



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 309/12 (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008150383/04, 18.05.2007

(30) Конвенционный приоритет:
19.05.2006 JP 2006-139891
21.07.2006 JP 2006-200033

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2010 Бюл. № 18

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.12.2008

(86) Заявка РСТ:
JP 2007/060653 (18.05.2007)

(87) Публикация РСТ:
WO 2007/136116 (29.11.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

ТАЙСО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

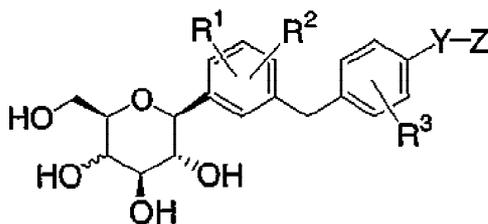
(72) Автор(ы):

КАКИНУМА Хироюки (JP),
КОБАСИ Йохеи (JP),
ХАСИМОТО Юко (JP),
ОИ Такаhiro (JP),
ТАКАХАСИ Хитоми (JP),
АМАДА Хидеаки (JP),
ИВАТА Юки (JP)

(54) **СОЕДИНЕНИЕ С-ФЕНИЛГЛИЦИТОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение С-фенилглицитола, представленное формулой (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат



(I)

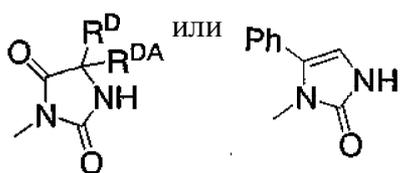
где R¹ и R² являются одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C₁₋₆ алкильную группу, C₁₋₆ алкоксигруппу или атом галогена,

R³ является атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, C₁₋₆ алкоксигруппой или атомом галогена,

Y является C₁₋₆ алкиленовой группой, -O-(CH₂)_n- (n представляет собой целое число, принимающее значения от 1 до 4) или C₂₋₆ алкениленовой группой, при условии, что

когда Z является $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$, n не равно 1,

Z является $-\text{CONHR}^{\text{A}}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$,



где R^{A} является

C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы,

R^{B} является

(1) атомом водорода,

(2) C_{1-6} алкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы А,

(3) C_{3-12} циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы,

(4) (3-12)-членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S, SO_2 , CO и NR^{10} (R^{10} является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, фенил- C_{1-6} алкильной группой или C_{2-6} алкоксикарбонильной группой), и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы, или

(5) C_{6-13} арильной группой, которая может быть частично насыщенной и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C_{1-6} алкильной группы, фенил- C_{1-6} алкильной группы и C_{1-6} алкилсульфонильной группы, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами),

где группа А состоит из

атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), карбоксильной группой, C_{2-6} алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, аминогруппой, C_{1-6} алкиламиногруппой, ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, C_{2-6} ациламиногруппой, C_{1-6} алкилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами); феноксигруппы,

фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы В (группа В состоит из гидроксильной группы, атома галогена, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{1-6} алкилтиогруппой, тиенильной группой, фенилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами) и пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами) или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами));

C_{3-12} циклоалкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы;

(3-12)-членной гетероциклоалкильной группы или (5-13)-членной гетероарильной группы, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N,

S, SO₂, CO и NR¹⁰ (R¹⁰ является атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, фенил-C₁₋₆ алкильной группой или C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой), и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₆ гидроксипропанальной группы, и

-CONR^{B1}R^{B2}, где R^{B1} и R^{B2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют (5-6)-членную гетероциклоалкильную группу, которая может содержать в качестве еще одного циклообразующего атома атом кислорода, атом азота или атом серы, и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из C₁₋₆ алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой и фенил C₁₋₆ алкильной группой,

R^C является

атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, диC₁₋₆алкиламиногруппы, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группы и C₁₋₆ алкоксигруппы или C₃₋₁₂ циклоалкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами); и

R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-12 членную гетероциклоалкильную группу или 5-13 членную гетероарильную группу, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых может содержать 1 или 2 циклообразующих атома, выбираемых из O, N, NR¹¹, S, SO₂ и CO, и которая может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы, C₂₋₆ ацил(C₁₋₆ алкил)аминогруппы, диC₁₋₆ алкиламинокарбонильной группы, пирролидинильной группы, морфолиногруппы, пирролидин-1-ил-карбонильной группы, C₁₋₆ алкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, пирролидин-1-ильной группы, фенильной группы и C₂₋₆ алкоксикарбонильной группы, и фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы и атома галогена,

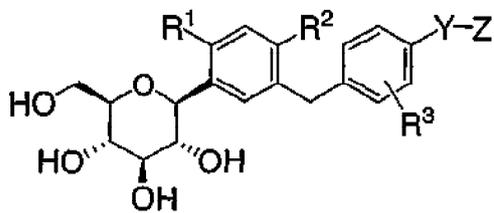
где R¹¹ является атомом водорода, C₂₋₆ ацильной группой, фенильной группой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), пиридинильной группой, фурилкарбонильной группой, оксоланилкарбонильной группой, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой или C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещенной 1 или 2 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, фенильной группы, диC₁₋₆ алкиламиногруппы, морфолиногруппы и пирролидин-1-ил-карбонильной группы, и

R^D является атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещенной 1 или 2 заместителями из группы, состоящей из гидроксильной группы, C₃₋₁₂ циклоалкильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), пиридинильной группой, C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой, имидазолильной группой и 1-бензилимидазолильной группой, и R^{DA} является атомом водорода или C₁₋₆ алкильной группой.

2. Соединение С-фенилглицитола по п.1, которое является соединением С-фенилглицитола, представляемым формулой (II), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом,

RU 2008150383 A

RU 2008150383 A



(II)

где R¹, R², R³, Y и Z являются такими же, как определено в п.1.

3. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.2, в котором R¹ является атомом водорода, гидроксильной группой, C₁₋₄ алкильной группой или C₁₋₄ алкоксигруппой, и R² является C₁₋₄ алкильной группой или атомом галогена.

4. Соединение С-фенилглицитола по п.2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, где R³ является атомом водорода.

5. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.3, в котором Y является C₁₋₆ алкиленовой группой или -O-(CH₂)_n- (n представляет собой целое число от 2 до 4), и Z является -NHCON(R^B)R^C, где R^B и R^C определены в п.1.

6. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.3, в котором

Y является C₁₋₆ алкиленовой группой или -O-(CH₂)_n- (n представляет собой целое число, принимающее значения от 2 до 4), и Z является -NHCON(R^B)R^C,

где R^B является

(1) C₁₋₆ алкильной группой, которая может быть замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы А,

(2) C₃₋₁₂ циклоалкильной группой, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆ гидроксиалкильной группы,

(3) (3-12)-членной гетероциклоалкильной группой или (5-13)-членной гетероарильной группой, которая может быть частично насыщенной; каждая из которых содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S и NR¹⁰ (R¹⁰ является атомом водорода, C₁₋₆ алкильной группой, фенил-C₁₋₆ алкильной группой или C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой) и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₆ гидроксиалкильной группы, или

(4) C₆₋₁₃ арильной группой, которая может быть частично насыщенной и может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбираемыми из гидроксильной группы и C₁₋₆ алкильной группы, фенил-C₁₋₆ алкильной группы и C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, каждая из которых может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами)

в которых

группа А состоит из

атома галогена, гидроксильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C₂₋₆ алкоксикарбонильной группой, карбамоильной группой, диC₁₋₆ алкиламиногруппой, C₁₋₆ алкилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами),

феноксигруппы, тиенильной группы, бензотиенильной группы, фурильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, атома галогена, C₁₋₆

алкоксигруппы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), C_{1-6} алкилтиогруппой, фенилтиогруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами) и пиперидиногруппой, которая может быть замещена гидроксильной(ыми) группой(ами), или C_{1-6} гидроксиалкильной(ыми) группой(ами),

C_{3-12} циклоалкильной группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы;

(3-12)-членной гетероциклоалкильной группы, которая содержит от одного до трех циклообразующих атомов, выбираемых из группы, состоящей из O, N, S и NR^{10} (R^{10} является атомом водорода, C_{1-6} алкильной группой, фенил- C_{1-6} алкильной группой или C_{2-6} алкоксикарбонильной группой) и может быть замещена 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-6} гидроксиалкильной группы; и

4- C_{1-6} алкилпиперидин-1-илкарбонильной группы,

R^C является атомом водорода, и

R^B и R^C вместе с атомом азота, к которому они присоединены могут образовывать пиперидиновую группу, которая может быть замещена пирролидинильной группой или C_{1-6} алкильной группой, которая замещена ди- C_{1-6} алкиламиногруппой или пирролидин-1-ильной группой, или тиоморфолиновой группой, или декагидроизохинолиновой группой.

7. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.2 или 3,

в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой,

Z является $-CONHR^A$,

где R^A является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и карбамоильной группы.

8. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.2 или 3, где

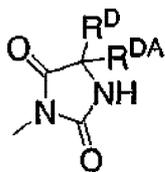
Y является C_{1-6} алкиленовой группой и

Z является $-NHC(=NH)NH_2$.

9. Соединение С-фенилглицитола или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат по п.2 или 3, в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

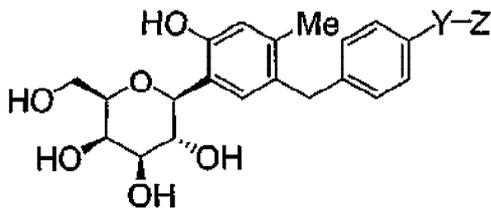
Z является



R^D является C_{1-6} алкильной группой, которая замещена C_{3-12} циклоалкильной группой или фенильной группой; и R^{DA} является атомом водорода или C_{1-6} алкильной группой.

10. Соединение С-фенилглицитола по п.1, которое является соединением С-фенилгалациттола, представляемым формулой (III), приведенной ниже, или его

фармацевтически приемлемой солью или его гидратом



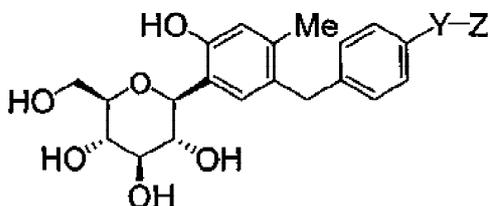
(III)

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-CONHR^A$,

где R^A представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы и карбамоильной группы.

11. Соединение С-фенилглицитола по п.1, которое является соединением С-фенилглюцита, представляемого формулой (IV), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой солью или его гидратом,



(IV)

где Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-CONHR^{A1}$, $-NHC(=NH)NH_2$ или $-NHCOR^{B1}$,

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы, карбамоильной группы, и

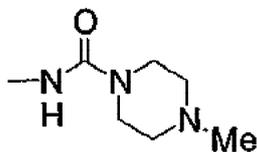
R^{B1} является

C_{1-6} алкиламиногруппой, которая может быть замещена 1-3 гидроксильными группами или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-илкарбонильной группой, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-ильной группой.

12. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором,

Y является C_{1-6} алкиленовой группой,

Z является $-CONHR^{A1}$ или $-NHC(=NH)NH_2$, или



где R^{A1} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы.

13. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-CONHR^{A1}$

где R^{A1} является C_{1-6} алкильной группой, замещенной 1-3 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из гидроксильной группы, аминогруппы и карбамоильной группы.

14. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHC(=NH)NH_2$.

15. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

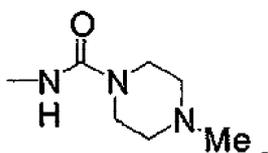
Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z является $-NHCOR^{B1}$ (где R^{B1} является C_{1-6} алкиламиногруппой, замещенной 1-3 гидроксильными группами или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-илкарбонильной группой, или 4- C_{1-6} алкилпиперазин-1-ильной группой).

16. Соединение С-фенилглицитола по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, в котором

Y является C_{1-6} алкиленовой группой, и

Z представляют формулой



17. Фармацевтический препарат, который содержит соединение С-фенилглицитола по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат в качестве активного ингредиента.

18. Фармацевтический препарат по п.17, который является ингибитором активности натрий-зависимого сопереносчика 1 глюкозы (SGLT1) и активности натрий-зависимого сопереносчика 2 глюкозы (SGLT2).

19. Фармацевтический препарат по п.17, который является профилактическим или терапевтическим средством от сахарного диабета.