



(51) МПК  
*C07H 17/02* (2006.01)  
*A61K 31/7056* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010126230/04, 24.12.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 24.12.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 27.12.2007 JP 2007-337985

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2011 Бюл. № 36

(45) Опубликовано: 20.05.2013 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2004018491 A1, 04.03.2004. EP 1544208 A1, 22.06.2005. RU 2356906 C2, 27.08.2005. WO 2005035517 A1, 21.04.2005. WO 2006097849 A1, 21.09.2006. WO 2006077426 A2, 27.07.2006. RU 2003119079 A, 10.12.2004.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 25.06.2010

(86) Заявка РСТ:  
 JP 2008/073405 (24.12.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2009/084531 (09.07.2009)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**ТАКЕУТИ Хидеки (JP),  
 ЦУРУ Ейдзи (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

**КИССЕИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.  
 (JP)**

**(54) МОНОСЕБАЦИНАТ ПРОИЗВОДНОГО ПИРАЗОЛА**

(57) Реферат:

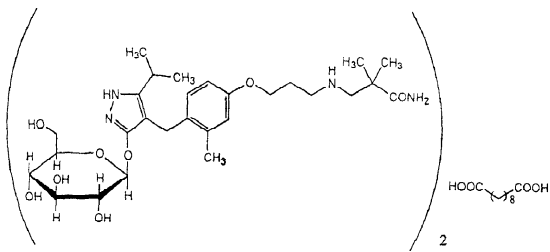
Настоящее изобретение предоставляет новую форму 3-(3-{4-[3-(в-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1Н-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси} пропиламино)-2,2-диметилпропионамида (хим.1) с улучшенной стабильностью при хранении. Поскольку бис[3-(3-{4-[3-(в-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1Н-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси} пропиламино)-2,2-диметилпропионамид]

моносебацинат имеет исключительно превосходную стабильность при хранении, его можно применять в качестве лекарственного вещества. Кроме того, он показывает исключительно хорошие кристаллические свойства и его можно очищать традиционным способом, поэтому он подходит для промышленного получения. 3 н. и 6 з.п. ф-лы, 2 пр., 5 табл., 4 ил.

[Хим. 1]

RU 2 482 122 C2

RU 2 482 122 C2



RU 2 4 8 2 1 2 2 C 2

RU 2 4 8 2 1 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07H 17/02* (2006.01)*A61K 31/7056* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010126230/04, 24.12.2008**(24) Effective date for property rights:  
**24.12.2008**

Priority:

(30) Convention priority:

**27.12.2007 JP 2007-337985**(43) Application published: **27.12.2011 Bull. 36**(45) Date of publication: **20.05.2013 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **25.06.2010**

(86) PCT application:

**JP 2008/073405 (24.12.2008)**

(87) PCT publication:

**WO 2009/084531 (09.07.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**TAKEUTI Khideki (JP),****TsURU Ejdzi (JP)**

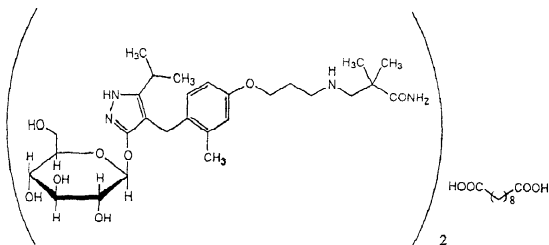
(73) Proprietor(s):

**KISSEI FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)**(54) **MONOSEBACATE OF PYRAZOLE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention provides a novel form of of 3-(3-{4-[3-(b-D-glucopyranosyloxy)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-methylphenoxy} propylamino)-2,2-dimethylpropionamide



(chem. 1) with improved storage stability. Since bis [3-(3-{4-[3-(b-D-glucopyranosyloxy)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-methylphenoxy} propylamino)-2,2-dimethylpropionamide] monosebacate has extremely excellent storage stability, it can be used as a medicinal substance. Furthermore, it shows extremely good crystalline properties and can be purified by a conventional method, and therefore is suitable for the industrial preparation.

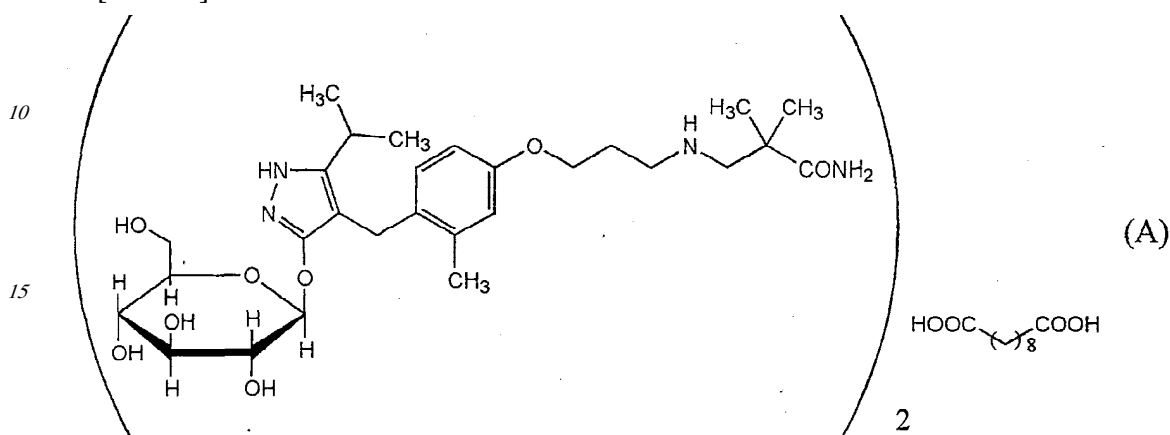
EFFECT: high storage stability.

9 cl, 2 ex, 5 tbl, 4 dwg

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению (химическое название: бис[3-(3-{4-[3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси}-пропиламино)-2,2-диметилпропионамид]моносебацинат; далее в настоящем документе иногда называемому «моносебацинатом»), представленному формулой:

[Хим. 1]

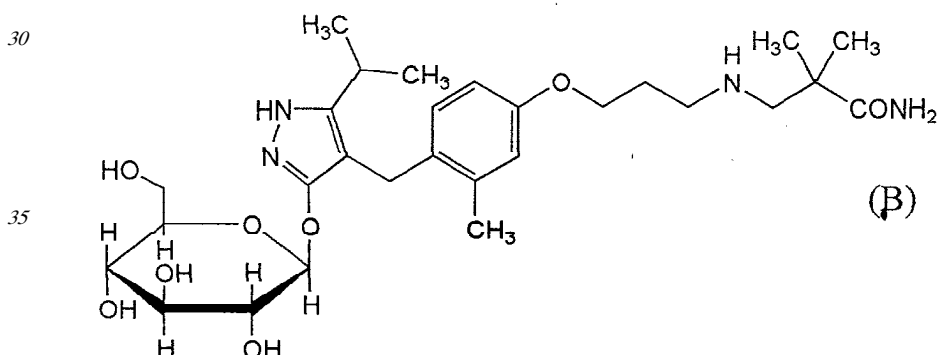


которое демонстрирует ингибиторную активность в человеческом SGLT1 и полезно в качестве средства предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией, такого как диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии, измеренной натощак, осложнения диабета или ожирение, и заболевание, связанное с увеличением уровня галактозы в крови, такое как галактоземия.

Предпосылки создания изобретения

Хотя соединение в виде свободной формы, представленное формулой:

[Хим. 2]



которое демонстрирует ингибиторную активность в человеческом SGLT1 и полезно в качестве средства предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией, такого как диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии, измеренной натощак, осложнения диабета или ожирение, и заболевание, связанное с увеличением уровня галактозы в крови, такое как галактоземия, уже раскрыто (см. Патентную ссылку 1), не сообщалось ни о каких конкретных солях этого соединения.

Патентная ссылка 1: международная публикация №2004/018491

Раскрытие изобретения

Цели изобретения

Соединение (B), описанное в Патентной ссылке 1, является аморфным. Как описано в нижеследующем Примере испытаний (Испытание стабильности при хранении), наблюдали уменьшение чистоты вследствие разложения соединения и расплываемость

вследствие поглощения влаги из воздуха. Из-за плохой стабильности соединения (В) при хранении требуется улучшить его физико-химические свойства, чтобы его можно было применять в качестве лекарственного вещества.

5 Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить другую форму, отличающуюся от вышеуказанного соединения (В), которая имеет высокую стабильность при хранении и применима для лекарственного вещества.

Средства достижения целей изобретения

10 Для решения вышеуказанной цели авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования. В результате авторы настоящего изобретения нашли, что бис[3-(3-{4-[3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1Н-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси}пропиламино)-2,2-диметил-пропионамид]моносебацинат имеет превосходную стабильность при хранении и очень хорошие кристаллические свойства и подходит для промышленного получения и поэтому он пригоден для

15 лекарственного вещества; тем самым было создано настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение относится к:

[1] соединению, представленному вышеуказанной химической структурной формулой (А);

20 [2] соединению, как описано в вышеуказанном п. [1], которое является кристаллическим;

[3] соединению, как описано в вышеуказанном п. [2], которое имеет характеристические пики при углах дифракции ( $2\theta$  (°)), равных  $7,6\pm 0,1$ ,  $8,5\pm 0,1$ ,  $10,6\pm 0,1$ ,  $12,8\pm 0,1$  и  $17,6\pm 0,1$ , на графике порошковой рентгеновской дифракции;

25 [4] соединению, как описано в вышеуказанном п. [2], которое имеет эндотермический пик примерно при  $130^\circ\text{C}$  на графике дифференциальной сканирующей калориметрии;

[5] соединению, как описано в вышеуказанном п. [2], которое имеет характеристические пики при значениях химического сдвига ( $\delta$  (м.д.)), равных  $101,4\pm 0,2$ ,  $100,9\pm 0,2$ ,  $82,8\pm 0,2$ ,  $74,2\pm 0,2$ ,  $49,9\pm 0,2$ ,  $25,5\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$  и  $22,3\pm 0,2$ , на  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектре в твердом состоянии;

[6] фармацевтической композиции, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение, как описано в любом из вышеуказанных пп. [1]-[5];

35 [7] фармацевтической композиции, как описано в вышеуказанном п. [6], для предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией, или заболевания, связанного с повышением уровня галактозы в крови;

[8] лекарственному средству, которое содержит соединение, как описано в любом из вышеуказанных пп. [1]-[5], в комбинации с любым из производных сульфонилмочевины и глинидов;

[9] лекарственному средству, как описано в вышеуказанном п. [8], которое содержит соединение, как описано в любом из вышеуказанных пп. [1]-[5], в комбинации с гликлазидом или гидратом митиглинида кальция;

45 [10] лекарственному средству, как описано в вышеуказанных пп. [8] или [9], для предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией; и т.п.

Эффекты изобретения

50 Моносебацинат согласно настоящему изобретению не расплывается при длительном хранении и почти не показывает никакого уменьшения чистоты и, следовательно, имеет превосходную стабильность при хранении. Кроме того, моносебацинат обладает исключительно хорошими кристаллическими свойствами и превосходной сыпучестью. Так, например, моносебацинат можно легко применять

для производства готовых лекарственных форм. Кроме того, поскольку моносебацинат можно традиционным способом очищать до высокой чистоты, его можно получать промышленным путем.

Наилучший способ осуществления настоящего изобретения

Моносебацинат согласно настоящему изобретению можно получать, например, способом, описанным ниже.

А именно моносебацинат можно получать, смешивая соединение (B) в виде его свободной формы, которое можно получать способом, описанным в Патентной ссылке 1, или аналогичным способом, описанном там же, с равным (0,5 эквивалента) или немного избыточным количеством себациновой кислоты в соответствующем хорошем растворителе, растворяя смесь при нагревании и, необязательно, добавляя туда же подходящий плохой растворитель, и затем выделяя и очищая моносебацинат, выпавший в осадок при охлаждении во время стояния с водяным охлаждением или при комнатной температуре.

Хорошие растворители включают в себя любой растворитель, который не мешает образованию соли, и можно применять, например, спирты, такие как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол и т.п. Кроме того, хорошие растворители можно применять в виде смеси двух или более хороших растворителей.

В качестве плохого растворителя, который можно подходящим образом добавлять к хорошему растворителю после образования соли, можно применять, например, сложные эфиры карбоновых кислот, такие как этилацетат или т.п., углеводороды, такие как гептан, толуол или т.п., или простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир или т.п. Кроме того, плохой растворитель можно применять в виде смеси двух или более плохих растворителей.

В случае применения этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 1-бутанола или 2-бутанола в качестве хорошего растворителя в определенных условиях моносебацинат может быть осажден в виде кристаллического сольвата. Моносебацинат согласно настоящему изобретению можно также получать, высушивая кристаллический сольват при нагревании и/или при пониженном давлении и соответствующим образом удаляя растворитель.

Моносебацинат согласно настоящему изобретению можно, необязательно, очищать перекристаллизацией моносебацината, полученного вышеуказанным и ему подобным способом, применяя соответствующий растворитель перекристаллизации, такой как смешанный растворитель из этанола с диизопропиловым эфиром, смешанный растворитель из этанола с 2-бутанолом, смешанный растворитель из метанола с диизопропиловым эфиром, смешанный растворитель из метанола с трет-бутилметиловым эфиром, смешанный растворитель из метанола с этилацетатом, 1-пропанол или т.п.

Моносебацинат согласно настоящему изобретению можно применять в качестве средства предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией, или заболевания, связанного с повышением уровня галактозы в крови.

В настоящем изобретении в качестве иллюстрации заболевания, связанного с гипергликемией, можно привести диабет, нарушенную толерантность к глюкозе, нарушение гликемии натощак, осложнения диабета, ожирение, гиперинсулинемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, расстройство метаболизма липидов, атеросклероз, гипертензию, застойную сердечную недостаточность, отек, гиперурикемию, подагру и т.п. Кроме того, в качестве иллюстрации заболевания, связанного с повышением уровня галактозы в крови,

можно привести галактоземию и т.п.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получать, соответствующим образом смешивая моносебацинат с фармацевтическим носителем, традиционно применяемым в качестве фармацевтической добавки, такой как эксципиенты, разрыхлители, связующие, смазывающие средства, разбавители, буферные средства, средства, обеспечивающие изотоничность, антисептики, увлажнители, эмульгаторы, дисперсанты, стабилизаторы, регуляторы растворимости и т.п.

В случае применения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для практического лечения можно вводить разнообразные дозированные формы в зависимости от области их применения. Например, в качестве иллюстраций для дозированных форм можно назвать порошки, гранулы, тонкие гранулы, сухие сиропы, таблетки, капсулы, инъекции и т.п., вводимые перорально или парентерально. Дозу моносебацината определяют соответствующим образом в зависимости от возраста, пола или массы тела индивидуального пациента, тяжести заболевания, конкретного патологического состояния, требующего лечения и т.п.; обычно она находится в диапазоне от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг в день для взрослого человека в случае перорального введения и в диапазоне от примерно 0,001 мг до примерно 300 мг в день для взрослого человека в случае парентерального введения. Дневную дозу можно разделять на дозы в количестве от одной до нескольких и вводить соответствующим образом.

Соединение согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с любым из производных сульфонилмочевины или глинидов. В качестве иллюстрации производных сульфонилмочевины можно назвать толбутамид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глибурид (глибенкламид), гликлазид, 1-бутил-3-метанилилмочевина, карбутамид, глиборнурид, глипизид, гликвидон, глисоксапид, глибутиазол, глибузол, глигексамид, натрий-глимидин, глипинамид, фенбутамид, толцикламид, глимепирид и т.п. В качестве иллюстрации глинидов можно назвать натеглинид, гидрат митиглинида кальция, репаглинид и т.п. Дозу каждого лекарственного средства определяют соответствующим образом в зависимости от возраста, пола или массы тела индивидуального пациента, тяжести заболевания, конкретного патологического состояния, требующего лечения и т.п. согласно каждой эффективной дозе.

В случае применения соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с любым из производных сульфонилмочевины или глинидов настоящее изобретение включает в себя либо дозированные формы для одновременного введения в виде одного препарата либо отдельные препараты для одного и того же или разных путей введения, и для введения при разных интервалах дозирования в виде отдельных препаратов для одного и того же или разных путей введения. Лекарственное средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению в комбинации с любым из производных сульфонилмочевины или глинидов, включает в себя обе дозированные формы в виде одного препарата и отдельные препараты для вышеуказанной комбинации.

#### Примеры

Настоящее изобретение далее иллюстрируется более подробно посредством нижеследующих Примеров и Примеров испытаний. Однако они не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1. Бис[3-(3-{4-[3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол-4-

илметил]-3-метилфенокси}пропиламино)-2,2-диметилпропионамид]моносебацинат

3-(3-{4-[3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси}пропиламино)-2,2-диметилпропионамид (1,00 г) и себациновую кислоту (0,18 г) диспергировали в этаноле (10 мл) и смесь растворяли, нагревая ее при 70°C в течение 5 минут с перемешиванием. К этому раствору при 70°C добавляли диизопропиловый эфир (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После сбора осадков посредством фильтрования осадки, полученные в результате этого, сушили при 50°C при пониженном давлении и получали соединение, указанное в заголовке (1,05 г). Затем соединение, полученное в результате этого, растворяли в этаноле (10 мл), нагревая его до кипения с обратным холодильником, и к этому раствору добавляли диизопропиловый эфир (5 мл). После охлаждения до комнатной температуры смесь перемешивали в течение ночи. После сбора кристаллов, выпавших в осадок, посредством фильтрования и сушки при 50°C при пониженном давлении получали очищенные кристаллы соединения, указанного в заголовке (0,96 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) (δ (м.д.)): 1,00-1,10 (12H, м), 1,24 (4H, с), 1,40-1,50 (2H, м), 1,70-1,90 (2H, м), 2,17 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,26 (3H, с), 2,64 (2H, т, J = 6,5 Гц), 2,70-2,80 (1H, м), 3,00-3,20 (4H, м), 3,40-3,50 (3H, м), 3,62 (1H, д, J=11,5 Гц), 3,93 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,20-4,80 (1H, уш), 5,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,60 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,69 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,47 (1H, с).

Полученные кристаллы моносебацината исследовали методом порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии, инфракрасной абсорбционной спектроскопии и твердофазного <sup>13</sup>C-ЯМР-спектра при условиях, описанных ниже, и получали соответствующие данные.

Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряли с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра RINT2100 (Rigaku, аналитические условия: излучение Cu Kα, напряжение в трубке 40 кВ, ток в трубке 40 мА). Полученная дифрактограмма показана на Фигуре 1, углы дифракции 2θ (°) и относительные интенсивности (%) главных пиков показаны в Таблице 1.

Таблица 1	
Угол дифракции	Относительная интенсивность
6,7	22
7,6	93
8,5	61
10,6	90
12,2	44
12,8	100
17,0	47
17,6	63
18,5	48
24,5	38

Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра Thermo plus DSC8230 (Rigaku, количество образца для измерения: 5,35 мг, скорость нагревания: 10°C/мин, эталонное вещество: кремнезем). Полученная запись показана на Фигуре 2.

Эндотермический пик: 129,7°C.

Инфракрасный спектр поглощения измеряли с использованием прибора AVATAR320 (Thermo Electron) по методике с диском бромиды калия. Запись полученного спектра показана на Фигуре 3.



Характеристические волновые числа инфракрасных пиков поглощения ( $\text{см}^{-1}$ ): 3240, 2930, 1670, 1560, 1500, 1400, 1290, 1250 и 1070.

5 Твердофазный  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр измеряли, применяя спектрометр Avance DRX500 (Bruker) при 10 кГц по методике CP/MAS, заполняя испытуемым образцом ротор из диоксида циркония (внутренний диаметр: 4 мм). Запись полученного спектра показана на Фигуре 4.

10 Значения химического сдвига твердофазного  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\delta$  (м.д.)): 180,8, 158,9, 157,0, 148,3, 138,2, 134,3, 131,2, 119,7, 109,2, 101,4, 100,9, 82,8, 76,5, 74,2, 69,4, 57,2, 54,7, 54,4, 40,9, 25,5, 23,1 и 22,3.

Пример 2. Бис[3-(3-{4-[3-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси}пропиламино)-2,2-диметилпропионамид]моносебацинат  
 15 3-(3-{4-[3-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси}пропиламино)-2,2-диметилпропионамид (20,25 г) и себациновую кислоту (3,63 г) суспендировали в 1-пропаноле (210 мл). После растворения смеси посредством нагревания при  $65^\circ\text{C}$  с перемешиванием раствор перемешивали в течение 10 минут. Смесь охлаждали в контейнере с водяной баней и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Кристаллы, выпавшие в осадок, собирали  
 20 фильтрованием и сушили при пониженном давлении в течение 2 часов при комнатной температуре и в течение 2 часов при  $50^\circ\text{C}$  и получали кристаллы соединения, указанного в заголовке (22,9 г). При порошковом рентгеновском дифракционном анализе полученные кристаллы показывали дифрактограмму, подобную  
 25 дифрактограмме, записанной в Примере 1.

#### Пример испытаний 1

##### Испытание стабильности при хранении

Кристаллы моносебацината в Примере 1 и аморфный 3-(3-{4-[3-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол-4-илметил]-3-метилфенокси}  
 30 пропиламино)-2,2-диметилпропионамид (свободная форма) в качестве Сравнительного примера хранили в условиях  $40^\circ\text{C}/75\%$  относительной влажности или при  $60^\circ\text{C}$  в открытых сосудах, проверяя наличие или отсутствие расплывания и стабильность при хранении в течение 2 месяцев. Для оценки стабильности при  
 35 хранении сравнивали результаты измерений чистоты каждого испытуемого соединения, выполнявшихся посредством ВЭЖХ в начале испытания и после хранения в течение 2 месяцев. Аналитические условия ВЭЖХ были следующими.

##### Аналитические условия

40 Детектор: абсорбционный спектрофотометр для ультрафиолетовой и видимой области спектра.

Длина волны: 225 нм.

Колонка: LUNA C18(2) (произведенная Phenomenex), 5 мкм,  $4,6 \times 250$  мм, диаметр частиц  $100 \times 10^{-10}$  м.

45 Температура колонки: постоянная температура около  $25^\circ\text{C}$ .

Концентрация образца: 1 мг/мл.

Инъецируемый объем: 10 мкл.

Скорость потока: 1,2 мл/мин.

50 Подвижная фаза А: 10 мМ водный раствор двухзамещенного фосфата калия, доведенный до рН 7,8 фосфорной кислотой.

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Соотношение подвижных фаз:

0-30 мин: подвижная фаза А/подвижная фаза В=78/22; 30-50 мин: подвижная фаза

А/подвижная фаза В = 78/22→30/70; 50-60 мин: подвижная фаза А/подвижная фаза В = 30/70

Интервал измерения площадей: в течение 50 минут от момента старта, за исключением площади пика в растворе бланка.

Результаты испытания в условиях хранения при 40°C/75% относительной влажности показаны в Таблице 2. Расплывание образца по сравнению с началом эксперимента и уменьшение чистоты наблюдали в свободной форме при вышеуказанных условиях. С другой стороны, моносебацинат согласно настоящему изобретению имел превосходную стабильность при хранении.

	Пример 1		Сравнительный пример	
	Моносебацинат (кристаллы)		Свободная форма (аморфная)	
Время измерения	Исходный	Спустя 2 месяца	Исходный	Спустя 2 месяца
Чистота (%)	99,6	99,5	98,7	97,0
Расплывание	Нет		Да	

Результаты испытаний при хранении при 60°C в открытых сосудах показаны в Таблице 3. Заметное уменьшение чистоты вследствие разложения наблюдали в свободной форме в среде с высокой температурой. С другой стороны, моносебацинат согласно настоящему изобретению показывал почти полное отсутствие уменьшения чистоты и имел превосходную стабильность при хранении.

	Пример 1		Сравнительный пример	
	Моносебацинат (кристаллы)		Свободная форма (аморфная)	
Время измерения	Исходный	Спустя 2 месяца	Исходный	Спустя 2 месяца
Чистота (%)	99,6	99,2	98,7	95,3

Как описано выше, по результатам, представленным в Таблицах 2 и 3, моносебацинат согласно настоящему изобретению имеет исключительно превосходную стабильность при хранении. Таким образом, моносебацинат представляет собой превосходное соединение, которое может решить проблему физико-химических свойств, такую как уменьшение чистоты и расплывание свободной формы.

#### Пример испытаний 2

##### Пероральный тест на толерантность к глюкозе

##### (1) Эффект комбинации с производными сульфонилмочевины

Самцам крыс Wistar (Charles River Japan, Inc.) в возрасте 9 недель, голодавшим в течение примерно 16 часов (в каждую группу входило по 6 животных), перорально вводили в объеме 2,5 мл/кг дистиллированную воду и 0,1%-ный раствор метилцеллюлозы в контрольной группе, моносебацинат (0,03 мг/кг в виде вышеуказанного соединения (В) (свободной формы)), растворенный в дистиллированной воде (далее называемый «раствором моносебацината»), и 0,1%-ный раствор метилцеллюлозы в группе с одним моносебацинатом, гликлазид (0,3 мг/кг в виде гликлазида), растворенный в 0,1%-ном растворе метилцеллюлозы (далее называемый «раствором гликлазида»), и дистиллированную воду в группе с одним гликлазидом и раствор моносебацината и раствор гликлазида (0,03 мг/кг в виде соединения (В) и 0,3 мг/кг в виде гликлазида) в группе комбинации с гликлазидом, соответственно. После этого перорально вводили раствор глюкозы (0,4 г/мл) по 5 мл на кг. Кровь отбирали из хвостовой вены перед тестом и через 1 ч после введения

испытуемого вещества измеряли концентрацию глюкозы в плазме с использованием теста Glucose C-II WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Результаты проиллюстрированы в Таблице 4. Численные значения в таблице представляют среднее значение  $\pm$  стандартная погрешность. Как в группе с одним моносебагинатом, так и в группе с одним гликлазидом, через 1 час после введения концентрации глюкозы в плазме были ниже, чем в контрольной группе. В группе комбинации с гликлазидом наблюдали гораздо более низкую концентрацию глюкозы в плазме.

Таблица 4

Группа	Концентрация глюкозы в плазме (мг/дл)	
	Непосредственно перед введением	Через 1 час после введения
Контрольная группа	84,9 $\pm$ 1,9	152,1 $\pm$ 7,0
Группа с одним моносебагинатом	81,6 $\pm$ 3,1	127,6 $\pm$ 3,8
Группа с одним гликлазидом	80,7 $\pm$ 6,7	136,5 $\pm$ 6,7
Группа комбинации с гликлазидом	84,4 $\pm$ 3,8	110,2 $\pm$ 6,2

## (2) Эффект комбинации с глинидами

Вместо гликлазида в группе с одним гликлазидом и в группе комбинации с гликлазидом применяли гидрат митиглинида кальция (JAN) (0,3 мг/кг в виде гидрата митиглинида кальция) (далее называемых «группой с одним митиглинидом» и «группой комбинации с митиглинидом, соответственно») и концентрации глюкозы в плазме измеряли таким же образом, как в вышеописанном способе (1). Результаты проиллюстрированы в Таблице 5. Численные значения в таблице представляют среднее значение  $\pm$  стандартная погрешность. Как в группе с одним моносебагинатом, так и в группе с одним митиглинидом, через 1 час после введения концентрации глюкозы в плазме были ниже, чем в контрольной группе. В группе комбинации с митиглинидом наблюдали гораздо более низкую концентрацию глюкозы в плазме.

Таблица 5

Группа	Концентрация глюкозы в плазме (мг/дл)	
	Непосредственно перед введением	Через 1 час после введения
Контрольная группа	86,8 $\pm$ 0,9	164,9 $\pm$ 2,4
Группа с одним моносебагинатом	83,8 $\pm$ 1,8	141,3 $\pm$ 5,6
Группа с одним митиглинидом	85,8 $\pm$ 1,7	119,1 $\pm$ 5,8
Группа комбинации с митиглинидом	83,0 $\pm$ 2,4	114,0 $\pm$ 1,6

## Применимость в производственных условиях

Моносебагинат согласно настоящему изобретению имеет превосходную стабильность при хранении и другие физико-химические свойства. Поэтому он применим в качестве лекарственного вещества и пригоден для промышленного получения.

### Краткое описание чертежей

Фиг.1 представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму, полученную в Примере 1. Ось ординат показывает интенсивность дифракции рентгеновских лучей (имп. в сек), ось абсцисс показывает угол дифракции ( $2\theta$ ).

Фиг.2 представляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии моносебагината, полученную в Примере 1. Ось ординат показывает тепловой поток (мВт), ось абсцисс показывает температуру ( $^{\circ}\text{C}$ ).

Фиг.3 представляет собой запись инфракрасного абсорбционного спектра

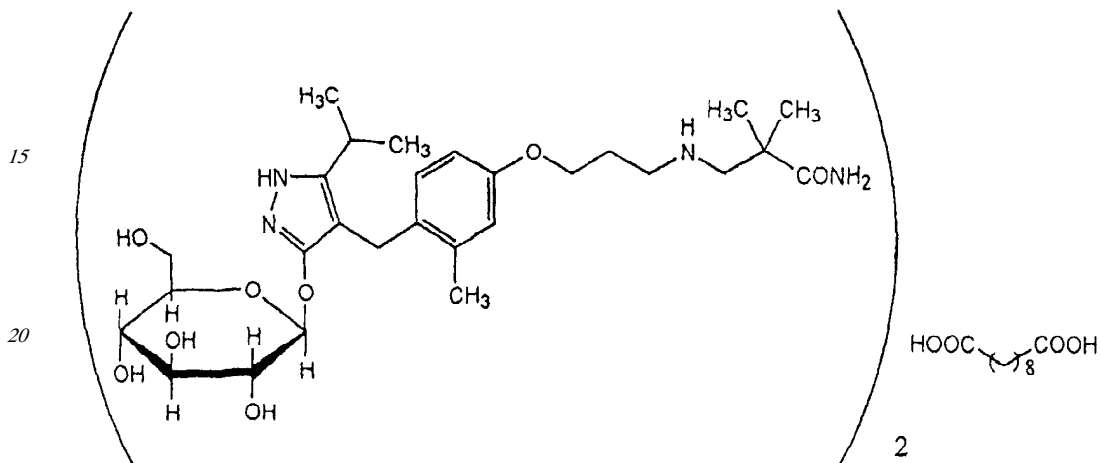
моносебагината, полученную в Примере 1. Ось ординат показывает пропускание (%T), ось абсцисс показывает волновое число ( $\text{см}^{-1}$ ).

Фиг.4 представляет собой запись твердофазного  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектра моносебагината, полученную в Примере 1. Ось ординат показывает интенсивность, ось абсцисс показывает значения химического сдвига ( $\delta$  (м.д.)).

### Формула изобретения

1. Соединение, представленное структурной формулой:

[Хим. 1]



2. Соединение по п.1, которое является кристаллическим.

3. Соединение по п.2, которое имеет характеристические пики при углах дифракции ( $2\theta$  ( $^\circ$ ))  $7,6 \pm 0,1$ ,  $8,5 \pm 0,1$ ,  $10,6 \pm 0,1$ ,  $12,8 \pm 0,1$  и  $17,6 \pm 0,1$  на порошковой рентгеновской дифрактограмме.

4. Соединение по п.2, которое имеет эндотермический пик около  $130^\circ\text{C}$  на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии.

5. Соединение по п.2, которое имеет характеристические пики при значениях химического сдвига ( $\delta$  (м.д.))  $101,4 \pm 0,2$ ,  $100,9 \pm 0,2$ ,  $82,8 \pm 0,2$ ,  $74,2 \pm 0,2$ ,  $40,9 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$  и  $22,3 \pm 0,2$  на твердофазном  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектре.

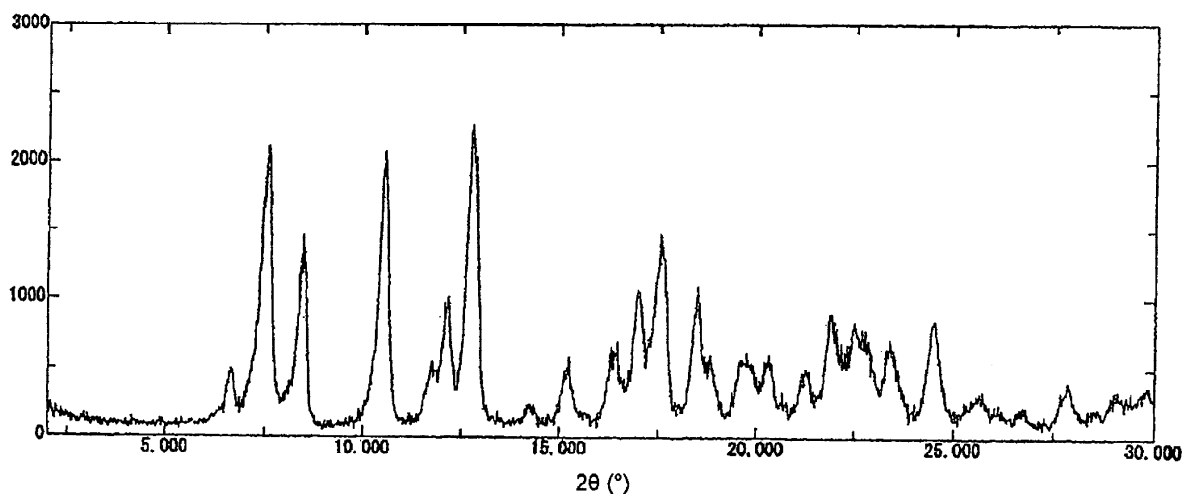
6. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибиторной активностью в человеческом SGLT1, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-5 в эффективной дозе, а также фармацевтический носитель.

7. Фармацевтическая композиция по п.6 для предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией, или заболевания, связанного с повышением уровня галактозы в крови.

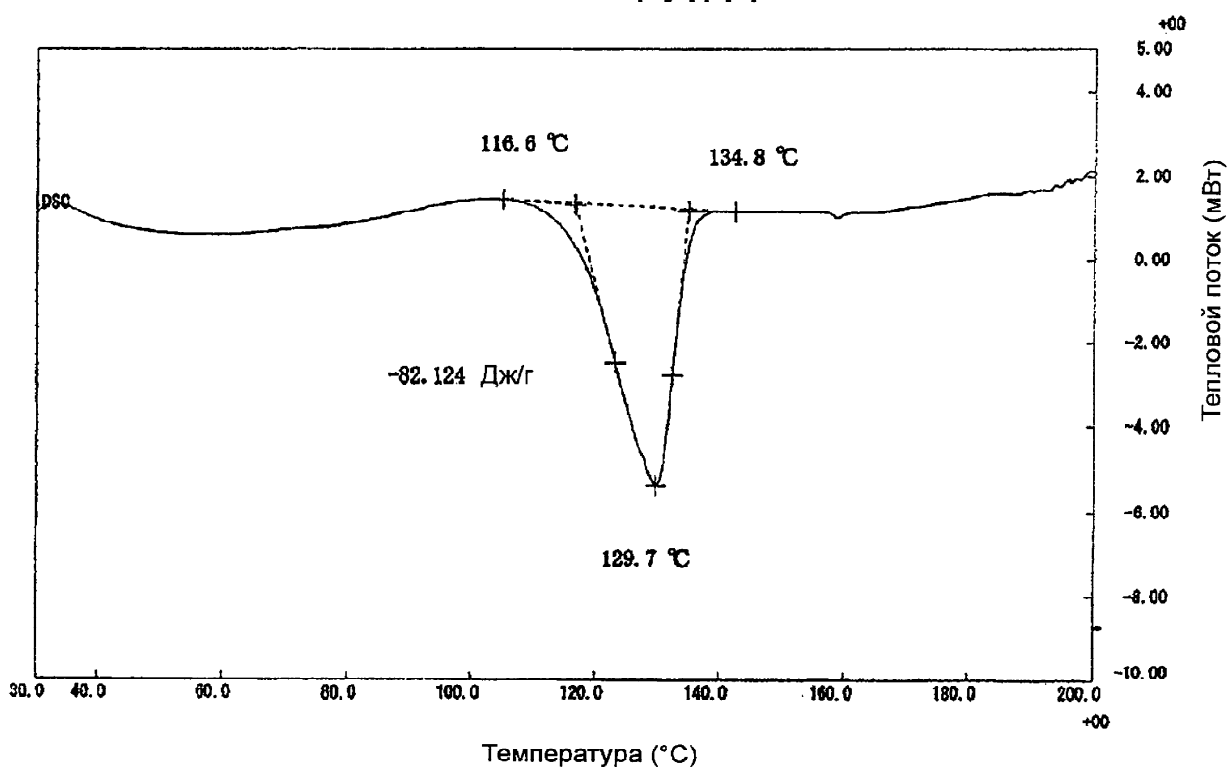
8. Лекарственное средство для предупреждения или лечения заболевания, связанного с гипергликемией, которое содержит эффективную дозу соединения по любому из пп.1-5 в комбинации с любым из производных сульфонилмочевины, выбранных из толбутамида, хлорпропамида, толазамида, ацетогексамида, гликлопирамида, глибурида (глибенкламида), гликлазида, 1-бутил-3-метанилилмочевины, карбутамида, глиборнурида, глипизида, гликвидона, глисоксапида, глибутиазола, глибузола, глигексамида, натрий-глимидина, глипинамида, фенбутамида, толцикламида и глимепирида, и глинидов, выбранных из натеглинида, гидрата митиглинида кальция и репаглинида.

9. Лекарственное средство по п.8, которое содержит соединение по любому из пп.1-5 в комбинации либо с гликлазидом, либо с гидратом митиглинида кальция.

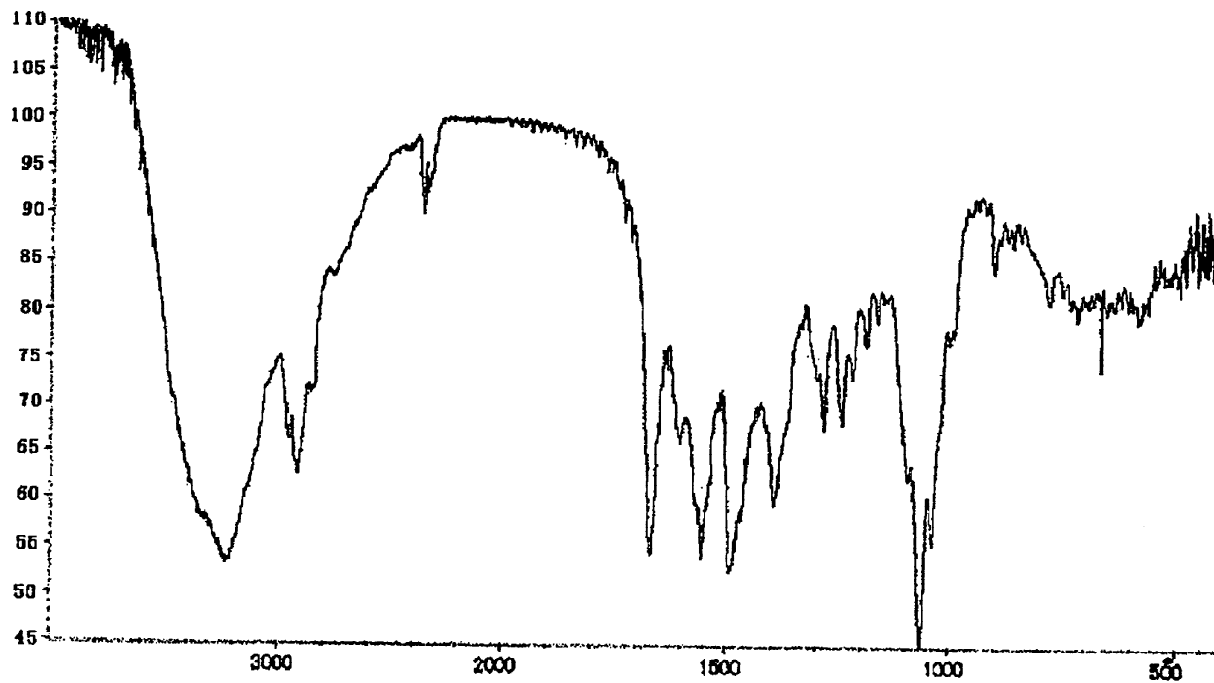
Интенсивность (имп./с)



ФИГ.1

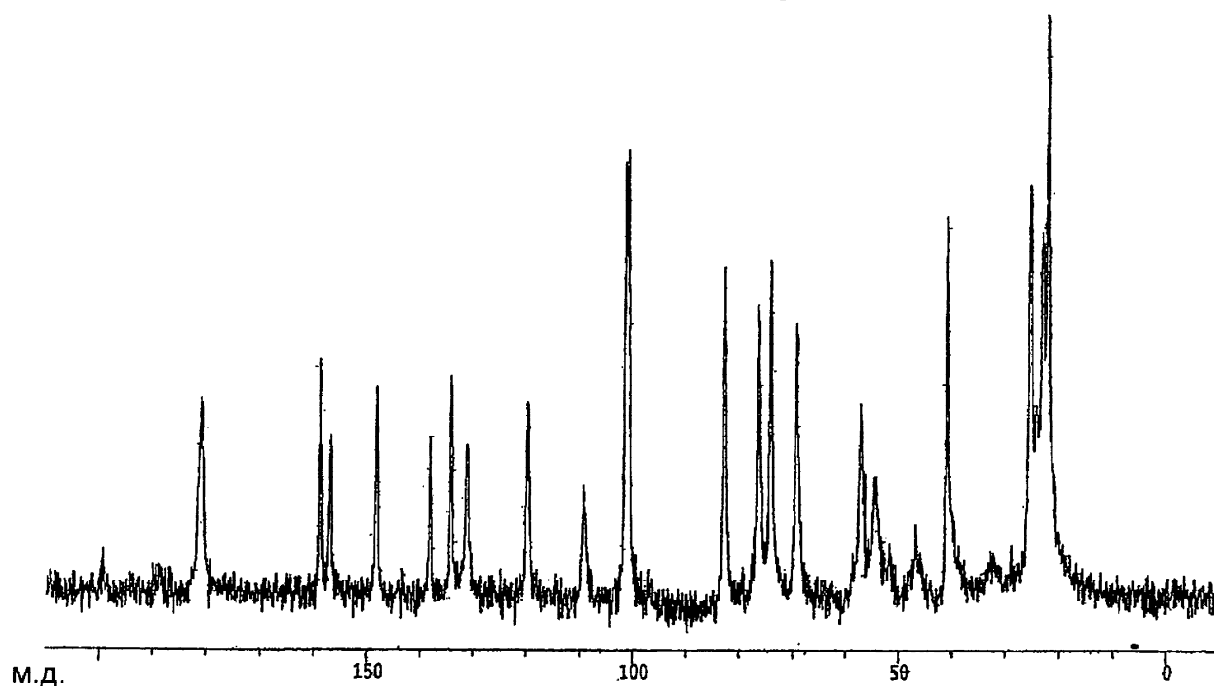


ФИГ.2



Волновое число (см<sup>-1</sup>)

ФИГ.3



М.Д.

ФИГ.4