



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91717** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/513**  
**A61P 3/10 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

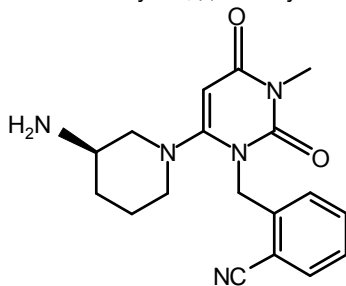
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) **ВВЕДЕННЯ** 2-[[6-[(3R)-3-АМІНО-1-ПІПЕРИДИНИЛ]-3,4-ДИГІДРО-3-МЕТИЛ-2,4-ДІОКСО-1(2Н)-ПІРИМІДИНИЛ]МЕТИЛ]БЕНЗОНІТРИЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ ДИПЕПТИДИЛ-ПЕПТИДАЗОЮ IV

1

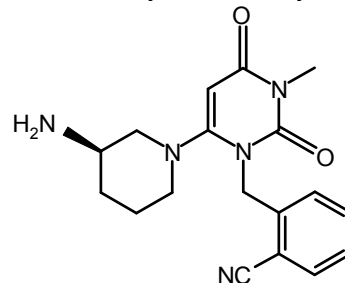
- (21) a200804053  
(22) 13.09.2006  
(24) 25.08.2010  
(86) PCT/US2006/035708, 13.09.2006  
(31) 60/717,558  
(32) 14.09.2005  
(33) US  
(31) 60/747,273  
(32) 15.05.2006  
(33) US  
(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.  
(72) КРІСТОФЕР РОНАЛД ДЖ., US, КОВІНГТОН ПОЛ, US  
(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, JP  
(56) WO 2005/016911 A, 24.02.2005  
(57) 1. Фармацевтична композиція, приготована в стандартній лікарській формі, при цьому вказана стандартна лікарська форма містить від 5 мг до 250 мг сполуки I, де сполука I має формулу



2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить від 10 мг до 200 мг сполуки I.  
3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить від 10 мг до 150 мг сполуки I.  
4. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить від 10 мг до 100 мг сполуки I.  
5. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 10 мг сполуки I.

2

6. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 12,5 мг сполуки I.  
7. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 20 мг сполуки I.  
8. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 25 мг сполуки I.  
9. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 50 мг сполуки I.  
10. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 75 мг сполуки I.  
11. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій вказана стандартна лікарська форма містить 100 мг сполуки I.  
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, в якій вказана стандартна лікарська форма додатково містить одну або декілька антидіабетичних сполук, відмінних від сполуки I.  
13. Фармацевтична композиція, приготована в стандартній лікарській формі, при цьому вказана стандартна лікарська форма містить сполуку I і одну або декілька антидіабетичних сполук, відмінних від сполуки I, де сполука I має формулу



14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з модуляторів шляху передачі сигналу інсуліну, сполук, що впливають на порушену регуляцію продукування глю-

(19) **UA** (11) **91717** (13) **C2**

кози в печінці, підсилювачів чутливості до інсуліну і підсилювачів секреції інсуліну.

15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з інгібіторів протеїнтірозинфосфатази, інгібіторів глутамін-фруктозо-6-фосфатамідотрансферази, інгібіторів глюкозо-6-фосфатази, інгібіторів фруктозо-1,6-бісфосфатази, інгібіторів глікогенфосфорилази, антагоністів рецепторів глюкагону, інгібіторів фосфоенолпіруваткарбоксикинази, інгібіторів кинази піруватдегідрогенази, інгібіторів альфа-глюкозидази, інгібіторів випорожнення шлунка, активаторів глюкокинази, агоністів рецептора GLP-1, агоністів рецептора GLP-2, модуляторів UCP, модуляторів RXR, інгібіторів GSK-3, модуляторів PPAR, інсуліну і  $\alpha_2$ -адренергічних антагоністів.

16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з інгібіторів GSK-3, агоністів ретиноїдного рецептора X, агоністів бета-3 AR, модуляторів UCP, антидіабетичних тiazолідиндіонів, агоністів PPAR-гамма неглітазного нового типу, подвійних агоністів PPAR-гамма/PPAR-альфа, антидіабетичних ванадійвмісних сполук і бігуанідів.

17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метилтіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)феніл]метил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(1-метилциклогексилметокси)феніл]метил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл]метил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси)бензил]тіазолідин-2,4-діону, 5-(2-нафтилсульфоніл)тіазолідин-2,4-діону, біс{4-[(2,4-діоксо-5-тіазолідиніл)метил]феніл}метану, 5-[[4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксіетокси)бензил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)бензил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)феніл]метил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропініл]-5-(фенілсульфоніл)тіазолідин-2,4-діону, 5-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропініл]-5-(4-фторфенілсульфоніл)тіазолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(метил-2-пиридиніламіно)етокси)феніл]метил]тіазолідин-2,4-діону, 5-[[2-(2-нафтил)бензоксазол-5-іл]метил]тіазолідин-2,4-діону і 5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензаміду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

18. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить метформін, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі.

19. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить похідне сульфонілсечовини.

20. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з глізоксепіду, глібуриду, глібенкламіду, ацетогексаміду, хлорпропаміду, гліборнуриду, толбутаміду, толазаміду, гліпізиду, карбутаміду, гліквідону, глігексаміду, фенбутаміду, толцикламіду, глімепіриду і гліклазиду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з інкретинових гормонів або їх міметиків, антагоністів рецептора імідазоліну бета-клітин і короткочасно діючих стимуляторів секреції інсуліну.

22. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить інсулін.

23. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить один або декілька агоністів GLP-1.

24. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить один або декілька агоністів GLP-2.

25. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить екстенатид.

26. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з репаглініду, мітиглініду і натеглініду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

27. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить один або декілька інгібіторів альфа-глюкозидази.

28. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить одну або декілька антидіабетичних сполук, вибраних з групи, що складається з акарбози, воглібози і міглітолу, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

29. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить розиглітазон, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі.

30. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить піоглітазон, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі.

31. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій вказана стандартна лікарська форма містить метформін і піоглітазон, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

32. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 30 і 31, в якій піоглітазон являє собою піоглітазон-HCl.

33. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-32, в якій вказана стандартна лікарська форма призначена для введення, яке здійснюють

шляхом, вибраним з групи, що складається з перорального, парентерального, внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, трансдермального, під'язикового, внутрішньом'язового, ректального, трасбукального, інтраназального, ліпосомного, інгаляційного, вагінального, внутрішньоочного, введення шляхом локальної доставки, підшкірного, введення в жирову тканину, внутрішньосуглобового і інтратекального введення.

34. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-32, в якій вказана стандартна лікарська форма призначена для перорального введення.

35. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-32, в якій вказана стандартна лікарська форма являє собою твердий препарат, призначений для перорального введення.

36. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-32, в якій вказана стандартна лікарська форма являє собою таблетку або капсулу, призначену для перорального введення.

37. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-32, в якій вказана стандартна лікарська форма являє собою препарат тривалого вивільнення, призначений для перорального введення.

38. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-37, в якій сполука I присутня в фармацевтичній композиції у вигляді вільної основи.

39. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-37, в якій сполука I присутня в фармацевтичній композиції у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

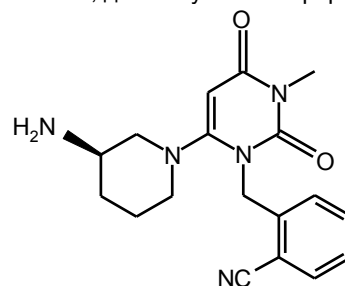
40. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-37, в якій сполука I присутня в фармацевтичній композиції у вигляді бензоатної солі.

41. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-37, в якій сполука I присутня в фармацевтичній композиції у вигляді толуолсульфонатної солі.

42. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-37, в якій сполука I присутня в фармацевтичній композиції у вигляді солі хлористоводневої кислоти.

43. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-42 у комбінації з однією або декількома антидіабетичними сполуками, відмінними від сполуки I, для виробництва фармацевтичного

засобу для лікування станів, опосередкованих DPP-IV, де сполука I має формулу



44. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-42 для виробництва лікарського засобу для лікування діабету типу I.

45. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-42 для виробництва лікарського засобу для лікування діабету типу II.

46. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-42 для виробництва лікарського засобу для лікування переддіабетичного стану.

47. Набір, що містить:

декілька доз фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-42; і

інструкції, які містять одну або декілька форм інформації, вибраних з групи, що складається із зазначення патологічного стану, у випадку якого необхідно вводити фармацевтичну композицію, інформації про зберігання фармацевтичної композиції, інформації про дози і інструкцій по введенню фармацевтичної композиції.

48. Виріб, що містить:

декілька доз фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-42; і

пакувальні матеріали.

49. Виріб за п. 47, в якому пакувальний матеріал включає контейнер для зберігання декількох доз фармацевтичної композиції.

50. Виріб за п. 49, в якому контейнер має етикетку, на якій вказана одна або декілька форм інформації з групи, що складається з інформації про патологічний стан, у випадку якого необхідно вводити сполуку, інформації про зберігання, інформації про дози і/або інструкцій по введенню композиції.

Даний винахід стосується способу введення сполук, що використовуються для інгібування дипептидилпептидази IV, а також способів лікування, заснованих на вказаному введенні.

Дипептидилпептидаза IV (згідно з номенклатурою ферментів IUBMB EC.3.4.14.5) є мембранним білком типу II, який в літературі має широку безліч назв, включаючи DPP4, DP4, DAP-IV, EAP $\beta$ , білок 2, що утворює комплекс з аденозиндезаміназою, білок, що зв'язує аденозиндезаміназу (ADA $\beta$ ), дипептидиламінопептидаза IV; Хаа-Pro-дипептидиламінопептидаза; Gly-Pro-нафтиламидаза; постпроліндипептидиламінопептидаза IV; лімфоцитарний антиген CD26; глікопротеїн GP110; дипептидилпептидаза IV; гліцилпролін-амінопептидаза; гліцилпролін-амінопептидаза; X-

проліндипептидиламінопептидаза; пер X; лейкоцитарний антиген CD26; гліцилпроліндипептидиламінопептидаза; дипептидилпептидгідролаза; гліцилпролін-амінопептидаза; дипептидиламінопептидаза IV; DPP IV/CD26; аміноацилпроліндипептидиламінопептидаза; молекула Tr103, що ініціює T-клітини; X-PDAP Дипептидилпептидаза IV в даному описі згадується як «DPP-IV».

DPP-IV є неklasичною сериновою амінодипептидазою, яка відщеплює дипептиди Хаа-Pro з амінокінця (N-кінця) поліпептидів і білків. Також повідомлялося, що залежне від DPP-IV повільне вивільнення дипептидів типу X-Gly або X-Ser відбувається у разі деяких пептидів, що зустрічаються в природі.

DPP-IV конститутивно експресується на епітеліальних і ендотеліальних клітинах безлічі різних тканин (кишечник, печінка, легені, нирки і плацента), а також виявляється в рідинах організму. DPP-IV також експресується на циркулюючих Т-лімфоцитах, і було показано, що DPP-IV тотожна антигену клітинної поверхні CD-26.

DPP-IV відповідальна за метаболічне розщеплення деяких ендогенних пептидів (GLP-1 (7-36), глюкагон) *in vivo* і проявляє протеолітичну активність проти ряду інших пептидів (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

GLP-1 (7-36) є 29-амінокислотним пептидом, отриманим внаслідок посттрансляційного процесингу проглюкагону в тонкому кишечнику. GLP-1 (7-36) чинить безліч впливів *in vivo*, включаючи стимуляцію секреції інсуліну, інгібування секреції глюкагону, посилення відчуття насичення і сповільнення випорожнення шлунка. На основі фізіологічного профілю вважають, що дії GLP-1 (7-36) корисні для запобігання і лікування діабету типу II, і ймовірно, ожиріння. Наприклад, виявлено, що екзогенне введення GLP-1 (7-36) (безперервна інфузія) пацієнтам з діабетом є ефективним у вказаній популяції пацієнтів. На жаль, GLP-1 (7-36) швидко розпадається *in vivo* і, як було показано, має короткий час напівжиття *in vivo* ( $t_{1/2}=1,5$  хвилини).

На основі дослідження генетично виведених нокаутів по DPP-IV мишей і на основі досліджень *in vivo/in vitro* з використанням вибірових інгібіторів DPP-IV показано, що DPP-IV є основним ферментом, що розщеплює GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) ефективно розщеплюється ферментом DPP-IV до GLP-1 (9-36), який, як передбачається, діє як фізіологічний антагоніст GLP-1 (7-36). Тому вважають, що інгібування DPP-IV *in vivo* застосовне для підвищення ендогенних рівнів GLP-1 (7-36) і зменшення утворення його антагоніста GLP-1 (9-36). Таким чином, вважають, що інгібітори DPP-IV є засобами, застосовними для запобігання, сповільнення прогресування і/або лікування станів, опосередкованих DPP-IV, зокрема діабету, і більш конкретно цукрового діабету типу 2, діабетичної дисліпідемії, станів порушення толерантності до глюкози (IGT), станів порушення рівня глюкози в плазмі натщесерце (IFG), метаболічного ацидозу, кетозу, регуляції апетиту і ожиріння.

Показано, що декілька сполук інгібують DPP-IV. Однак все ще існує потреба в нових інгібіторах DPP-IV і способах введення вказаних інгібіторів для лікування захворювання.

Пропонується спосіб, що включає: введення добової дози від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I пацієнту, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I. В одному варіанті вводять добову дозу 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг або 100 мг сполуки I.

В одному варіанті введення здійснюють 1 раз на добу і необов'язково можуть здійснювати 1 раз на добу у вигляді однократної дози. Необов'язково введення здійснюють 1 раз на добу протягом періоду часу, що складає щонайменше 30 днів, і необов'язково протягом періоду часу, що складає щонайменше 60 днів.

В одному варіанті введення здійснюють 1 раз на добу вранці і необов'язково здійснюють 1 раз на добу вранці до першої їди пацієнтом в цей день.

Введення можна здійснювати різними шляхами введення, включаючи, без обмеження, шлях, вибраний з групи, що складається з перорального, парентерального, внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, трансдермального, під'язикового, внутрішньом'язового, ректального, трасбукального, інтраназального, ліпосомного, інгаляційного, вагінального, внутрішньоочеревинного, введення шляхом локальної доставки, підшкірного, введення в жирову тканину, внутрішньосуглобового, внутрішньоочеревинного і інтра-текального введення. В одному конкретному варіанті введення здійснюють перорально.

Сполуку I можна використовувати для лікування ряду захворювань. В одному варіанті введення сполуки I здійснюють для лікування вказаного патологічного стану у пацієнта, як діабет типу I або типу II. В іншому варіанті введення сполуки I здійснюють для лікування переддіабетичного стану пацієнта. У ще одному варіанті введення сполуки I здійснюють для лікування запального захворювання кишечника, хвороби Крона, індукованого хіміотерапією ентериту, мукозиту слизової оболонки порожнини рота або синдрому укороченої кишки.

В іншому варіанті введення сполуки I здійснюють для лікування пацієнта, що страждає від станів, опосередкованих DPP-IV, таких як діабет і більш конкретно цукровий діабет типу 2; діабетична дисліпідемія; порушення толерантності до глюкози (IGT); порушення рівня глюкози в плазмі натщесерце (IFG); метаболічний ацидоз; кетоз; регуляція апетиту; ожиріння; ускладнення, пов'язані з діабетом, включаючи діабетичну нейропатію, діабетичну ретинопатію і хворобу нирок; гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, низький рівень ЛПВЩ і пост-прандіальну гіперліпідемію; артеріосклероз; гіпертонія; інфаркт міокарда, стенокардія, церебральний інфаркт, апоплексія головного мозку і метаболічний синдром.

Також пропонується спосіб введення сполуки I в комбінації з одним або декількома антидіабетичними сполуками, що відрізняються від сполуки I. В одному варіанті здійснюють вказаний спосіб комбінованої терапії, при якому пацієнту вводять добову дозу від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I. В одному варіанті добову дозу 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг або 100 мг сполуки I вводять пацієнту в комбінації з однією або декількома антидіабетичними сполуками, що відрізняються від сполуки I.

Потрібно зазначити, що в даному винаході пропонується декілька різних діапазонів доз для конкретних антидіабетичних сполук. Мається на увазі, що в об'єм даного винаходу включені комбінації лікарських засобів, що охоплюють будь-який з описаних діапазонів сполуки I в комбінації з будь-якими описаними в даному описі діапазонами доз для інших антидіабетичних сполук.

Комбінація сполуки I з одним або декількома антидіабетичними сполуками, що відрізняються від сполуки I, забезпечує чудові ефекти, такі як 1) посилення терапевтичних ефектів сполуки I і/або антидіабетичних сполук; 2) зменшення побічних ефектів сполуки I і/або антидіабетичних сполук; і 3) зменшення дози сполуки I і/або антидіабетичних сполук.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з модуляторів шляху передачі сигналу інсуліну, сполук, що впливають на порушену регуляцію продукції глюкози в печінці, підсилювачів чутливості до інсуліну і підсилювачів секреції інсуліну.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з інгібіторів протейнірозинфосфатази, інгібіторів глутамін-фруктозо-6-фосфатамідотрансферази, інгібіторів глюкозо-6-фосфатази, інгібіторів фруктозо-1,6-бісфосфатази, інгібіторів глікогенфосфорилази, антагоністів рецепторів глюкагону, інгібіторів фосфоенолпіруват-карбоксикинази, інгібіторів кинази піруватдегідрогенази, інгібіторів альфа-глюкозидази, інгібіторів випорожнення шлунка, активаторів глюкокінази, агоністів рецептора GLP-1, агоністів рецептора GLP-2, модуляторів UCP, модуляторів RXR, інгібіторів GSK-3, модуляторів PPAR, метформіну, інсуліну і антагоністів  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з інгібіторів GSK-3, агоністів ретиноїдного рецептора X, агоністів бета-3 AR, модуляторів UCP, антидіабетичних тiazолідиндіонів, агоністів PPAR-гамма неглітазонового типу, подвійних агоністів PPAR-гамма/PPAR-альфа, антидіабетичних ванадійвмісних сполук і бігуанідів.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою тiazолідиндіони, вибрані з групи, що складається з (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метил)тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)феніл}метил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(1-метилциклогекс-ил)метокси}феніл}метил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл}метил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси)бензил}тiazолідин-2,4-діону, 5-(2-нафтилсульфоніл)тiazолідин-2,4-діону, біс{{4-((2,4-діоксо-5-тiazолідиніл)метил)феніл}метану, 5-{{4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксіетокси)бензил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)бензил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)фенілметил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{3-(4-хлорфеніл)}-2-пропініл}-5-фенілсульфоніл}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{3-(4-хлорфеніл)}-2-пропініл}-5-(4-фторфенілсульфоніл)тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(2-

(метил-2-піридиніламіно)етокси}феніл}метил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл}метил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{4-((3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси)феніл}метил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил}тiazолідин-2,4-діону, 5-{{2-(2-нафтил)бензоксазол-5-іл}метил}тiazолідин-2,4-діону і 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бекзаміду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, включають метформін. В одному конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації включає одну або декілька його фармацевтично прийнятних солей. В іншому конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації включає HCl-сіль метформіну. У ще одному конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі, що складає від 125 до 2550 мг. У ще одному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі, що складає від 250 до 2550 мг.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, включають одне або декілька похідних сульфонілсечовини.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з глізоксепіду, глібуриду, глібенкламіду, ацетогексаміду, хлорпропаміду, гліборнуриду, толбутаміду, толазаміду, гліпізиду, карбутаміду, гліквідону, глігексаміду, фенбутаміду, толцикламіду, глімепіриду і гліклазиду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, включають глімепірид.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з інкретинових гормонів або їх міметиків, антагоністів рецептора імідазоліну бета-клітин і короткочасно діючих стимуляторів секреції інсуліну.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, включають інсулін.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою один або декілька агоністів GLP-1, включаючи, наприклад, екстендагін.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою один або декілька агоністів GLP-2, включаючи, наприклад, рекомбінантний GLP-2 людини.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою одне або декілька антидіабетичних похідних D-фенілаланіну.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з репаглініду, мітиглініду і натеглініду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, включають гідрат кальцієвої солі мітиглініду.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою один або декілька інгібіторів альфа-глюкозидази.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з акарбози, воглібози і міглітолу, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, включають воглібозу. В іншому варіанті воглібозу у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 0,1 до 1 мг.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою розиглітазон, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті розиглітазон у вказаній комбінації являє собою малеатну сіль розиглітазону.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою тезаглітазар, мураглітазар або наведглітазар, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть являти собою піоглітазон, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль піоглітазону. В іншому варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 7,5 до 60 мг. У ще одному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 15 до 45 мг.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що вводяться в комбінації із сполукою I, також необов'язково можуть включати метформін і піоглітазон. В одному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації являє собою одну або декілька його фармацевтично прийнятних солей. В іншому варіанті піоглітазон у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль піоглітазону. У ще одному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 7,5 до 60 мг. У ще одному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 15 до 45 мг. В іншому варіанті кожного з вказаних вище варіантів метформін у вказаній комбінації являє собою одну або декілька його фармацевтично прийнятних солей. В одному конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль метформіну. В іншому конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 125 до 2550 мг. У ще одному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 250 до 2550 мг.

Що стосується кожного з вказаних вище варіантів здійснення і їх варіацій, то сполуку I можна вводити у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. У конкретних варіантах сполуку I вводять у вигляді бензоатної солі або толуолсульфонатної солі або гідрохлоридної солі сполуки I.

Також пропонуються фармацевтичні композиції.

В одному варіанті пропонується фармацевтична композиція, яку отримують в стандартній лікарській формі, при цьому вказана стандартна лікарська форма містить від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I. В конкретних варіантах фармацевтична композиція містить 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг або 100 мг сполуки I.

В іншому варіанті пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку I і одну або декілька антидіабетичних сполук, що відрізняються від сполуки I, в стандартній лікарській формі. Необов'язково сполука I присутня в стандартній лікарській формі в кількості від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I. В конкретних варіантах фармацевтична композиція містить 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг або 100 мг сполуки I.

Комбінація сполуки I з однією або декількома антидіабетичними сполуками, що відрізняються від сполуки I, забезпечує чудові дії, такі як 1) посилення терапевтичних дій сполуки I і/або антидіабетичних сполук; 2) зменшення побічних дій сполуки I і/або антидіабетичних сполук; і 3) зменшення дози сполуки I і/або антидіабетичних сполук.

Згідно з вказаним вище варіантом одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять в фармацевтичну композицію, необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з модуляторів шляху передачі сигналу інсуліну, сполук, що впливають на порушену регуляцію продукції глюкози в печінці, підсилювачів чутливості до інсуліну і підсилювачів секреції інсуліну.

Також згідно з вказаним вище варіантом одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з інгібіторів протеїнтирозинфосфатази, інгібіторів глутамін-фруктозо-6-фосфатамідотрансферази, інгібіторів глюкозо-6-фосфатази, інгібіторів фруктозо-1,6-бісфосфатази, інгібіторів глікогенфосфорилази, антагоністів рецептора глюкагону, інгібіторів фосфоенолпіруваткарбоккінази, інгібіторів кінази піруватдегідрогенази, інгібіторів альфа-глюкозидази, інгібіторів випорожнення шлунка, активаторів глюкокінази, агоністів рецептора GLP-1, агоністів рецептора GLP-2, модуляторів UCP, модуляторів RXR, інгібіторів GSK-3, модуляторів PPAR, метформіну, інсуліну і антагоністів  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів.

Також згідно з вказаним вище варіантом одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять

до складу фармацевтичної композиції, необов'язково можуть бути вибрані з групи, що складається з інгібіторів GSK-3, агоністів ретиноїдного рецептора X, агоністів бета-3 AR, модуляторів UCP, антидіабетичних тiazолідиндіонів, агоністів PPAR-гамма неглітазонового типу, подвійних агоністів PPAR-гамма/PPAR-альфа, антидіабетичних ванадильмісних сполук і бігуанідів.

Також згідно з вказаним вище варіантом одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, необов'язково можуть являти собою тiazолідиндіони, вибрані з групи, що складається з (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метилтiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)феніл]метил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(1-метилциклогексил)метокси]феніл]метил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл]метил]тiazолідин-2,4-діону, 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси]]бензил]тiazолідин-2,4-діону, 5-(2-нафтилсульфоніл)тiazолідин-2,4-діону, бис{4-[(2,4-діоксо-5-тiazолідиніл)метил]феніл}метану, 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксіетокси]бензил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)бензил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)фенілметил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-фенілсульфоніл]тiazолідин-2,4-діону, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-(4-фторфенілсульфоніл)тiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл]метил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]метил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[[4-(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси]феніл]метил]тiazолідин-2,4-діону, 5-[6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил]тiazолідин-2,4-діону, 5-([2-(2-нафтил)бензоксазол-5-іл]метил]тiazолідин-2,4-діону і 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензаміду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають метформін. В одному конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації включає одну або декілька його фармацевтично прийнятних солей. В іншому конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль метформіну. У ще одному конкретному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі, що складає від 125 до 2550 мг. У ще одному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі, що складає від 250 до 2550 мг.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають одну або декілька похідних сульфонілсечовини.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають антидіабетичну сполуку, вибрану з групи, що складається з глізоксепіду, глібуриду, глібенкламіду, ацетогексаміду, хлорпропаміду, гліборнуриду, толбутаміду, толзаміду, гліпізиду, карбутаміду, гліквідону, глігексаміду, фенбутаміду, толцикламіду, глімепіриду і гліклазиду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають глімепірид.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають антидіабетичну сполуку, вибрану з групи, що складається з інкретинових гормонів або їх міметиків, антагоністів рецептора імідазоліну бета-клітин і короткочасно діючих стимуляторів секреції інсуліну.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають інсулін.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають один або декілька агоністів GLP-1.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають один або декілька агоністів GLP-2, включаючи, наприклад, рекомбінантні форми GLP-2 людини.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають одне або декілька антидіабетичних похідних D-фенілаланіну.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають антидіабетичну сполуку, вибрану з групи, що складається з репаглініду, мітиглініду і натеглініду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають гідрат кальцієвої солі мітиглініду.

В іншому варіанті одне або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають один або декілька інгібіторів альфа-глюкозидази.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають антидіабетичну сполуку, вибрану з групи, що складається з акарбози, воглібози і міглітолу, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають воглібозу. В іншому варіанті воглібозу у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 0,1 до 1 мг.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають розиглітазон, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному варіанті розиглітазон у вказаній

комбінації являє собою малеатну сіль розиглітазону.

Одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, також необов'язково можуть являти собою тезаглітазар, мураглітазар або наведлітазар, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають піоглітазон, включаючи його будь-які фармацевтично прийнятні солі. В одному конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль піоглітазону. В іншому конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 7,5 до 60 мг. У ще одному конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 15 до 45 мг.

В іншому варіанті одна або декілька антидіабетичних сполук, що входять до складу фармацевтичної композиції, включають метформін і піоглітазон. В одному конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації являє собою одну або декілька його фармацевтично прийнятних солей. В іншому конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль піоглітазону. У ще одному конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 7,5 до 60 мг. У ще одному конкретному варіанті піоглітазон у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 15 до 45 мг. В іншому варіанті кожного з вказаних вище варіантів метформін у вказаній комбінації являє собою одну або декілька його фармацевтично прийнятних солей. У ще одному варіанті метформін у вказаній комбінації являє собою HCl-сіль метформіну. В іншому варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 125 до 2550 мг. У ще одному варіанті метформін у вказаній комбінації вводять в добовій дозі від 250 до 2550 мг.

Що стосується кожного з вказаних вище варіантів здійснення і їх варіацій, що стосується фармацевтичних композицій, то сполуку I можна вводити у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. У конкретних варіантах сполуку I вводять у вигляді бензоатної солі або толуолсульфонатної солі, або гідрохлоридної солі сполуки I.

Також відносно вказаних вище варіантів здійснення і їх варіацій, що стосуються фармацевтичних композицій, фармацевтична композиція необов'язково може бути у вигляді стандартної лікарської форми, застосовної для перорального введення, необов'язково в формі твердого препарату, застосовного для перорального введення, і необов'язково в формі таблеток або капсули, застосовної для перорального введення. Фармацевтичний препарат також може являти собою препарат повільного вивільнення, застосовний для перорального введення.

Також відносно кожного з вказаних вище варіантів здійснення і їх варіацій, що стосується фармацевтичних композицій, фармацевтична композиція необов'язково може бути використана для запобігання або лікуванню станів, опосередкованих DPP-IV, такого як діабет і більш конкретно цу-

кровий діабет типу 2; діабетична дисліпідемія; порушення толерантності до глюкози (IGT); порушення рівня глюкози в плазмі натщесерце (IFG); метаболічний ацидоз; кетоз; регуляція апетиту; ожиріння; ускладнення, пов'язані з діабетом, включаючи діабетичну нейропатію, діабетичну ретинопатію і хворобу нирок; гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, низький рівень ЛПВЩ і постпрандіальну гіперліпідемію; артеріосклероз; гіпертонія; інфаркт міокарда, стенокардія, церебральний інфаркт, апоплексія головного мозку і метаболічний синдром.

Також пропонуються набори, що містять декілька доз фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

В одному варіанті набори додатково містять інструкції, в яких є одна або декілька форм інформації, вибраних з групи, що складається із зазначення патологічного стану, у разі якого необхідно вводити фармацевтичну композицію, інформації про зберігання фармацевтичної композиції, інформації про дози і інструкцій по введенню фармацевтичної композиції.

Також пропонуються вироби, що містять декілька доз фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом. В одному варіанті виробу додатково містять матеріали упаковки, такі як контейнер для зберігання декількох доз фармацевтичної композиції і/або етикетка, що вказують одну або декілька форм інформації з групи, що складається із зазначення патологічного стану, у разі якого необхідно вводити сполуку, інформації про зберігання, інформацію про дози і/або інструкцій по введенню композиції.

Відносно всіх вказаних вище варіантів здійснення потрібно зазначити, що варіанти необхідно інтерпретувати як неостаточні, з можливими поправками в тому значенні, що способи можуть включати додаткові дії, крім вказаних, включаючи введення пацієнту інших фармацевтично активних речовин. Подібним чином, якщо не обумовлено особливо, фармацевтичні композиції, набори і вироби додатково можуть містити інші речовини, включаючи інші фармацевтично активні речовини.

На Фіг. 1 представлена таблиця, в якій підсумовані первинні результати ефективності, вимірної після сніданку в подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, що проводиться з використанням повторів доз в декількох центрах, як описано в прикладі 3.

На Фіг. 2 представлена таблиця, в якій підсумовані результати вимірювання HbA1c в залежності від лікування або тимчасової точки в подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, що проводиться з використанням повторів доз в декількох центрах, як описано в прикладі 3.

На Фіг. 3 представлена таблиця, в якій підсумовані результати вимірювання фруктозаміну натщесерце в залежності від лікування або тимчасової точки в подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, що проводиться з використанням повторів доз в декількох центрах, як описано в прикладі 3.



На Фіг. 4 показаний вплив, що спостерігається, який надає введення сполуки I на активність DPP-IV в плазмі пацієнта.

Визначення

Якщо не обумовлено особливо, наступні терміни, що використовуються в описі і формулі винаходу, з метою даної заявки повинні мати наступні значення.

«Захворювання» зокрема включає будь-який патологічний стан тварини або його частини і включає патологічний стан, який може бути викликаний або виникає внаслідок медичного або ветеринарного лікування, що застосовується по відношенню до вказаної тварини, тобто «побічні дії» вказаної терапії.

«Фармацевтично прийнятний» означає застосовний для отримання фармацевтичної композиції, яка загалом безпечна, нетоксична і не є біологічно або в іншому відношенні неприйнятною, і включає компоненти, прийнятні для застосування у ветеринарії, а також фармацевтичного застосування на людині.

«Фармацевтично прийнятні солі» означає солі, які є фармацевтично прийнятними, як визначено вище, і які мають необхідну фармакологічну активність. Вказані солі включають, без обмеження, кислотно-адитивні солі, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і тому подібні; або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, капронова кислота, гептанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, о-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогоптонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідроксі-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота і тому подібні.

Фармацевтично прийнятні солі також включають, без обмеження, основно-адитивні солі, які можуть бути утворені, коли наявні протони кислоти здатні взаємодіяти з неорганічними або органічними основами. Прийнятні неорганічні основи включають, без обмеження, гідроксид натрію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид алюмінію і гідроксид кальцію. Прийнятні органічні основи включають, без обмеження, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін і тому подібні.

«Терапевтично ефективна кількість» означає таку кількість сполуки, яка при введенні тварині для лікування захворювання є достатньою для здійснення вказаного лікування захворювання.

«Лікування» або «здійснення лікування» означає будь-яке введення терапевтично ефективної кількості сполуки і включає:

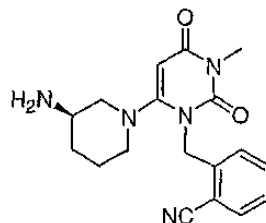
(1) запобігання появі захворювання у тварини, яка може бути схильна до захворювання, але ще не хворіє на нього або у якої ще не виявляється патологія або симптоматика захворювання,

(2) пригнічення захворювання у тварини, яка хворіє на нього або у якої виявляється патологія або симптоматика захворювання (тобто зупинку подальшого розвитку патології і/або симптоматики), або

(3) ослаблення захворювання у тварини, яка хворіє на нього або у якої виявляється патологія або симптоматика захворювання (тобто ремісії патології і/або симптоматики).

1. 2-[[6-[(3R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрил і його композиції

Даний винахід, загалом, стосується введення 2-[[6-[(3R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрилу (званого в даному описі «сполука I»), структура якого представлена нижче.



Приклад 1 описує один спосіб синтезу сполуки I. Слід зазначити, що можуть бути використані інші способи синтезу сполуки I, які можуть бути відомі фахівцеві в даній галузі.

Сполуку I можна вводити в формі вільної основи, а також можна вводити в формі солей, гідратів і проліків, які перетворюються *in vivo* в форму вільної основи сполуки I. Наприклад, в об'єм даного винаходу включене введення сполуки I у вигляді фармацевтично прийнятної солі, отриманої з використанням різних органічних і неорганічних кислот і основ способами, добре відомими в даній галузі. У значенні, що використовується в даному описі, мається на увазі, що сполука I охоплює солі, гідрати і проліки сполуки I, якщо не обумовлено особливо.

Фармацевтично прийнятна сіль сполуки I переважно має поліпшені фармакокінетичні властивості в порівнянні з формою вільної основи сполуки I. Фармацевтично прийнятні солі також початково можуть додавати необхідні фармакокінетичні властивості сполуці I, яких вона раніше не мала, і навіть можуть позитивно впливати на фармакодинаміку сполуки відносно терапевтичної активності в організмі.

Конкретні приклади солей, гідратів і проліків сполуки I включають, без обмеження, форми со-

лей, утворених неорганічними або органічними кислотами, наприклад, гідрогалогеніди, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид; інші неорганічні кислоти і відповідні солі вказаних кислот, такі як сульфат, нітрат, фосфат і т.д.; алкіл- і моноарилсульфонати, такі як етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат; і інші органічні кислоти і відповідні солі вказаних кислот, такі як ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат і аскорбат. Наступні кислотно-адитивні солі включають, без обмеження: адипат, альгінат, аргінат, аспарат, бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, фумарат, галактерат (з муцинової кислоти), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, йодид, ізетіонат, ізобутират, лактат, лактобіонат, малат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат і фталат.

В одному варіанті сполуку I вводять у вигляді бензоату, толуолсульфонату або гідрохлоридної солі сполуки I. В прикладі 1 описано отримання бензоату, толуолсульфонату і гідрохлоридної солі сполуки I.

## 2. Введення і застосування сполуки I

Даний винахід, загалом, стосується способу, що включає введення сполуки I пацієнту в добовій дозі від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I (в кожному випадку в розрахунку на основі молекулярної маси форми вільної основи сполуки I). Конкретні дозові кількості, які можна застосовувати, включають, без обмеження, 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг і 100 мг сполуки I на добу. Потрібно зазначити, що, якщо не обумовлено особливо, сполуку I можна вводити в формі вільної основи або у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Однак дозові кількості і діапазони, наведені в даному описі, завжди засновані на молекулярній масі форми вільної основи сполуки I.

Сполуку I можна вводити будь-яким способом введення. Однак в конкретних варіантах спосіб згідно з даним винаходом здійснюють на практиці пероральним введенням сполуки I. Вказаний тип введення має переваги, оскільки є простим, і пацієнт може здійснювати введення самостійно.

Сполуку I можна вводити один або декілька разів на добу. Однак перевага даного винаходу полягає в тому, що сполуку I можна ефективно вводити при рівнях доз, вказаних в даному описі, один раз на добу, а також можна вводити в стандартній лікарській формі один раз на добу. Наявність можливості вводити сполуку I при дотриманні рівнів доз, вказаних в даному описі, тільки один раз на добу і перорально, полегшує пацієнтам самостійне введення сполуки I, таким чином по-

ліпшуючи дотримання режиму прийому пацієнтами, яким потрібно інгібування *in vivo* активності DPP-IV.

Перевага полягає в тому, що сполука I підходить для тривалого безперервного застосування і її можна вводити пацієнтам протягом тривалого періоду часу. Відповідно можна здійснювати спосіб, при якому сполуку I вводять пацієнту кожен день (необов'язково 1 раз на день) протягом періоду часу, що складає щонайменше 1 місяць, необов'язково протягом щонайменше 3 місяців і при необхідності необов'язково протягом всього захворювання пацієнтів. Внаслідок тривалої інгібуючої дії сполук I на DPP-IV, передбачається, що може бути використана схема дозування з менш частим введенням, ніж один раз на добу.

Перевага полягає в тому, що сполуку I можна вводити в будь-який час доби. Необов'язково сполуку I вводять щодня один раз на добу, при цьому введення здійснюють вранці до прийому їжі. Оскільки сполука I може стимулювати секрецію інсуліну, коли рівень глюкози в крові стає вищим за 100 мг/дл, то може бути корисним наявність сполуки I в кровообігу до підвищення рівня глюкози в крові, яке відбувається після їди.

Сполуку I можна вводити будь-якому пацієнту, який отримує користь від лікування, що приводить до зменшення активності DPP-IV *in vivo*. На Фіг. 1 і в прикладі 3 описана дія, що спостерігається, яку чинить введення сполуки I на активність DPP-IV в плазмі пацієнта після 14 днів введення при рівнях доз 25 мг/добу, 100 мг/добу і 400 мг/добу.

Як можна бачити за даними, показаним на Фіг. 4, за допомогою введення сполуки I один раз на добу на рівні доз, вказаних в даному описі, сполуку I можна ефективно використовувати відносно патологічних станів, при яких потрібне зменшення активності DPP-IV в плазмі пацієнта на більш, ніж 60%, необов'язково на більш, ніж 70% і необов'язково на більш, ніж 80%. Зокрема, при введенні щонайменше 25 мг сполуки I, активність DPP-IV в плазмі пацієнта може бути знижена на більш, ніж 60% в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду часу, що складає щонайменше 6 годин, 12 годин, 18 годин і навіть 24 години після введення.

Приклади конкретних застосувань введення сполуки I включають, без обмеження, запобігання, сповільнення прогресування і/або лікування станів, опосередкованих DPP-IV, зокрема діабету і більш конкретно цукрового діабету типу 2, діабетичної дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози (IGT), порушення рівня глюкози в плазмі натщесерце (IFG), метаболічного ацидозу, кетозу, регуляції апетиту, ожиріння і ускладнень, пов'язаних з діабетом, включаючи діабетичну нейропатію, діабетичну ретинопатію, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, індукований хіміотерапією ентерит, мукозит слизової оболонки рота, синдром укороченої кишки і захворювання нирок. Стани, опосередковані DPP-IV, крім того, включають гіперліпідемію, таку як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, низький рівень ЛПВЩ і постпрандіальна гіперліпідемія; артеріосклероз; гіпертонію; інфаркт міокарда, стенокардію, церебральний інфаркт, апоплексію головного мозку і метаболічний синдром.

Передбачається, що введення сполуки I пацієнтам з діабетом типу I або типу II після мінімального лікування щонайменше протягом 30 діб буде поліпшувати один або декілька показників серцево-судинної системи. Приклади показників серцево-судинної системи, які можуть бути поліпшені, включають, без обмеження, зниження середнього систолічного кров'яного тиску, збільшення рівня холестерину ЛПВЩ, поліпшення співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ і зменшення рівня тригліцеридів.

Також передбачається, що введення сполуки I в комбінації з однією або декількома антидіабетичними сполуками пацієнтам з діабетом типу I або типу II після мінімального лікування протягом щонайменше 30 діб, буде поліпшувати один або декілька показників серцево-судинної системи. Приклади показників серцево-судинної системи, які можуть бути поліпшені, включають, без обмеження, зниження середнього систолічного кров'яного тиску, збільшення рівня холестерину ЛПВЩ, поліпшення співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ і зменшення рівня тригліцеридів.

В одному варіанті сполуку I вводять пацієнту з діабетом типу 2. Пацієнти, що одержують сполуку I, також можуть мати порушення функції секреції інсуліну з острівців підшлункової залози, а не розвинену резистентність до інсуліну в периферичних чутливих до інсуліну тканинах/органі.

Перевага полягає в тому, що введення сполуки I один раз на добу або один раз на тиждень при рівнях доз, вказаних в даному описі, також можна використовувати для лікування пацієнтів, у яких має місце переддіабетичний стан. Передбачається, що введення сполуки I пацієнту, у якого є переддіабетичний стан, служить для сповільнення розвитку діабету типу II у вказаного пацієнта. Тривале збільшення рівня глюкози в крові десенсибілізує функцію острівців підшлункової залози і порушує секрецію інсуліну. При підвищенні рівнів циклічного АМФ і поліпшенні динаміки кальцію в бета-клітинах активуються гени, що поновлюють пошкоджені клітинні компоненти, і клітини стають менш схильними до токсичної дії глюкози.

Передбачається, що введення сполуки I один раз на добу при рівнях доз, вказаних в даному описі, чинить ряд бажаних біологічних дій *in vivo*. Наприклад, введення сполуки I один раз на добу при рівнях доз, вказаних в даному описі, знижує рівень глюкози в крові пацієнта в порівнянні з контролем у вигляді плацебо. Вказане зниження постпрандіальних рівнів глюкози в крові допомагає пацієнтам з діабетом підтримувати більш низькі рівні глюкози.

Також передбачається, що введення сполуки I один раз на добу при рівнях доз, вказаних в даному описі, впливає у вигляді збільшення рівня інсуліну у пацієнта або чутливості до інсуліну. Інсулін сприяє надходженню глюкози в м'язову, жирову і декілька інших тканин. Механізм, за допомогою якого клітини можуть поглинати глюкозу, здійснюється за допомогою полегшеної дифузії при стимуляції рецептора інсуліну. С-пептид і інсулін являють собою ланцюги білка, що утворюються при активації і розщепленні проінсуліну (неактивного попередника інсуліну). С-пептид і інсулін утворюються і зберігаються в бета-клітинах підшлункової

залози. Коли інсулін вивільняється в кров'яне русло, також вивільняються рівні кількості С-пептиду. Це робить С-пептид застосовним як маркер продукції інсуліну. Передбачається, що введення сполуки I згідно з даним винаходом збільшує рівень С-пептиду у пацієнта.

Також передбачається, що введення сполуки I один раз на добу при рівнях доз, вказаних в даному описі, впливає у вигляді зниження рівня гемоглобіну A1c у пацієнта на більш, ніж 0,5% в порівнянні з контролем у вигляді плацебо після тривалого лікування сполукою I. Відомо, що значення Hb-A1c прямо пропорційні концентрації глюкози в крові, що спостерігається протягом періоду часу, що відповідає тривалості життя еритроцитів. Таким чином, Hb-A1c є показником рівнів глюкози в крові пацієнта в останні попередні 90 днів, особливо в останні 30 днів. Таким чином, зменшення рівня гемоглобіну A1c, що спостерігається у пацієнта, підтверджує стійке зниження рівня глюкози в крові пацієнта внаслідок введення сполуки I один раз на добу у разі рівнів доз, вказаних в даному описі.

3. Комбінована терапія, що включає сполуку I

Даний винахід також стосується застосування сполуки I в комбінації з однією або декількома іншими антидіабетичними сполуками. Приклади інших антидіабетичних сполук включають, без обмеження, модулятори шляху передачі сигналу інсуліну, подібні до інгібіторів протейтинрозинфосфатази (PTP-ази) і інгібіторів глутамін-фруктозо-6-фосфатамідотрансферази (GFAT); сполуки, що впливають на порушену регуляцію продукції глюкози в печінці, подібні до інгібіторів глюкозо-6-фосфатази (G6P-ази), інгібіторів фруктозо-1,6-бісфосфатази (F-1,6-BP-ази), інгібіторів глікогенфосфорилази (GP), антагоністів рецептора глюкагону і інгібіторів фосфоенолпіруваткарбоксикинази (PEPCK); інгібітори кинази піруватдегідрогенази (PDHK); підсилювачі чутливості до інсуліну (сенсibilізатори інсуліну); підсилювачі секреції інсуліну (стимулятори секреції інсуліну); інгібітори альфа-глюкозидази; інгібітори випорожнення шлунка; активатори глюккінази, агоністи рецептора GLP-1, агоністи рецептора GLP-2, модулятори UCP, модулятори RXR, інгібітори GSK-3, модулятори PPAR, метформін, інсулін; і антагоністи  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів. Сполуку I можна вводити щонайменше з однією іншою антидіабетичною сполукою або одночасно у вигляді однієї дози, в один час у вигляді роздільних доз або послідовно (тобто коли одну сполуку вводять до або після іншої сполуки).

Приклади інгібіторів PTP-ази, які можна використовувати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори, описані в патентах США №№ 6057316, 6001867 і публікаціях PCT №№ WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 і WO 99/15529.

Приклади інгібіторів GFAT, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори, описані в Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

Приклади інгібіторів G6P-ази, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без

обмеження, інгібітори, описані в публікаціях PCT №№ WO 00/14090, WO 99/40062 і WO 98/40385, публікації європейського патенту № EP682024 і в Diabetes 1998, 47, 1630-1636.

Приклади інгібіторів F-1,6-BP-ази, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори, описані в публікаціях PCT №№ WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 і WO 98/39342.

Приклади інгібіторів GP, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори, описані в патенті США № 5998463, публікаціях PCT №№ WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 і WO9639385 і публікаціях європейських патентів №№ EP 978279 і EP 846464.

Приклади антагоністів рецепторів глюкагону, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, антагоністи, описані в патентах США №№ 5880139 і 5776954, публікаціях PCT №№ WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 і WO 98/04528, і антагоністи, описані в Bioorg. Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, і J. Biol. Chem. 1999, 274, 8694-8697.

Приклади інгібіторів PEPCK, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори, описані в патенті США № 6030837 і в Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99.

Приклади інгібіторів PDHK, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори, описані в J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

Приклади підсилювачів чутливості до інсуліну, які можна використати в комбінації із сполукою I, включають, без обмеження, інгібітори GSK-3, агоністи ретиноїдного рецептора X (RXR), агоністи бета-3 AR, модулятори UCP, антидіабетичні тiazолідиндіони (глітазони), агоністи PPAR-гамма неглітазонового типу, подвійні агоністи PPAR-гамма/PPAR-альфа, антидіабетичні ванадійвмісні сполуки і бігуаніди, такі як метформін.

Приклади інгібіторів GSK-3 включають, без обмеження, інгібітори, описані в публікаціях PCT №№ WO 00/21927 і WO 97/41854.

Приклади модуляторів RXR включають, без обмеження, модулятори, описані в патентах США №№ 4981784, 5071773, 5298429 і 5506102 і публікаціях PCT №№ WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068 і WO93/23431.

Приклади агоністів бета-3 AR включають, без обмеження, CL-316243 (Lederle Laboratories) і агоністи, описані в патенті США № 5705515 і публікаціях PCT №№ WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556 і WO 97/37646.

Приклади модуляторів UCP включають агоністи UCP-1, UCP-2 і UCP-3. Приклади модуляторів UCP включають, без обмеження, модулятори, описані в Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997).

Приклади антидіабетичних тiazолідиндіонів, що модулюють PPAR (глітазонов), включають, без обмеження, (S)-(3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-

бензопіран-6-іл)метилтiazолідин-2,4-діон (енглітазон), 5-{{[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (дарглітазон), 5-{{[4-(1-метилциклогексил)метокси]феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (циглітазон), 5-{{[4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (DRF2189), 5-{{[4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси)]бензил}тiazолідин-2,4-діон (BM-13.1246), 5-(2-нафтилсульфоніл)тiazолідин-2,4-діон (AY-31637), біс{4-[(2,4-діоксо-5-тiazолідиніл)метил]феніл}метан (YM268), 5-{{[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксіетокси]бензил}тiazолідин-2,4-діон (AD-5075), 5-{{[4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)бензил]тiazолідин-2,4-діон (DN-108), 5-{{[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон, 5-{{[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-фенілсульфоніл}тiazолідин-2,4-діон, 5-{{[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-(4-фторфенілсульфоніл)тiazолідин-2,4-діон, 5-{{[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (розіглітазон), 5-{{[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (піоглітазон; що продається під торговою маркою ACTOS™), 5-{{[6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил]тiazолідин-2,4-діон (MCC555), 5-{{[2-(2-нафтил)бензоксазол-5-іл]метил}тiazолідин-2,4-діон (T-174), едаглітазон (BM-13-1258), ривоглітазон (CS-011) і 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамід (KRP297).

Приклади агоністів PPAR-гамма неглітазонового типу включають, без обмеження, аналоги N-(2-бензоілфеніл)-L-тирози́ну, такі як GI-262570, регліксан (JTT501) і FK-614 і метаглітазен (MBX-102).

Приклади подвійних агоністів PPAR-гамма/PPAR-альфа включають, без обмеження, омега-{{(оксохіназолінілалкокси)феніл}алканоати і їх аналоги, включаючи такі, які описані в публікації PCT № WO 99/08501 і Diabetes 2000, 49(5), 759-767; тезаглітазар, мураглітазар і наведглітазар.

Приклади антидіабетичних ванадійвмісних сполук включають, без обмеження, сполуки, описані в патенті США № 5866563.

Метформін (диметилдигуанід) і його гідрохлоридна сіль продаються під торговою маркою GLUCOPHAGE™.

Приклади підсилювачів секреції інсуліну включають, без обмеження, антагоністи рецептора глюкагону (які описані вище), похідні сульфонілсечовини, інкретинові гормони або їх міметики, особливо глюкагон-подібний пептид-1 (GLP-1) або агоністи GLP-1, антагоністи рецептора імідазоліну бета-клітин і короткочасно діючі стимулятори секреції інсуліну, подібні до антидіабетичних похідних фенілоцтової кислоти, антидіабетичні похідні D-фенілаланіну і мітиглінід і його фармацевтично прийнятні солі.

Приклади похідних сульфонілсечовини включають, без обмеження, глізоксепід, глібурид, глібенкламід, ацетогексамід, хлорпропамід, гліборну-

рид, толбутамід, толазамід, гліпізид, карбутамід, гліквідон, глігексамід, фенобутамід, толцикламід, глімепірид і гліклазид. Толбутамід, глібенкламід, гліклазид, гліборнурид, гліквідон, глізоксепід і глімепірид можна вводити в формі, в якій вони продаються під торговими марками RASTINON HOECHST<sup>TM</sup>, AZUGLUCON<sup>TM</sup>, DIAMICRON<sup>TM</sup>, GLUBORID<sup>TM</sup>, GLURENORM<sup>TM</sup>, PRO-DIABAN<sup>TM</sup> і AMARYL<sup>TM</sup>, відповідно.

Приклади агоністів GLP-1 включають, без обмеження, агоністи, описані в патентах США №№ 5120712, 5118666 і 5512549, і публікації PCT № WO 91/11457. Зокрема, агоністи GLP-1 включають сполуки, подібні до GLP-1 (7-37), в якому амідна функціональна група на карбоксильному кінці Arg36 замінена Gly в положенні 37 молекули GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>, і його варіанти і аналоги, включаючи GLN<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), ацетил-LYS<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1 (7-37) і, зокрема, GLP-1 (7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) і 4-імідазопропіоніл-GLP-1.

Одним конкретним прикладом агоніста GLP-1 є екстендатид, амід 39-амінокислотного пептиду, який продається під торговою маркою BYETTA<sup>TM</sup>. Ексенатид має емпіричну формулу C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S і молекулярну масу 4186,6 дальтон. Ексенатид має наступну амінокислотну послідовність: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

Приклади глюкагон-подібного пептиду-2 (GLP-2) або агоністів GLP-2 включають, без обмеження, сполуки, описані в патенті США № 7056886 і публікаціях PCT №№ WO 00/53208, WO 01/49314 і WO 03/099854. Одним конкретним прикладом агоніста GLP-2 є TEDUGLUTIDE<sup>TM</sup>, амід 39-амінокислотного пептиду (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

Приклади антагоністів рецептора імідазоліну бета-клітин включають, без обмеження, антагоністи, описані в публікації PCT № WO 00/78726 і в J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 82-89.

Прикладом антидіабетичного похідного фенолової кислоти є репаглінід і його фармацевтично прийнятні солі.

Приклади антидіабетичних похідних D-фенілаланіну включають, без обмеження, натеглінід (N-[-(транс-4-ізопропілциклогексил)карбоніл]-D-фенілаланін, EP 196222 і EP 526171) і репаглінід ((S)-2-етокси-4-{2-[[3-метил-1-[2-(1-піперидиніл)феніл]бутил]аміно]-2-оксоетил}бензойну кислоту, EP 0147850 A2 і EP 0207331 A1). Мається на увазі, що натеглінід включає конкретні кристалічні форми (поліморфи), описані в патенті США № 5488510 і публікації європейського патенту № EP 0526171 B1. Репаглінід і натеглінід можуть бути введені в формі, в якій вони продаються під торговою маркою NOVONORM<sup>TM</sup> і STARLIX<sup>TM</sup>, відповідно.

Приклади інгібіторів альфа-глюкозидази включають, без обмеження, акарбозу, N-(1,3-дигідрокси-2-пропіл)валіоламін (воглібозу) і похідне 1-дезоксिनотіриміцину міглітол. Акарбоза являє собою 4",6"-дидезокси-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-тригідрокси-3-гідроксиметил-2-

циклогексеніламіно)мальтотриозу. Структура акарбози також може бути описана як O-4,6-дидезокси-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-тригідрокси-3-(гідроксиметил)-2-циклогексен-1-іл]аміно}-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-O-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-D-глюкопіраноза (патент США № 4062950 і публікація європейського патенту № EP 0226121). Акарбозу і міглітол можна вводити в формах, які продаються під торговими марками GLUCOBAY<sup>TM</sup> і DIASTABOL 50<sup>TM</sup>, відповідно.

Приклади інгібіторів випорожнення шлунка, що відрізняються від GLP-1, включають, без обмеження, інгібітори, описані в J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, і Diabetes Care 1998; 21; 897-893, зокрема амілін і його аналоги, такі як прамлінтид. Амілін описаний в Diabetologia 39, 1996, 492-499.

Приклади α<sub>2</sub>-адренергічних антагоністів включають, без обмеження, мідаглізол, який описаний в Diabetes 36, 1987, 216-220. Інсулін, який можна використовувати в комбінації із сполукою I, включає, без обмеження, препарати інсуліну тварин, екстрагованого з підшлункової залози корів і свиней; препарати інсуліну людини, генетично синтезованого з використанням Escherichia coli або дріжджів; цинк-інсулін; протамін-цинк-інсулін; фрагмент або похідне інсуліну (наприклад, INS-1) і пероральний препарат інсуліну.

В одному конкретному варіанті антидіабетична сполука, що вводиться в комбінації із сполукою I, вибрана з групи, що складається з натеглініду, мітиглініду, репаглініду, метформіну, екстендати-ду, розиглітазону, тезаглітазару, піоглітазону, глізоксепіду, глібуриду, глібенкламіду, ацетогексаміду, хлорпропаміду, гліборнуриду, толбутаміду, толазаміду, гліпізиду, карбутаміду, гліквідону, глігексаміду, фенобутаміду, толцикламіду, глімепіриду і гліклазиду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

Приклади отримання і приготування препаратів інгібіторів PTP-ази, інгібіторів GSK-3, міметиків, що не є малими молекулами, інгібіторів GFAT, інгібіторів G6P-ази, антагоністів рецептора глюкагону, інгібіторів PEPCK і інгібіторів F-1,6-BP-ази, інгібіторів GP, модуляторів RXR, агоністів бета-3 AR, інгібіторів PDHK, інгібіторів випорожнення шлунка і модуляторів UCP описані в патентах, заявках і публікаціях, вказаних в даному описі.

У разі комбінованої терапії із сполукою I інша антидіабетична сполука може бути введена (наприклад, відносно шляху і форми дозування) таким чином, який відомий для вказаної сполуки. Сполука I і інша антидіабетична сполука можуть бути введені послідовно (тобто в різних точках часу) або в один і той же час, або одна після іншої окремо у вигляді двох різних форм дозування, або у вигляді однієї комбінованої стандартної лікарської форми. В одному конкретному варіанті іншу антидіабетичну сполуку вводять із сполукою I у вигляді однієї комбінованої стандартної лікарської форми. Доза антидіабетичної сполуки може бути вибрана з діапазону, відомого для клінічного застосування вказаної сполуки. Будь-які терапевтичні сполуки для лікування діабетичних ускладнень, антигіперліпемічні сполуки, сполуки проти ожиріння або протигіпертонічні сполуки можна викори-

стовувати в комбінації із сполукою I таким же чином, як і вказані вище антидіабетичні сполуки. Приклади терапевтичних сполук для лікування діабетичних ускладнень включають без обмеження, інгібітори альдозоредуктази, такі як толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, міналрестат, фідарестат, СТ-112 і ранірестат; нейротрофічні фактори і сполуки, що збільшують їх рівень, такі як NGF, NT-3, BDNF і активатори продукції-секреції нейротрофіну, описані в WO 01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-[3-(2-метилфенокси)пропіл]оксазол); стимулятори регенерації нервової тканини, такі як Y-128; інгібітори PKC, такі як мезилат рубоксису-урину; інгібітори AGE, такі як ALT946, пімагедин, бромід N-фенацилтіазолію (ALT766), ALT-711, EXO-226, піридорин і піридоксамін; пастки активних форм кисню, такі як тіоктова кислота; засоби, що розширюють судини головного мозку, такі як тіаприд і мексилетин; агоністи рецептора соматостатину, такі як BIM23190; і інгібітори кінази-1, що регулює сигнали апоптозу (ASK-1). Приклади антигіперліпідемічних сполук включають, без обмеження, інгібітори HMG-CoA-редуктази, такі як правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, росувастатин і пітавастатин; інгібітори скваленсинтази, такі як сполуки, описані в WO97/10224 (наприклад, N-[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бензоксазепін-3-іл]ацетилпіперидин-4-оцтова кислота); фібратні сполуки, такі як безафібрат, клофібрат, симфібрат і клінофібрат; інгібітори АСАТ, такі як авасиміб і ефлуциміб; аніонообмінні смоли, такі як колестирамін; пробукол; засновані на нікотиній кислоті лікарські засоби, такі як нікомол і ніцеритрол; етилїкозапентат; і рослинні стерини, такі як соєвий стерин і  $\gamma$ -оризанол. Приклади сполук проти ожиріння включають, без обмеження, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сибутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазіндол, фенілпропаноламін, клобензорекс; антагоністи рецептора MCH, такі як SB-568849 і SNAP-7941; антагоністи нейропептиду Y, такі як CP-422935; антагоністи канабіноїдних рецепторів, такі як SR-141716 і SR-147778; антагоністи греліну; інгібітори  $11\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, такі як BVT-3498; інгібітори ліпази підшлункової залози, такі як орлістат і ATL-962; агоністи бета-3 AR, такі як AJ-9677; пептидні засоби, що знижують апетит, такі як лептин і CNTF (циліарний нейротрофічний фактор); агоністи холецистокініну, такі як лінтитрипт і FPL-15849; і засіб, що стримує споживання їжі, такий як P-57. Приклади протигіпертонічних сполук включають інгібітори ферменту перетворення ангіотензину, такі як каптоприл, еналаприл і делаприл; антагоністи ангіотензину II, такі як кандесартан цилексетил, лозартан, епросартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, олмесартан медоксоміл, тазосартан і 1-[[2'-(2,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил]-2-етокси-1H-бензімідазол-7-карбонова кислота; блокатори кальцієвих каналів, такі як манідипін, ніфедипін, нікардипін, амлодипін і ефонідипін; відкривачі калієвих каналів, такі як левкромакалім, L-27152, AL0671 і NIP-121; і клонідин.

Структуру активних засобів, вказаних в даному описі кодовими номерами, родовими або комерційними назвами, можна знайти в сучасній редакції стандартного керівництва «The Merck Index» або в базах даних, наприклад, міжнародних патентів (наприклад, IMS World Publications). Відповідний зміст вказаних джерел включений в даний опис у вигляді посилання. Будь-який фахівець в даній галузі цілком може ідентифікувати активні засоби, а також на основі вказаних посилань може створити і тестувати показання до фармацевтичного застосування і фармацевтичні властивості в стандартних моделях для тестування, як *in vitro*, так і *in vivo*.

#### 4. Композиції, що містять сполуку I

Сполука I може входити до складу фармацевтичної композиції, пристосованої для різних шляхів введення. Наприклад, сполука I може входити до складу фармацевтичної композиції, пристосованої для введення шляхом, вибором з групи, що складається з перорального, парентерального, внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, трансдермального, під'язикового, внутрішньом'язового, ректального, трансбукального, інтраназального, ліпосомного, інгаляційного, вагінального, внутрішньоочного введення, локальної доставки (наприклад, через катетер або стент), підшкірного, введення в жирову тканину, внутрішньосуглобового, внутрішньоочеревинного і інтратекального введення. Як така сполука I може бути приготована в різних фармацевтично прийнятних композиціях, включаючи ін'єкційні форми (наприклад, для підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових і внутрішньоочеревинних ін'єкцій), крапельні інфузії, форми для зовнішнього застосування (наприклад, препарати у вигляді назальних спреїв, трансдермальні препарати; мазі і т.д.) і супозиторії (наприклад, ректальні і вагінальні супозиторії). Вказані різні фармацевтично прийнятні композиції можуть бути приготовані різними способами, що звичайно використовуються в фармацевтичній промисловості, з фармацевтично прийнятим носієм, що звичайно використовується в фармацевтичній промисловості.

У значенні, що використовується в даному описі мається на увазі, що композиція, що містить сполуку I, включає форму вільної основи сполуки I, солі, гідрати і проліки сполуки I, а також інші речовини, які можуть бути включені до складу вказаної композиції для досягнення передбачуваної мети, включаючи інші активні інгредієнти, якщо не обумовлено особливо. Конкретні форми солей сполуки I, які можуть бути використані, включають, без обмеження, форми бензоатних, толуолсульфонатних і гідрохлоридних солей.

Як вказано вище, сполуку I переважно можна застосовувати при введенні пацієнту в добовій дозі від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I (в кожному випадку з розрахунку на молекулярну масу форми вільної основи сполуки I). Конкретні дозові кількості, які можна використовувати, включають, без обмеження, 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг і

100 мг сполуки I на добу. Як вказано вище, бажано вводити сполуку I один раз на добу. Відповідно, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути в стандартній лікарській формі, що містить від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, що вводяться пацієнту, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I. В конкретних варіантах фармацевтична композиція містить 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг або 100 мг сполуки I.

Також, як вказано вище, сполуку I переважно можна застосовувати за допомогою перорального введення. Відповідно, композиції згідно з даним винаходом необов'язково можуть бути пристосовані для перорального введення. В одному варіанті вказана фармацевтична композиція являє собою твердий препарат, призначений для перорального введення. У цьому відношенні композиція, наприклад, може бути в формі таблетки або капсули. У прикладі 2 пропонуються приклади твердих препаратів, що містять сполуку I, призначених для перорального введення. В іншому варіанті вказана фармацевтична композиція являє собою рідкий препарат, пристосований для перорального введення.

Як вказано вище, сполуку I переважно можна застосовувати в комбінації з однією або декількома іншими антидіабетичними сполуками. Відповідно, композиції згідно з даним винаходом необов'язково можуть містити сполуку I в комбінації з однією або декількома іншими антидіабетичними сполуками в одній комбінованій стандартній лікарській формі.

Необов'язково вказана комбінована стандартна лікарська форма, що містить сполуку I в комбінації з однією або декількома іншими антидіабетичними сполуками, призначена для перорального введення і необов'язково являє собою тверду пероральну лікарську форму.

В одному варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма, що містить сполуку I в комбінації з однією або декількома іншими антидіабетичними сполуками, містить від 5 мг/добу до 250 мг/добу сполуки I, що вводиться пацієнту, необов'язково від 10 мг до 200 мг сполуки I, необов'язково від 10 мг до 150 мг сполуки I і необов'язково від 10 мг до 100 мг сполуки I (в кожному випадку з розрахунку на молекулярну масу форми вільної основи сполуки I). У конкретних варіантах вказана комбінована стандартна лікарська форма, що містить сполуку I в комбінації з однією або декількома іншими антидіабетичними сполуками, містить 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг і 100 мг сполуки I.

Будь-яку антидіабетичну сполуку або групу антидіабетичних сполук можна об'єднувати із сполукою I з утворенням вказаної комбінованої стандартної лікарської форми. У конкретних варіантах вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і один або декілька представників групи, що складається з модуляторів шляху передачі сигналу інсуліну, подібних до інгібіторів протейнінфосфатази (PTP-ази) і інгібіторів глутамін-фруктозо-6-фосфатамідотрансферази (GFAT), сполук, що впливають на порушену регуляцію

продукції глюкози в печінці, подібних до інгібіторів глюкозо-6-фосфатази (G6P-ази), інгібіторів фруктозо-1,6-бісфосфатази (F-1,6-BP-ази), інгібіторів глікогенфосфорилази (GP), антагоністів рецептора глюкагону і інгібіторів фосфоенолпіруваткарбоксикинази (PEPCK), інгібіторів кинази піруватдегідрогенази (PDHK), підсилювачів чутливості до інсуліну (сенсibilізаторів інсуліну), підсилювачів секреції інсуліну (стимуляторів секреції інсуліну), інгібіторів альфа-глюкозидази, інгібіторів випорожнення шлунка, активаторів глюкостіази, агоністів рецептора GLP-1, агоністів рецептора GLP-2, модуляторів UCP, модуляторів RXR, інгібіторів GSK-3, модуляторів PPAR, метформіну, інсуліну і антагоністів  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів. Сполуку I можна вводити щонайменше з однією іншою антидіабетичною сполукою або одночасно у вигляді однієї дози, в один час у вигляді розділених доз або послідовно (тобто коли одну сполуку вводять до або після іншої сполуки).

В одному варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і антидіабетичний тiazолідиндіон. Конкретні приклади тiazолідиндіонів, які можна використовувати в даному варіанті, включають, без обмеження, (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метил)тiazолідин-2,4-діон (енглітазон), 5-{{[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (дарглітазон), 5-{{[4-(1-метилциклогексил)метокси]феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (циглітазон), 5-{{[4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (DRF2189), 5-{{[4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси)]бензил}тiazолідин-2,4-діон (BM-13.1246), 5-(2-нафтилсульфоніл)тiazолідин-2,4-діон (AY-31637), біс{4-[(2,4-діоксо-5-тiazолідиніл)метил]феніл}метан (YM268), 5-{{[4-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксіетокси]бензил}тiazолідин-2,4-діон (AD-5075), 5-{{[4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)бензил]тiazолідин-2,4-діон (DN-108), 5-{{[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)фенілметил]тiazолідин-2,4-діон, 5-{{[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-фенілсульфоніл}тiazолідин-2,4-діон, 5-{{[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-(4-фторфенілсульфоніл)тiazолідин-2,4-діон, 5-{{[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (розиглітазон), 5-{{[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (піоглітазон), 5-{{[6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил]тiazолідин-2,4-діон (MCC555), 5-{{[2-(2-нафтил)бензоксазол-5-іл]метил}тiazолідин-2,4-діон (T-174), едаглітазон (BM-13-1258), ривоглітазон (CS-011) і 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамід (ICRP297).

В одному конкретному варіанті тiazолідиндіоном у вказаній комбінованій стандартній лікарській формі є 5-{{[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]метил}тiazолідин-2,4-діон (піоглітазон) і його гідрохлоридна сіль, яка продається під торговою маркою ACTOS™.

В іншому конкретному варіанті тiazолідиндіоном є 5-{[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл]метил}tiazолідин-2,4-діон (роzigлітазон) і його малеатна сіль.

В іншому варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і агоніст PPAR-гамма неглітазонового типу.

В іншому варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і бігуанід. Конкретним прикладом бігуаніду, який можна використовувати в даному варіанті, є метформін (диметилдигуанід) і його гідрохлоридна сіль, яка продається під торговою маркою GLUCOPHAGE™.

В іншому варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і похідне сульфонілсечовини. Конкретні приклади похідних сульфонілсечовини, які можна використовувати в даному варіанті, включають, без обмеження, глізоксепід, глібурид, глібенкламід, ацетогексамід, хлорпропамід, гліборнурид, толбутамід, толазамід, гліпізид, карбутамід, гліквідон, глігексамід, фенбутамід, толцикламід, глімепірид і гліклазид. Толбутамід, глібенкламід, гліклазид, гліборнурид, гліквідон, глізоксепід і глімепірид можна вводити в формі, в якій вони продаються під торговими марками RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ і AMARYL™, відповідно.

В іншому варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і антидіабетичне похідне D-фенілаланіну. Конкретні приклади антидіабетичних похідних D-фенілаланіну, які можна використовувати в даному варіанті, включають, без обмеження, репаглінід і натеглінід, які можна вводити в формі, в якій вони продаються під торговими марками NOVONORM™ і STARLIX™, відповідно.

В іншому варіанті вказана комбінована стандартна лікарська форма містить сполуку I і інгібітор альфа-глюкозидази. Конкретні приклади інгібіторів альфа-глюкозидази, які можна використати в даному варіанті, включають, без обмеження, акарбозу, міглітол і воглібозу, які можна вводити в формі, в якій вони продаються під торговими марками GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ і BASEN™, відповідно.

В одному конкретному варіанті антидіабетична сполука, що вводиться в комбінації із сполукою I у вказаній комбінованій стандартній лікарській формі, вибрана з групи, що складається з натеглініду, мітиглініду, репаглініду, метформіну, екстендату, розиглітазону, піоглітазону, глізоксепіду, глібуриду, глібенкламіду, ацетогексаміду, хлорпропаміду, гліборнуриду, толбутаміду, толазаміду, гліпізиду, карбутаміду, гліквідону, глігексаміду, фенбутаміду, толцикламіду, глімепіриду і гліклазиду, включаючи їх будь-які фармацевтично прийнятні солі.

Що стосується кожного з вказаних вище варіантів здійснення і їх варіацій, що стосуються комбінованої стандартної лікарської форми, що містить комбінацію сполуки I і однієї або декількох інших антидіабетичних сполук, то фармацевтична композиція необов'язково може бути адаптована для перорального введення і в зв'язку з цим необов'язково може являти собою твердий препарат, такий

як таблетка або капсула, або, альтернативно, може бути у вигляді рідкого препарату, адаптованого для перорального введення. Доза антидіабетичної сполуки може бути вибрана з діапазону, відомого для клінічного застосування вказаної сполуки. Будь-які терапевтичні сполуки для лікування діабетичних ускладнень, антигіперліпідемічні сполуки, сполуки проти ожиріння або протигіпертонічні сполуки можна використовувати в комбінації із сполукою I таким же чином, як і вказані вище антидіабетичні сполуки. Приклади терапевтичних сполук для лікування діабетичних ускладнень включають, без обмеження, інгібітори альдозоредуктази, такі як толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, мінапрестат, фідарестат, CT-112 і ранірестат; нейтрофічні фактори і сполуки, що збільшують їх рівень, такі як NGF, NT-3, BDNF і активатори продукції-секреції нейротрофіну, описані в WO 01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-[3-(2-метилфенокси)пропіл]оксазол); стимулятори регенерації нервової тканини, такі як Y-128; інгібітори PKC, такі як мезилат рубоксистеруину; інгібітори AGE, такі як ALT946, пімагедин, бромід N-фенацилтіазолію (ALT766), ALT-711, EXO-226, піридорин і піридоксамін; пастки активних форм кисню, такі як тіоктова кислота; засоби, що розширюють судини головного мозку, такі як тіаприд і мексилетин; агоністи рецептора соматостатину, такі як BIM23190; і інгібітори кіннази-1, що регулюють сигнали апоптозу (ASK-1). Приклади антигіперліпідемічних сполук включають, без обмеження, інгібітори HMG-CoA-редуктази, такі як правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, росувастатин і пітавастатин; інгібітори скваленсинтази, такі як сполуки, описані в WO97/10224 (наприклад, N-[[[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бензоксазепин-3-іл]ацетил]піперидин-4-оцтова кислота); фібратні сполуки, такі як безафібрат, клофібрат, симфібрат і клинофібрат; інгібітори ACAT, такі як авасиміб і ефлуциміб; аніонообмінні смоли, такі як колестирамін; пробукол; засновані на нікотинівій кислоті лікарські засоби, такі як нікомол і ніцеритрол; етилікозапентат; і рослинні стерини, такі як соєвий стерин і γ-оризанол. Приклади сполук проти ожиріння включають, без обмеження, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сибутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазіндол, фенілпропаноламін, клобензорекс; антагоністи рецептора MCH, такі як SB-568849 і SNAP-7941; антагоністи нейропептиду Y, такі як CP-422935; антагоністи канабіноїдних рецепторів, такі як SR-141716 і SR-147778; антагоністи греліну; інгібітори 11β-гідроксистероїддегідрогенази, такі як BVT-3498; інгібітори ліпази підшлункової залози, такі як орлістат і ATL-962; агоністи бета-3 AR, такі як AJ-9677; пептидні засоби, що знижують апетит, такі як лептин і CNTF (циліарний нейротрофічний фактор); агоністи холецистокініну, такі як лінтитрип і FPL-15849; і засіб, що стримує споживання їжі, такий як P-57. Приклади протигіпертонічних сполук включають інгібітори ферменту перетворення ангіотензину, такі як каптоприл, еналаприл і делаприл; антагоністи ангіотензину II, такі як кан-



десартан, цилексетил, лозартан, епросартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, олмесартан медоксоміл, тазосартан і 1-[[2'-(2,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-3-іл]метил]-2-етокси-1Н-бензімідазол-7-карбонова кислота; блокатори кальцієвих каналів, такі як манідипін, ніфедипін, нікардипін, амлодипін і ефонідипін; відкривачі калієвих каналів, такі як левкромакалім, L-27152, AL0671 і NIP-121; і клонідин.

#### 5. Набори і вироби, що містять сполуку I

Даний винахід також стосується наборів, що містять фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом, що містить сполуку I (і необов'язково одну або декілька інших антидіабетичних сполук), при цьому вказаний набір додатково містить інструкції, в яких є одна або декілька форм інформації, вибраних з групи, що складається із зазначення патологічного стану, у разі якого необхідно вводити фармацевтичну композицію, інформації про зберігання фармацевтичної композиції, інформації про дози і інструкцій по введенню фармацевтичної композиції. Набір також може містити пакувальні матеріали. Пакувальний матеріал також може включати контейнер для зберігання фармацевтичної композиції. Контейнер необов'язково може мати етикетку, на якій вказаний патологічний стан, при якому необхідно вводити фармацевтичну композицію, наведена інформація про зберігання, інформація про дози і/або інструкцію відносно того, як вводити композицію. Набір також може містити додаткові компоненти для зберігання або введення композиції. Набір також може містити композицію в формі дози, що однократно вводиться, або багаторазових доз.

В одному варіанті фармацевтична композиція в наборі містить декілька доз фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, при цьому вказана фармацевтична композиція являє собою стандартну лікарську форму, яка містить сполуку I в одному з діапазонів доз, вказаних в даному описі.

В іншому варіанті фармацевтична композиція в наборі містить декілька доз фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, при цьому вказана фармацевтична композиція являє собою стандартну лікарську форму, яка містить сполуку I і одну або декілька інших антидіабетичних сполук, вказаних в даному описі.

Даний винахід також стосується виробів, що містять фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом, що містить сполуку I (і необов'язково одну або декілька інших антидіабетичних сполук), при цьому вказані вироби додатково містять пакувальні матеріали. В одному варіанті пакувальний матеріал включає контейнер для зберігання композиції. В іншому варіанті винахід стосується виробу, в якому контейнер має етикетку, на якій вказана одна або декілька форм інформації з групи, що складається з патологічного стану, у разі якого необхідно вводити композицію, інформації про зберігання, інформацію про дози і/або інструкцій по введенню композиції.

В одному варіанті фармацевтична композиція у виробі містить декілька доз фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, при цьому вказана фармацевтична композиція являє собою

стандартну лікарську форму, яка містить з'єднання I в одному з діапазонів доз, вказаних в даному описі.

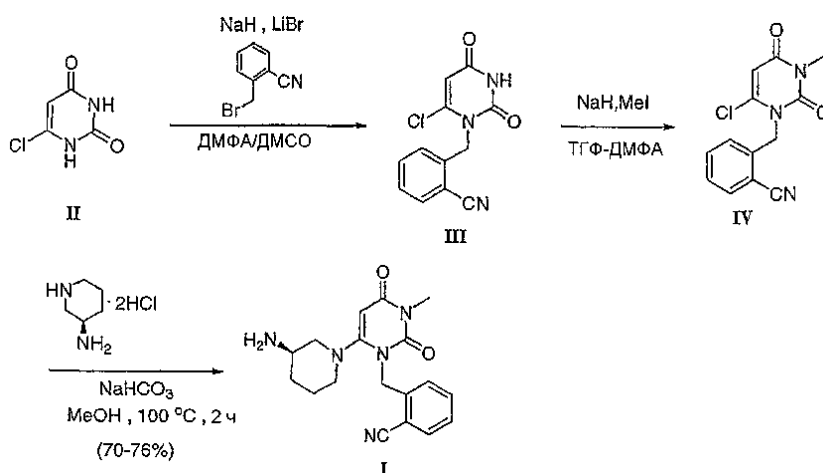
В іншому варіанті фармацевтична композиція у виробі містить декілька доз фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, при цьому вказана фармацевтична композиція являє собою стандартну лікарську форму, яка містить сполуку I і одну або декілька інших антидіабетичних сполук, вказаних в даному описі.

Потрібно зазначити, що з пакувального матеріалу, що використовується в наборах і виробих згідно з даним винаходом, можуть складатися декілька окремих контейнерів, наприклад, окремих флаконів або окремих упаковок з фольги. Контейнер може мати будь-яку звичайну конфігурацію або форму, яка відома в даній галузі і зроблена з фармацевтично прийняттого матеріалу, наприклад, паперова або картонна коробочка, скляний або пластиковий флакон або баночка, мішечок, що багато разів герметично закривається (наприклад, для зберігання «запасу» таблеток для поміщення їх в різні контейнери), або блістерна упаковка, що містить окремі дози, що видавлюються з упаковки згідно з терапевтичною схемою. Контейнер, який буде використаний, залежить від конкретної форми дозування, що використовується. Можливо використання більше одного контейнера разом для однієї упаковки при продажу стандартної лікарської форми. Наприклад, таблетки можуть знаходитися у флаконі, який в свою чергу знаходиться в коробочці.

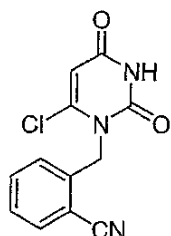
Одним конкретним прикладом набору згідно з даним винаходом є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для упаковки фармацевтичних стандартних лікарських форм (таблеток, капсул і тому подібного). Блістерні упаковки звичайно складаються з листа відносно жорсткого матеріалу (переважно листа прозорої пластмаси), покритого фольгою. Протягом здійснення процесу упакування в жорсткому матеріалі утворюють поглиблення. Поглиблення мають розмір і форму окремих таблеток або капсул, які необхідно упакувати, або можуть мати розмір і форму для розміщення декількох таблеток і/або капсул, які необхідно упакувати. Потім таблетки або капсули відповідно вміщують в поглиблення і лист відносно жорсткого матеріалу запаюють зверху полімерною фольговою плівкою, при цьому лицьову сторону фольги розташовують протилежно напрямку, в якому створювали поглиблення. У результаті таблетки або капсули запаюють окремо або запаюють разом, в залежності від потреби, в поглибленнях між фольгою і листом. Міцність листа переважно така, що таблетки або капсули можна витягнути з блістерної упаковки, натискаючи вручну на поглиблення, при цьому в фользі утворюється отвір в місці поглиблення. Таблетку або капсулу потім можна витягнути через вказаний отвір.

#### Приклади

1. Отримання 2-[[6-[(3R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрилу і фармацевтично прийнятних солей

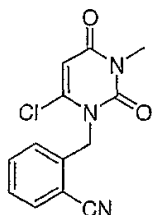


## Сполука III



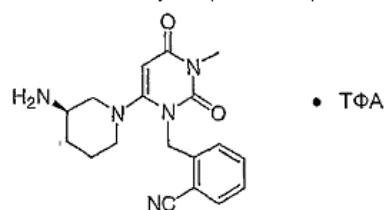
2-(6-хлор-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2Н-піримідин-1-ілметил)бензонітрил (III). До розчину 6-хлорурацилу (20 г, 122 ммоль) в суміші ДМФА-ДМСО (6:1, 600 мл) в атмосфері азоту при 0°C порціями додавали гідрид натрію (60%, 5,5 г, 137 ммоль). Через 0,5 години в суміш додавали бромід літію (8 г, 96 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин при 0°C. По краплях додавали розчин  $\alpha$ -бром-о-толуїтрилу (25,1 г, 128 ммоль) в ДМФА (30 мл) і перемішували при вказаній температурі протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарювали і спільно упарювали з водою у вакуумі, щоб видалити велику частину ДМФА, і потім вливали в крижану воду (1 л). Осад збирали фільтруванням. Неочищений продукт суспендували в гарячій суміші АсОЕт-CHCl<sub>3</sub> і обробляли ультразвуком протягом 5 хвилин, залишали стояти при 0°C протягом 1 години і потім фільтрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (19 г) з виходом 54%. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  11,82 (с, 1Н), 7,87 (д, 1Н, J=7,6 Гц), 7,71 (т, 1Н, J=7,6 Гц), 7,51 (т, 1Н, J=7,6 Гц), 7,37 (д, 1Н, J=8 Гц), 6,06 (с, 1Н), 5,31 (с, 2Н). МС (ЕС) [m+H] обчислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 262,0; знайдено 262,0.

## Сполука IV



2-(6-хлор-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2Н-піримідин-1-ілметил)бензонітрил (IV). До холодного (0°C) розчину бензильованого 6-хлорурацилу III (10 г, 38 ммоль) в суміші ДМФА-ТГФ (1:1, 300 мл) в атмосфері азоту порціями додавали NaH (60%, 1,6 г, 39,9 ммоль), потім додавали LiBr (2 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Після додавання йодметану (5,4 мл, 76 ммоль), колбу закривали і перемішували при вказаній температурі протягом 10 хвилин, при кімнатній температурі протягом 2 годин і при 35°C протягом ночі і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CHCl<sub>3</sub> і промивали водою і насиченим розчином солі, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і фільтрували, потім концентрували у вакуумі. Неочищений продукт кристалізували з суміші ТГФ-гексан, отримуючи 7,6 г (72%) вказаної в заголовку сполуки IV. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  7,87 (д, 1Н, J=7,6 Гц), 7,70 (т, 1Н, J=7,6 Гц), 7,51 (т, 1Н, J=7,6 Гц), 7,40 (д, 1Н, J=8 Гц), 6,21 (с, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 3,28 (с, 3Н). МС (ЕС) [m+H] обчислено для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 276,1; знайдено 276,1.

## Сполука I (ТФА-сіль)



2-[[6-[(3R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрил (I). 2-(6-хлор-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2-Н-піримідин-1-ілметил)бензонітрил (330 мг, 1,08 ммоль), дигідрохлорид (R)-3-амінопіперидину (246 мг, 1,4 ммоль) і бікарбонат натрію (500 мг, 5,4 ммоль) перемішували з 200 мг активованих молекулярних сит (4А) в безводному MeOH (5 мл) при 100°C в герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі і потім розбавляли CHCl<sub>3</sub> і промивали водою. Водну фазу екстрагували CHCl<sub>3</sub> і об'єднані органічні фази промивали водою, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

і фільтрували. У розчин додавали ТФА (1 мл) і потім розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в невеликій кількості MeOH і додавали Et<sub>2</sub>O, щоб викликати преципітацію. Суміш залишала при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники зливали і тверду речовину два рази промивали Et<sub>2</sub>O, отримуючи 270 мг ТФА-солі сполуки I у вигляді не зовсім білого порошку.

ТФА-сіль сполуки I мала спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 10:1): δ 7,82 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,65 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,46 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=8,0 Гц), 5,42 (с, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J=41,6, 15,2 Гц), 3,30 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,51 (м, 2H). МС (ES) [m+H] обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 340,2; знайдено 340,2.

Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що конденсацію з аміном або гідрохлоридом аміну можна здійснити в розчиннику або суміші розчинників з основою, такою як карбонат калію, бікарбонат натрію і тому подібні, або їх суміші. Розчинник може включати як протонні, так і апротонні розчинники або їх суміші. Наприклад, розчинник може являти собою суміш ізопропілового спирту і води. Також буде зрозуміло, що продукт потім може бути очищений промиванням органічним розчинником або сумішшю розчинників. Необмежувальні приклади розчинника або сумішей розчинників включають ізопропілацетат, етилацетат, дихлорметан, гептан і тому подібні. Крім того, продукт необов'язково може бути очищений хроматографією на колонці.

Бензонітрильний продукт при необхідності може бути виділений у вигляді вільної основи, але переважно продукт може бути далі перетворений у відповідну кислотно-адитивну сіль. Наприклад, сіль бензойної кислоти утворювали внаслідок обробки бензонітрильного, продукту бензойної кислотою з утворенням бензоату 2-[6-(3-амінопіперидин-1-іл)-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2H-піримідин-1-ілметил]бензонітрилу (I). Отримання і виділення бензоатної солі здійснювали звичайними способами утворення кислотно-адитивних солей. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 10:1): δ 7,82 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,65 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,46 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=8,0 Гц), 5,42 (с, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J=41,6, 15,2 Гц), 3,30 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,51 (м, 2H). МС (ES) [m+H] обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 340,2; знайдено 340,2.

Слідуючи способу, описаному вище, адитивну сіль HCl отримували таким чином. Форму вільної основи I виділяли після того, як неочищений продукт промивали водою, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Потім продукт у вигляді вільної основи розчиняли в ТГФ. Альтернативно, вільну основу можна розчинити в інших розчинниках, таких як діоксан, ацетонітрил, етилацетат, дихлорметан і т.д., або їх суміші. Потім розчин перемішували і по краплях додавали 1,2 еквіваленти 4 М HCl в діоксані. Після 10-хвилинного перемішування суспендовану суміш залишали при кімнатній температурі на 1 годину і потім фільтрували, отримуючи тверду форму HCl-солі I. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 7,82 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,65 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,46 (т, 1H, J=7,6 Гц),

7,23 (д, 1H, J=8,0 Гц), 5,42 (с, 1H), 5,20, 5,08 (ABq, 2H, J=41,6, 15,2 Гц), 3,30 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,50 (ушир. с, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,51 (м, 2H). МС (ES) [m+H] обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 340,2; знайдено 340,2.

Крім того, отримували толуолсульфонатну сіль таким чином. Аліквоту об'ємом 200 мкл вихідного 0,03 М розчину вільної основи розчиняли в дихлорметані і концентрували в повільному потоці азоту. Отриману в результаті вільну основу розчиняли в 150 мкл розчинника (наприклад, оцтова кислота, ацетон, етанол, ТГФ або дихлорметан) і розчин струшували протягом 10 хвилин. Після струшування в розчин вносили 50 мкл 0,126 М розчину толуолсульфонової кислоти (1,05 еквіваленти) в діоксані. Розчин струшували протягом 3 годин, потім видаляли розчинники в потоці азоту, отримуючи толуолсульфонатну сіль.

Толуолсульфонатну сіль також отримували розчиненням 2 г вільної основи в 10 об'ємах ацетонітрилу і нагріванням розчину до 75°C протягом 10 хвилин. Потім додавали п-толуолсульфоновою кислоту (1,05 еквіваленти) і розчин витримували при 75°C протягом 5 хвилин. Температуру знижували (приблизно на 25°C/годину) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт (2,64 г) сушили у вакуумній печі при 50°C і 698,5 мм Hg в потоці азоту протягом 18 годин.

Стадії виділення і/або очищення проміжних сполук в описаному вище способі необов'язково можна уникнути, якщо проміжні продукти з реакційної суміші отримують у вигляді відносно чистих сполук і побічні продукти або домішки в реакційній суміші не заважають подальшим стадіям реакції. У відповідному випадку одну або декілька стадій виділення можна виключити, забезпечуючи більш короткий період часу обробки, і виключення додаткової обробки також може давати більш високі загальні виходи реакції.

2. Типові препарати, що містять бензоатну сіль 2-[6-[3(R)-амінопіперидин-1-іл]-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2H-піримідин-1-ілметил]бензонітрилу

Пропонуються приклади препаратів в формі таблеток, які можна використовувати для введення бензоатної солі 2-[6-[3(R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрилу (бензоатна сіль сполуки I) згідно з даним винаходом. Потрібно зазначити, що препарати, що пропонуються в даному описі, можуть варіювати, як відомо в даній галузі.

Типовими препаратами в формі таблеток є наступні препарати:

12,5 мг сполуки I (маса форми вільної основи) на таблетку

Склад ядра таблетки

- |   |          |
|---|----------|
| (1) 2-[6-[3(R)-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрил (бензоатна сіль) | 17,0 мг  |
| (2) Моногідрат лактози, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)   | 224,6 мг |
| (3) Мікрокристалічна целюлоза, NF, Ph, Eur (AVICELPH102)  | 120,1 мг |
| (4) Кроскармелоза натрію, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL)   | 32,0 мг  |

- (5) Колоїдний діоксид кремнію, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P) 3,2 мг
- (6) Стеарат магнію, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, небичачий Nuqual) 3,2 мг
- РАЗОМ (на таблетку) 400,0 мг
- Плівкове покриття (всього 12,0 мг)
- (1) Opadry II 85F18422, біле - частина 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, біле - частина 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, біле - частина 3 (COLORCON)
- 25 мг сполуки I (маса форми вільної основи) на таблетку
- Склад ядра таблетки
- (1) 2-[[6-[(3R)-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрил (бензоатна сіль) 34,0 мг
- (2) Моногідрат лактози, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO) 207,6 мг
- (3) Мікрокристалічна целюлоза, NF, Ph, Eur (AVICELPH102) 120,1 мг
- (4) Кроскармеллоза натрію, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL) 32,0 мг
- (5) Колоїдний діоксид кремнію, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P) 3,2 мг
- (6) Стеарат магнію, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, небичачий Nuqual) 3,2 мг
- РАЗОМ (на таблетку) 400,0 мг
- Плівкове покриття (всього 12,0 мг)
- (1) Opadry II 85F18422, біле - частина 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, біле - частина 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, біле - частина 3 (COLORCON)
- 50 мг сполуки I (маса форми вільної основи) на таблетку
- Склад ядра таблетки
- (1) 2-[[6-[(3R)-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]бензонітрил (бензоатна сіль) 68,0 мг
- (2) Моногідрат лактози, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO) 173,6 мг
- (3) Мікрокристалічна целюлоза, NF, Ph, Eur (AVICELPH102) 120,1 мг
- (4) Кроскармеллоза натрію, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL) 32,0 мг
- (5) Колоїдний діоксид кремнію, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P) 3,2 мг
- (6) Стеарат магнію, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, небичачий Nuqual) 3,2 мг
- РАЗОМ (на таблетку) 400,0 мг
- Плівкове покриття (всього 12,0 мг)
- (1) Opadry II 85F18422, біле - частина 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, біле - частина 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, біле - частина 3 (COLORCON)
6. Вплив введення на активність DPP-IV в плазмі
- Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використанням повторів доз, що прово-

диться в декількох центрах, в якому застосовували 3 рівні доз сполуки I, здійснювали на 56 пацієнтах, у яких вперше діагностований діабет типу II. Пацієнтів випадковим чином розподіляли в 1 з 4 груп лікування (сполука I в дозі 25 мг/добу, 100 мг/добу або 400 мг/добу, або капсули плацебо). Сполуку I вводили пацієнтам протягом 14 днів. Зразки крові брали на 6, 16, 17 і 21 день для аналізу ефективності на основі зміни середнього рівня глюкози в плазмі через 4 години після їди (Cavg) з -1 дня до 14 дня. Повторні дані про ефективність включали середні рівні фруктозаміну і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) через 4 години після їди. Дані отримували при кожному відвідуванні протягом дослідження. Також визначали інгібування активності DPP-IV, використовуючи аналіз, схвалений для зразків плазми людини.

(a) Вплив введення сполуки I на зниження рівня глюкози в плазмі

Основний аналіз ефективності був заснований на зміні концентрацій глюкози через 4 години після їди (Cavg) з -1 дня по 14 день. На Фіг. 1 представлена таблиця, в якій підсумовані основні результати ефективності, що вимірюються після сніданку. Протягом 14 днів лікування сполукою I, концентрації глюкози через 4 години після сніданку (Cavg B) у всіх групах, які приймали сполуку I, значуще знижувалися від вихідного рівня в порівнянні з групою, що отримувала плацебо. Чотирнадцять днів лікування сполукою I давали середні зниження від вихідного рівня в групі Cavg B 33 мг/дл, 37 мг/дл і 66 мг/дл в групах, що отримували 25 мг, 100 мг і 400 мг сполуки, відповідно. При розрахунку у вигляді зміни в процентах спостерігали середні зниження на %: 15, 17 і 24 в групах, що отримували 25 мг, 100 мг і 400 мг сполуки, відповідно.

(b) Вплив введення сполуки I на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c)

На Фіг. 2 представлена таблиця, в якій підсумовані результати вимірювання HbA1c по групах лікування і точках часу. Середні значення HbA1c були знижені в порівнянні з вихідним рівнем після 14 днів лікування у всіх групах, що отримували сполуку I. Зміна в порівнянні з вихідним рівнем в кожній групі, що отримувала сполуку I, значуще відрізнялася від групи, яким давали плацебо ( $P=0,044$ ,  $P<0,001$  і  $P=0,018$  в групах, що отримували 25 мг, 100 мг і 400 мг сполуки I, відповідно), також як зміна в порівнянні з вихідним рівнем для всіх груп, що отримували сполуку I, разом ( $P=0,002$ ). Відмінність від плацебо була найбільшою в групі, що отримувала сполуку I в дозі 100 мг.

(c) Вплив введення сполуки I на концентрацію фруктозаміну в крові натщесерце

На Фіг. 3 представлена таблиця, в якій підсумовані результати визначення рівня фруктозаміну натщесерце по групах лікування і точках часу. Рівень фруктозаміну натщесерце значуще знижувався від вихідного рівня в порівнянні з прийомом плацебо після 14 днів лікування сполукою I в дозі 100 мг ( $P=0,001$ ) і 400 мг ( $P=0,010$ ). Зміна в порівнянні з вихідним рівнем для всіх груп лікування сполукою I разом також значуще відрізнялася від зміни у разі прийому плацебо ( $P=0,008$ ). Відмінність від плацебо була найбільшою в групі, що

отримувала 100 мг сполуки I, що узгоджується з аналізом HbA1c.

(d) Інгібування активності DPP-IV в плазмі сполукою I

На Фіг. 4 показана дія, що спостерігається, яку чинить введення сполуки I на активність DPP-IV в плазмі пацієнта. Як можна бачити, пік інгібування активності DPP-IV після однократної дози сполуки I перевищував 94% у всіх групах, що отримували дози сполуки I, з медіанним часом піку інгібування в діапазоні від 1 до 2 годин. Після 14 днів введення доз по схемі один раз на добу пік інгібування був схожим з піком, що спостерігається в день 1. Таким чином, як можна бачити за даними, наведеним на Фіг. 4, при введенні сполуки I один раз на добу при вказаних в даному описі рівнях доз сполуки I можна ефективно застосовувати в зв'язку з патологічними станами, при яких потрібне зниження активності DPP-IV в плазмі пацієнтів на більш, ніж 60%, необов'язково на більш, ніж 70% і необов'язково на більш, ніж 80%. Зокрема, коли вводять щонайменше 25 мг сполуки, активність DPP-IV в плазмі пацієнтів може знижуватися на більш, ніж 60% в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду часу, що складає щонайменше 6 годин, 12 годин, 18 годин і навіть 24 години після введення.

7. Вплив спільного введення з піоглітазоном на рівень глікозильованого гемоглобіну

Вплив введення сполуки I в комбінації з піоглітазоном досліджували за допомогою вимірювання рівнів глікозильованого гемоглобіну у мишей. Самців мишей db/db (BKS.Cg-+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>) (6-тижневого віку, CLEA Japan (Токуо, Японія)) ділили на 4 групи (n=8 в кожній групі), включаючи групи A-D. Група A мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan) протягом 21 дня. Група B мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan), що містить 0,03% (мас./мас.) бензоатної солі сполуки I, протягом 21 дня. Розрахована доза сполуки I в групі B, що становить 76,4±8,0 (середня±SD) мг/кг маси тіла/добу. Група C мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan), що містить 0,0075% (мас./мас.) гідрохлориду піоглітазону, протягом 21 дня. Розрахована доза піоглітазону в групі C, що становить 15,4±1,5 (середня±SD) мг/кг маси тіла/добу. Група D мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan), що містить 0,03% (мас./мас.) бензоатної солі сполуки I в комбінації з 0,0075% (мас./мас.) гідрохлориду піоглітазону, протягом 21 дня. Розраховані дози сполуки I і піоглітазону в групі D, що складають 56,5±3,1 (середня±SD) мг/кг масу тіла/добу і 14,1±0,8 (середня±SD) мг/кг маси тіла/добу, відповідно. Протягом 21 дня введення порошкового корму не було значущих відмінностей кількості порошкового корму, що вводився, між вказаними вище 4 групами. Після 21 дня введення порошкового корму брали зразки крові з очної вени мишей капілярною піпеткою в умовах їди, і рівні глікозильованого гемоглобіну вимірювали заснованим на BEXH способі із застосуванням автоматизованого аналізатора гемоглобіну TOSOH HLC-723 G7 (TOSOH, Japan).

Результати показані в таблиці 1. Значення в таблиці означають середнє (n=8) ±стандартне відхилення.

Таблиця 1

Група	Глікозильований гемоглобін (%)
Група A (контроль)	6,2±0,4
Група B (сполука I)	5,8±0,5
Група C (піоглітазон)	5,0±0,7
Група D (сполука I плюс піоглітазон)	4,1±0,6

Як показано в таблиці 1, комбінація сполуки I з піоглітазоном чинить чудову дію, знижуючи рівні глікозильованого гемоглобіну.

8. Вплив спільного введення з воглібозою на рівень глюкози в плазмі

Вплив введення сполуки I в комбінації з воглібозою досліджували за допомогою вимірювання рівнів глюкози в плазмі у мишей. Самців мишей db/db (BKS.Cg-+repr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>) (6-тижневого віку, CLEA Japan (Токуо, Японія)) ділили на 4 групи (n=6 в кожній групі), включаючи групи A-D. Група A мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan) протягом 21 дня. Група B мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan), що містить 0,03% (мас./мас.) бензоатної солі сполуки I, протягом 21 дня. Розрахована доза сполуки I в групі B, що складає 72,8±1,8 (середня±SD) мг/кг маси тіла/добу. Група C мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan), що містить 0,001% (мас./мас.) воглібози, протягом 21 дня. Розрахована доза воглібози в групі C, що складає 1,8±0,1 (середня±SD) мг/кг маси тіла/добу. Група D мала вільний доступ до порошкового корму CE-2 (CLEA Japan), що містить 0,03% (мас./мас.) бензоатної солі сполуки I в комбінації з 0,001% (мас./мас.) воглібози, протягом 21 дня. Розраховані дози сполуки I і воглібози в групі D, що складають 53,8±3,7 (середня±SD) мг/кг масу тіла/добу і 1,8±0,1 (середня±SD) мг/кг маси тіла/добу, відповідно. Протягом 21 дня введення порошкового корму не було значущих відмінностей кількості порошкового корму, що вводився, між вказаними вище 4 групами. Після 21 дня введення порошкового корму брали зразки крові з очної вени мишей капілярною піпеткою в умовах їди, і рівні глюкози в плазмі вимірювали ферментативно, використовуючи автоматичний аналізатор 7080 (Hitachi, Japan).

Результати показані в таблиці 2. Значення в таблиці означають середнє (n=6) ± стандартне відхилення.

Таблиця 2

Група	Рівень глюкози в плазмі (мг/дл)
Група A (контроль)	398,7±10,5
Група D (сполука I плюс воглібоза)	153,5±18,5

Як показано в таблиці 2, комбінація сполуки I з воглібозою чинить чудову дію, знижуючи рівні глюкози в плазмі.

Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що можуть бути здійснені різні модифікації і варіанти, що стосуються сполук, композицій, наборів і способів згідно з даним винаходом, не відходячи від суті і не виходячи за рамки об'єму винаходу. Таким

чином, мається на увазі, що даний винахід охоплює модифікації і варіанти даного винаходу, які входять в об'єм прикладених пунктів формули винаходу і їх еквівалентів.

Аналіз концентрацій глюкози в плазмі через 4 години після сніданку (дні 1-14)

Точка часу	Плацебо (N = 11)	25 мг (N = 15)	100 мг (N = 14)	400 мг (N = 15)	Всі активні (N = 45)
День -1					
n	11	15	14	15	44
Середнє (SD)	230,7 (68,57)	235,7 (83,67)	210,6 (52,07)	254,3 (69,57)	234,1 (70,70)
мінімум, максимум	133,6, 357,5	137,2, 371,6	138,6, 301,5	157,5, 385,7	137,2, 385,7
День 14 фактичне значення					
n	11	15	14	13	42
Середнє (SD)	238,9 (81,95)	203,2 (82,61)	173,5 (44,32)	198,6 (58,30)	191,8 (64,22)
мінімум, максимум	149,7, 351,5	100,6, 368,6	115,5, 251,7	131,8, 340,7	100,6, 368,6
День 14 Відмінність від вихідного рівня					
n	11	15	14	13	42
Середнє (SD)	8,2 (49,20)	-32,5 (22,26)	-37,2 (36,55)	-65,6 (41,85)	-44,3 (36,30)
мінімум, максимум	-65,0, 83,6	-72,7, 11,2	-120,3, 19,5	-172,7, -12,3	-172,7, 19,5
Відмінність від групи з введенням плацебо відносно зміни в порівнянні з вихідним рівнем					
Середнє LS (SE)	—	-39,9 (14,42)	-48,6 (14,71)	-68,3 (15,08)	-52,3 (12,31)
Значення P <sup>1</sup>	—	0,008	0,002	<0,001	
Значення P <sup>2</sup>					<0,001

Примітка: одиниці - мг/дл

Середнє LS - середні найменші квадрати, аналіз ANCOVA, значення для дня -1 як незалежної змінної. Модель включає ефекти лікування, вихідний рівень як незалежну змінну і взаємодію між лікуванням і вихідним рівнем, що є незалежною змінною.

<sup>1</sup> Значення P з моделі ANCOVA, співставлення дози активної сполуки і плацебо, без коректування для множинних порівнянь.

<sup>2</sup> Значення P з моделі ANCOVA, співставлення всіх доз активної сполуки і плацебо.

Точка часу	Плацебо (N = 11)	25 мг (N = 15)	100 мг (N = 14)	400 мг (N = 16)	Всі активні (N = 45)
День -7					
п	11	15	14	15	44
Середнє (SD)	7,74 (0,692)	7,87 (1,750)	7,65 (1,208)	8,01 (1,398)	7,85 (1,448)
мінімум, максимум	6,6, 8,7	6,3, 11,1	6,5, 10,0	6,7, 10,9	6,3, 11,1
День 15					
фактичне значення					
п	11	14	14	13	41
Середнє (SD)	7,79 (0,991)	7,76 (1,728)	7,25 (1,145)	7,82 (1,438)	7,60 (1,444)
мінімум, максимум	5,9, 9,1	6,1, 11,1	5,6, 9,8	6,5, 10,9	5,6, 11,1
День 15 Відмінність від вихідного рівня					
п	11	14	14	13	41
Середнє (SD)	0,05 (0,364)	-0,22 (0,316)	-0,40 (0,302)	-0,28 (0,292)	-0,30 (0,306)
мінімум, максимум	-0,8, 0,4	-1,0, 0,4	-1,0, 0,0	-0,8, 0,1	-1,0, 0,4
Відмінність від групи з введенням плацебо відносно зміни в порівнянні з вихідним рівнем					
Середнє LS (SE)	—	-0,27 (0,129)	-0,45 (0,128)	-0,32 (0,131)	-0,35 (0,108)
Значення P <sup>1</sup>	—	0,044	<0,001	0,018	
Значення P <sup>2</sup>					0,002

Примітка: одиниці - мг/дл

Середнє LS - середні найменші квадрати, аналіз ANCOVA, значення для дня -7 як незалежної змінної. Модель включає ефекти лікування, вихідний рівень як незалежну змінну і взаємодію між лікуванням і вихідним рівнем, що є незалежною змінною.

<sup>1</sup> Значення P з моделі ANCOVA, співставлення дози активної сполуки і плацебо, без коректування для множинних порівнянь.

<sup>2</sup> Значення P з моделі ANCOVA, співставлення всіх доз активної сполуки і плацебо.

Фіг. 2

Точка часу	Плацебо (N = 11)	25 мг (N = 15)	100 мг (N = 14)	400 мг (N = 16)	Всі активні (N = 45)
День -7					
n	11	15	14	15	44
Середнє (SD)	313,8 (49,47)	300,1 (73,58)	289,6 (47,37)	324,9 (73,90)	305,2 (66,66)
мінімум, максимум	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
День 15					
фактичне значення					
n	11	14	14	13	41
Середнє (SD)	328,8 (68,27)	310,7 (76,04)	263,9 (42,05)	312,6 (68,13)	295,3 (66,12)
мінімум, максимум	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
День 15 Відмінність від вихідного рівня					
n	11	14	14	13	41
Середнє (SD)	15,0 (22,78)	6,3 (39,42)	-25,6 (28,35)	-19,9 (26,38)	-12,9 (34,29)
мінімум, максимум	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
Відмінність від групи з введенням плацебо відносно зміни в порівнянні з вихідним рівнем					
Середнє LS (SE)	—	-9,6 (12,15)	-42,9 (12,24)	-33,2 (12,40)	-28,6 (10,23)
Значення P <sup>1</sup>	—	0,433	0,001	0,010	
Значення P <sup>2</sup>					0,008

Примітка: одиниці - мг/дл

Середнє LS - середні найменші квадрати, аналіз ANCOVA, значення для дня -7 як незалежної змінної. Модель включає ефекти лікування, вихідний рівень як незалежну змінну і взаємодію між лікуванням і вихідним рівнем, що є незалежною змінною.

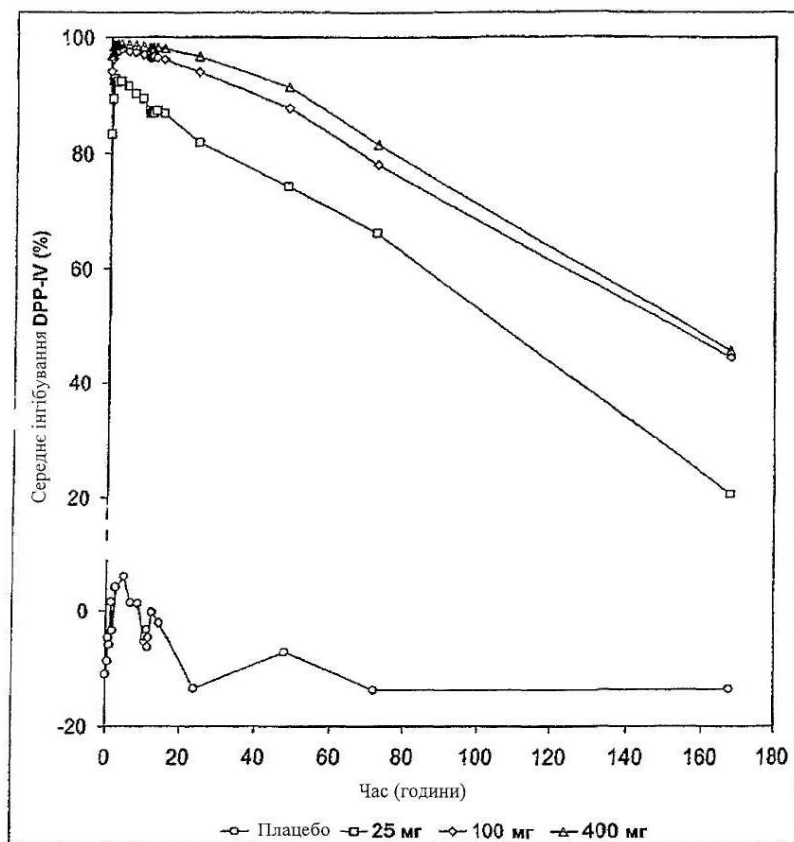
<sup>1</sup> Значення P з моделі ANCOVA, співставлення дози активної сполуки і плацебо, без коректування для множинних порівнянь.

<sup>2</sup> Значення P з моделі ANCOVA, співставлення всіх доз активної сполуки і плацебо.

Фіг. 3



Інгібування DPP-IV після щоденного однократного перорального введення сполуки І протягом 14 днів в популяції пацієнтів з вперше діагнованим діабетом типу II



Фіг. 4