



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85569 (13) C2

(51) МПК (2009)

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/70

C07H 1/00

C07H 5/00

C07H 7/00

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

(54) ЗАМІЩЕНІ КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ С-ГЛІКОЗИДИ

1

2

(21) а200605347

(22) 30.07.2004

(24) 10.02.2009

(86) PCT/US2004/024625, 30.07.2004

(31) 60/491,523

(32) 01.08.2003

(33) US

(31) 60/491,534

(32) 01.08.2003

(33) US

(31) 60/519,210

(32) 12.11.2003

(33) US

(31) 60/579,730

(32) 15.06.2004

(33) US

(46) 10.02.2009, Бюл.№ 3, 2009 р.

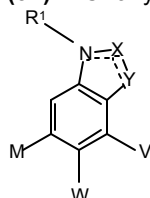
(72) РИБЧИНСКИ ФІЛІП, US/US, УРБАНСКИ МОД,
US/US, ЖАНГ СЯОЯН, US/US(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ТАНАБЕ
СЕЙЯКУ КО., ЛТД

(56) US 6774112 B2

US 6515117

US 6414126

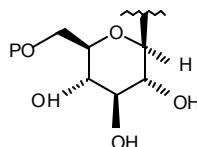
(57) 1. Сполука формули IV:



(IV)

в якій:

присутня одна з пунктирних ліній між NR₁ та X або між X та Y, або обидві пунктирні лінії відсутні;
два з V, M та W являють собою H та третій являє собою



R₁ являє собою H або C₁₋₄алкіл; або R₁ відсутній, коли присутня пунктирна лінія між NR₁ та X;

X являє собою N, C=O, CH або C-Q-Z;

Y являє собою N-Q-Z або C-Q-Z, коли X являє собою N, C=O або CH;

Y являє собою CH, коли X являє собою C-Q-Z;

Q = -(CH₂)_n, де n = 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 гетероарилу, який містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, біарилу, 9- або 10-членного конденсованого біциклілу та конденсованого гетеробіциклілу, де зазначений конденсований гетеробіцикліл містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

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

3. Сполука за пунктом 1, де Z незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄алкокси, фенокси, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкілсульфінілу, C₁₋₄аміноалкілу, моно- та ді-C₁₋₄алкіламіно, фенілу, C₁₋₄алкіламіносальфінілу (SO₂NHR), аміно(C₁₋₄алкілсульфонілу) (NHSO₂R), ді-C₁₋₄алкіламіносальфінілу (SONHRR), C₁₋₄алкіламід (NHCO₂R), C₁₋₄алкілкарбамід (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 C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді-C₁₋₄алкіламіно та C₁₋₄алкілтіо.

4. Сполука за пунктом 1, де Z являє собою 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, бензгід-

(13) C2

(11) 85569

(19) UA

рил, заміщений або незаміщений тіофеніл, біарил, бензофураніл, гідробензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[*b*]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл, нафтил та 2,3-дигідробензо[1,4]діоксан.

5. Сполука за пунктом 3, де *Z* незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу.

6. Сполука за пунктом 1, де *Z* являє собою біфеніл, 4-(3-піридил)феніл, 4-(2-тієніл)феніл, 4-(1*H*-піразол-1-іл)-феніл, (4-етил)феніл, (4-пропіл)феніл, (4-метокси)феніл, дигідробензофуран-5-іл або дигідробензофуран-6-іл.

7. Сполука за пунктом 1, де *R*₁ являє собою *H*.

8. Сполука за пунктом 1, де *n* означає 1.

9. Сполука за пунктом 8, де *R*₁ являє собою *H* або відсутній.

10. Сполука за пунктом 1, де *Z* являє собою біфеніл, 4-(3-піридил)феніл, 4-(2-тієніл)феніл, 4-(1*H*-піразол-1-іл)-феніл, (4-етил)феніл, (4-пропіл)феніл, (4-метокси)феніл, дигідробензофуран-5-іл або дигідробензофуран-6-іл; та *Z* незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу.

11. Сполука за пунктом 10, де *n* означає 1.

12. Сполука за пунктом 10, де *R*₁ являє собою *H*.

13. Сполука за пунктом 1, де *M* та *V* являють собою *H*.

14. Сполука за пунктом 1, де *M* та *W* являють собою *H*.

15. Сполука за пунктом 1, де *X* являє собою *CH* та *Y* являє собою *C-Q-Z*.

16. Сполука за пунктом 1, де *X* являє собою *C-Q-Z* та *Y* являє собою *CH*.

17. Сполука за пунктом 15, де *R*₁ являє собою *H* або відсутній, та *n* = 1.

18. Сполука за пунктом 1, вибрана з: 3-(4-етилбензил)-5-(β-D-глюкопіранозил)-1*H*-індолу; 5-(β-D-глюкопіранозил)-3-(4-метоксибензил)-1*H*-індолу; 5-(β-D-глюкопіранозил)-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-1*H*-індолу та 3-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1*H*-індолу.

19. Сполука за пунктом 1, вибрана з 2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1*H*-індолу; 3-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-етил]-5-(β-D-глюкопіранозил)-1*H*-індолу; 5-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-метил-2-тієніл)-1*H*-індолу; 3-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3*H*-бензimidазолу; 3-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1,3-дигідробензоimidазол-2-ону та 3-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3*H*-бензотриазолу.

20. Сполука за пунктом 1, вибрана з 3-(4-етилбензил)-5-(β-D-глюкопіранозил)-1*H*-індолу; 2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1*H*-індолу; 5-(β-D-глюкопіранозил)-3-(5-метил-2-тієніл)-1*H*-індолу; 3-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3*H*-бензimidазолу та 3-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3*H*-бензотриазолу.

21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20.

22. Фармацевтична композиція за пунктом 21, що містить сполуку за пунктом 14 та фармацевтично прийнятний носій.

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

24. Спосіб за пунктом 23, де зазначений діабет є діабетом II типу.

25. Спосіб зниження рівня глюкози в сироватці у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 21.

26. Спосіб лікування порушеної толерантності до глюкози у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 21.

27. Спосіб лікування або інгібування порушеної толерантності до глюкози у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 21.

28. Спосіб зниження індексу маси тіла, маси тіла або відсотка жиру в тілі у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 21.

29. Спосіб за пунктом 28, де зазначене зниження індексу маси тіла є способом лікування ожиріння або стану надлишкової ваги.

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

31. Спосіб лікування діабету або синдрому *X*, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень у суб'єкта, який включає:

(а) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози формули (IV); та

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

32. Спосіб за пунктом 31, де другим антидіабетичним агентом є агоніст *RXR*.

33. Спосіб за пунктом 31, де 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.

34. Спосіб за пунктом 31, де діабет або синдром *X*, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою IDDM.

35. Спосіб за пунктом 31, де діабет або синдром *X*, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою NIDDM.

36. Спосіб за пунктом 31, де діабет або синдром *X*, або симптоми, пов'язані з ними, або їх ускладнення являють собою IGT або IFG.

37. Спосіб за пунктом 31, який, крім того, включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості третього антидіабетичного агента.

38. Спосіб за пунктом 37, де третій антидіабетичний агент вибраний з:

(aa) інсулінів,

(bb) аналогів інсуліну;

(cc) модуляторів секреції інсуліну, та

(dd) стимуляторів секреції інсуліну.

39. Спосіб за пунктом 31, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT.

40. Спосіб за пунктом 31, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT1.

41. Спосіб за пунктом 31, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT2.

42. Спосіб за пунктом 31, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою сполуку формули (IV) або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або рацемічну суміш, ефір, пролікарську форму або її фармацевтично прийнятну сіль.

43. Спосіб за пунктом 31, де спільно ефективна кількість інгібітора SGLT складає від приблизно 10 до 1000 мг.

44. Спосіб за пунктом 31, де спільно ефективна кількість інгібітора SGLT являє собою кількість, достатню для зменшення коливань рівня глюкози в плазмі після їжі.

45. 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 інгібітора реабсорбції глюкози формули (IV); та

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

46. Спосіб за пунктом 45, де зазначеним початком є стан від переддіабетичного стану до NIDDM.

47. Фармацевтична композиція, яка містить інгібітор реабсорбції глюкози формули (IV), другий антидіабетичний агент та фармацевтично прийнятний носій.

48. Фармацевтична композиція за пунктом 45, 46 або 47, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT.

49. Фармацевтична композиція за пунктом 45, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT1.

50. Фармацевтична композиція за пунктом 45, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою інгібітор SGLT2.

51. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає поєднання разом інгібітора реабсорбції глюкози, другого антидіабетичного агента та фармацевтично прийнятного носія.

52. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування одного або більше інгібіторів реабсорбції глюкози в комбінації з другим антидіабетичним агентом 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.

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

(a) введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози формули (IV); та

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

54. Спосіб за пунктом 53, де зазначеним станом є IGT або IFG.

55. Спосіб за пунктом 53, де зазначеним інгібуванням розвитку переддіабетичного стану є попередження розвитку переддіабетичного стану в діабетичний стан.

56. Спосіб за пунктом 53, де інгібітор реабсорбції глюкози являє собою сполуку формули (IV), яка необов'язково містить одну або більше гідроксил- або діолзахисних груп, або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат або рацемічну суміш, ефір, пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід відноситься до заміщених конденсованих гетероциклічних С-глікозидів, 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 на-

ступними клінічними ознаками або симптомами: постійно підвищена концентрація глюкози у плазмі або гіперглікемія; поліурія; полідипсія та/або гіперфагія; хронічні мікросудинні ускладнення, такі, як ретинопатія, нефропатія та нейропатія; та макросудинні ускладнення, такі, як гіперліпідемія та гіпертензія, що можуть призвести до сліпоти, хвороби нирок останньої стадії, ампутації кінцівок та інфаркту міокарду.

Цукровий діабет II типу (не-інсуліно-залежний цукровий діабет або NIDDM) - метаболічний розлад, що включає недостатню регуляцію метаболізму глюкози та погіршену чутливість до інсуліну. Цукровий діабет II типу зазвичай розвивається у зрілих осіб та пов'язаний із неспроможністю тіла вживати або виробляти достатню кількість інсуліну. Додатково до резистентності до інсуліну, що

спостерігалась у тканинах, що вивчалися, пацієнти, хворі на цукровий діабет II типу, мали відносно 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).

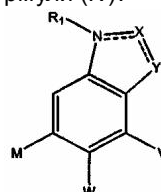
Пріоритетна терапія зазвичай включає метформін та сульфонілсечовини, а також тіазолідиндіони. Монотерапія метформіном є пріоритетним вибором, особливо для лікування пацієнтів, хворих на діабет II типу, які також страждають на ожиріння та/або дисліпідемію. Відсутність належної реакції на метформін часто 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 терапію. Пацієнтам, в яких була відсутня адекватна реакція на пероральну антидіабетичну терапію, дають комбінації вищевказаних агентів. Коли глікемічний контроль не може бути підтриманий лише за допомогою перорального приймання антидіабетичних агентів, застосовують терапію інсуліном, або як монотерапію, або у комбінації з пероральними антидіабетичними агентами.

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

Один аспект даного винаходу направлений на 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 сполуки формули (IV):

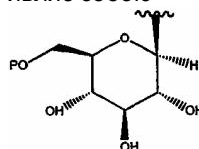


(IV)

в якій:

присутня одна з пунктирних ліній між NR₁ та X або між X та Y, або обидві пунктирні лінії відсутні;

двоє з V, M та W являють собою H та третій являє собою



R₁ являє собою H або C₁₋₄алкіл; або R₁ відсутній, коли присутня пунктирна лінія між NR₁ та X;

X являє собою N, C=O, CH або C-Q-Z;

Y являє собою N-Q-Z або C-Q-Z, коли X являє собою N, C=O або CH;

Y являє собою CH, коли X являє собою C-Q-Z;

Q = -(CH₂)_n, де n = 1 або 2;

Z є заміщеним або незаміщеним, та вибраний з C₃₋₇циклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, біарилу, 9- або 10-

членного конденсованого біциклілу (такого як нафтил) та конденсованого гетеробіциклілу, де зазначений конденсований гетеробіцикліл містить 1-4 гетероатоми (та переважно 1-3 або 1-2 гетероатоми), незалежно вибрані з N, O та S;

R=H, C₁₋₆-ацил або (C₁₋₆-алкокси)карбоніл;
або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Один аспект винаходу розкриває фармацевтичну композицію, що містить інгібітор реабсорбції глюкози, принаймні, один додатковий антидіабетичний агент та фармацевтично прийнятний носій. Винахід також забезпечує спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає поєднання разом інгібітора реабсорбції глюкози, одного або більше антидіабетичного агента(ів) та фармацевтично прийнятну носія.

Втіленням винаходу є спосіб лікування діабету або Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень у суб'єкта, зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози та введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості, принаймні, одного 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 сенситизаторів 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.

Терміни


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

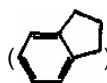
Якщо не зазначено інше, як використовується в даній заявці, терміни "алкіл" та "алкокси", які використовуються самі по собі або як частина замішуючої групи, включають алкіл з прямим, циклічним та розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю або будь-яку їх кількість в межах цього діапазону. 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 замішуючої 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, C₄ацил може включати (CO)CH₂CH₂CH₂CH₃ та (CO)(CH₂(CH)(CH₃)₂); так само, C₆ацил включає як (CO)(C₆H₁₃), так і (CO)(C₆H₅). Термін "Ас", як використовується в даній заявці, який використовується сам по собі або як частина замішуючої 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 C_1-C_8 -алкіл, необов'язково заміщений алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкіл-аміно, ді(C_1-C_8 -алкіл)аміно, форміл, карбоксил, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілокси, алканоліокси, феніл, карбамоїл, карбоксамід, ди-нижчий алкілкарбамоїлокси, феноксикарбонілокси групи, нижчий алкілендіокси, бензоїлокси, алкіл-CO-O-, алкіл-O-CO-, -CONH₂, алкіл-O-CO-O- або алкіл-CO-NH-. Приклади арильних радикалів включають, напри-

клад, феніл, нафтил, біфеніл, інде ,



фторфеніл, дифторфеніл, бензил, бензоїлоксифеніл, карбоетоксифеніл, ацетилфеніл, етоксифеніл, феноксифеніл, гідроксифеніл, карбоксифеніл, трифторметилфеніл, метоксидетилфеніл, ацетамідфеніл, толіл, ксиліл, диметилкарбамілфеніл та подібні. "Ph" або "Ph" означає феніл.

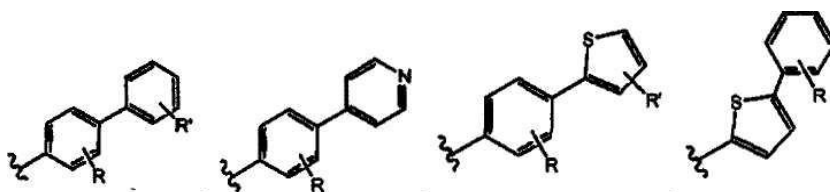
Термін "гетероарил", як використовується в даній заявці, представляє стійку п'яти або шестичленну моноциклічну або біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить атоми вуглецю та від одного до трьох гетероатомів, вибраних з N, O та S. Гетероарильна група може бути приєднана при будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що приводить до утворення стійкої структури. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються, бензофураніл, бензотіофеніл, піридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, тіофеніл, фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразоліл, піроліл, тiazоліл, тіадіазоліл, триазоліл, бензимидазоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензизоксазоліл, бензоксазоліл, бензопіразоліл, індолил, 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 C_1-C_8 -алкілу, необов'язково заміщеного алкокси, алкілтіо, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкіл-аміно, ді(C_1-C_8 -алкіл)аміно, формілу, карбоксилу, алкоксикарбонілу, алкоксикарбонілокси, алканоліокси, фенілу, карбамоїлу, карбоксаміду, ди-нижчий алкілкарбамоїлокси, феноксикарбонілокси групи, нижчого алкілендіокси, бензоїлокси, алкіл-CO-O-, алкіл-O-CO-, -CONH₂, алкіл-OCO-O- або алкіл-CO-NH-.

Терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" та "гетероциклілі" відносяться до необов'язково замі-

щеної, 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 (або гетеробіциклілі) або 10 -15-членну трициклічну кільцеву систему, яка містить, принаймні, один гетероатом, принаймні, одному кільці, що містить атоми вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може мати 1, 2 або 3 гетероатом, 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 сульфон; морфолініл; тіоморфолініл; тіоморфолініл сульфоксид; тіоморфолініл сульфон; 1,3-діоксолан; діоксаніл; тіетаніл; тііраніл; та подібні. Приклади біциклічних гетероциклічних груп (або гетеробіциклілів) включають хінклідиніл; тетрагідроізохінолініл; дигідроізоіндолил; дигідрохіназолініл (як наприклад 3,4-дигідро-4-оксо-хіназолініл); дигідробензофурил; дигідробензотієніл; дигідробензотіопіраніл; дигідробензотіопіраніл сульфон; дигідробензопіраніл; індолініл; ізохроманіл; ізоіндолініл; бензимидазоліл, бензтіазоліл; піпероніл; тетрагідрохінолініл; та подібні. Коли гетероарильна група є заміщеною, гетероциклілі 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 C_1-C_8 -алкілу, необов'язково заміщеного алкокси, алкілтіо, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкіл-аміно, ді(C_1-C_8 -алкіл)аміно, формілу, карбоксилу, алкоксикарбонілу, алкоксикарбонілокси, алканоліокси, 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 тіофен, піридин та піразол) та феніл, зв'язаний з фенілом. Приклади феніл-фенілу, гетероарил-фенілу та феніл-гетероарилу включають:



Під терміном "композиція" мається на увазі продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних

кількостях, а також будь-який продукт, який вини-

кає, 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 свавця, 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 активності антидіабетичного агента 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; (b) 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-метоксидіетоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретоксид)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, тетрагідропіраніл, 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл 8,8-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-іл, 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл та 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл.

Заміщені етилові ефіри

Приклади заміщених етилових ефірів включають 1-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(левуліноїлоксифеніл)метил, 4,4',4"-

трис(бензоїлоксибеніл)метил, 3-(імідазол-1-ілметил)біс(4',4"-диметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антрил, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитіолан-2-іл та бензизотіазоліл 8,8-діоксидо.

Силілові ефіри

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

Складні ефіри

На додаток до простих ефірів, гідроксильна група може бути захищена як складний ефір. Приклади складних ефірів включають форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, 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, виніл, 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-азіобутират, 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 1,2-діолів

Циклічні ацеталі та кеталі

Приклади циклічних ацеталів та кеталів включають метилен, етиліден, 1-трет-бутилетиліден, 1-фенілетиліден, (4-метоксифеніл)етиліден, 2,2,2-трихлоретиліден, ацетонід (ізопропіліден), циклопентиліден, циклогексиліден, 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-тетраізопропілдиілоксаніліден) 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	T_mG^{**} in vitro	K_m^* , in vivo
SGLT1	Тонкий кишечник	2:1	D-глюкоза D-галактоза	од	Дані відсутні	Дані відсутні
	Нирки (SI, 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

*(mM) для D-глюкози

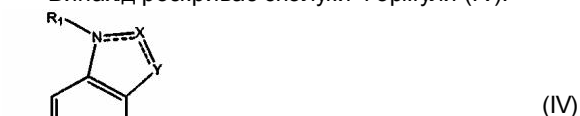
** Максимальна швидкість перенесення пмоль/хв/мм

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

Інші інгібітори SGLT включають алкіл- та феніл-глюкозиди, 1-5-ізохінолінсульфоніл)-2-метилпіперазин-НС1 (опосередковано через протеїн кіназу С), р-хлорртутьбензоат (PCMB), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCCD), іони міді та кадмію та тривалентні лантаніди.

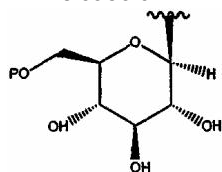
В. Сполуки

Винахід розкриває сполуки Формули (IV):



в якій:

присутня одна з пунктирних ліній між NR_1 та X або між X та Y, або обидві пунктирні лінії відсутні; двоє з V, M та W являють собою H та третій являє собою



R_1 являє собою H або C_{1-4} алкіл; або R_1 відсутній, коли присутня пунктирна лінія між NR_1 та X; X являє собою N, C=O, CH або C-Q-Z;

Y являє собою N-Q-Z або C-Q-Z, коли X являє собою N, C=O або CH;

Y являє собою CH, коли X являє собою C-Q-Z; Q=-(CH₂)_n, де n=1 або 2;

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

P=H, Сладил або (C_{1-6} алкокси)карбоніл; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

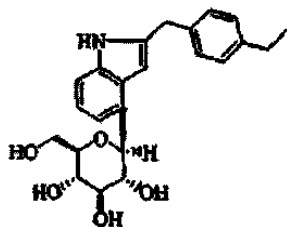
Приклади переважних сполук Формули (IV) включають: (a) R_1 являє собою H або відсутній; (b) Z незалежно заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкокси, фенокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, гало, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} аміноалкілу, моно та ді C_{1-4} алкіламіно, фенілу, C_{1-4} алкіламіносульфонілу (SO_2NHRX аміно(C_{1-4} алкілсульфоніл) (NHSO_2R), ді C_{1-4} алкіламіносульфінілу (SONHRR), C_{1-4} алкіламідом (NHCOR), C_{1-4} алкілкарбамідом (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} алкіламіно та C_{1-4} алкілтію; (c) Z являє собою 4-заміщений феніл, 3,4-дизаміщений феніл, бензгідріл, заміщений або незаміщений тієніл, біарил, бензофураніл, дигідробензофураніл, 4-заміщений піридил, бензо[b]тієніл, хроманіл, бензотіофеніл, інданіл, нафтил та 2,3-дигідробензо[1,4]діоксан; (d) обмеження (c), де Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу; (e) Z являє собою біфеніл, 4-(3-піридил)феніл, 4-(2-тієніл)феніл, 4-(1H-піразол-1-іл)-феніл, (4-етил)феніл, (4-пропіл)феніл, (4-метокси)феніл, дигідробензофуран-5-іл або дигідробензофуран-6-іл; (f) R_1 являє собою H; (g) n означає 1; (h) R_1 являє собою H або відсутній, та n означає 1; (i) Z являє собою біфеніл, 4-(3-піридил)феніл, 4-(2-тієніл)феніл, 4-(1H-імідазол-1-іл)-феніл, 4-(1H-піразол-1-іл)-феніл, (4-етил)феніл, (4-пропіл)феніл, (4-метокси)феніл, дигідробензофуран-5-іл або дигідробензофуран-6-іл; та Z незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з метокси, етокси, фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, бутилу та ізопропілу; (j) обмеження (i) та R_1 являє собою H; (k) обмеження (i) та n означає 1; (l) W та M являють собою H; (m) V та M являють собою H; (n) X являє собою CH та Y являє собою C-Q-Z; (o) X являє собою C-Q-Z та Y являє собою CH; (p) та комбінації зазначеного вище.

Переважні приклади сполук за винаходом включають: 3-(4-Етилбензил)-5-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індол; 5-(β-D-Глюкопіранозил)-

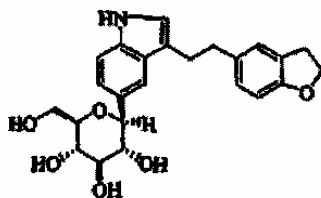
3-(4-метоксибензил)-1H-індол; 5-(β-D-Глюкопіранозил)-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-1H-індол; та 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індол.

Додаткові переважні сполуки включають сполуки, вибрані з 2-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індолу; 3-[2-(2,3-Дигідро-

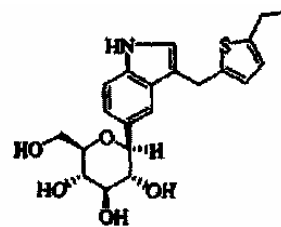
бензофуран-5-іл)-етил]-5-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індолу; 5-(β-D-Глюкопіранозил)-3-(5-етил-2-тієніл)-1H-індолу; 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3H-бензимидазолу; 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1,3-дигідро-бензоімідазол-2-ону та 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3H-бензотриазолу.



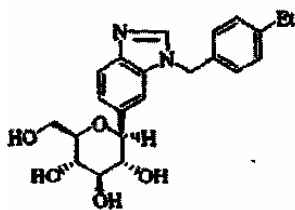
#A#



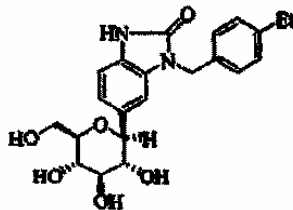
#B#



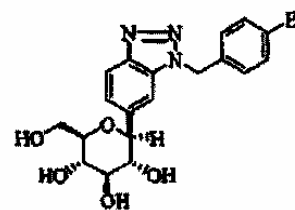
#C#



#D#



#E#



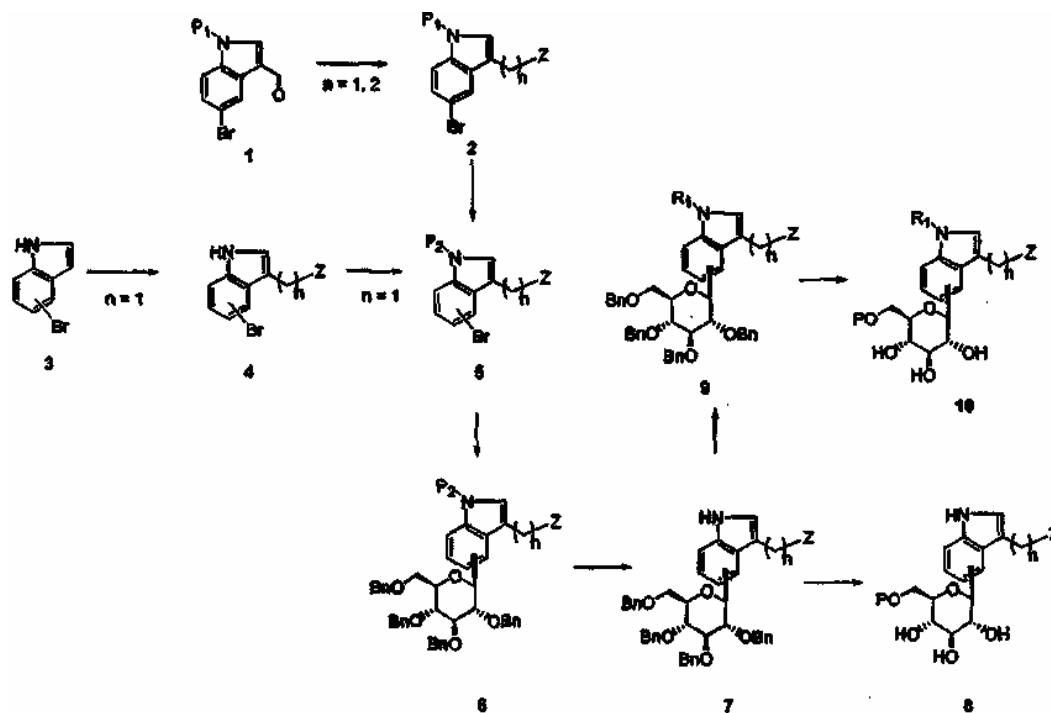
#F#

Найбільш переважні сполуки вибрані з: 3-(4-Етилбензил)-5-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індолу; 2-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індолу; 5-(β-D-Глюкопіранозил)-3-(5-метил-2-тієніл)-1H-індолу; 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3H-бензимидазолу та 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-3H-бензотриазолу.

С. Способи синтезу.

Один аспект винаходу описує сполуки формули (IV). Ці сполуки можуть бути одержані за допомогою традиційних способів органічного синтезу або матриці чи способів комбінаторного синтезу. Наступні схеми та хімічні Приклади 1-4 забезпечують загальну інструкцію.

Схема 1



Сполуки за даним винаходом, в яких Х являє собою С-Н, Y являє собою С-Q-Z (наприклад 3-алкіл індол), можуть бути одержані, як наведено на Схемі 1. Сполуки формули 1, в яких R₃ являє собою Н та Р₁ являє собою N,N-діетилкарбаміл, можуть бути одержані обробкою натрієвої солі комерційно доступного 5-бром-1Н-індол-3-карбоксальдегіду N,N-діетилкарбаміл хлоридом в безводному THF. Захищений індол може бути оброблений ілідами в стандартних умовах реакції Вітига з одержанням E/Z суміші сполук. Гідрогенізація алкену над оксидом платини (IV) (каталізатор Адама) в хлорованому розчиннику при 1 атмосфері забезпечує сполуки формули 2, в яких n означає 2. Сполука формули 1 також може бути оброблена арил бромідом магнію в THF з одержанням індолкарбінолу. Неочищений індолкарбінол може бути відновлений триетилсиланом та хлоридом олова в дихлорметані при -78°C з одержанням сполуки формули 2, в якій n означає 1. Захист з азоту індолу в сполуках формули 2, в яких n означає 1 або 2, може бути знятий обробкою основою, такою як гідроксид натрію, в етанолі, що кип'яtilи зі зворотним холодильником, щоб видалити N,N-діетилкарбамільну групу, з наступним повторним захистом трет-бутилдиметилсилільною (TBDMS) групою (P₂) за допомогою обробки трет-бутилдиметилсиліл хлоридом, використовуючи відомі методики, з одержанням похідного 5-бром індолу 5.

Альтернативно, сполука формули 5, в якій n означає 1 (або похідні 4-броміндолу або похідні 5-броміндолу чи 6-броміндолу), може бути одержана в три стадії з комерційно доступних вихідних сполук формули 3. Ацилювання Фріделя-Крафтса сполук формули 3 заміщеними бензоїл хлорида-

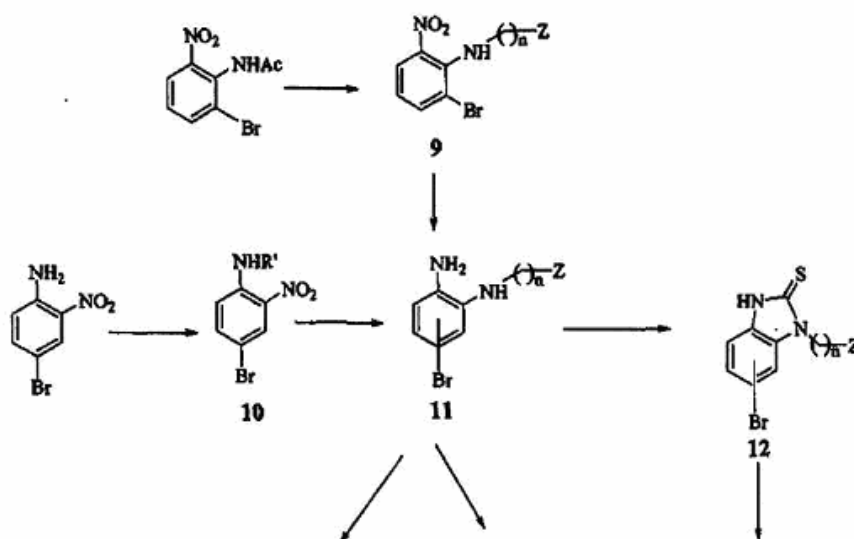
ми, використовуючи кислоту Льюїса, таку як трихлорид алюмінію, в хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним відновленням карбонільної групи боргідридом натрію забезпечує сполуки формули 4. Азот індолу формули 4 може бути захищений TBDMS групою, як викладено вище, з одержанням сполук формули 5, в яких n означає 1.

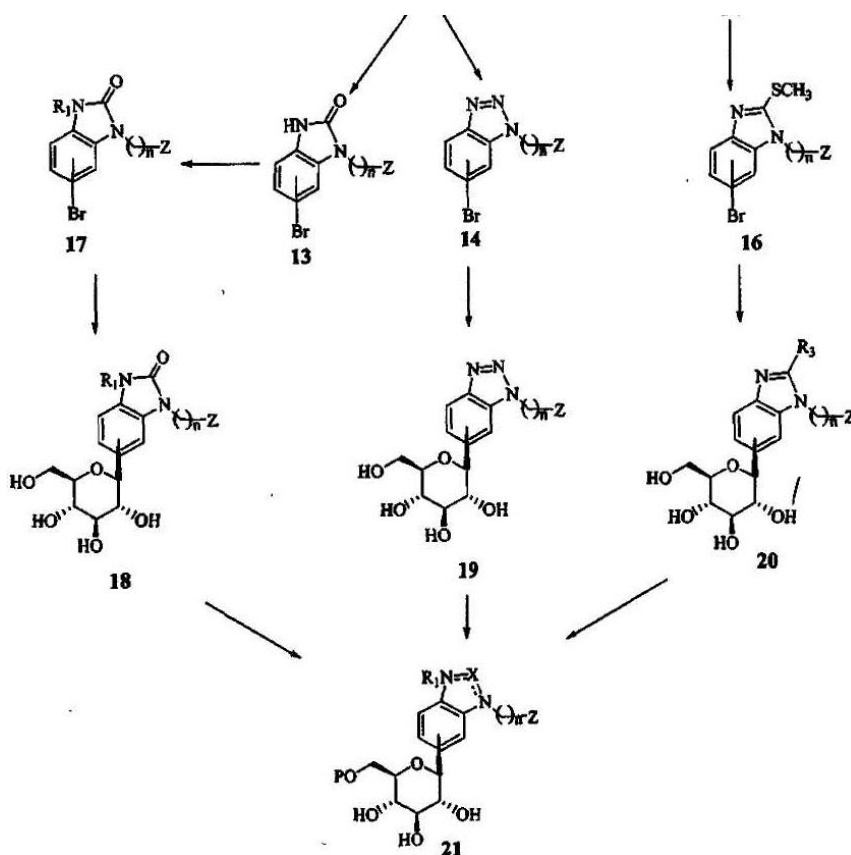
Сполуки формули 5 активують для сполучення обробкою t-BuLi при -78°C в розчиннику, такому як THF, перед додаванням 2,3,4,6-тетра-О-бензил-р-D-глюколактону, як описано Czemeski та Ville [J. Org. Chem. 1989, 53, 610-612]. Одержаний лактол може бути оброблений силанами, такими як триетилсилан, в розчиннику, такому як дихлорметан, при -30°C з одержанням сполук формули 6. TBDMS група може бути видалена водною основою, такою як гідроксид натрію, в THF, що кип'яtilи зі зворотним холодильником з одержанням сполук формули 7. Гідрогенізація глюкопіранози 7 над гідроксидом паладію (каталізатор Пірлмана) при одній атмосфері може забезпечити сполуки формули 8, в яких Р являє собою Н.

Натрієва сіль 7 може бути оброблена алкіл галогенідом з одержанням N-алкілованого (R₁) продукту 9, який піддавали гідрогенізації, як описано вище, щоб одержати сполуку формули 10, в якій Р являє собою Н.

Подальша обробка сполук формули 8 або 10, в яких Р являє собою Н, одним еквівалентом алкіл хлорформіату або алканол хлориду в колідині, щоб селективно ацилювати 6-ОН групу глюкопіранози, може забезпечити сполуки формули 8 або 10, в яких Р являє собою ацил або алкоксикарбоніль.

Схема 2





Сполуки за даним винаходом, в яких Y являє собою N-Q-Z, X являє собою N, C=O або C-H, та R₁ є таким, як визначено вище, можуть бути одержані, як наведено на Схемі 2, використовуючи методики, відомі з рівня техніки для описаних перетворень в процесі синтезу. Комерційно доступний N-(2-Бром-6-нітро-феніл)-ацетамід може бути нагрітий в кислих умовах для видалення ацетильної групи, потім алкілований заміщеними бензил, арил або гетероарил алкіл галогенідами, ацильований бензоїл або фенілацетил хлоридами, з наступним ЛАН або борановим відновленням, або відновно амінований заміщеними бензальдегідами в присутності ціаноборгідриду натрію з одержанням сполук формули 9. Нітрогрупа потім може бути відновлена, використовуючи реагенти, такі як хлорид олова (II) або залізо, в оцтовій кислоті, з одержанням сполук формули 11, де бром приєднаний в положенні V у пункті 1 формули винаходу.

Альтернативно, спосіб може починатися з комерційно доступного 4-Бром-2-нітроаніліну, вводячи бічний ланцюг, що містить Z, як описано вище, з одержанням сполук формули 10, в яких R' являє собою -(CH₂)_nZ, потім відновлюючи нітрогрупу з одержанням сполук формули 11, де бром приєднаний в положення M у пункті 1 формули винаходу.

З іншого боку, азот аніліну комерційно доступного 4-Бром-2-нітроаніліну може бути ацетильований або альтернативно захищений відповідною захисною групою, такою як толуолсульфоніл або бензолсульфоніл, з одержанням сполук формули

10, в яких R' є захисною групою. Нітрогрупа потім може бути відновлена до первинного аміну хлоридом олова (II) та потім алкілована обробкою заміщеними бензил, арил або гетероарил алкіл галогенідами, в основних умовах або відновно амінована заміщеними бензальдегідами в присутності ціаноборгідриду натрію. Альтернативно, первинний амін може бути ацильований бензоїл або фенілацетил хлоридами, з наступним ЛАН або борановим відновленням. Кінцеве видалення захисної групи з азоту, використовуючи методики, відомі з рівня техніки, може забезпечити сполуки формули 11, в яких бром приєднаний в положенні W у пункті 1 формули винаходу.

Сполуки формули 11 можуть, крім того, бути піддані реакції з утворенням сполук формули 12, 13 та 14. Ці перетворення можуть бути здійснені обробкою діаміну 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом або дисульфідом вуглецю з одержанням сполуки формули 12 або трифосгеном, сечовиною або карбонілдіімідазолом з одержанням сполук формули 13. Альтернативно, діамін 11 може бути оброблений нітратом натрію в кислих умовах при температурах охолодження з одержанням сполук Формули 14.

Метилювання сполук формули 12 йодометаном в присутності основи може надати сполуки формули 16. Сполуки формули 13 можуть бути оброблені основою, такою як гідрід натрію, та алкіловані алкіл галогенідами з одержанням сполук формули 17, в яких R₁ являє собою алкіл. Незаміщений азот сполуки формули 13 також може

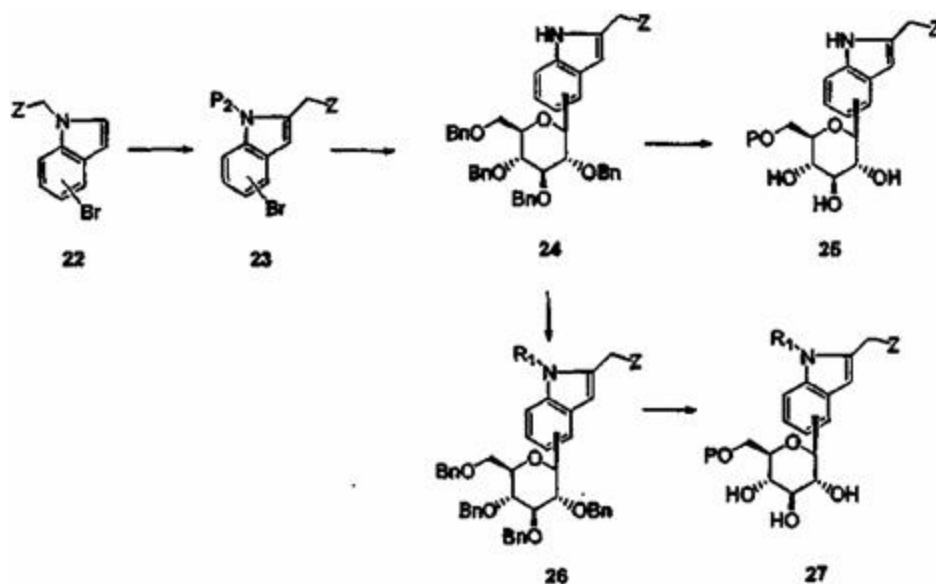
бути захищений алкокси карбонільною групою, як описано Meanwell et. al. [J. Org. Chem. 1995, 60, 1565-1582], з одержанням сполук формули 17, в яких R₁ є або етоксикарбонільним компонентом, або t-бутоксикарбонільною групою.

Утворення С-глікозидів може досягатися обробкою сполук формули 14, 16 або 17 (сполука 15 не включена) бутиллітієм при -78°C перед додаванням 2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюколактону, з наступним відновленням одержаного напівацеталу в присутності надлишку триетилсилану та трифторид бору діетил етерату у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, як описано Szemeski та Ville [J. Org. Chem. 1989, 54, 610-612]. Сполуки формули 18, в яких R₁ являє собою H, можуть бути одержані видаленням захисних груп в основних умовах (для етоксикарбонільної групи) або в кислих умовах (для трет-бутоксикарбонільної групи), з наступним дебензи-

луванням гідроксильних груп, використовуючи каталізатори паладію в умовах гідрогенізації. Сполуки формули 18, в яких R₁ являє собою алкільну групу, або формули 19 можуть бути одержані дебензилюванням гідроксильних груп, використовуючи каталізатори паладію в умовах гідрогенізації. Сполуки формули 20, в яких R₃ являє собою H, можуть бути одержані за допомогою розщеплення 2-метилтіо групи, опосередкованого нікелем Ренея, як описано Townsend, et. al. [J. Med. Chem. 1994, 37, 2942-2949], з наступним дебензилюванням гідроксильних груп, використовуючи каталізатори паладію в умовах гідрогенізації.

Подальша обробка одним еквівалентом алкіл хлорформіату або алканол хлориду в колідині, щоб селективно ацилювати 6-ОН групу глюкопіранози, може забезпечити сполуки формули 21, в яких Р являє собою ацил або алкоксикарбоніл.

Схема 3



Сполуки за даним винаходом, в яких Х являє собою С-Q-Z та Y являє собою СН (наприклад 2-алкіл індол), як визначено у визначеннях вище, можуть бути одержані, як наведено на Схемі 3. Сполуки формули 22 можуть бути одержані обробкою натрієвої солі комерційно доступних броміндолів (або 4-броміндолу, або 5-броміндолу, чи 6-броміндолу) алкіл галогенідами в безводному THF. Одержаний 1-алкіл індол може бути перегрупований в 2-алкіл індол при 180°C в поліфосфорній кислоті в мікрохвильових умовах, з наступним захистом азоту індолу TBDMS групою (P₂) з одержанням сполуки формули 23.

Утворення С-глікозидів може досягатися обробкою сполук формули 23 бутиллітієм при -78°C перед додаванням 2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюколактону, як описано на Схемі 1. Одержаний лактол може бути оброблений силанами, такими як триетилсилан, в розчиннику, такому як дихлорметан, при -30°C з наступним депротектуванням

TBDMS групи водною основою, такою як гідроксид натрію, в THF, що кип'ятили зі зворотним холодильником з одержанням сполук формули 24.

Гідрогенізація глюкопіранози 24 над гідроксидом паладію (каталізатор Пірлмана) при одній атмосфері може забезпечити сполуки формули 25, в яких Р являє собою H. Натрієва сіль 24 може бути оброблена алкіл галогенідом з одержанням N-алкілованого (R₁) продукту 26, з наступним гідрогенізацією, описано вище, щоб одержати сполуку формули 27, в якій Р являє собою H.

D. Додаткові антидіабетичні агенти

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

Таблиця 2

Комбінаційні терапії з інгібіторами SGLT

Механізм або Клас	Лікарський засіб/Сполука
Бігуанід (клас)	метформін
	Фортамет (метформін ХТ)
	метформін GR
	метформін XL
	NN-414
	фенофібрат/метформін комбо
Стимулятор секреції інсуліну (мех), Сульфонілсечовини (клас)	глімепаїд
	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 глулізін
	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)	Бксубера
	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)
	MBX102
	AA 10090
	CDDO(TP-155C)
	DRF-2189
	PHT-46
	фарглітазар
	GW-7845
	L-764406
	NC-2100
	PN 2022 (PN 2034)
PPAR альфа/гамма подвійні агоністи (мех)	MK767/MK0767 (KRP 297)
	мураглітазар (BMS-298585)
	тезаглітазар
	LY-818
	оксеглітазар (EML-4156)
	LY-929
	BVT-142
	DRF-2655
	DRF-4832
	DRF-4158
	LY-465608
	KT6-207
	LSN-862
PPAR альфа агоніст (мех)	Фенофібрат
	Гемфіброзил
	Клофібрат
	Ципрофібрат
	Бензафібрат
	K-111
	LY518674 (LY674)
	KRP-101
	NS-220
	GW-9578
	GW-7647
	GW-9820
	LF-200337
	ST-1929
	Wy-14643
PPAR дельта агоніст (мех)	GW501516
	GW-1514
	L-165041
	GW 8547
PPAR альфа/дельта подвійний агоніст (мех)	GW-2433
PPAR гамма/дельта подвійний агоніст (мех)	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)	ексенатид (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 (ТАК-677)
	YM-178
	N5984
	GW427353
ШАТ 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 11бета-гідроксистероїд дегідрогенази	BVT-3498
Гормон пептиду YY	AC162325
Глюкагон антагоніст (мех)	NN-2501
PERCK інгібітор (мех)	R1438
Соматотропін-релізинг інгібуючий фактор (мех)	SOM230
CPT-1 інгібітор (мех)	ST1326

Інгібітор карбоксипептидази (мех)	MLN-4760
Аналог лептину (клас)	Метрилептин

Е. Комбінації

Винахід розкриває комбінаційну терапію, що включає введення інгібітора реабсорбції глюкози, такого як інгібітор SGLT, та одного або більше антидіабетичного агенту(ів) для лікування діабету або Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень. Продемонстрована ефективність інгібіторів SGLT в численних моделях NIDDM підтверджує корисність цих лікарських засобів тільки для лікування NIDDM в людях. Оскільки інгібітори реабсорбції глюкози мають механізм дії, відмінний від механізму дії 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, гепатоперітрофію, гіпоглікемію або гепатотоксичність, або будь-яку їх комбінацію.

Винахід забезпечує спосіб лікування діабету або Синдрому X, або їх ускладнень у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту спільно ефективної кількості інгібітора реабсорбції глюкози в комбінації із спільно ефективною кількістю антидіабетичного агента, такого як модулятор RXR. В одному аспекті винаходу, антидіабетичним агентом є агоніст RXR або антагоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну у суб'єкта. Наприклад, сенсibilізатор інсуліну може збільшувати толерантність до глюкози у суб'єкта в пероральному випробуванні на толерантність до глюкози.

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

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить один або більше інгібіторів реабсорбції глюкози (самих по собі або в комбінації з одним або більше антидіабетичними агентами) та фармацевтично прийнятний носій. В одному аспекті винаходу, антидіабетичним агентом є агоніст RXR або антагоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну у суб'єкта.

Зокрема, інгібітором реабсорбції глюкози є інгібітор SGLT1 та/або SGLT2. Для використання в медицині, сіль або солі сполук Формули (IV) 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, фу-

марову кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, гідроксіетансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, щавлеву кислоту, памову кислоту, 2-нафталенсульфонову кислоту, р-толуолсульфонову кислоту, циклогексансульфамінову кислоту, саліцилова кислоту, цукрову кислоту або трифтороцтову кислоту. Характерні основні/кислотні солі включають, але не обмежуються, солі бензатину, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглуміну, прокаїну, алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію або цинку. Сполуки Формули (IV) 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, WO01/16122 та WO01/16123], 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 та один або більше модуляторів RXR 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 вдування. 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 внутрі-

шньом'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 прийнятною 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, надаючи 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 дезінтеграції 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 масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, масло сезаму, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні наповнювачі. Прийнятні диспергуючі або суспендуєчі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин. Рідкі форми в прийнятному ароматизованих суспендуєчих або диспергуючих агентах також можуть включати синтетичні та природні смоли, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу та подібні. Для парентерального введення бажані стерильні суспензії та розчини. Коли бажаним є внутрішньовенне введення, використовують ізотонічні препарати, які звичайно містять прийнятні консерванти.

Переважно, комбінації одного або більше інгібіторів реабсорбції глюкози за даним винаходом, самі по собі або в комбінації з одним або більше додатковим антидіабетичним агентом, можуть

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

Наприклад, для перорального введення у формі таблетки або капсули активний лікарський компонент може бути поєднаний з пероральним, нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода та їм подібні. Крім того, коли бажано або необхідно, прийнятні зв'язуючі речовини; зм'яшкуючі речовини, агенти дезинтеграції та барвники також можуть бути поєднані в суміш. Прийнятні зв'язуючі речовини включають, без обмеження, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні та синтетичні смоли, такі як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та їм подібні. Дезинтегратори включають, без 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 (IV) та інших наведених формул очевидно, що деякі сполуки в композиціях за винаходом можуть мати один або більше асиметричних атоми вуглецю в їх структурі. Мається на увазі, що стереохімічно чисті ізомерні форми сполук, а також їх рацемати, включені в межі даного винаходу. Стереохімічно чисті ізомерні форми можуть бути одержані, використовуючи методики, відомі з рівня техніки. Діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою фізичних способів розділення, таких як фракційна кристалізація, та хроматографічних способів, та енантіомери можуть бути відділені один від одного за допомогою селективної кристалізації діастереомерних солей з оптично активними кислотами або основами, або хіральною хроматографією. Чисті стереоізомери також можуть бути синтетично одержані з відповідних стереохімічно чистих вихідних речовин, або використовуючи стереоспецифічні реакції.

Деякі сполуки в композиціях за даним винаходом можуть мати різні індивідуальні ізомери, як наприклад транс та цис, та різні альфа та бета приєднання (нижче та вище намальованої площини). Крім того, якщо способи одержання сполук за даним винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені традиційними способами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у формі індивідуального стереоізомеру або в рацемічній формі, як суміш декількох можливих стереоізомерів. 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 кристаліграфічним 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 одним або більше антидіабетичним агентом(ами) при лікуванні діабету, Синдрому X, або симптомів, пов'язаних з ними, або їх ускладнень, може бути показаний за допомогою способів, відомих з рівня техніки. Мається на увазі, що подальші приклади комбінаційного лікування з інгібіторами SGLT та іншими антидіабетичними агентами, такими як модулятори RXR, наведено для ілюстрації винаходу, не обмежуючи його.

G. Хімічні приклади синтезу.

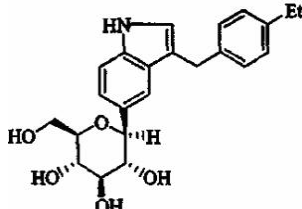
Один аспект винаходу розкриває сполуки формули (IV), як описано вище в Короткому описі суті винаходу, описі та доданій формулі винаходу. Ці описані сполуки можуть бути одержані відповідно до традиційних способів синтезу органічної хімії або матриці чи способів комбінаторного хімії. Схе-

ми та Приклади 1-4, наведені нижче, забезпечують загальну інструкцію та детальні приклади того, як описані сполуки можуть бути одержані.

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

Приклад 1

3-(4-Етилбензил)-5-(β -D-глюкопіранозил)-1H-індол



А. 5-Бром-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До суспензії гідриду натрію (0,93г, 37ммоль) в безводному THF (75мл) по краплям додавали розчин 5-бром-1H-індол-3-карбальдегіду (7,5г, 34ммоль) в безводному THF (60мл) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 15хв. в реакційну суміш по краплям додавали N,N-діетилкарбаміл хлорид (5,0г, 37ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію потім 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 (8,75г, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

В. 5-Бром-3-(4-етил-бензил)-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину зі Стадії А (3,3г, 10ммоль) в 20мл безводного THF по краплям додавали 0,5М розчин броміду 4-етилфенілмагнію в безводному THF (22мл, 11ммоль) 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 індолкарбінолу в 20мл дихлорметану додавали триетилсилан (1,16г, 10,0ммоль) при -78°C, з наступним додаванням 1,0М розчину хлориду олова в дихлорметані (20мл, 20ммоль). 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, елюючи етил ацетат/гексан (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,4г, вихід: 82%) у вигляді білої твердої речовини.

С. 5-Бром-3-(4-етил-бензил)-1H-індол: Сполуку, одержану на Стадії В (3,4г, 8,2ммоль), розчиняли в етанолі (60мл) та 25% водному гідроксиді натрію (20мл) та одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (60мл), 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 етил ацетат/гексан (1:4), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,0г, 79%) у вигляді білих голкоподібних кристалів.

Д. 5-Бром-1-(трет-бутил-диметил-силаніл)-3-(4-етил-бензил)-1H-індол: До суспензії гідриду натрію (0,12г, 4,8ммоль) в безводному THF (2мл) по краплям додавали розчин сполуки, одержаної на Стадії С (1,28г, 4,0ммоль), в безводному THF (6мл) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 30хв. в реакційну суміш по краплям додавали 1,0М розчин трет-бутил-хлор-диметилсилану в безводному THF (4,5мл 4,5ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакцію гасили з водою та екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (0,5:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,75г 100%) у вигляді світло-жовтого масла.

Е. 3-(4-Етилбензил)-5-(2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюкопіранозил)-1-(трет-бутил-диметил-силаніл)-1H-індол: До перемішаного розчину сполуки, одержаної на Стадії Д (1,75г, 4,0ммоль), в сухому THF (2мл) при -78°C додавали 1,7М розчин трет-бутил літію в гептані (4,7мл, 8,0ммоль) протягом 15хв. Після перемішування протягом 30хв. додавали розчин 2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюколактону (4,3г, 8,0ммоль; одержаний, як описано [Benhaddou, R.; Carbohydrate Research 1994, 260, 243-250]) в сухому THF (10мл) при -78°C протягом 15хв. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години (розвиток реакції контролювали за допомогою ТШХ). Після завершення реакції реакційну суміш гасили насиченим водним NH_4Cl (5мл), нагрівали до кімнатної температури та реакційну суміш розбавляли 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 (1:4), одержуючи суміш бажаного лактолу та непрореагувавшего 2,3,4,6-тетра-О-бензил- β -D-глюколактону (2,8г, ~50% бажаного лактолу) у вигляді світло-коричневого масла. Цю суміш безпосередньо використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

До розчину одержаної вище суміші (2,8г) в дихлорметані (20мл) додавали триетилсилан (0,5мл, 3,2ммоль) при -30°C, з наступним додаванням трифторборанового діетилового ефіру (0,2мл, 1,6ммоль). Після перемішування при від -30 до -20°C протягом 1 години, коли аналіз ТШХ показав, що реакція завершена, реакцію гасили додаванням насиченого водного NaHCO_3 (3мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували

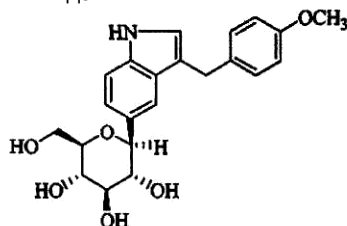
вали протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували етил ацетатом. Органічні екстракти промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (1:4), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,68г, 19% для двох стадій) у вигляді жовтого масла.

Ф. 3-(4-Етилбензил)-5-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-1H-індол: Сполуку зі Стадії Е (0,68г, 0,78ммоль) розчиняли в THF (15мл) та 25% водному гідроксиді натрію (5мл) та одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (30мл) 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 етил ацетат/гексан (1:3), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,5г, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

Г. 3-(4-Етилбензил)-5-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індол: Розчин зі Стадії F (0,30г, 0,4ммоль) в етанолі (10мл) та етил ацетаті (20мл) гідрогенізували над 10% каталізатора Пірлмана (0,30г) при 14 фунт/дюйм² H₂ протягом 40 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанол/хлороформ (10:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,04г, 25%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,52Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, J=7,87Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,87 (d, J=12,2Гц, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,58 (q, J=7,58Гц, 2H), 1,19 (t, J=7,65Гц, 3H). MS: m/z (M+Na) 420.

Приклад 2

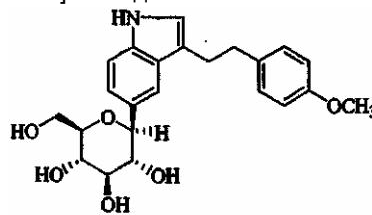
5-(β-D-Глюкопіранозил)-3-(4-метоксибензил)-1H-індол



Зазначену у заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини з 5-бром-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламідом (Приклад 1, Стадія А) та броміду 4-метоксифеніл-магнію за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадії В-Г). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,20Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,55Гц, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H). MS: m/z (M+Na) 422.

Приклад 3

5-(β-D-Глюкопіранозил)-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-1H-індол



А. 5-Бром-3-[2-(4-метокси-феніл)-етил]-індол-1-карбонової кислоти діетиламід: До розчину 4-метоксibenзил трифенілфосфонію хлориду (7,5г, 18ммоль) в безводному THF (75мл) при -78°C додавали LDA (9,0мл, 18ммоль) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при -78°C протягом 1 години. Після цього додавали 5-бром-3-форміл-індол-1-карбонової кислоти діетиламід (1,9г, 6ммоль, Приклад 1, Стадія А) та одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при -78°C протягом 1 години та потім нагрівали до кімнатної температури, перемішуючи протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 1N розчин HCl та екстрагували етил ацетатом. Об'єднані етил ацетатні 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 (1:4), одержуючи суміш алкенів (2,3г, 90%, E:Z~1:1) у вигляді коричневого масла. Розчин одержаних вище алкенів (2,3г, 5,4ммоль) в дихлорметані (100мл) гідрогенізували над каталізатором Адама (300мг) під H₂ (15фунт/дюйм) протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (1:4), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,43г, 62%) у вигляді безбарвного масла.

В. 5-Бром-3-[2-(4-метокси-феніл)-етил]-1H-індол: Сполуку зі Стадії В (1,43г, 3,3ммоль) 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 (30мл), 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 етил ацетат/гексан (1:4), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,0г, 91%) у вигляді світло-коричневого масла.

С. 5-Бром-1-(трет-бутил-диметил-силаніл)-3-[2-(4-метокси-феніл)-етил]-1H-індол: До суспензії гідриду натрію (0,081г, 4,0ммоль) в безводному THF (2мл) по краплям додавали розчин зі Стадії С (0,85г, 2,7ммоль) в безводному THF (3мл) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 30хв. в реакційну суміш по краплям додавали 1,0М розчин трет-бутил-хлор-диметил-силану в безводному THF (3,2мл, 3,2ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакцію гасили водою та екстрагували етил

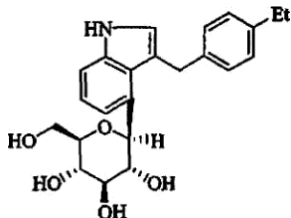
ацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (0,5:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,92г, 79%) у вигляді світло-жовтого масла.

D. 5-(β-D-Глюкопіранозил)-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-1H-індол:

Зазначену у заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини із сполуки зі Стадії C за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадії E, F та G. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,06Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,39, 1,59Гц, 1H), 7,10 (dd, J=6,63, 2,16Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,81 - 6,78 (m, 2H), 4,21 (d, J=8,99Гц, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 3,00 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 2H). MS: m/z (M+Na) 436.

Приклад 4

3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індол



A. (4-Бром-1H-індол-3-іл)-(4-етил-феніл)-метанон: До суспензії AlCl₃ (3,0г, 22,5ммоль) в дихлорметані (50мл) додавали розчин 4-броміндолу (2,21г, 11,3ммоль) в дихлорметані (25мл) при кімнатній температурі протягом 20хв., з наступним додаванням розчину 4-етил-бензоїл хлориду (2,5мл, 17ммоль) в дихлорметані (25мл) протягом 20хв. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та додавали насичений розчин бікарбонату натрію в льодяній бані, щоб погасити реакцію. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розтирали в порошок в діетиловому ефірі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку (1,8г, 48%) у вигляді білої твердої речовини.

B. (1-Бензолсульфоніл-4-бром-1H-індол-3-іл)-(4-етил-феніл)-метанон: Суміш сполуки, одержаної на Стадії A (1,6г, 5ммоль), бромід тетрабутиламонію (0,16г, 0,5ммоль) та бензолсульфоніл хлорид (1,3г, 7,5ммоль) в 25% водному гідроксиді натрію (10мл) та бензолі (50мл) 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 та хроматографували на силікагелі, елюючи етил ацетат/гексан (30:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,80г, 76%).

C. 1-Бензолсульфоніл-4-бром-3-(4-етилбензил)-1H-індол: До суспендованого AlCl₃ (0,8г,

6ммоль) в дихлорметані (10мл) додавали комплекс боран-трет-бутиламін (0,52г, 6ммоль) при 0°C. Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 10хв., потім додавали розчин сполуки зі Стадії B (0,94г, 2ммоль) в дихлорметані (15мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та додавали NaOH (3М, 20мл) з подрібненим льодом, щоб погасити реакцію. Основний водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (0,90г, 99%) був достатньо чистим для використання на наступній стадії без подальшого очищення.

D. 4-Бром-3-(4-етил-бензил)-1H-індол: Сполуку зі Стадії C (0,90г, 2ммоль) розчинили в 1:1 суміші етанолу та THF (20мл) з 50% водним гідроксидом натрію (2мл). 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 етил ацетат/гексан (30:100), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,53г, 84%) у вигляді безбарвного масла.

E. 3-(4-Етилбензил)-4-(β-D-глюкопіранозил)-1H-індол: Зазначену у заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини із сполуки зі Стадії D за допомогою такої ж методики, як описано в Прикладі 1, Стадії D, E, F та G. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,33 (dd, J=7,42, 1,64Гц, 1H), 7,18 (d, J=1,79Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,72 (d, J=9,64Гц, 1H), 4,35 (d, J=16,5Гц, 1H), 4,26 (d, J=16,4, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,58 (q, J=7,58Гц, 2H), 1,19 (t, J=7,65Гц, 3H). MS: m/z (M+Na) 420.

H. 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 вико-

ристовували для функціонального аналізу поглинання Na^+ -залежної глюкози. Коротко кажучи, клітини були поміщені на планшету з 96 лунками (густина становила 65000 клітин на лунку), де вони зростали протягом 48 годин. Потім клітини промили один раз буфером аналізу (50мМ HEPES pH7,4; 20мМ Tris, 5мМ KCl, 1мМ MgCl_2 , 1мМ CaCl_2 та 137мМ NaCl) та обробляли сполукою у відсутності або у присутності NaCl протягом 15 хвилин. Потім клітини помітили ^{14}C - α -метилглюкопіранозидом (AMG, Sigma, St. Louis, MO), аналогом не-метаболізуючої глюкози, специфічним для транспортерів натрій-залежної глюкози, як було описано вище [Peng, H. та Lever J.E. Post-transcriptional regulation of Na^+ /glucose cotransporter (SGLT1) gene expression in LLC-PK1 cells. J. Biol. Chem 1995; 270: 20536-20542]. Через 2 години помічені клітини тричі промили льодяним PBS. Після аспірації клітини солюбілізували за допомогою Microscint 20 (Packard, Meriden, CT) та поглинання Na -залежної ^{14}C -AMG визначали шляхом вимірювання радіоактивності. Планшети підраховували на TopCount (Packard, Meriden, CT). Результати були повідомлені у вигляді % інгібування або значення IC_{50} , отриманого у типовому експерименті. Варіабельність функціонального аналізу зазвичай знаходилась в межах 20%.

Таблиця 3

№ прикладу	CHOK-SGLT2 IC_{50} (uM)	CHOK-SGLT1 IC_{50} (uM)
4	12% Інг. при 10uM	неактивний
3	60% Інг. при 10uM	неактивний
2	1,395 \pm 0,067	неактивний
1	0,132 \pm 0,024	неактивний

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 (0,1-10мкп (мг/кг)), інгібітор SGLT

(100мкп), 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 CCl_2/O_2 (70:30). Потім у мишей взяли кров шляхом пункції ретро-орбітальних синусних пазух та налили її до 2мл гепаринізованих поліпропіленових пробочок, що охолоджувались льодом. Зразки плазми були потім проаналізовані на вміст глюкози, інсуліну, тригліцеридів та вільних жирних кислот. Печінку вирізали, зважили та заморозили.

Інгібітори SGLT та агоністи RXR мають чіткі механізми дії. Покращений глікемічний контроль, вимірний як зменшення вмісту глюкози у плазмі, інсуліну у плазмі, вільних жирних кислот у плазмі або тригліцеридів у плазмі, або їх комбінації, може спостерігатись при більш низьких концентраціях агоністу RXR при його прийманні у комбінації з інгібітором SGLT. Тому, зсув вліво кривої доза-реакція, викликаний впливом агоністу RXR на вказані вище параметри, може стати очевидним. Додатково, приріст маси, що спостерігався після лікування агоністами RXR, є менш вираженим при прийманні з інгібітором SGLT, так що сприяння інгібіторів SGLT виведенню глюкози з сечею та втраті тілом калорій було продемонстровано шляхом зменшення маси або приросту маси. Також, так як інгібітори SGLT сприяють помірному діурезу, то набряк (та приріст ваги, викликаний набряком), який, як правило, спостерігається після лікування агоністами RXR, може бути менш вираженим або відсутнім. Зменшення кількості агоністу RXR, такого як MX-6054, 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 статі із ZDF (віком 6 тижнів/GMI) щодня лікувались протягом 28 днів наповнювачем (0,5% метилцелюлоза), агоністом RXR (0,1-10мкп), інгібітором SGLT (3-100мкп) 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. Маса тіла записували у перший день, до приймання ліків, та двічі на тиждень протягом дослідження. За день до приймання останньої дози тваринам не давали їжу всю ніч. Через годину після приймання останньої дози щурів зважили та піддали анестезії CO_2/O_2 (70:30). Потім у щурів взяли кров шляхом пункції ретро-

орбітальних синусних пазух та налили її до 2мл гепаринізованих поліпропіленових трубочок, що охолоджувались льодом. Потім шурам ввели глюкозу (2г/кг перорально) та помістили до метаболічних кліток для збирання сечі (4 години). Потім тварин вбили, а жирові тільця статевих залоз, печінки та серця вирізали, зважили та заморозили для гістологічних досліджень. Потім зразки плазми були проаналізовані на вміст глюкози, 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 агоністів 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 антидіабетичними агентами, такими, як модулятор RXR, покращує стан інших маркерів цукрового діабету, включаючи концентрацію глікозованого гемоглобіну (Hgb A1C). Зокрема, пероральне введення інгібітору SGLT у комбінації з одним чи більше модуляторами RXR 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 модуляторів RXR самих по собі.

Таким чином, для лікування діабету, особливо цукрового діабету II типу, або Синдрому X, може застосовуватись сполука Формули (IV) в комбінації з одним або більше антидіабетичними агентами, такими як агоніст RXR, що збільшує чутливість до інсуліну, включаючи введення повторних пероральних доз сполуки Формули (IV) 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, описаних в даній заявці, може бути легко визначене кваліфікованим фахівцем в даній галузі техніки, базуючись на стандартних методиках визначення дозування. Зокрема, таке об'єднане введення може бути ефективним для досягнення зниження маси тіла, приросту маси тіла, маси печінки або приросту маси печінки у суб'єкта.

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

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

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

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