

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013107748/04, 30.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.08.2010 CN 201010249618.3;
06.12.2010 CN 201010589606.5

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2014 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.03.2013(86) Заявка РСТ:
CN 2011/076680 (30.06.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/019496 (16.02.2012)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"

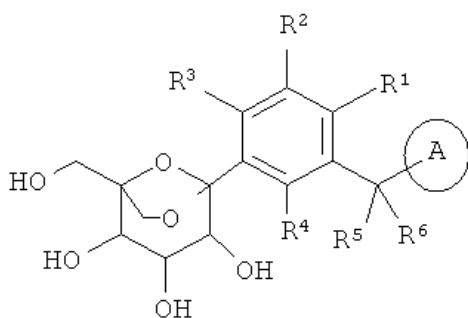
(71) Заявитель(и):

**ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN),
ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ МЕДСИН КО., ЛТД.
(CN)**

(72) Автор(ы):

**ЯН Фанлун (CN),
ТАН Пэн Чжо (CN),
ДУН Цин (CN),
ТУ Ванян (CN),
ФАНЬ Цзян (CN),
ГУАНЬ Дунлян (CN),
ШЭНЬ Гуанюань (CN),
ВАН Ян (CN),
ЮАНЬ Цзицзюнь (CN),
ЧЖАН Лиминь (CN)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ С-АРИЛГЛЮКОЗИДОВ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры:



(I)

где кольцо А выбрано из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый из указанного арила или гетероарила независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$, где каждый из указанного алкила,

циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из дейтерия, галогена, алкенила, алкинила, нитро, циано, алкокси, циклоалкила, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$;

каждый из R^1 , R^2 , R^3 или R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксила, amino, алкила, алкокси, циклоалкила, арила и гетероарила, где указанный алкил, алкокси, циклоалкил, арил или гетероарил независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, алкила, алкокси, карбоксила и эфира карбоновой кислоты;

или R^2 и R^3 вместе с фенилом конденсируются в кольцо, возможно выбранное из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из указанного циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из галогена, гидроксила, amino, алкила, алкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, карбоксила и эфира карбоновой кислоты;

при условии, что когда кольцо А представляет собой фенил, R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, F, Cl, циано и $-OR^{10}$, то кольцо А не может быть замещено группой, выбранной из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, F, Cl, циано, гидроксила, $-OR^{11}$, C_{1-2} алкила, замещенного F, $-S(O)_2R^{11}$, C_{3-6} алкила и C_{5-6} насыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 N, O или S;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из указанного алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из алкила, галогена, гидроксила, amino, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, карбоксила и эфира карбоновой кислоты;

каждый из R^8 или R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из указанного алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, состоящей из группы, состоящей из алкила, галогена, гидроксила, amino, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, карбоксила и эфира карбоновой кислоты;

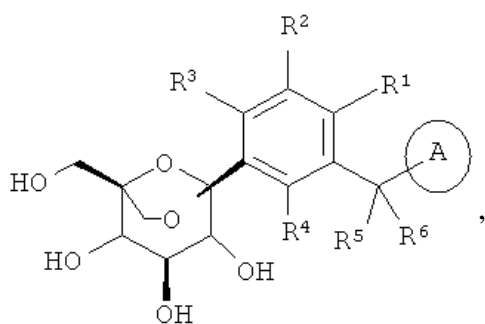
или R^8 и R^9 взяты вместе с присоединенным атомом азота с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил содержит один или более чем один гетероатом N, O или $S(O)_m$, и указанный гетероциклил возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из алкила, галогена, гидроксила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, карбоксила и эфира карбоновой кислоты;

R^{10} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{11} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила,  и , и

m равен 0, 1 или 2.

2. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по п.1, включающие соединение формулы (II), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры:



(II)

где кольцо A, R^1 - R^6 представляют собой такие, как определено в п.1.

3. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по п.1, где кольцо A представляет собой арил, где указанный арил возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$, где каждый из указанного алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из дейтерия, галогена, алкенила, алкинила, нитро, циано, алкокси, циклоалкила, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$.

4. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по п.3, где каждый из R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород; и

R^1 представляет собой галоген.

5. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по п.3, где кольцо A представляет собой фенил, где указанный фенил возможно дополнительно замещен 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OR^7$;

R^7 представляет собой алкил, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, алкокси и циклоалкокси.

6. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по п.1, где кольцо A представляет собой гетероарил, где указанный гетероарил дополнительно возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$, где каждый из указанного алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо возможно дополнительно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из дейтерия, галогена, алкенила, алкинила, нитро, циано, алкокси, циклоалкила, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ и $-C(O)NR^8R^9$.

7. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры

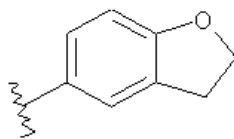
по п.6, где

каждый из R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород; и

R^1 представляет собой галоген.

8. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры

по п.6, где кольцо А представляет собой



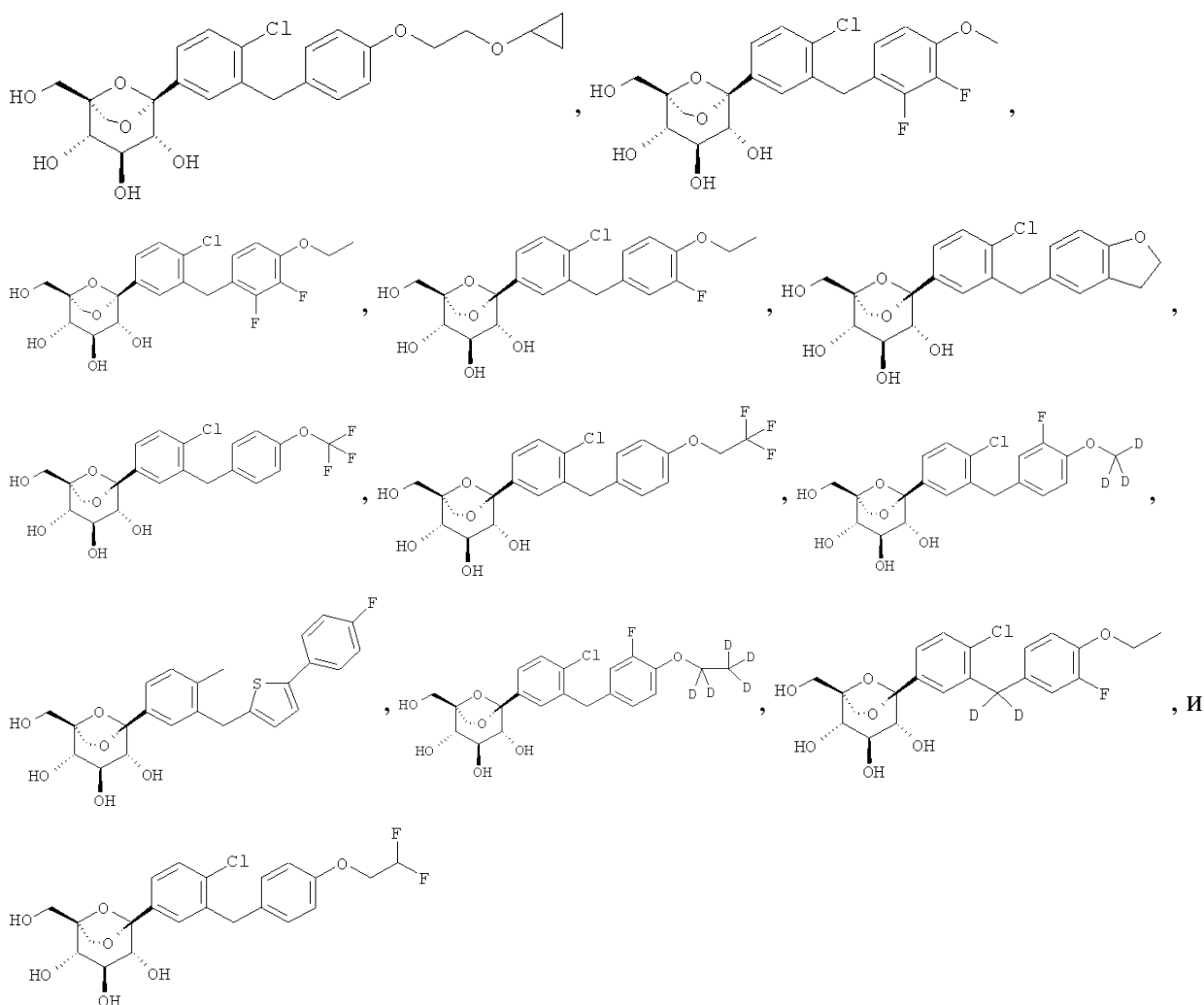
или тиенил.

9. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по любому из пп.1-8, где кольцо А возможно замещено одной или более чем одной группой, выбранной из группы, состоящей из галогена и $-OR^7$, при условии, что когда кольцо А замещено $-OR^7$, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, то кольцо А должно быть одновременно замещено одним или более чем одним атомом галогена.

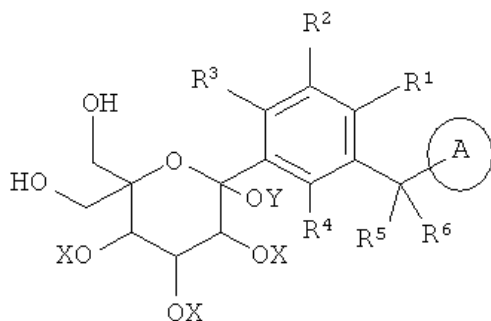
10. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по любому из пп.1-9, где R^5 или R^6 представляет собой атом дейтерия.

11. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по любому из пп.1-9, где R^7 представляет собой алкил, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним атомом дейтерия.

12. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры по любому из пп.1-11, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

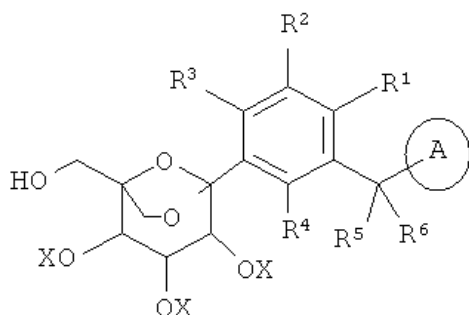


13. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где указанный способ включает:



(IA)

превращение соединения формулы (IA) в соединение формулы (IB);



(IB)

дополнительное удаление защиты с соединения формулы (IB) в соединение формулы (I);

где R^1 - R^6 и кольцо A определены в п.1;

X и Y представляют собой защитные группы гидроксила, предпочтительно алкил и бензил.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров по любому из пп.1-12, и фармацевтически приемлемые носители.

15. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров по любому из пп.1-12, или фармацевтической композиции по п.14 в получении ингибитора натрий-зависимого переносчика глюкозы.

16. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров по любому из пп.1-12, или фармацевтической композиции по п.14 при получении лекарственного средства для лечения или замедления развития или возникновения следующих заболеваний, где указанные заболевания выбраны из группы, состоящей из сахарного диабета, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот или глицерина, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза и гипертензии.

17. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из сахарного диабета, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот или глицерина, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза и гипертензии, при котором субъекту, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтических солей или стереоизомеров по любому из пп.1-12, или

фармацевтической композиции по п.14.

18. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров по любому из пп.1-12, или фармацевтической композиции по п.14 в качестве лекарственного средства для лечения или замедления развития или возникновения следующих заболеваний, где указанные заболевания выбраны из группы, состоящей из сахарного диабета, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот или глицерина, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза и гипертензии.

A 8 4 7 7 7 4 8 A
2 0 1 3 1 0 7 7 4 8 A
R U

R U 2 0 1 3 1 0 7 7 4 8 A