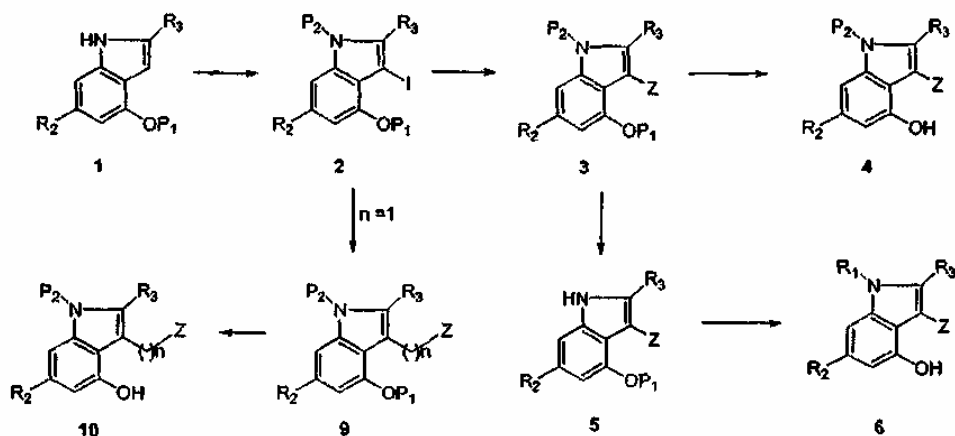
етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-6-фтор-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(5-Етил-тіофен-2-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид та 2-[3-(5-Феніл-тіофен-2-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид.

Найбільш переважні сполуки являють собою 2-[3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид; 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-О-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид та 2-(3-(4-Тіофен-3-іл-бензил)-1H-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозид.

С. Способи синтезу.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані за допомогою традиційних способів органічного синтезу або матриці чи способів комбінаційного синтезу. Наступні три схеми та хімічні Приклади 1-38 забезпечують загальну інструкцію.

Схема I.



Сполуки за даним винаходом, в яких R_3 являє собою H та Z являє собою ароматичне кільце, можуть бути одержані, як наведено на Схемах 1 та 3. Сполуки формули 1, в яких R_2 є будь-якою групою, крім водню, визначена у п.1 формули винаходу, можуть бути одержані з комерційно доступного або з легко отриманого 4-заміщеного 2-гідроксибензальдегіду [Acta Chem. Scand. 1999, 53, 258; WO 2003043621], як описано Fresneda et. al. [Tetrahedron 2001, 57, 2355-2363].

Сполуки формули 2, в якій P_1 являє собою бензил або метил та P_2 являє собою бензолсульфоніл, можуть бути одержані за допомогою йодування комерційно доступного 4-бензилоксиіндолу або 4-метоксиіндолу, або сполук формули 1, де R_2 являє собою будь-яку групу, крім водню, визначену у п.1 формули винаходу, використовуючи хлоридид в присутності основи, такої як піридин, в дихлорметані, з наступним захистом азоту індолу бензолсульфоніл групою.

Сполуки формули 3 можуть бути одержані за допомогою сполучення сполук формули 2 з вибраними арил або гетероарил борними кислотами у реакційних умовах сполучення по Сузукі [Miyaura, N.; Suzuki, A.; Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483]. Сполуки формули 3, в яких Z являє собою біарил, можуть бути одержані або за допомогою сполучення комерційно доступних біарилборних кислот, або за допомогою двох послідовних реакцій

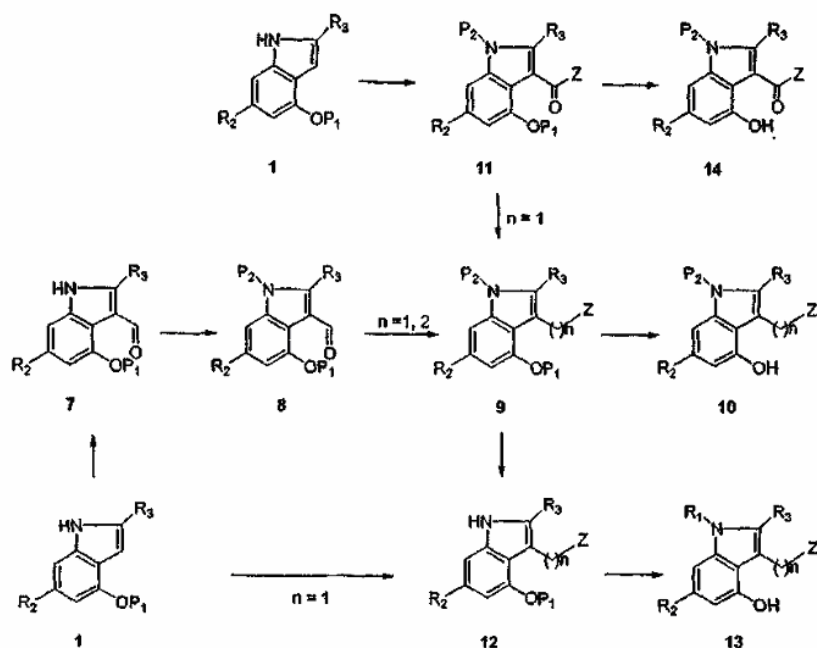
сполучення. Перша реакція сполучення приєднує комерційно доступну 4-хлорфенілборну кислоту, з наступним додаванням другої арил або гетероарил борної кислоти в реакційних умовах по Сузукі.

В сполуках формули 3 захист з азоту індолу може бути знятий основою, такою як гідроксид калію, в етанолі, який кип'ятили зі зворотним холодильником, з одержанням сполук формули 5. Натрієву сіль 5 обробляють алкіл галогенідом, одержуючи N-алкілований (R_1) продукт, потім проводять гідрогенізацію, що каталізована паладієм, під тиском водню 10-30фунт/дюйм², одержуючи сполуки формули 6.

Сполука формули 2 також може бути оброблена бромідом етилмагнію при 0°C в сухому THF, з наступним додаванням арил карбоксальдегід з одержанням індолкарбінолу. Неочищений індолкарбінол може бути відновлений триетилсиланом та та хлоридом олова в дихлорметані при -78°C, з одержанням сполук формули 9, в яких n означає 1.

Фенол захисні групи сполук формули 3 або 9 можуть бути видалені трибромідом бору при -78°C в хлорованому розчиннику, коли P_1 являє собою метил, або в умовах каталітичного гідрогенування під тиском H_2 в діапазоні 10-40фунт/дюйм², коли P_1 являє собою бензил, з одержанням сполук формули 4 або 10.

Схема 2



Сполуки за даним винаходом, де n означає 1 або 2, можуть бути одержані, як наведено на Схемах 2 та 3. Сполуки формули 1, в яких R_2 являє собою водень та R_3 є будь-якою групою, крім водню, визначеною у п.1 формули винаходу, можуть бути одержані з 3-аміно-о-крезолу або 2-метил-3-фенілметокси аніліну [Pitzele, et. al. EP 155635, 1985], як описано Dillard et, al. [J. Med. Chem. 1996, 39, 5119-5136].

Сполуки формули 7, в яких P_1 являє собою бензил, можуть бути одержані формілуванням сполук формули 1 оксихлоридом фосфору у відомих реакційних умовах. Азот індолу синтезованих сполук формули 7 або комерційно доступного 4-бензилокси-1H-індол-3-карбоксальдегіду може бути захищений обробкою або ди-трет-бутил дикарбонатом, або N,N-діетилкарбаміл хлоридом з одержанням сполук формули 8. Ці захищені індоли можуть бути оброблені ілідами в стандартних умовах реакції Вітига з одержанням E/Z суміші сполук. Відновлення алкену забезпечує сполуки формули 9, в яких n означає 2.

Сполука формули 8 також може бути оброблена арил бромідом магнію в THF з одержанням Індолкарбінолом. Неочищений індолкарбінол може бути відновлений триетилсиланом та хлоридом олова в дихлорметані при -78°C з одержанням сполук формули 9, в яких n означає 1.

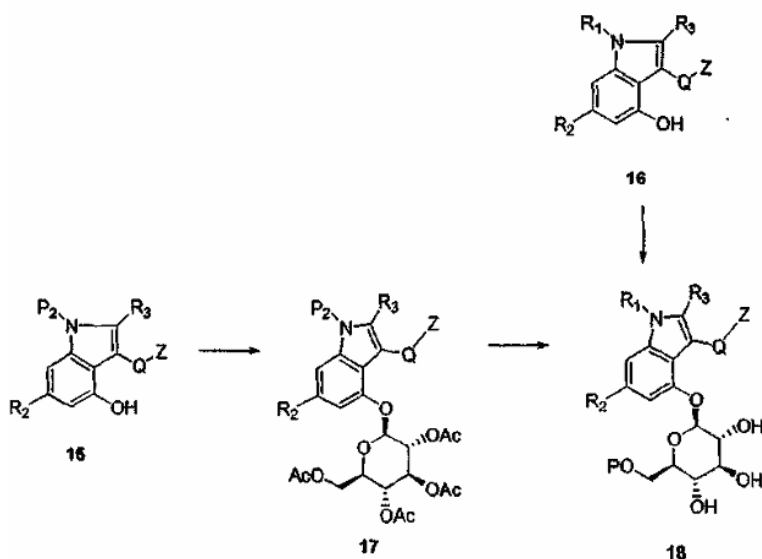
Альтернативно, сполуки формули 1, в яких R_2 та P_1 являють собою метил та R_3 являє собою водень, або комерційно доступний 4-метоксііндол можуть бути оброблені заміщеними бензоїл хлоридами, використовуючи стандартні умови ацилювання по Фріделю-Крафтсу, з наступним захистом

азоту індолу бензолсульфоніл хлоридом з одержанням сполук формули 11. Подальшим відновленням боргідридом натрію в присутності трифтороцтової кислоти в хлорованому розчиннику можна одержати сполуки формули 9. Сполуки формули 11, в яких Z являє собою 4-бромфеніл можуть бути, крім того, сполучені із заміщеними арил або гетероарил борними кислотами в стандартних реакційних умовах по Сузукі з одержанням аналогів біарилу.

Фенол захисні групи сполук формули 9 або 11 можуть бути видалені трибромідом бору при -78°C в хлорованому розчиннику, коли P_1 являє собою метил, або в умовах каталітичного гідрогенування під тиском H_2 в діапазоні 10-40 фунт/дюйм², коли P_1 являє собою бензил, з одержанням сполук формули 10 або 14.

З азоту індолу в сполуках формули 9 захист може бути знятий обробкою трифтороцтовою кислотою в хлорованому розчиннику при 0°C для видалення групи BOC або обробкою водною основою, такою як гідроксид натрію, для видалення N,N-діетилкарбамільної групи з одержанням сполук формули 12. Подальшим алкілюванням азоту індолу, з наступним депротектуванням фенольної групи, як описано вище, одержують сполуки формули 13.

Альтернативно, сполука формули 12, в якій n означає 1 та R_3 є будь-якою групою, крім водню, може бути безпосередньо одержана зі сполуки формули 1 та ароматичного альдегіду в присутності триетилсилану та трифтороцтової кислоти в дихлорметані при 0°C [Appleton, J. E., et. al. Tetrahedron Letter, 1993, 34, 1529].



Сполуки формули 17, в яких Q та Z визначені у п.1 формули винаходу та R_1 являє собою водень, можуть бути одержані зі сполук формули 15 (яка є формулою 4, де Q відсутній, або формули 10, де Q являє собою $(\text{CH}_2)_n$ та n означає 1 або 2, або формули 14, де Q являє собою C=O, одержаних на Схемах 1 або 2, глікозидуванням фенольної групи 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозил бромідом у відповідному розчиннику, такому як ацетон, ацетонітрил або DMF, в основних умовах, таких як карбонат калію або карбонат літію. Депротектування азоту індолу та ацетильних груп може бути проведене в одну стадію основою, такою як гідроксид калію або гідроксид натрію, в етанолі, що кип'ятили зі зворотним холодильником, з одержанням сполук формули 18, в яких Р являє собою Н.

Сполуки формули 18, в яких Q та Z визначені у п.1 формули винаходу, Р являє собою Н та R_1 являє собою або Н, або будь-яку групу, крім водню, можуть бути одержані зі сполук формули 16 (яка є формулою 6, де Q відсутній, або формулою 13, де Q являє собою $(\text{CH}_2)_n$ та n означає 1

або 2), одержаних на Схемах 1 та 2, глікозидуванням фенольної групи, як описано вище, з наступним депротектуванням в спиртовому розчиннику, такому як метанол, використовуючи м'які основні умови, такі як карбонат калію або метоксид натрію, при кімнатній температурі.

Сполуки формули 18, в яких Р являє собою Н, можуть бути оброблені одним еквівалентом алкіл хлорформіату або алкіл хлорангідридом кислоти в колідині для селективного ацилювання 6-ОН групи глюкози, з одержанням сполук формули 18, де Р являє собою ацильну або алкокси-карбонільну групу.

D. Додаткові антидіабетичні агенти

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

Таблиця 2

Комбінаційні терапії з інгібіторами SGLT

Механізм або Клас	Лікарський засіб/Сполука
Бігуанід (клас)	метформін
	Фортамет (метформін ХТ)
	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
Інгібітори альфа-глюкозидази (мех)	акарбоза
	міглітол
	воглібоза
	еміглітат
Інсулін та аналоги інсуліну (клас)	інсулін ліспро
	інсулін гларгін
	інсулін детемір
	інсулін глулізин
	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)	розіглітазон
	розіглітазон/метформін комбо
	піоглітазон
	ізаглітазон (нетоглітазон, MCC-555)
	розіглітазон/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)
PPAR альфа/гамма подвійні агоністи (мех)	МК767/МК0767 (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)	жоден з останніх PPAR CEA
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)	ексанатид (AC2993)
	ліраглутид (NN2211)
	LY-307161
	CJC-113
	ZP10
	GLP-1
	BIM-51077
DPPIV інгібітор (мех)	LAP-237
	P32/98
	P93/01
	NVP-728
Інгібітор ліпази (мех)	Орлістат
	ATL962
Активатор глікокінази (мех)	Ro 28-1675
	Ro 27-4375
бета-3 агоніст (мех)	LY-337604
	L-796568
	CP-331684
	CP-331679
	CP-114271
	Рафабегрон (TAK-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
	A362947
	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-1b інгібітор (мех)	ISIS-113715
	KP102
Агоніст рецепторів аміліну	Прамлінтид (симлін/амілін)
NO Очисник (мех)	NOX-700
Інгібітор 1 1бета-гідроксистероїд дегідрогенази	BVT-3498
Гормон пептиду YY	AC 162325
Глюкагон антагоніст (мех)	NN-2501
PERCK 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, принаймні, одного антидіабетичного агента для лікування діабету або Синдрому Х, 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 інших антидіабетичних агентів, таких як модулятори RXR, описана комбінація 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 Х, або їх ускладнень у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози в комбінації із спільно ефективною кількістю антидіабетичного агента. В одному аспекті винаходу, антидіабетичним агентом є агоніст RXR або антагоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну у суб'єкта. 3 рівня техніки добре відомі

способи визначення інсулін сенсibiliзуючої активності агента. Наприклад, сенсibiliзатор інсуліну може збільшувати толерантність до глюкози у суб'єкта в пероральному випробуванні на толерантність до глюкози.

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

Зокрема, інгібітором реабсорбції глюкози є інгібітор SGLT1 та/або SGLT2. Більш особливо, інгібітор реабсорбції глюкози вибраний зі сполуки Формули (III) та її похідного.

Для використання в медицині, сіль або солі сполук Формули (III) 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, намову 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 (III) або їх фармацевтично прийнятна сіль можуть включати їх внутрішньомолекулярну сіль або їх сольват, або гідрат.

Г. 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, WO 01/16122 та WO 01/16123, 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. Переважно, 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 1000мг 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 сполуки, що застосовують. Може використовуватися або щоденне введення, або постперіодичне дозування. Переважно 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 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 500мг 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 суспендуючі 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 суспендуючих 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 за даним винаходом можуть бути введені, самі по собі або в комбінації з одним або більше додатковим антидіабетичним агентом, 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 антидіабетичних агентів відповідно до даного винаходу можуть бути введені в інтраназальній формі за допомогою місцевого використання прийнятних інтраназальних засобів або за допомогою трансдермальних плас-тирів, які добре відомі кваліфікованому фахівцю в

даний 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 дезінтеграції 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. Дезінтегратори включають, без обмеження, 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 пристосувати 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 стеариламін, нейтральні ліпіди, як наприклад тригліцериди, та їх комбінації. Вони можуть або містити холестерин або можуть бути вільними від холестерину.

З формули (I) 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 хроматогра-

фічних 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. Нерацемічні 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 в комбінації з антидіабетичним агентом 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 комбінаційного лікування з інгібіторами SGLT та антидіабетичними агентами наведено для ілюстрації винаходу, не обмежуючи його.

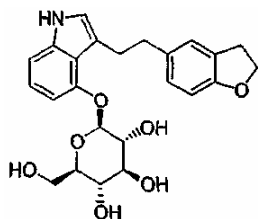
G. Хімічні приклади синтезу.

Один аспект винаходу розкриває сполуки формули (I), 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 (300МГц), використовуючи тетраметилсилан (TMS), як внутрішній стандарт.

Приклад 1

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



А. 4-Бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід. До суспензії гідриду натрію (1,52г, 38ммоль) в безводному THF (48мл) по краплям додавали розчин 4-бензилокси-1H-індол-3-карбальдегіду (7,93г, 32ммоль) в безводному THF (80мл) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 15хв, в реакційну суміш по краплям додавали N,N-діетилкарбаміл хлорид (4,76мл, 38ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакцію гасили водою та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з ефір/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (8,93г, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

В. 4-Бензилокси-3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-вініл]індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину [(2,3-дигідробензофуран-5-іл)метил]трифенілфосфонію броміду (10г, 21,05ммоль) [одержаного відповідно до: Harrowven, D. C. et. al. in Tetrahedron, 2001, 57, 4447-4454] в THF (200мл) при -78°C додавали LDA (10,6мл, 21,05ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у 0,2M HCl та екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 0-25% етил ацетат-гексани) одержували бажану сполуку з кількісним виходом.

С. 3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-4-гідрокси-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину вініл сечовини, одержаної на стадії В (400мг, 0,86ммоль) в EtOAc (10мл) та EtOH (10мл) при кімнатній температурі додавали 10% Pd/C (80мг) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися в апараті Пара для змішування під тиском водню 10фунт/дюйм протягом 5 годин. Реакційну суміш після видалення з апарату Пара фільтрували через целіт та фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 0-25% етил ацетат-гексани) одержували 1,1г бажаної сполуки (1,62г теоретично, вихід 68%).

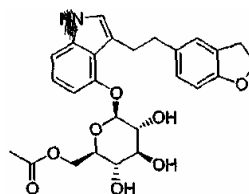
Д. 2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид: До розчину сечовини, одержаної на стадії С, (1г, 2,65ммоль) в ацетоні (8мл) при кімнатній температурі додавали карбонат калію (1,82г, 13,2ммоль), з наступним додаванням 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопіранозил бромі-

ду (1,17г, 5,27ммоль) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат промивали етил ацетатом. Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 0-20% етил ацетат-гексани) одержували 0,54г бажаної сполуки (1,87г теоретично, вихід 29%).

Е. 2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид: До розчину ацетил індолу, одержаного на стадії D, (530мг, 0,75ммоль) в етанолі (50мл) додавали 25% NaOH (16мл) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (200мл) та pH коректували до 11 додаванням 1N HCl. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі, щоб видалити етанол. Водний шар екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO₂, елюант 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) одержували 290мг бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини (330мг теоретичного виходу, вихід 88%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,1 (s, 1H), 7-6,85 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,58 (d, J=8Гц, 1H), 5,2 (d, J=8Гц, 1H), 4,47 (t, J=8Гц, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75-3,7 (m, 1H), 3,6-3,55 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 3H), 3,15 (t, J=8Гц, 2H), 3,1-2,9 (m, 4H), 2,9-2,8 (m, 1H). MS:m/z (MH⁺) 442.

Приклад 2

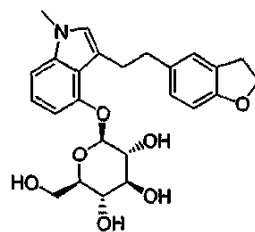
2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-6-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку виділяли як побічний продукт в Прикладі 1, Стадія Е. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,1-7,05 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,7-6,65 (m, 1H), 6,58 (d, J=8Гц, 1H), 5,17 (d, J=7Гц, 1H), 4,46 (t, J=8Гц, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,25-4,2 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,14 (t, J=8Гц, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 1,92 (s, 3H). MS: m/z (MH⁺) 484.

Приклад 3

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



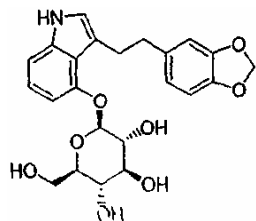
А. 4-Бензилокси-1-метил-1H-індол-3-карбальдегід: До розчину комерційно доступного

4-бензилокси-1H-індол-3-карбальдегіду (1г, 3,98ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C додавали NaH (262мг, 8,75ммоль, 80% дисперсії в маслі), з наступним додаванням метил йодиду (0,25мл, 3,98ммоль) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержуючи бажану сполуку з кількісним виходом.

В. 2-{3-[2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-1-метил-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-1-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (одержання, описане на Стадії А) та броміду [(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)метил]трифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано на стадіях В-Е в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,1-7,0 (m, 1H), 6,95-6,8 (m, 3H), 6,7-6,6 (m, 1H), 6,55-6,5 (m, 1H), 4,95 (d, J=8Гц, 2H), 4,3-4,3 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,8-3,65 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,6-5 (m, 2H), 3,45-3,4 (m, 1H), 3,15-3,0 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H). MS: m/z (M⁺) 456.

Приклад 4

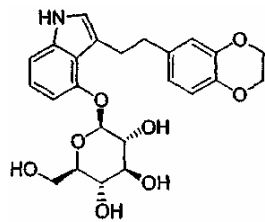
2-{3-[2-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 5-піперонілметил трифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 9,88 (br s, 1H), 7,05-9 (m, 3H), 6,8 (s, 1H), 6,75-6,65 (m, 3H), 5,9 (s, 2H), 5,2 (d, J=7Гц, 1H), 4,4 (br s, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,8-3,5 (m, 6H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 6H). MS: m/z (M⁺) 444.

Приклад 5

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

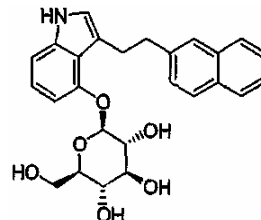


Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та броміду 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксо-6-меіл трифенілфосфонію за до-

помогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 9,89 (br s, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,8-6,65 (m, 4H), 5,2 (d, J=7Гц, 1H), 4,4-4,25 (m, 2H), 4,2 (s, 4H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 6H), 3,3 - 3,2 (m, 1H), 3,15 - 2,8 (m, 5H). MS: m/z (M⁺) 457.

Приклад 6

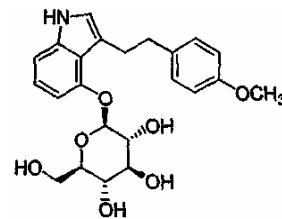
2-{3-[2-Нафтален-2-іл-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та хлориду 2-нафтилметилтрифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 9,89 (br s, 1H), 7,9-7,75 (m, 4H), 7,55-7,35 (m, 3H), 7,1-6,9 (m, 3H), 6,74 (d, J=7Гц, 1H), 5,26 (d, J=7Гц, 1H), 4,5-4,4 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,8-3,55 (m, 6H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,25-3,1 (m, 5H). MS: m/z (M⁺+Na) 472.

Приклад 7

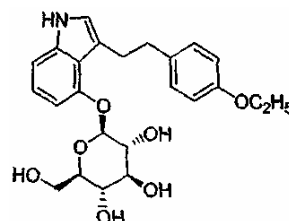
2-{3-[2-(4-Метокси-феніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та хлориду 4-метоксибензил трифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 9,87 (br s, 1H), 7,20 (d, J=7Гц, 2H), 7,05-6,9 (m, 3H), 6,8 (d, J=8Гц, 2H), 6,7 (d, J=7Гц, 1H), 5,2 (d, J=7Гц, 1H), 4,5-4,3 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 6H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 5H). MS: m/z (M⁺) 429.

Приклад 8

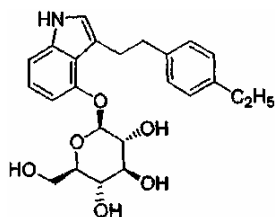
2-{3-[2-(4-Етокси-феніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та хлориду 4-етоксибензил трифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3COCD_3) δ 9,8 (br s, 1H), 7,2 (d, J=8Гц, 2H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,8 (d, J=8Гц, 2H), 6,7 (d, J=1Гц, 1H), 5,22 (d, J=7Гц, 1H), 4,0 (q, J=7Гц, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75-3,5 (m, 6H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,15-2,9 (m, 5H), 1,35 (t, J=7Гц, 3H). MS: m/z ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 466.

Приклад 9

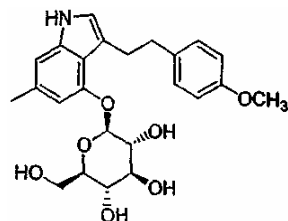
2-{3-[2-(4-Етил-феніл)-етил]-1H-індол-4-ілокси}- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та хлориду (4-етилбензил)трифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3COCD_3) δ 9,8 (br s, 1H), 7,2 (d, J=8Гц, 2H), 7,1 (d, J=8Гц, 2H), 7,05-6,8 (m, 3H), 6,7 (d, J=7Гц, 1H), 5,2 (d, J=7Гц, 1H), 4,5-4,3 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,8-3,5 (m, 6H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,15-2,9 (m, 5H), 2,6 (q, J=7Гц, 2H), 1,2 (t, J=7Гц, 3H). MS: m/z (M^+) 428.

Приклад 10

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



А. 2-Бензилокси-4-метилбензальдегід: До розчину комерційно доступного 2-гідрокси-4-метилбензальдегіду (20г, 147,05ммоль) в DMF (200мл) при 0°C додавали гідрид натрію (6,47г, 161,76ммоль, 60% дисперсії в маслі), з наступним додаванням по краплям бензил броміду (19,3мл 161,76ммоль). Після завершення додавання бензил броміду льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилом ацетатом. Об'єднані етилом ацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO_2 , елюант 10-20% EtOAc-Гексани) одержували 29,58г бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (33,24г теоретично, вихід 89%).

В. Етиловий ефір 2-азидо-3-(2-бензилокси-4-метилфеніл)-акрилової кислоти: До розчину еток-

сиду натрію (46мл, 3,1М в етанолі) в етанолі (50мл) при -15°C по краплям додавали розчин альдегіду, одержаного на попередній стадії (4г, 17,7ммоль) та етилом азидацетатом (23мл, 53,09ммоль, 2,3М розчин в дихлорметані) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при 15°C протягом 72 годин. Реакційну суміш -15°C виливали в насичений бікарбонат натрію та екстрагували етилом ацетатом. Об'єднані етилом ацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (4,15г) використовували, як такий, без подальшого очищення на наступній стадії синтезу.

С. Етиловий ефір 4-бензилокси-6-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти: Розчин азидацетату, одержаного на попередній стадії (4,15г) в толуолі (60мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO_2 , елюант 5-10% EtOAc-Гексани) одержували 2,52г бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини (5,47г, вихід 46% за дві стадії).

Д. 4-Бензилокси-6-метил-1H-індол-2-карбонова кислота: До розчину ефіру, одержаного на попередній стадії (500мг, 1,62ммоль) в тетрагідрофурані (4мл) при кімнатній температурі додавали гідроксид літію (240мг, 10ммоль), з наступним додаванням води (2мл) та метанолу (2мл) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш виливали в 15% лимонну кислоту та екстрагували етилом ацетатом. Об'єднані етилом ацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержуючи 437мг бажаного продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (455мг теоретично, вихід 96%).

Е. 4-Бензилокси-6-метил-1H-індол: До розчину кислоти, одержаного на попередній стадії, (150мг, 0,53ммоль) в хіноліні (2мл) при кімнатній температурі додавали порошкоподібну мідь (10мг, 0,16ммоль) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при 235°C протягом 900 секунд в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш виливали в 1N HCl та екстрагували етилом ацетатом. Об'єднані етилом ацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO_2 , елюант 10-20% етилом ацетат-гексани) одержували 617мг бажаного продукту у вигляді темного масла (759мг теоретично, вихід 81%).

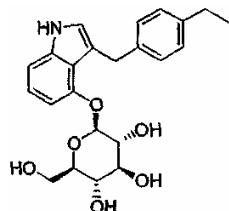
Ф. 4-Бензилокси-6-метил-1H-індол-3-карбальдегід: До розчину POCl_3 (1мл) в DMF (4мл) при 0°C додавали індол, одержаний на попередній стадії, (617мг, 0,259ммоль) в THF (6мл) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися з нагріванням до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в насичений бікарбонат натрію та екстрагували етилом ацетатом. Об'єднані етилом ацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (SiO_2 , елюант 40% етилом ацетат-гексани) одержували 220мг бажаної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (686мг теоретично, вихід 32%).

Г. 4-Бензилокси-3-форміл-6-метил-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину альдегіду, одержаного на попередній стадії, (240мг, 0,91ммоль) в тетрагідрофурані (6мл) при кімнатній температурі додавали гідрид натрію (54мг, 1,35ммоль, 60% дисперсії в маслі) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Після цього додавали N,N-діетилкарбаміл хлорид (0,17мл, 1,35ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 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 30% EtOAc-Гексани) одержували 290мг бажаного продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (331мг теоретично, вихід 88%).

Н. 2-{3-[2-(4-Метокси-феніл)-етил]-6-метил-1H-індол-4-ілокси}-β-D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-6-метил-індол-1-карбонової кислоти діетиламиду та хлориду 4-метоксибензил трифенілфосфонію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 9,7 (br s, 1H), 7,19 (d, J=8Гц, 2H), 6,9-6,75 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,21 (d, J=7Гц, 1H), 4,4-4,25 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 5H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,15-2,8 (m, 4H), 2,8 (s, 3H). MS: m/z (MH⁺) 444.

Приклад 11

2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



А. 4-Бензилокси-3-(4-етил-бензил)-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламиду, одержаного на стадії А Прикладу 1 (1,0г, 2,8ммоль) в 6мл безводного THF по краплям додавали 0,5М розчин броміду 4-етилфенілмагнію в безводному THF (6,2мл, 3,1ммоль) при 0°C. Реакційну суміш продовжували перемішувати при 0°C протягом 30хв, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт безпосередньо використовували на наступній стадії. До розчину неочищеного індол карбінолу в 6мл дихлорметану додавали триетилсилан (0,46г, 4,0ммоль) при -78°C, з наступним додаванням 1,0М розчину хлориду олова в дихлорметані (3,6мл, 3,6ммоль). Реакційну суміш продовжували перемішувати при -78°C протягом 20хв, гасили водою та нагрівали до кімнатної температури. Після екстракції дихлорметаном, органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та хроматографували на силікагелі, елюю-

ючи етил ацетат/гексан (25:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,91г, вихід: 74 %) у вигляді безбарвного масла.

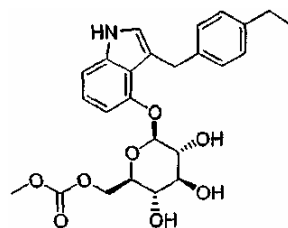
В. 3-(4-Етил-бензил)-4-гідрокси-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: Розчин зі Стадії А (0,91г, 2,1ммоль) в етанолі (10мл) та етил ацетаті (20мл) гідрогенізували понад 10% Pd/C (0,18г) під H₂ (14фунт/дюйм²) протягом 7 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (4:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,42г, 57%) у вигляді білої твердої речовини.

С. [1-Діетилкарбамоїл-3-(4-етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозид: До розчину зі Стадії В (0,42г, 1,2ммоль) в ацетоні (2,4мл) додавали карбонат калію (0,79г, 6ммоль), з наступним додаванням 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопіранозил броміду (1,08г, 2,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім тверді речовини відфільтровували та промивали етил ацетатом. Органічні екстракти 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 (50:50), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,37г, 45%).

Д. 2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Сполуку зі Стадії С (0,37г, 0,5ммоль) розчиняли в етанолі (30мл) та 25% водному гідроксиді натрію (10мл) та одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (20мл), концентрували у вакуумі, щоб видалити більшу частину етанолу, та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (10:100), одержуючи кінцевий продукт (0,16г, 76%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,18 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,07 (d, J=7,86Гц, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,66 (d, J=2,21Гц, 1H), 5,08 (d, J=7,39Гц, 1H), 4,34 (d, J=16,2Гц, 1H), 4,25 (d, J=15,9Гц, 1H), 3,88 (dd, J=2,03, 11,93Гц, 1H), 3,68 (dd, J=5,42, 12,2Гц, 1H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,59 (q, J=7,41Гц, 2H), 1,21 (t, J=7,54Гц, 3H). MS: m/z (MH⁺) 414.

Приклад 12

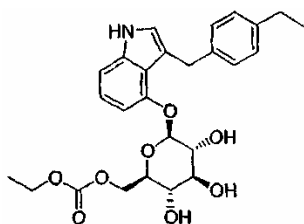
2-[3-(4-Етил-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-6-О-метоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид



1,0М розчин метил хлороформіату в дихлорметані (0,24мл, 0,24ммоль) по краплям додавали до розчину 2-[3-(4-етил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду (Приклад 11, 0,093г, 0,22ммоль) в 2,4,6-колідіні (1мл) при -30°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили додаванням води та суміш розбавляли з діетиловим ефіром. рН водного шару коректували до рН 7 додаванням холодної 1N HCl та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (8:100), одержуючи кінцевий продукт (0,052г, 50%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,18 (d, J=8,15Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,05Гц, 2H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 2H), 5,04 (d, J=7,35Гц, 1H), 4,44 (dd, J=2,21, 11,7Гц, 1H), 4,35-4,27 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,59 (q, J=7,76Гц, 2H), 1,21 (t, J=7,66Гц, 3H). MS: m/z (MH⁺) 472.

Приклад 13

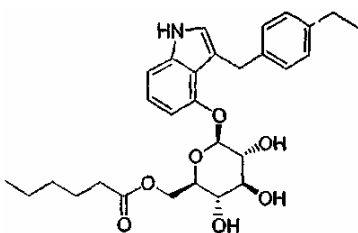
2-[3-(4-Етил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-етоксикарбоніл-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 2-[3-(4-етил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду (Приклад 11) та етил хлороформіату за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 12. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,18 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,04 (d, J=7,32Гц, 1H), 4,43 (dd, J=2,1, 11,7Гц, 1H), 4,32-4,27 (m, 3H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,59 (q, J=7,76Гц, 2H), 1,26-1,18 (m, 6H). MS: m/z (MH⁺) 486.

Приклад 14

2-[3-(4-Етил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-6-О-гексаноїл-β-D-глюкопіранозид

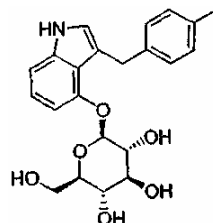


Розчин гексаноїл хлориду (0,072мг, 0,53ммоль) в дихлорметані (0,05мл) по краплям додавали до розчину 2-[3-(4-етил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозиду (Приклад 11,

0,22г, 0,53ммоль) в 2,4,6-колідіні (2мл) при -30°C. Суміш перемішували нижче 0°C протягом 30хв. Реакцію гасили додаванням води та суміш розбавляли діетиловим ефіром. рН водного шару коректували до рН 7 додаванням холодної 1N HCl та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (8:100), одержуючи кінцевий продукт (0,207г, 76%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,17 (d, J=8,06Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,12Гц, 2H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 2H), 5,03 (d, J=7,31Гц, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 3H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,59 (q, J=7,42Гц, 2H), 2,28 (t, J=7,22Гц, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 7H), 0,85 (t, J=6,85Гц, 3H). MS: m/z (MH⁺) 512.

Приклад 15

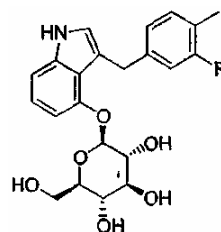
2-[3-(4-Метил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід та броміду 4-метилфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,15 (d, J=7,86Гц, 2H), 7,04 (d, J=7,9Гц, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,07 (d, J=7,22Гц, 1H), 4,32 (d, J=16,1Гц, 1H), 4,24 (d, J=16,0Гц, 1H), 3,87 (dd, J=1,79, 11,89Гц, 1H), 3,68 (dd, J=5,44, 12,1Гц, 1H), 3,48-3,35 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). MS: m/z (MH⁺) 400.

Приклад 16

2-[3-(3-Фтор-4-метил-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид

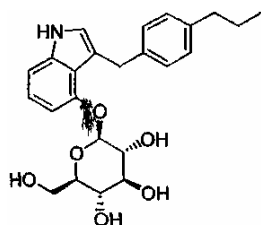


Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід та броміду 3-фтор-4-метилфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 10,01 (br s, 1H), 7,1-6,9 (m, 5H), 6,85-6,8 (m, 1H), 6,7 (d, J=7Гц, 1H), 5,2 (d, J=7Гц, 1H), 4,6-4,55 (m, 1H), 4,3 (dd, J=15Гц, 51Гц, 2H), 3,95-

3,85 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 4H). MS: m/z ($M^+ + Na$) 440.

Приклад 17

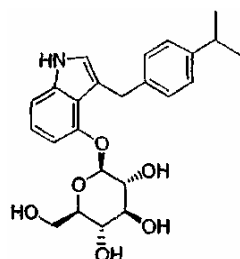
2-[3-(4-пропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та бромідом 4-пропілфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. 1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,17 (d, $J=7,91$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J=7,86$ Гц, 2H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,08 (d, $J=6,94$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,88 (dd, $J=1,83, 12,2$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J=5,43, 12,1$ Гц, 1H), 3,49-3,39 (m, 4H), 2,54 (t, $J=7,49$ Гц, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,31$ Гц, 3H). MS: m/z (MH^+) 428.

Приклад 18

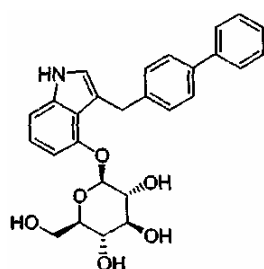
2-[3-(4-ізопропіл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та бромідом 4-ізопропілфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. 1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,19 (d, $J=8,07$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,06$ Гц, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,09 (d, $J=7,03$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,88 (dd, $J=1,74, 11,8$ Гц, 1H), 3,67 (dd, $J=5,42, 12,2$ Гц, 1H), 3,49-3,37 (m, 4H), 2,89-2,80 (m, 1H), 1,22 (d, $J=7,0$ Гц, 6H). MS: m/z (MH^+) 428.

Приклад 19

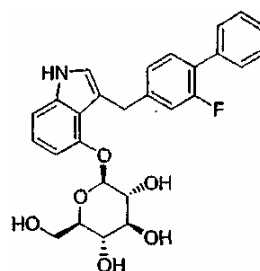
2-(3-Біфеніл-4-ілметил-1H-індол-4-ілокси)- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та бромідом 4-біфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. 1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,58 (d, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=8,11$ Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,28 (t, $J=7,47$ Гц, 1H), 7,02-6,69 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (d, $J=5,12$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J=7,49$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 3,88 (dd, $J=2,09, 12,1$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J=5,62, 12,0$ Гц, 1H), 3,51-3,36 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 462.

Приклад 20

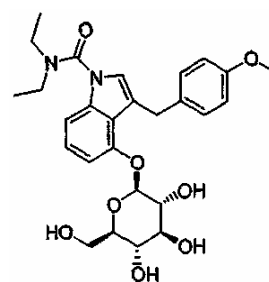
2-[3-(2-Фтор-біфеніл-4-ілметил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом та бромідом 3-фтор-4-біфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. 1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,53-7,50 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 4H), 7,21 (d, $J=1,46$ Гц, 1H), 7,18-7,00 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (dd, $J=2,06, 6,62$ Гц, 1H), 5,11 (d, $J=7,17$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 3,88 (dd, $J=2,23, 12,1$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J=5,66, 12,0$ Гц, 1H), 3,52-3,42 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H). MS: m/z (MH^+) 480.

Приклад 21

2-[1-Діетилкарбамоіл-3-(4-метокси-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид

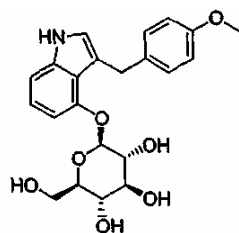


[1-Діетилкарбамоіл-3-(4-метокси-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-2,3,4,6-тетра-О-ацетил]- β -D-глюкопіранозид (0,13г, 0,19ммоль, одержаний з 4-бензилокси-N,N-діетилкарбаміл індол 3-карбоксальдегіду, одержаного на стадії А Прикладу 1, та бромідом 4-метоксифеніл-магнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11, Стадії А, В та С) розчиняли в метанолі (1мл) та хлороформі (0,2мл), з наступним додаванням надлишку 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 безвод-

ним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,03г, вихід: 31%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,26-7,20 (m, 4H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,12 (d, $J=7,11\text{Гц}$, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 5H), 1,22-1,15 (m, 6H). MS: m/z (MH $^+$) 515.

Приклад 22

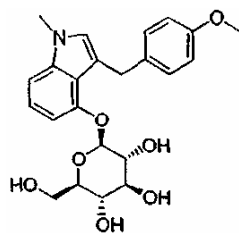
2-[3-(4-Метокси-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



[1-Діетилкарбамоїл-3-(4-метокси-бензил)-1H-індол-4-ілокси]-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопіранозид (0,16г, 0,23ммоль, одержаний з 4-бензилокси-N,N-діетилкарбаміл індол 3-карбоксальдегіду, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 4-метоксифеніл-магнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11, Стадії А, В та С) розчиняли в етанолі (15мл) та 25% водному гідроксиду натрію (5мл) та одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (20мл), концентрували у вакуумі, щоб видалити більшу частину етанолу, та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (10:100), одержуючи кінцевий продукт (0,062г, 65%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,18 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,08 (d, $J=7,25\text{Гц}$, 1H), 4,30 (d, $J=16,1\text{Гц}$, 1H), 4,21 (d, $J=16,1\text{Гц}$, 1H), 3,88 (dd, $J=1,98, 12,2\text{Гц}$, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 3H). MS: m/z (MH $^+$) 416.

Приклад 23

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



А. 4-Бензилокси-3-(4-метокси-бензил)-1H-індол: 4-Бензилокси-3-(4-метокси-бензил)-індол-1-карбонової кислоти діетиламід (0,38г, 0,86ммоль, одержаний з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 4-метоксифенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11, Стадії А) розчиняли в етанолі (15мл) та 25% водного гідроксиду натрію (5мл) та одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (20мл), концентрували у вакуумі, щоб видалити більшу частину етанолу, та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (0,25г, 86%, жовта тверда речовина) був чистим та його безпосередньо використовували на наступній стадії.

В. 4-Бензилокси-3-(4-метокси-бензил)-1-метил-1H-індол: До суспензії гідриду натрію (0,029г, 38ммоль, 60% суспензія в маслі) в безводному DMF (0,5мл) по краплям додавали розчин зі Стадії А (0,24г, 0,69ммоль) в безводному DMF (2мл) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 15хв в реакційну суміш по краплям додавали йодометан (0,11г, 0,76ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 30хв. Потім реакцію гасили водою та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (0,24г, 99%, оранжеве масло) був чистим та його безпосередньо використовували на наступній стадії.

С. 3-(4-Метокси-бензил)-1-метил-1H-індол-4-ол: Розчин зі Стадії В (0,24г, 0,69ммоль) в етанолі (5мл) та етил ацетаті (10мл) гідрогенізували понад 10% Pd/C (0,05г) під H_2 (50фунт/дюйм 2) протягом 3 годин. Каталізатор видалляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (4:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,17г, 92%) у вигляді жовтої твердої речовини.

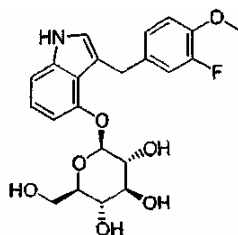
Д. 2-[3-(4-метокси-бензил)-1-метил-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид: До розчину зі Стадії С (0,17г, 0,63ммоль) в ацетоні (1мл) додавали карбонат калію (0,43г, 3,2ммоль), з наступним додаванням

2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозил броміду (0,51г, 1,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. 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. Залишок розчиняли в метанолі (2мл) та хлороформі (0,5мл), з наступним додаванням надлишку карбонату калію. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. 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/хлороформ (10:100), одержуючи кінцевий продукт (0,035г, вихід: 9%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,18 (d, $J=8,68\text{Гц}$, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,96 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 1H), 6,82-6,79 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,71 (d, $J=7,24\text{Гц}$, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,08 (d, $J=7,04\text{Гц}$, 1H), 4,30 (d, $J=16,0\text{Гц}$, 1H), 4,20 (d, $J=16,0\text{Гц}$, 1H), 3,88 (dd, $J=1,79$, $12,0\text{Гц}$, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 430.

Приклад 24

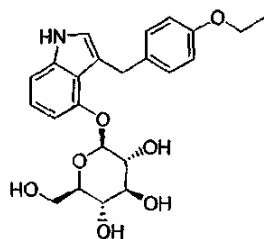
2-[3-(3-Фтор-4-метокси-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 3-фтор-4-метоксифенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,03-6,91 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,08 (d, $J=7,46\text{Гц}$, 1H), 4,34 (d, $J=15,9\text{Гц}$, 1H), 4,17 (d, $J=16,1\text{Гц}$, 1H), 3,87 (dd, $J=2,17$, $12,1\text{Гц}$, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (dd, $J=5,61$, $12,0\text{Гц}$, 1H), 3,48-3,34 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 434.

Приклад 25

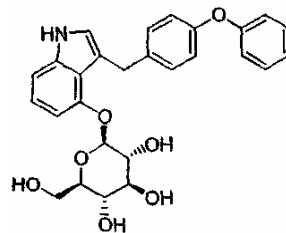
2-[3-(4-Етоксифеніл)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 4-етоксифенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,17 (d, $J=8,68\text{Гц}$, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,66 (d, $J=2,33\text{Гц}$, 2H), 5,09 (d, $J=7,34\text{Гц}$, 1H), 4,31 (d, $J=16,0\text{Гц}$, 1H), 4,22 (d, $J=15,9\text{Гц}$, 1H), 3,99 (q, $J=7,01\text{Гц}$, 2H), 3,88 (dd, $J=1,86$, $11,98\text{Гц}$, 1H), 3,68 (dd, $J=5,26$, $12,0\text{Гц}$, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 1,36 (t, $J=7,06\text{Гц}$, 3H). MS: m/z (MH^+) 430.

Прикладу 26

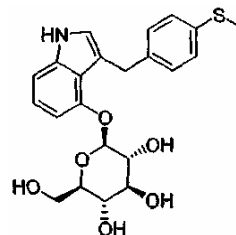
2-[3-(4-Феноксифеніл)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 4-феноксифенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,32-7,25 (m, 4H), 7,06-6,93 (m, 5H), 6,87 (d, $J=8,68\text{Гц}$, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (dd, $J=2,13$, $6,04\text{Гц}$, 1H), 5,09 (d, $J=6,97\text{Гц}$, 1H), 4,39 (d, $J=15,6\text{Гц}$, 1H), 4,25 (d, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 3,89 (d, $J=11,8\text{Гц}$, 1H), 3,67 (dd, $J=5,50$, $12,0\text{Гц}$, 1H), 3,50-3,37 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 478.

Приклад 27

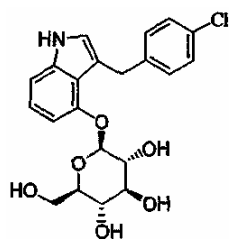
2-[3-(4-Метилсульфаніл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид



А. 4-Гідрокси-3-(4-метилсульфаніл-бензил)-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину 4-бензилокси-3-(4-метилсульфаніл-бензил)-індол-1-карбонової кислоти діетиламід (0,63г, 1,38ммоль, одержаного з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід та броміду 4-метилсульфаніл-фенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11, (Стадія А) та N,N-диметиланіліну (0,57мл, 4,3ммоль) в дихлорметані (3,2мл) додавали порошкоподібний AlCl_3 (0,75г, 5,6ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, гасили додаванням 1N HCl (9,5мл) та водний шар 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 (25:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,48г, 96%) у вигляді жовтого масла.

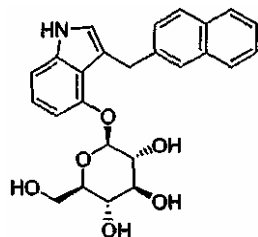
В. 2-Гідроксиметил-6-[3-(4-метилсульфаніл-бензил)-1H-індол-4-ілокси]- β -D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували із сполуки зі Стадії А за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11, Стадії С та D. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,22 (d, $J=8,30\text{Гц}$, 2H), 7,16 (d, $J=8,19\text{Гц}$, 2H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,09 (d, $J=7,17\text{Гц}$, 1H), 4,36 (d, $J=15,9\text{Гц}$, 1H), 4,23 (d, $J=16,2\text{Гц}$, 1H), 3,88 (dd, $J=2,17$, $12,1\text{Гц}$, 1H), 3,66 (dd, $J=5,61$, $12,0\text{Гц}$, 1H), 3,49-3,39 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 432.

Приклад 28
2-[3-(4-Хлор-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-
глюкопіранозид



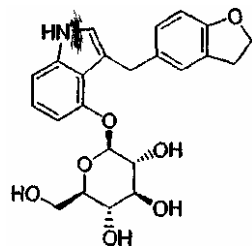
Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 4-хлорфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 10,03 (br s, 1H), 7,35(d, J=8Гц, 2H), 7,2(d, J=8Гц, 2H), 7,1-6,85 (m, 3H), 6,7 (d, J=7Гц, 1H), 5,11 (d, J=7Гц, 1H), 4,45-4,15 (m, 5H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 5H), 2,93 (s, 1H). MS: m/z (M⁺+Na) 442.

Приклад 29
2-(3-Нафтален-2-ілметил-1Н-індол-4-ілокси)-β-D-
глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 2-нафтилметилфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) δ 10,01 (br s, 1H), 7,9-7,8 (m, 4H), 7,55-7,5 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,05-6,9 (M, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,6 (1H), 5,13 (d, J=7Гц, 1H), 4,48 (dd, J=15Гц, 40Гц, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7-3,45 (m, 6H). MS: m/z (M⁺+Na) 458.

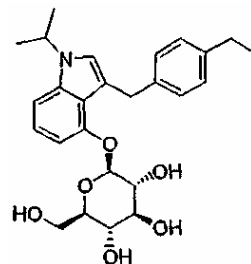
Приклад 30
2-[3-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-ілметил)-1Н-
індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 2,3-дигідро-бензофуранілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в При-

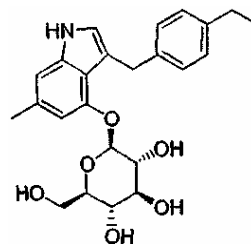
кладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,11 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 3H), 6,70-6,58 (m, 3H), 5,08 (d, J=7,31Гц, 1H), 4,47 (t, J=8,66Гц, 2H), 4,28 (d, J=16,0Гц, 1H), 4,19 (d, J=16,1Гц, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 4H), 3,12 (m, 2H). MS: m/z (M⁺) 428.

Приклад 31
2-[3-(4-Етил-бензил)-1-ізопропіл-1Н-індол-4-
ілокси]-β-D-глюкопіранозид



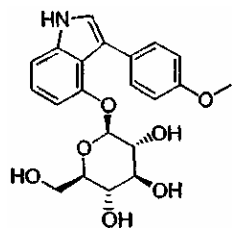
Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 4-етилфенілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 23. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,17 (d, J=8,15Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,16Гц, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,07 (d, J=7,21Гц, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 4,34 (d, J=15,9Гц, 1H), 4,24 (d, J=15,7Гц, 1H), 3,88 (dd, J=2,16, 12,1Гц, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 3H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,59 (q, J=7,52Гц, 2H), 1,21 (t, J=7,54Гц, 3H). MS: m/z (M⁺) 456.

Приклад 32
2-[3-(4-Етил-бензил)-6-метил-1Н-індол-4-
ілокси]-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-Бензилокси-3-форміл-6-метил-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом (Приклад 9, Стадія G) та броміду 4-етилфенілмагнію за допомогою методики, описаної в Прикладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 9,8 (br s, 1H), 7,4 (d, J=7Гц, 2H), 7,1 (d, J=7Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,1-5,05 (m, 1H), 4,25 (dd, J=5Гц, 10Гц, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,55-3,3 (m, 4H), 2,55 (q, J=3Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,20 (t, J=4Гц, 3H). MS: m/z (M⁺) 427.

Приклад 33
2-[3-(4-Метокси-феніл)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-
глюкопіранозид



А. 4-Бензилокси-3-іод-1Н-індол: До розчину 4-бензилокси-1Н-індолу (1,0г, 4,5ммоль) в піридині (2,5мл) по краплям додавали 1,0М розчин іодохлориду в дихлорметані (5мл, 5ммоль) при 0°C. Суміш продовжували перемішувати при 0°C протягом 15хв, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Суміш виливали у воду з льодом, нейтралізували 1N розчином HCl та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з етил ацетат/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,2г, 77%) у вигляді світло-рожевої твердої речовини.

В. 1-Бензолсульфоніл-4-бензилокси-3-іод-1Н-індол: Суміш зі Стадії А (0,35г, 1ммоль), бромід тетрабутиламонію (0,032г, 0,1ммоль) та бензолсульфоніл хлорид (0,22г, 1,3ммоль) в 25% водному гідроксиді натрію (2мл) та бензолі (1,6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням води та екстрагували етил ацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (0,49г, 98%, біла тверда речовина) був чистим та його безпосередньо використовували на наступній стадії.

С. 1-Бензолсульфоніл-4-бензилокси-3-(4-метокси-феніл)-1Н-індол: Розчин зі Стадії В (0,49г, 1ммоль) в диметоксітані (25мл) обробляли фторидом цезію (0,46г, 3ммоль), 4-метоксифенілборною кислотою (0,29г, 1,5ммоль) та 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцендихлорпаладію (II) (73мг). Суміш перемішували при 84°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, гасили водою та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та хроматографували на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (30:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,26г, 55%).

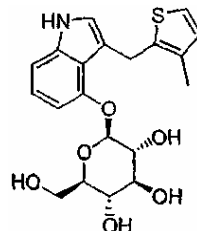
Д. 1-Бензолсульфоніл-3-(4-метокси-феніл)-1Н-індол-4-ол: Розчин зі Стадії С (0,26г, 0,55ммоль) в етанолі (5мл) та етил ацетаті (10мл) гідрогенізували понад 10% Pd/C (0,05г) під H₂ (50фунт/дюйм²) протягом 6 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (4:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,14г, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Е. 2-[3-(4-Метокси-феніл)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували із сполуки зі Стадії Д (0,14г, 0,36ммоль) за допомогою такої ж методики, як

описано в Прикладі 11, Стадії С та Стадії Д. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,63-7,60 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,07 (d, J=7,25Гц, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H). MS: m/z (MH⁺) 402.

Приклад 34

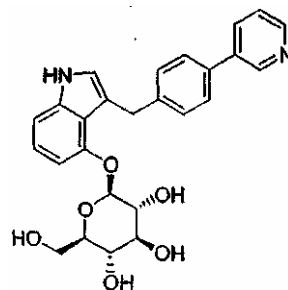
2-[3-Метил-2-тієніл(-1Н-індол-4-ілокси)-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували з 4-бензилокси-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти дієїламідом, одержаного на стадії А Прикладу 1, та броміду 3-метил-2-тієнілмагнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 11. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,04 (d, J=5,15Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J=4,98Гц, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,10 (d, J=7,33Гц, 1H), 4,44 (d, J=4,72Гц, 2H), 3,90 (dd, J=1,75, 10,35Гц, 1H), 3,71 (dd, J=5,15, 6,77Гц, 1H), 3,57-3,35 (m, 5H), 2,21 (s, 3H). MS: m/z (MH⁺) 406.

Приклад 35

2-[3-(4-Піридин-3-іл-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



А. (4-Бром-феніл)-(4-метокси-1Н-індол-3-іл)-метанол: До суміші хлориду алюмінію (7г, 52,6ммоль) в дихлорметані (400мл) по краплям через додавальну воронку додавали розчин 4-метоксиіндолу (4,0г, 27,2ммоль) в дихлорметані (40мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та повільно додавали розчин 4-бромбензоїлхлориду (6г, 27,2ммоль) в дихлорметані (40мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили MeOH та випарювали насухо. Залишок розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо. Неочищений твердий продукт осаджували Et₂O та збирали фільтруванням. Тверді речовини потім розбавляли MeOH та фільтрували, промиваючи декількома частинами MeOH. Метанольний фільтрат випарювали у вакуумі та хроматографу-

вали (EtOAc:Гексан; 1:2), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,0г, 12%).

В. (1-Бензолсульфоніл-4-метокси-1Н-індол-3-іл)-(4-бром-феніл)-метанол: Суміш сполуки, одержаної на попередній стадії (1г, 3,0ммоль) броміду тетрабутиламонію (0,098г, 0,3ммоль) та 25% водного NaOH (16мл) в бензолі (16мл) сильно перемішували протягом додавання сульфоніл хлориду (0,75г, 4,2ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли H₂O (60мл) та промивали EtOAc. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,3г, 91%).

С. 1-Бензолсульфоніл-3-(4-бром-бензил)-4-метокси-1Н-індол: Боргідрид натрію (2,3г, 55,3ммоль) частинами додавали протягом 30хв до трифтороцтової кислоти (65мл), попередньо охолодженої в колбі до 0°C. До цієї суміші додавали розчин сполуки, одержаної на Стадії В, (1,3г, 2,8ммоль) в CH₂Cl₂ (60мл) через додавальну воронку. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, охолоджували на льодяній бані та додавали H₂O (100мл). Додавали гідроксид натрію (25% розчин, 100мл) до основного рН. Додавали дихлорметан (150мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та випарювали насухо. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії (Гексан:EtOAc; 4:1), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,81г, 60%).

Д. 1-Бензолсульфоніл-4-метокси-3-(4-піридин-3-іл-бензил)-1Н-індол: Суміш сполуки, одержаної на Стадії В (0,45г, 0,98ммоль), 3-піридилборної кислоти (0,21г, 1,5ммоль), фториду цезію (0,45г, 2,96ммоль) та PdCl₂(dppf)₂ (0,072г, 0,099ммоль) в етилен гліколь диметиловому ефірі (2,5мл) перемішували при 72°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли H₂O та EtOAc та фільтрували через Целіт™. Фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії (Гексан:EtOAc; 3:2), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,31г, 69%).

Е. 1-Бензолсульфоніл-3-(4-піридин-3-іл-бензил)-1Н-індол-4-ол: Суміш сполуки (0,31г, 0,68ммоль), одержаної на Стадії Д, в дихлорметані (20мл) охолоджували до -78°C та повільно додавали трибромід бору (1М розчин в CH₂Cl₂; 3,4мл, 3,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, потім повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 24 годин. По краплям додавали 1М розчин HCl (5мл), з наступним додаванням льодяної H₂O (50мл). Метилен хлорид видаляли під зниженим тиском та водну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані EtOAc екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (0,20г, 67%).

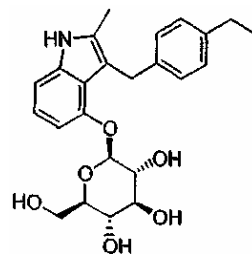
Ф. 2-[3-(4-Піридин-3-іл-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: До розчину зі Стадії Е

(0,18г, 0,41ммоль) в ацетоні (1мл) додавали карбонат калію (0,28г, 2,1ммоль), з наступним додаванням

2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопіранозил броміду (0,34г, 8,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та додавали інші 2 еквіваленти 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопіранозил броміду. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали воду і EtOAc та суміш фільтрували через Целіт™. Фільтрат промивали водою, потім сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (CH₂Cl₂:Ацетон; 20:1), одержуючи чистий продукт. Цей продукт розчиняли в EtOH (5мл) та додавали 50% водний KOH (мл). Суміш перемішували на 75°C масляній бані протягом 1 години, додавали H₂O та водну суміш обережно нейтралізували 10 % HCl до рН 9. EtOH видаляли під зниженим тиском та водну суміш екстрагували EtOAc. Етил ацетатний розчин промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (9,1мг, вихід 30%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 8,00 (ушир, s, 1H), 8,48 (ушир, s, 1H), 8,06 (d, J=8,25Гц, 1H), 7,63-7,41 (m, 5H) 7,00 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 5,10 (d, J=7,2Гц, 1H), 4,51-4,46 (d, J=15,9Гц, 1H), 4,35-4,30 (d, J=15,9Гц, 1H), 3,89-3,85 (dd, J=12,1Гц, J=2Гц, 1H), 3,69-3,63 (dd, J=11,8Гц, J=5,4Гц, 1H), 3,54-3,36 (m, 4H). MS: m/z (M⁺) 463.

Приклад 36

2-[3-(4-Етил-бензил)-2-метил-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



А. N-(3-Метокси-2-метил-феніл)-ацетамід: 1-Метокси-2-метил-3-нітробензол (0,5г, 6ммоль) та оцтовий ангідрид (1,14г, 12ммоль) розчиняли в 48мл оцтової кислоти. Суміш гідрогенізували понад 10% Pd/C (0,12г) під H₂ (14фунт/дюйм²) протягом 24 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в етил ацетаті та промивали насиченим Na₂CO₃ та сольовим розчином. Після сушіння з безводним сульфатом натрію, розчинники видаляли та продукт (1,0г, 99%) кристалізували в діетиловому ефірі у вигляді білої твердої речовини.

В. 4-Метокси-2-метил-1Н-індол: Суміш зі Стадії А (0,72г, 4ммоль) та амід натрію (0,39г, 10ммоль) в N,N-діетиламіні (1мл) нагрівали до 210°C протягом 30хв. Суміш перемішували при 210°C протягом 20хв, охолоджували до 90°C та розкладали етанолом (0,5мл) та водою (1,5мл). Після охолодження до кімнатної температури вод-

ну фазу екстрагували діетиловим ефіром. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,19г, 30%).

С. 3-(4-Етил-бензил)-4-метокси-2-метил-1Н-індол: Розчин зі Стадії В (0,19г, 1,17ммоль) та 4-етилбензальдегід (0,20г, 1,5ммоль) в дихлорметані (6мл) по краплям додавали до розчину TFA (0,2г, 1,8ммоль) та триетилсилану (0,41г, 3,51ммоль) в дихлорметані (2мл). Реакцію контролювали за допомогою ТШХ, доки реакція не буде завершена (20хв), потім підлучували до рН 8-9 NaOH (1М) та розділяли між дихлорметаном та сольовим розчином. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформ/гексан (20:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,20г, 61%).

Д. 1-Бензолсульфоніл-3-(4-етил-бензил)-4-метокси-2-метил-1Н-індол: Суміш сполуки, яку одержували на Стадії С (0,25г, 0,9ммоль) бромід тетрабутиламонію (0,032г, 0,1ммоль) та бензолсульфоніл хлорид (0,22г, 1,3ммоль) в 25% водному гідроксиді натрію (2мл) та бензолі (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням води та екстрагували 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 хлороформ/гексан (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,10г, 27%) у вигляді жовтого масла.

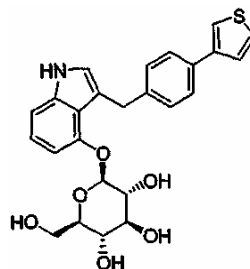
Е. 1-Бензолсульфоніл-3-(4-етил-бензил)-2-метил-1Н-індол-4-ол: До розчин зі Стадії Д (0,10г, 0,24ммоль) в дихлорметані (5мл) додавали 1,0М розчин триброміду бору (1мл, 1ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, потім повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 24 годин. По краплям додавали 1М розчин HCl (1мл), з наступним додаванням льодяної H₂O (10мл). Метилен хлорид видаляли під зниженим тиском та водну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (25:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,06г, 64%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Ф. 2-[3-(4-Етил-бензил)-2-метил-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: Зазначену у заголовку сполуку одержували із сполуки зі Стадії Е, як описано в Прикладі 11, Стадії С та Д. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,11 (d, J=8,06Гц, 2H), 7,02 (d, J=7,92Гц, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,63 (dd, J=7,36, 1,06Гц, 1H), 5,04 (d, J=7,50Гц, 1H), 4,38 (d, J=16,0Гц, 1H), 4,14 (d, J=17,0Гц, 1H), 3,86 (dd, J=2,15, 12,0Гц, 1H), 3,65 (dd, J=5,70, 12,1Гц, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H), 2,56 (q, J=7,38Гц, 2H), 2,29 (s,

3H), 1,18 (t, J=7,66Гц, 3H). MS: m/z (M⁺) 414. MS: m/z (M⁺) 428.

Приклад 37

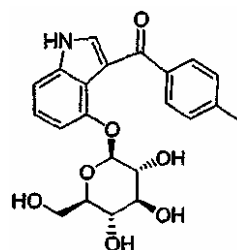
2-[3-(4-Тіофен-3-іл-бензил)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



Зазначену у заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 35, замінюючи 3-піридилборну кислоту зі Стадії D на 3-тіофенілборну кислоту. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,58-7,55 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,12 (d, J=7,06Гц, 1H), 4,47-4,29 (dd, J=15,98Гц, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,73-3,35 (m, 5H). MS: m/z (M⁺) 468.

Приклад 38

2-[3-(4-Етилбензоіл)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид



А. (4-Етил-феніл)-(4-метокси-1Н-індол-3-іл)-метанон: До суміші хлориду алюмінію (0,18г, 1,36ммоль) в дихлорметані (15мл) по краплям додавали розчин 4-метоксиіндолу (2,0г, 13,6ммоль) в дихлорметані (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин та повільно додавали розчин 4-Етилбензоїлхлориду (2,29г, 13,6ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили водою та екстрагували EtOAc (3x50мл). Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії (силікагель, гексан/EtOAc, 4:1), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,24г, 6%).

В. 3-(4-Етилбензоіл)-1Н-індол-4-ол: До розчину зі Стадії А (0,29г, 1,04ммоль) в дихлорметані (10мл) додавали 1,0М розчин триброміду бору (3,8мл, 4,16ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, потім повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. По краплям додавали 1М розчин HCl (10мл), з наступним додаванням льодяної H₂O (10мл). Метилен хлорид видаляли під зниженим тиском та водну суміш екстрагували EtOAc

(3x50мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт промивали ефіром та фільтрували. Ефірний розчин випарювали насухо, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,085г 30%).

С. 2-[3-(4-Етилбензоїл)-1Н-індол-4-ілокси]-β-D-глюкопіранозид: До розчин зі Стадії В (0,08г, 0,302ммоль) в MeOH (5мл) додавали гідроксид літію (0,08г, 3,32ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 5хв розчин випарювали насухо. 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопіранозил бромід (0,62г, 1,51ммоль) додавали після розбавлення залишку в DMF (5мл). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом ночі додавали карбонат калію (41г, 2,97ммоль) та MeOH (5мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний розчин виливали у воду (20мл) та продукт екстрагували EtOAc (3x50мл), додавали ефір та органічний екстракт промивали водою (4x 50мл) та сольовим розчином. Об'єднаний екстракт сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, дихлорметан:метанол, 97:3), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,008г, 6%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,09, 2H), 7,40 (d, J=7,89, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,65 (d, J=7,47, 1H), 5,47 (d, J=9,09, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 2,77 (q, J=7,47, 2H), 1,30 (t, J=7,59, 3H). MS: m/z (MH⁺) 428.

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 400мкг/мл. Потім індивідуальні 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 планшети з 96 лунками (густина становила 65000 клітин на лунку), де вони зростали протягом 48 годин. Потім клітини промили один раз буфером аналізу (50мМ HEPES pH 7,4; 20мМ Tris, 5мМ KCl, 1мМ MgCl₂, 1мМ CaCl₂ та 137мМ NaCl) та обробляли сполукою у відсутності або у присутності NaCl протягом 15 хвилин. Потім клітини помітили ¹⁴C-α-метилглюкопіранозидом (AMG, Sigma, St. Louis, MO), аналогом не-метаболізуючої глюкози, специфічним для транс-

портерів 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 ¹⁴C-AMG визначали шляхом вимірювання радіоактивності. Планшети підраховували на TopCount (Packard, Meriden, CT). Результати були повідомлені у вигляді % інгібування або значення IC₅₀, 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 (1мл/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 (0,1-10мгк (мг/кг)), інгібітор SGLT (100мгк), або агоніст RXR плюс інгібітор SGLT. Миші (n=8 тварин на групу) отримували тестові сполуки або наповнювач перорально в об'ємі 10мл/кг маси тіла. Маса 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 CO₂/O₂ (70:30). Потім у мишей взяли кров шляхом пункції ретро-орбітальних синусних пазух та налили її до 2мл гепаринізованих поліпропіленових трубочок, що охолоджувались льодом. Зразки плазми були потім проаналізовані на вміст глюкози, інсуліну, тригліцеридів та вільних жирних кислот. Печінку вірізали, 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. До-

датково, 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 комбінації з агоністом RXR, щури чоловічої породи із ZDF (віком 6 тижнів/GMI) щодня лікувались протягом 28 днів наповнювачем (0,5% метилцелюлоза), агоністом RXR (0,1-10мг/кг), інгібітором SGLT (3-100мг/кг) або агоністом RXR плюс інгібітор SGLT. Щури (n=8 тварин на групу) отримували тестові сполуки або наповнювач перорально в об'ємі 2мл/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 зварили та піддали анестезії CO₂/O₂ (70:30). Потім у щурів взяли кров шляхом пункції ретро-орбітальних синусних пазух та налили її до 2мл генарінізованих поліпропіленових трубочок, що охолоджувались льодом. Потім щурам ввели глюкозу (2г/кг перорально) та помістили до метаболічних кліток для збирання сечі (4 години). Потім тварин вбили, а жирові тілця статевих залоз, печінки та серця вирізали, зважили та заморозили для гістологічних досліджень. Потім зразки плазми були проаналізовані на вміст глюкози, HbA1c, 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 агоністи RXR мають чіткі механізми дії. Покращений глікемічний контроль, виміряний як зменшення вмісту глюкози у плазмі, HbA1c, 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 вліво 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 (HbA1C). 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 (I) в комбінації з одним або більше антидіабетичними агентами, що збільшує чутливість до інсуліну, включаючи введення повторних пероральних доз сполуки Формули I в діапазоні від приблизно 25 до 1000мг один раз або двічі на день та повторних доз антидіабетичного агента або агентів в спільно ефективних дозуваннях. Спільно ефективне дозування для антидіабетичних агентів, таких як агоністи RXR, 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, 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, може використовуватись для контролю над масою тіла, приростом маси тіла, масою печінки або приростом

том маси печінки у суб'єкта, що страждає на діабет, Синдром Х, 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

№ при- кладу	CHOK-SGLT1 IC50 (uM)	CHOK-SGLT2 IC50 (uM)
1	0,148	0,020
3	0,195	0,062
4	0,823	0,098
5	3,38	0,146
6	1,06	0,149
7	0,56	0,142
10	2,73	0,376

8	1,34	0,183
9	46% Інг. при 10мкМ	50% Інг. при 1мкМ
22	1,12	0,118
23	69% Інг. при 10мкМ	1,22
24	79% Інг. при 10мкМ	0,202
27	1,31	0,026
25	49% Інг. при 10мкМ	0,100
15	3,88	0,053
16	42% Інг. при 3мкМ	0,067
11	1,81	0,024
12	0	0,66
13	0	0,65
14	71% Інг. при 10мкМ	0,206
32	30% Інг. при 10мкМ	0,117
31	0	5,11
17	3,2	0,049
18	49% Інг. при 10мкМ	0,088
19	63% Інг. при 10мкМ	0,101
20	35% Інг. при 10мкМ	0,114
35	1,12	0,133
26	0	0,42
28	58% Інг. при 10мкМ	0,346
34	27% Інг. при 10мкМ	5,04
29	68% Інг. при 10мкМ	0,26
30	30% Інг. при 10мкМ	1,87
33	0	37% Інг. при 10мкМ
2	1,36	0,158
21	43% Інг. при 10мкМ	1,43
36	16% Інг. при 10мкМ	52% Інг. при 10мкМ
37	1,89	0,034
38	7% Інг. при 10мкМ	22% Інг. при 10мкМ

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601