



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015100901, 14.06.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.06.2012 US 13/517,805

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2016 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.01.2015(86) Заявка РСТ:
JP 2013/067015 (14.06.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/187533 (19.12.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

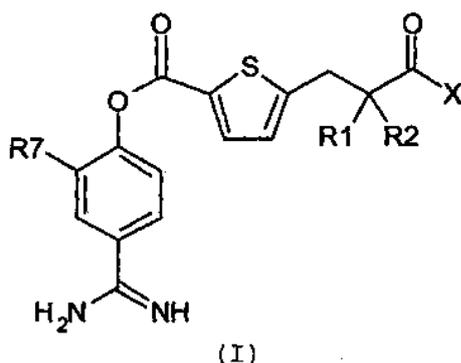
(71) Заявитель(и):

АДЗИНОМОТО КО., ИНК. (JP)

(72) Автор(ы):

КОСИБА Такахиро (JP),
ТОКУМАСУ Мунетака (JP),
ИТИМАРУ Тайсуке (JP),
ОСУМИ Кодзи (JP),
НАКАГАВА Тадакие (JP),
ЯМАДА Тацухиро (JP),
МАЦУМОТО Кайо (JP),
СУЗУКИ Тамоцу (JP)(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ЭФИРА ГЕТЕРОАРИЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**(57) **Формула изобретения**

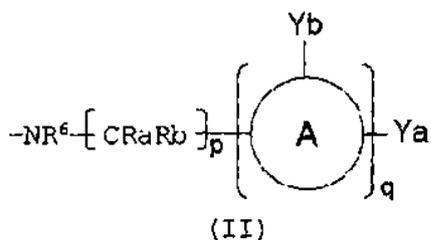
1. Соединение, представленное формулой (I):



где:

R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкильную группу или C_{2-4} алкенильную группу, или R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-8} циклоалкановое кольцо;

X представляет собой $-OR^3$, $-NR^4R^5$ или группу, представленную формулой (II):



где:

R^3 представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкильную группу;

R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкильную группу, карбоксил C_{1-8} алкильную группу или C_{3-8} алкенильную группу, или R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C_{2-9} гетероцикл, где указанная C_{1-8} алкильная группа, указанная карбоксил C_{1-8} алкильная группа, указанная C_{3-8} алкенильная группа и указанный C_{2-9} гетероцикл могут быть замещены одним или более заместителями;

Ra и Rb являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкильную группу, карбоксил C_{1-8} алкильную группу, карбоксильную группу, арильную группу, C_{3-6} гетероциклическую группу, содержащую

гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, или C_{3-8} циклоалкильную группу, или Ra и Rb, вместе с атомом(ами), с которым (и) они связаны, образуют C_{3-8} циклоалкановое кольцо или C_{3-9} гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанная C_{1-8} алкильная группа, указанная карбоксил C_{1-8} алкильная группа, указанная арильная группа, указанная C_{3-6} гетероциклическая группа, указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, указанное C_{3-8} циклоалкановое кольцо и указанный C_{3-9} гетероцикл могут быть замещены одним или более заместителями;

кольцо A представляет собой арен, C_{3-6} гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, C_{3-8} циклоалкановое кольцо или C_{3-8} циклоалкеновое кольцо, где указанный C_{3-6} гетероцикл, указанное C_{3-8} циклоалкановое кольцо и указанное C_{3-8} циклоалкеновое кольцо могут быть дополнительно замещены оксогруппой, в дополнение к Ya и Yb;

Ya представляет собой атом водорода, атом галогена, карбоксильную группу, гидроксильную группу, C_{1-3} алкоксикарбонильную группу, карбоксил C_{1-3} алкильную группу или сульфогруппу;

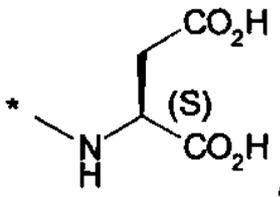
Yb представляет собой атом водорода, атом галогена, карбоксильную группу, гидроксильную группу, C_{1-3} алкоксикарбонильную группу, карбоксил C_{1-3} алкильную группу, нитрогруппу, цианогруппу или C_{1-3} алкоксильную группу;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

q равен 0 или 1; и

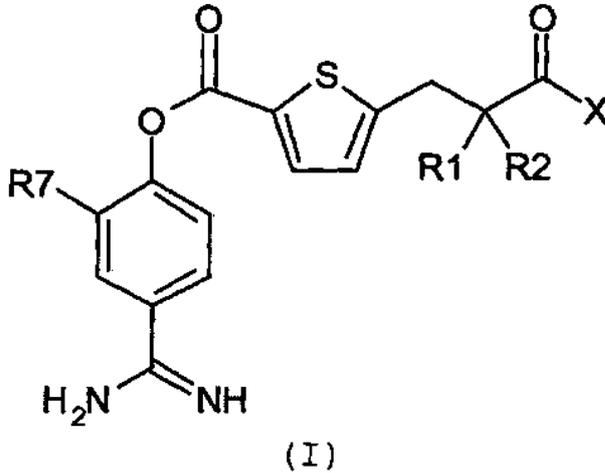
R^7 представляет собой атом водорода, атом галогена или нитрогруппу;

при условии, что, когда R^1 и R^2 , оба, представляют собой метильные группы, тогда X не является группой, представленной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

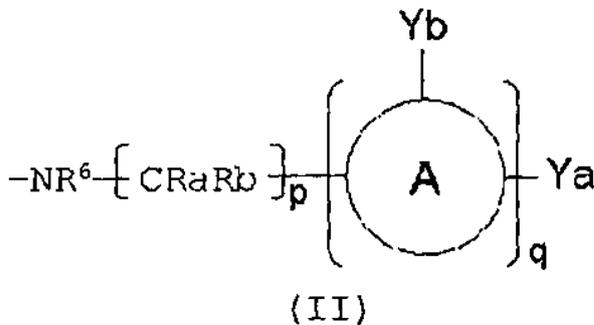
2. Соединение, представленное формулой (I):



где:

R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкильную группу или C_{2-4} алкенильную группу, или R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-8} циклоалкановое кольцо;

X представляет собой $-OR^3$, $-NR^4R^5$ или группу, представленную формулой (II):



где:

R^3 представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкильную группу;

R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкильную группу, карбоксил- C_{1-8} алкильную группу или C_{3-8} алкенильную группу, или R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C_{3-9} гетероцикл, где указанная C_{1-8} алкильная группа, указанная C_{3-8} алкенильная группа и указанный C_{3-9} гетероцикл могут быть замещены одним или более заместителями;

Ra и Rb являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкильную группу, карбоксил- C_{1-8} алкильную группу, карбоксильную группу,

арильную группу, C₃₋₆ гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, или C₃₋₈циклоалкильную группу, или Ra и Rb, вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют C₃₋₈циклоалкановое кольцо или C₃₋₉ гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанная C₁₋₈алкильная группа, указанная арильная группа, указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, указанное C₃₋₈циклоалкановое кольцо и указанный C₃₋₉ гетероцикл могут быть замещены одним или более заместителями;

кольцо A представляет собой арен, C₃₋₆ гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, или C₃₋₈циклоалкановое кольцо;

Ya представляет собой атом водорода, атом галогена, карбоксильную группу, гидроксильную группу, карбонильную группу, карбоксилC₁₋₃алкильную группу или сульфогруппу;

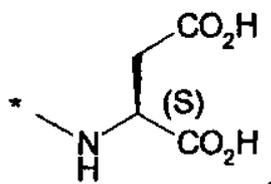
Yb представляет собой атом водорода, атом галогена, карбоксильную группу, гидроксильную группу, карбонильную группу, карбоксилC₁₋₃алкильную группу, нитрогруппу, цианогруппу или C₁₋₃алкоксильную группу;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

q равен 0 или 1; и

R⁷ представляет собой атом водорода, атом галогена или нитрогруппу;

при условии, что, когда R¹ и R², оба, представляют собой метильные группы, тогда ни R⁴, ни R⁵ не являются этильной группой, замещенной двумя карбоксильными группами, и, когда R¹ и R², оба, представляют собой метильные группы, то группа, представленная формулой (II), не является группой, представленной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение или соль по п. 1 или 2, где X представляет собой -NR⁴R⁵ или группу, представленную формулой (II), где R⁴, R⁵

и R⁶, каждый независимо, представляет собой атом водорода или C₁₋₈алкильную группу.

4. Соединение или соль по п. 1 или 2, где X представляет собой -NR⁴R⁵, где R⁴ и R⁵, вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C₂₋₉ гетероцикл, замещенный атомом галогена, карбоксильной группой, карбоксилC₁₋₃алкильной группой или гидроксильной группой.

5. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой группу, представленную формулой (II), где p равен 1 или 2, и q равен 0.

6. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой группу, представленную формулой (II), где p равен 0, и q равен 1.

7. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой группу, представленную формулой (II), где p равен 1, q равен 1, и Ra и Rb являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₈алкильную группу,

или Ra и Rb, вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют C₃₋₈циклоалкановое кольцо, где указанная C₁₋₈алкильная группа и указанное C₃₋₈циклоалкановое кольцо могут быть замещены группой, выбранной из группы, состоящей из карбоксильной группы, карбамоильной группы, гидроксильной группы, фенильной группы и C₃₋₈циклоалкильной группы.

8. Соединение или соль по п. 1, где R¹ и R² являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой метильную группу, этильную группу или пропильную группу, или R¹ и R², вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклобутановое кольцо или циклопентановое кольцо.

9. Соединение или соль по п. 1, где R¹ и R² являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой метильную группу, этильную группу или пропильную группу, или R¹ и R², вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклобутановое кольцо или циклопентановое кольцо, и X представляет собой -ОН.

10. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой группу, представленную формулой (II), где q равен 1, и кольцо A

представляет собой бензольное кольцо, пиридиновое кольцо, 1,2-дигидропиридиновое кольцо или C₃₋₆ гетероцикл, содержащий 1-4 атома кислорода, где указанное 1,2-дигидропиридиновое кольцо и указанный C₃₋₆ гетероцикл, содержащий 1-4 атома кислорода, могут быть дополнительно замещены оксогруппой, в дополнение к Ya и Yb.

11. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой группу, представленную формулой (II), где q равен 1, Ya представляет собой атом галогена, карбоксильную группу, карбоксилC₁₋₃алкильную группу, гидроксильную группу, сульфогруппу или C₁₋₃алкоксикарбонильную группу, и Yb представляет собой атом водорода, атом галогена, карбоксильную группу или гидроксильную группу.

12. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой -NR⁴R⁵, где, когда R⁴ или R⁵ имеют заместитель(и), указанный(ые) заместитель(и) выбирают из группы, состоящей из атома галогена, карбоксильной группы, гидроксильной группы, карбоксилC₁₋₃алкильной группы, C₃₋₈алкенильной группы, карбамоильной группы, фенильной группы, аминогруппы, сульфогруппы, цианогруппы, C₃₋₈циклоалкильной группы и C₁₋₈ гетероциклической группы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.

13. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой группу, представленную формулой (II), где, когда Ra или Rb имеют заместитель(и), указанный(ые) заместитель(и) выбирают из группы, состоящей из карбоксильной группы, гидроксильной группы, фенильной группы, аминогруппы, метилтиогруппы, сульфанильной группы, карбамоильной группы, гуанидиногруппы, C₃₋₈циклоалкильной группы и C₁₋₈ гетероциклической группы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.

14. Соединение или соль по п. 1 или 2, где

R⁴ представляет собой:

(1) карбоксилC₁₋₈алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (a) гидроксильной группы, (b) арильной группы, (c) C₃₋₈циклоалкильной группы, (d) карбамоильной группы, (e) аминогруппы, (f)

арильной группы, необязательно замещенной гидроксильной группой, (g) C_{1-3} -алкилкарбамоильной группы, необязательно замещенной

карбоксильной группой, и (h) C_{1-8} гетероциклической группы, или

(2) C_{1-8} -алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (a) сульфогруппы, (b) цианогруппы, (c) C_{1-8} гетероциклической группы и (d) арильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой, и

R^5 представляет собой атом водорода, C_{1-3} -алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-8} -циклоалкильной группой, или C_{3-8} -алкенильную группу; или

R^4 и R^5 , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C_{2-9} гетероцикл, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (1) атома галогена, (2) гидроксильной группы, (3) карбоксильной группы и (4) карбоксил- C_{1-3} -алкильной группы;

R^6 представляет собой атом водорода, C_{1-3} -алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-8} -циклоалкильной группой, или C_{3-8} -алкенильную группу; и

R_a и R_b являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой:

(1) атом водорода,

(2) C_{1-8} -алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (a) арильной группы, (b) гидроксильной группы, (c) карбамоильной группы и (d) C_{1-8} гетероциклической группы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S,

(3) карбоксил- C_{1-8} -алкильную группу,

(4) арильную группу, необязательно замещенную гидроксильной группой,

(5) C_{3-6} гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, или

(6) C_{3-8} -циклоалкильную группу, или

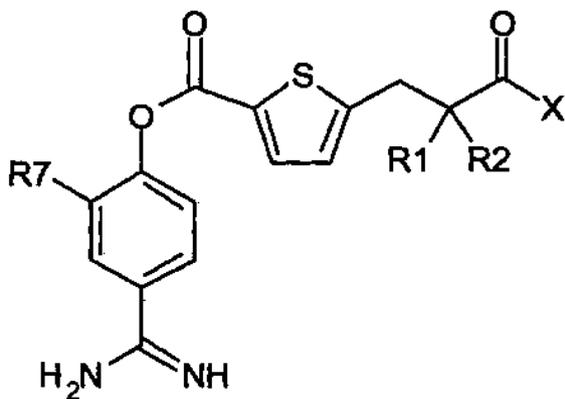
R_a и R_b , вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют C_{3-8} -циклоалкановое кольцо или C_{3-9} гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, каждый из которых необязательно замещен оксогруппой.

15. Соединение или соль по п. 1 или 2, где X представляет собой $-OR^3$.

16. Соединение или соль по п. 1 или 2, где X представляет собой $-OH$.

17. Соединение или соль по п. 1, где X представляет собой $-OH$, $-NR^4R^5$ или группу, представленную формулой (II), и каждый из $-NR^4R^5$ и группы, представленной формулой (II), имеет одну карбоксильную группу.

18. Соединение, представленное формулой (I):



(I)

где:

R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкильную группу или C_{2-4} алкенильную группу, или R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-8} циклоалкановое кольцо;

X представляет собой $-OR^3$ или $-NR^8R^9$; где

R^3 представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкильную группу;

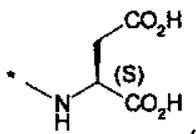
R^8 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} алкильную группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную C_{3-6} гетероциклическую группу, необязательно замещенную C_{3-8} циклоалкильную группу или необязательно замещенную C_{3-8} циклоалкенильную группу, и

R^9 представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-8} алкильную группу или необязательно замещенную C_{3-8} алкенильную группу; или

R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл; и

R^7 представляет собой атом водорода, атом галогена или нитрогруппу;

при условии, что, когда R^1 и R^2 , оба, представляют собой метильные группы, тогда X не является группой, представленной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение или соль по п. 18, где

R^8 представляет собой:

(1) C_{1-8} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (а) карбоксильной группы, (б) гидроксильной группы, (с) арильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой или гидроксильной группой, (d) сульфогруппы, (е) C_{3-8} циклоалкильной группы, (f) карбамоильной группы, (g) аминогруппы, (h) цианогруппы, (i) C_{1-8} гетероциклической группы и (j) C_{1-3} алкилкарбамоильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой,

(2) арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными

из группы, состоящей из (а) карбоксильной группы, (b) гидроксильной группы, (с) C_{1-3} -алкильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой, (d) C_{1-3} -алкоксикарбонильной группы и (е) сульфогруппы,

(3) C_{3-6} гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (а) оксогруппы, (b) C_{1-3} -алкоксильной группы и (с) атома галогена,

(4) C_{3-8} -циклоалкильную группу, необязательно замещенную карбоксильной группой, или

(5) C_{3-8} -циклоалкенильную группу, необязательно замещенную карбоксильной группой, и

R^9 представляет собой атом водорода, C_{1-8} -алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-8} -циклоалкильной группой, или C_{3-8} -алкенильную группу; или

R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C_{2-9} гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (1)

карбоксильной группы, (2) C_{1-3} -алкильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой, (3) атома галогена и (4) гидроксильной группы.

20. Соединение или соль по п. 18, где

X представляет собой -ОН или $-NR^8R^9$, где

R^8 представляет собой замещенную C_{1-8} -алкильную группу, замещенную арильную группу, замещенную C_{3-6} гетероциклическую группу, замещенную C_{3-8} -циклоалкильную группу или замещенную C_{3-8} -циклоалкенильную группу, каждая из которых имеет одну карбоксильную группу, и

R^9 представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-8} -алкильную группу, которая не имеет карбоксильной группы, или необязательно замещенную C_{3-8} -алкенильную группу, которая не имеет карбоксильной группы; или

R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют замещенный C_{2-9} гетероцикл, который имеет одну карбоксильную группу.

21. Соединение или соль по любому из пп. 18-20, где

R^8 представляет собой:

(1) C_{1-8} -алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (а) карбоксильной группы, (b) гидроксильной группы, (с) арильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой или гидроксильной группой, (d) сульфогруппы, (е) C_{3-8} -циклоалкильной группы, (f) карбамоильной группы, (g) аминоксильной группы, (h) цианогруппы, (i) C_{1-8} гетероциклической группы и (j) C_{1-3} -алкилкарбамоильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой, при условии, что указанная замещенная C_{1-8} -алкильная группа имеет одну карбоксильную группу,

(2) арильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (а) карбоксильной группы, (b) гидроксильной группы, (с) C_{1-3} -алкильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой, (d) C_{1-3} -алкоксикарбонильной группы и (е) сульфогруппы, при условии, что указанная замещенная арильная группа имеет одну карбоксильную группу,

(3) C₃₋₈циклоалкильную группу, замещенную одной карбоксильной группой, или

(4) C₃₋₈циклоалкенильную группу, замещенную одной карбоксильной группой, и

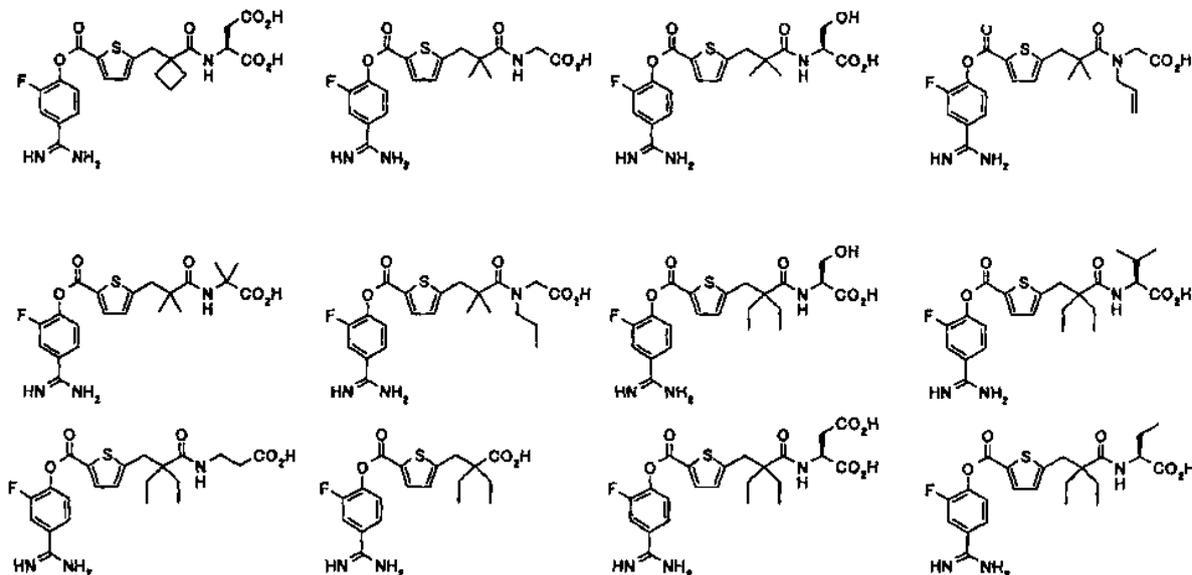
R⁹ представляет собой атом водорода, C₁₋₈алкильную группу, необязательно замещенную C₃₋₈циклоалкильной группой, или C₃₋₈алкенильную группу; или

R⁸ и R⁹, вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C₂₋₉ гетероцикл, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (1) карбоксильной группы, (2) C₁₋₃алкильной группы, необязательно замещенной карбоксильной группой, (3) атома галогена и (4) гидроксильной группы, при условии, что указанный замещенный C₂₋₉ гетероцикл, образованный R⁸ и R⁹, имеет одну карбоксильную группу.

22. Соединение или соль по п. 1, где R¹ и R² являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой C₁₋₃алкильную группу.

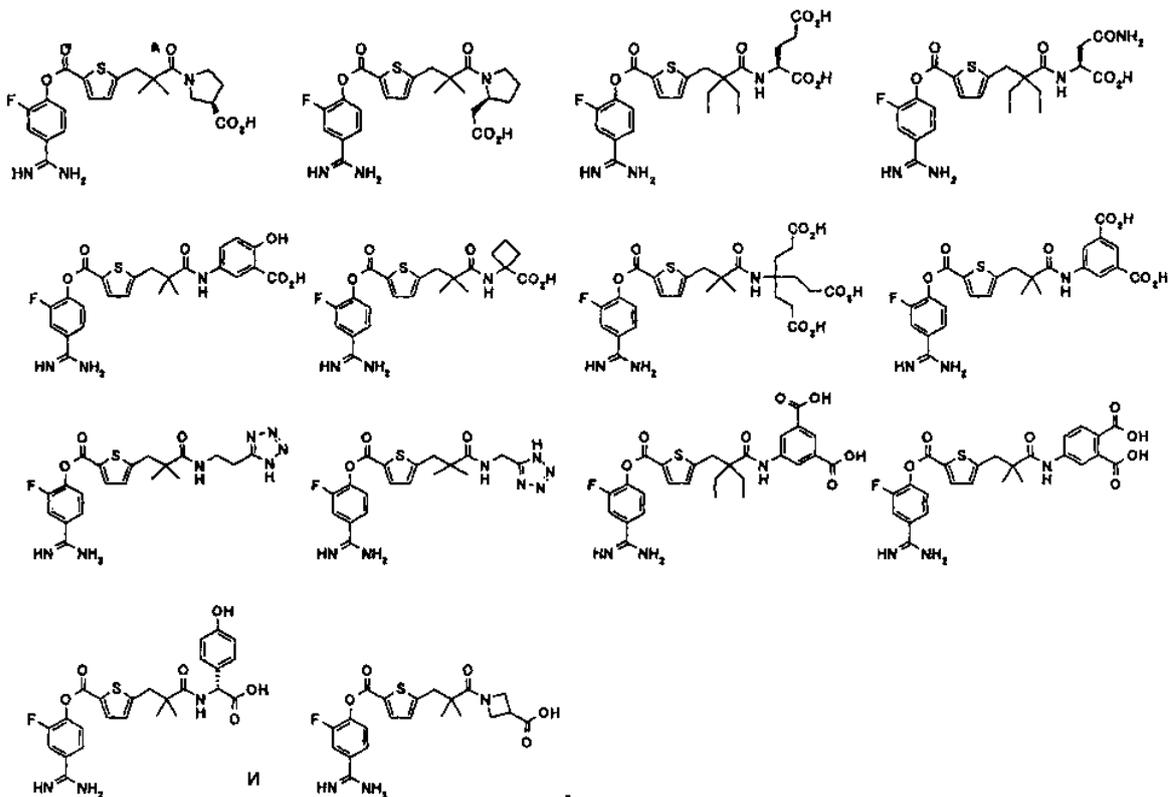
23. Соединение или соль по п. 1, где R⁷ представляет собой атом галогена.

24. Соединение, представленное любой из следующих формул:



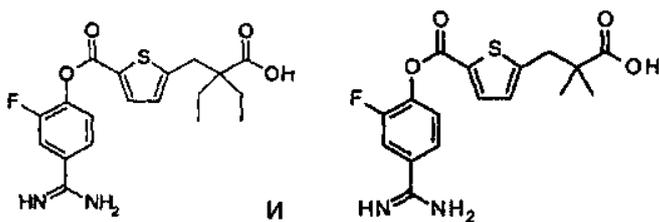
RU 2015100901 A

RU 2015100901 A



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

25. Соединение, представленное любой из следующих формул:



или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного соединения.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-25 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

27. Способ ингибирования серинпротеазы, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

28. Способ ингибирования интестинальной серинпротеазы, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

29. Способ ингибирования трипсина и энтеропептидазы, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

30. Способ лечения гипергликемии, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

31. Способ профилактики или лечения диабета, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

32. Способ улучшения чувствительности к инсулину, включающий введение эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

33. Способ профилактики или лечения ожирения, гиперлипидемии, диабетических осложнений или метаболического синдрома, включающий введение эффективного

количества соединения или соли по любому из пп. 1-25 субъекту, нуждающемуся в этом.

RU 2015100901 A

RU 2015100901 A