



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107578

(13) C2

(51) МПК

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

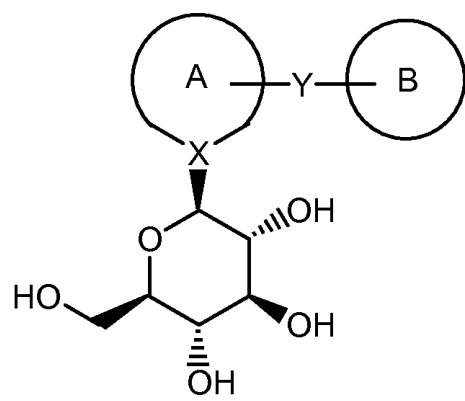
(21) Номер заявки:	а 2012 01281	(72) Винахідник(и):	Лян Інь (US), Райан Джон (US), Волду Абрахам Б. (US), Ву Ліза Е. (US)
(22) Дата подання заявки:	07.07.2010	(73) Власник(и):	ЯНСЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.01.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/223,881, 12/830,479	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	S 2005/233988 A1, 20.10.2005 WO 2008/069327 A1, 12.06.2008 WO 2008/055940 A2, 15.05.2008 WO 2009/035969 A1, 19.03.2009 WO 2008/055870 A1, 15.05.2008 WO 2010/045656 A2, 22.04.2010 WO 2010/092125 A1, 19.08.2010 ALBERTONI BORGHESE M F ET AL: "Inhibitors of sodium/glucose cotransport" DRUGS OF THE FUTURE 2009 PROUS SCIENCE ESP LNKD- DOI:10.1358/DOF.2009.034.04.1352676, vol. 34, no. 4, April 2009 (2009-04), pages 297-305 ROSENSTOCK JULIO ET AL: "Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2), Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes (T2D) on Metformin" DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 59, no. suppl. 1, 1 June 2010 (2010-06-01), page A21 IDRIS I ET AL: "Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: An emerging new class of oral antidiabetic drug" DIABETES, OBESITY AND METABOLISM 2009 GB LNKD- DOI:10.1111/J.1463-1326.2008.00982.X, vol. 11, no. 2, 2009, pages 79-88
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.07.2009, 06.07.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2012, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.01.2015, Бюл.№ 2		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2010/041136, 07.07.2010		

(54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується комбінованої терапії і способів лікування і попередження пов'язаних з глюкозою захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу і синдром X, при цьому вказаний спосіб включає введення особі, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль; (b) сполуку формули (I)

UA 107578 C2



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій для комбінованої терапії пов'язаного з глюкозою захворювання.

Дана заявка вимагає пріоритет, заявлений в попередній заявці на патент США № 61/223881, поданий 08 липня 2009 року, яка повністю включена в даний документ шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується комбінованої терапії і методів лікування і профілактики пов'язаних з глюкозою захворювань, наприклад, діабету 2 типу і метаболічного синдрому. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій для комбінованої терапії і способів, описаних в даному документі.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Цукровий діабет - медичний термін, який вказує підвищений рівень глюкози в крові. У людей, які страждають на діабет, не виробляється або виробляється недостатньо інсуліну, або відсутня реакція на інсулін, в результаті чого в крові нагромаджується глюкоза. Найбільш поширеною формою діабету є діабет 2 типу, що також називається цукровим діабетом дорослих або інсулін-незалежним діабетом (NIDDM), з яким пов'язано >90% випадків діабету у дорослих. Однак по мірі того, як ожиріння і зайва вага починають зустрічатися у людей молодшого віку, діабет 2 типу все частіше переважає у дітей і підлітків. Терміном «діабет» також можуть називатися: гестаційний діабет, діабет 1 типу і аутоімунний діабет, що називається ювенільним діабетом, а також діабет типу 1 1/2, що також називається латентним аутоімунним діабетом дорослих (LADA). Діабет може виникати внаслідок неправильного харчування або браку фізичної активності (наприклад, сидячого способу життя), генетичних мутацій, пошкодження підшлункової залози, впливу ліків (наприклад, препаратів проти СНІДу), хімічних речовин (наприклад, стероїдів) або внаслідок захворювання (наприклад, муковісцидозу, синдрому Дауна, синдрому Кушинга). Існують два рідкісних генетичних дефекти, що приводять до діабету, які називаються діабетом дорослого типу у молодих (MODY-діабет) і атиповий цукровий діабет (ADM).

Цукровий діабет 2 типу (інсуліннезалежний цукровий діабет, або NIDDM) являє собою метаболічне захворювання, пов'язане з порушенням регуляції метаболізму глюкози і стійкістю до дії інсуліну, що викликає довгострокові ускладнення, які стосуються очей, нирок, нервів і кровоносних судин. Цукровий діабет 2 типу, як правило, розвивається у дорослому стані (в середині життя або пізніше) і описується або як нездатність організму виробляти достатню кількість інсуліну (патологія секреції інсуліну), або як нездатність ефективно використовувати інсулін (резистентність органів і тканин-мішеней до інсуліну). Більш конкретно, хворі цукровим діабетом 2 типу мають відносну інсулінову недостатність. Тобто у таких хворих рівень інсуліну в плазмі крові є нормальним або високим в абсолютних значеннях, але нижчим, ніж прогнозований на основі поточного вмісту глюкози в плазмі.

Цукровий діабет 2 типу характеризується наступними клінічними ознаками або симптомами: стійко підвищена концентрація глюкози в плазмі крові, тобто гіперглікемія, поліурія, полідипсія і/або поліфагія, хронічні капілярні ускладнення, такі як ретинопатія, нефропатія і невропатія, а також ускладнення, що стосуються великих судин, такі як гіперліпідемія і гіпертонія, які можуть приводити до сліпоти, термінальної стадії ниркової недостатності, ампутації кінцівок і інфаркту міокарда.

Синдром X, що також називається синдромом резистентності до інсуліну (IRS), метаболічним синдромом або метаболічним синдромом X, являє собою захворювання, що є фактором ризику розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань, включаючи непереносимість глюкози, гіперінсулінемію, стійкість до інсуліну, гіпертригліцеридемію, гіпертонію і ожиріння.

Діагностика цукрового діабету 2 типу включає оцінку симптомів і вимірювання вмісту глюкози в сечі і крові. Для точної постановки діагнозу необхідно визначити вміст глюкози в крові. Більш конкретно, стандартним підходом є визначення вмісту глюкози в крові натще. Однак більш точним методом, ніж визначення вмісту глюкози в крові натще, є оральний глюкозо-толерантний тест (ОГТТ). При цукровому діабеті 2 типу спостерігається порушення толерантності до глюкози, що вводиться перорально (ПТГ). Отже, ОГТТ може допомогти діагностувати цукровий діабет 2 типу, хоча, як правило, він не є обов'язковим для діагностики діабету (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., March 2000). ОГТТ дозволяє оцінити секреторну функцію бета-клітин підшлункової залози і чутливість до інсуліну, що допомагає діагностувати цукровий діабет 2 типу і оцінити тяжкість або прогресування захворювання (наприклад, Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11): 4396-402). Більш конкретно, ОГТТ надзвичайно зручний для визначення рівня гіперглікемії у хворих, що мають декілька приграничних рівнів глюкози в крові натще, у яких діабет не діагностований. Крім того, ОГТТ зручний при обстеженні

хворих з симптомами цукрового діабету 2 типу, у яких необхідно точно встановити або відкинути можливий діагноз патології вуглеводного обміну.

Таким чином, порушення толерантності до глюкози діагностується у хворих, у яких натще рівень глюкози в крові менший рівня, який потрібен для діагностики цукрового діабету 2 типу, але у яких відповідь на рівень глюкози в плазмі при ОГТТ знаходиться між показниками здорових і хворих на діабет людей. Порушення толерантності глюкози вважається переддіабетним станом, і порушена толерантність до глюкози (виявлена при ОГТТ) є надійною прогностичною ознакою розвитку цукрового діабету 2 типу (Haffner SM, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3:S12-8).

Цукровий діабет 2 типу є прогресуючим захворюванням, пов'язаним зі зниженням функції підшлункової залози і/або інших процесів, що залежить від інсуліну, обтяженого підвищеним рівнем глюкози в плазмі крові. Таким чином, цукровий діабет 2 типу, як правило, має тривалу переддіабетичну фазу, і в ході цієї фази різні патофізіологічні механізми можуть викликати патологічну гіперглікемію і порушення толерантності до глюкози, наприклад, порушення утилізації глюкози і ефективності її використання, порушення дії інсуліну і/або його продукції (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul; 82(4):805-21).

Переддіабетичний стан, що супроводжується порушенням толерантності до глюкози, також може супроводжуватися схильністю до патологічного ожиріння, резистентністю до інсуліну, гіперліпідемією і високим кров'яним тиском, тобто синдромом X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Sep;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar-Apr; 11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med 1996 Sep; 13(9 Suppl 6):S78-84).

Таким чином, порушення вуглеводного обміну відіграє головну роль в патогенезі цукрового діабету 2 типу і в порушенні толерантності до глюкози (Dinneen SF, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3:S19-24). Фактично існує цілий спектр станів, від порушення толерантності до глюкози і патологічного рівня глюкози в крові натще до вираженого цукрового діабету 2 типу (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec; 26(4):771-89).

Завчасне вживання відповідних заходів, спрямованих на зниження патологічної гіперглікемії і лікування порушеної толерантності до глюкози у осіб, схильних до ризику розвитку діабету 2 типу, дозволяє запобігти або відкласти розвиток цукрового діабету 2 типу і пов'язаних з ним ускладнень і/або синдрому X. Отже, ефективна терапія порушення толерантності до глюкози, що вводиться перорально, і/або підвищеного рівня глюкози в крові дозволяє запобігти або сповільнити розвиток цукрового діабету 2 типу або синдрому X.

При стандартному лікуванні пов'язаного з глюкозою захворювання, включаючи цукровий діабет 2 типу і синдром X, основна увага приділяється підтримувannya глюкози в крові на рівні, як можна ближчому до нормального. У терапію входить дієта і фізичні навантаження і необов'язково терапія протидіабетичними препаратами, інсуліном або їх поєднанням. Якщо з цукровим діабетом 2 типу не вдається впоратися шляхом дієти, проводять лікування протидіабетичними препаратами, включаючи, крім іншого, препарати сульфонілсечовини (включаючи, крім іншого, препарати першого покоління: хлорпропамід, толазамід, толбутамід, препарати другого покоління: глібурид, гліпізид, препарати третього покоління: гліметірид), бігуанідні препарати (наприклад, метформін), тіазолідиндіони (наприклад, росиглітазон, піоглітазон, троглітазон), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза, міглітол), меглітиніди (наприклад, репаглінід), інші речовини, що підвищують чутливість до інсуліну і/або інші препарати для боротьби з ожирінням (наприклад, орлістат або сибутрамін). У випадку синдрому X протидіабетичні препарати додатково поєднують з фармакологічними агентами, спрямованими на лікування супутніх захворювань (наприклад, протигіпертонічні засоби, гіполіпідимічні засоби у випадку гіперліпідемії).

До терапевтичних засобів першої лінії належать метформін і препарати сульфонілсечовини, а також тіазолідиндіони. Монотерапія метформіном є варіантом першої лінії, особливо для лікування хворих на діабет 2 типу, також страждаючих на ожиріння і/або дисліпідемію. Потім, при відсутності належної реакції на метформін, часто використовують терапію метформіном в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини, тіазолідиндіонами або інсуліном. Також поширеним варіантом першої лінії є монотерапія сульфонілсечовиною (всіма поколіннями препаратів). Ще одним варіантом першої лінії є застосування тіазолідиндіонів. Якщо у хворих не спостерігається належна реакція на пероральне застосування монотерапії протидіабетичними препаратами, використовують поєднання цих препаратів. Якщо контролювати рівень глюкози за допомогою одних протидіабетичних препаратів не вдається, використовують інсулін, або як монотерапію, або в поєднанні з пероральним введенням протидіабетичних засобів. Такі ж

підходи, як варіант, в поєднанні з додатковими (наприклад, з використанням протигіпертонічних засобів) можна використати для терапії синдрому X.

До протидіабетичних засобів належать, крім іншого, наступні:

(а) Препарати сульфонілсечовини, які підвищують продукцію інсуліну, стимулюючи панкреатичні бета-клітини і, отже, є стимуляторами секреції інсуліну. Основний механізм дії препаратів сульфонілсечовини включає закривання АТФ-чутливих калієвих каналів в плазматичній мембрані бета-клітин, чим ініціюється ланцюжок подій, що приводить до вивільнення інсуліну. Прийнятними прикладами препаратів сульфонілсечовини є, крім іншого, хлорпропамід, толазамід, толбутамід, глібурид, гліпізид, глімепірид і т. п.

(b) Меглітиніди, ще один клас стимуляторів секреції інсуліну, механізм дії яких відрізняється від механізму дії препаратів сульфонілсечовини. Прийнятим прикладом меглітинідів є, крім іншого, репаглінід.

(c) Речовини, що змінюють секрецію інсуліну, такі як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) і його міметики, глюкозо-інсулінотропний пептид (GIP) і його міметики, екзендин і його міметики і інгібітори дипептил-протеази (DPPIV).

(d) Бігуаніди, які знижують продукцію глюкози в печінці і підвищують захоплення глюкози. Прийнятим прикладом є, крім іншого, метформін.

(e) Тіазолідиндіони - речовини, що підвищують чутливість до інсуліну, які знижують периферичну резистентність до інсуліну, посилюючи дію інсуліну на органи і тканини-мішені. Ці речовини зв'язують і активують ядерний рецептор, який називається «гамма-рецептор, що активується проліфераторами пероксисом» (PPAR-gamma) і який посилює транскрипцію специфічних генів відповіді на інсулін. До прийнятих прикладів агоністів PPAR-gamma належать тіазолідиндіони, включаючи, крім іншого, росиглітазон, піоглітазон, троглітазон, ізаглітазон (відомий як MCC-555), 2-[2-[(2R)-4-гексил-3,4-дигідро-3-оксо-2H-1,4-бензоксазин-2-іл]етокси]-бензол оцтову кислоту і т. п. Крім того, до нетіазолідиндіонових препаратів, що також підвищують чутливість до інсуліну, належить, крім іншого, GW2570 і аналогічні сполуки.

(f) Модулятори рецептора Retinoid-X (RXR), також що є речовинами, які підвищують чутливість до інсуліну, до яких належать, крім іншого, таргретин, 9-цис-ретиноева кислота і т. п.

(g) Інші препарати, що підвищують чутливість до інсуліну, включаючи, крім іншого, INS-1, інгібітори PTP-1B, інгібітори GSK3, інгібітори глікоген-фосфорилази а, інгібітори фруктоза-1,6-біфосфатази і т. п.

(h) Інгібітори альфа-глюкозидази, які інгібують альфа-глюкозидазу. Альфа-глюкозидаза перетворює фруктозу в глюкозу, отже, ці інгібітори сповільнюють засвоєння вуглеводів. Потім незасвоєні вуглеводи розщеплюються в кишечнику, в результаті чого пік підвищення рівня глюкози після їжі зменшується. До прийнятих прикладів належать, крім іншого, акарбоза і міглітол.

(i) Препарати інсуліну, включаючи звичайний (короткої дії) інсулін, препарати середньої дії і препарати пролонгованої дії, препарати для інгаляцій і аналоги інсуліну, наприклад, молекули з невеликими модифікаціями природної амінокислотної послідовності. Такі модифіковані інсуліни можуть діяти швидше і/або можуть мати коротшу тривалість дії.

(j) Невеликі молекули-міметики інсуліну, включаючи, крім іншого, L-783281, TE-17411 і т. п.

(k) Інгібітори Na-глюкозного транспортера, які гальмують реадсорбцію глюкози в нирках, наприклад, T-1095, T-1095A, флоризин і т. п.

(l) Агоністи аміліну, включаючи, крім іншого, прамлінтид і т. п.

(k) Агоністи глюкагону, такі як AY-279955, і т. п.

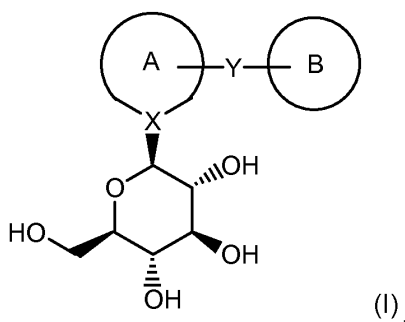
Нарівні з протидіабетичними засобами, терапія може включати додаткове лікування засобами боротьби з ожирінням, такими як орлістат - інгібітор панкреатичної ліпази, який запобігає розпаду і засвоєнню жирів, або сибутрамін - засіб для зниження апетиту і інгібітор зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну і дофаміну в мозку. До інших потенційних додаткових засобів боротьби з ожирінням належать, крім іншого, засоби для зниження апетиту, які діють через адренергічні механізми, такі як бензфетамін, фенметразин, фентермін, діетилпропіон, мазиндол, сибутрамін, фенілпропаноламін або ефедрин; засоби для зниження апетиту, які діють через серотонінергічні механізми, такі як квіпазин, флуоксетин, сертралін, фенфлурамін або дексфенфлурамін; засоби для зниження апетиту, які діють через дофамінові механізми, такі як, наприклад, апоморфін; засоби для зниження апетиту, які діють через гістамінергічні механізми (наприклад, міметики гістаміну, модулятори рецепторів H3); підсилювачі витрати енергії, такі як бета-3 адренергічні агоністи і стимулятори функцій роз'єднуючого білка; лептин і лептиноміметики; антагоністи нейропептиду Y; модулятори рецепторів меланокортину-1, 3 і 4; агоністи холецистокініну; міметики і аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (наприклад, екзендин); андрогени (наприклад,

дегідроепіандростерон і його похідні, такі як етіохоландіон), тестостерон, анаболічні стероїди (наприклад, оксандролон) і стероїдні гормони; антагоністи галанінового рецептора; цитокінові агенти, наприклад, циліарний нейротрофічний фактор; інгібітори амілази; агоністи/міметики ентеростатину; антагоністи орексину/гіпокретину; антагоністи уроекортину; агоністи бомбезину; модулятори протейнінази А; міметики кортикотропін-релізінг-фактора; міметики; а також інгібітори синтази жирних кислот.

Зберігається потреба в розробці ефективної терапії пов'язаних з глюкозою захворювань, таких як підвищений рівень глюкози, цукровий діабет 2 типу, синдром Х і т. п. Також зберігається потреба в розробці ефективної терапії пов'язаних з глюкозою захворювань, що також сповільнює прогресування і/або розвиток цукрового діабету 2 типу.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується способів комплексної терапії, спрямованої на лікування і профілактику пов'язаних з глюкозою захворювань. Вказані способи включають введення особі, що потребує терапії, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I)



де кільце А і кільце В являють собою один з наступних фрагментів:

(1) кільце А - необов'язково заміщене ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, а кільце В - необов'язково заміщене ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце або необов'язково заміщене бензольне кільце; або

(2) кільце А - необов'язково заміщене бензольне кільце, а кільце В - необов'язково заміщене ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце або необов'язково заміщене ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, де Y пов'язаний з гетероциклічним кільцем конденсованого гетеробіциклічного кільця; або

(3) кільце А - необов'язково заміщене ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, де група цукру X-(цукор) і група -Y-(кільце В) знаходяться на одному і тому ж гетероциклічному кільці конденсованого гетеробіциклічного кільця, а кільце В являє собою необов'язково заміщене ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце або необов'язково заміщене бензольне кільце;

X - атом вуглецю або атом азоту; і

Y являє собою $-(CH_2)_n-$ (де n дорівнює 1 або 2);

або його фармацевтично прийнятної солі або проліків.

Даний винахід додатково стосується способів комплексної терапії, спрямованої на лікування або профілактику пов'язаного з глюкозою захворювання, при цьому вказані способи включають особі, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить (а) глібурид і (b) сполуку формули (I), або його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також стосується (а) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з (b) метформіном або його фармацевтично прийнятною сіллю, що застосовується для лікування або профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання.

Даний винахід також стосується (а) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з (b) метформіном або його фармацевтично прийнятною сіллю і (c) препаратом сульфонілсечовини (переважно глібуридом) або його фармацевтично прийнятною сіллю, що застосовується для лікування або профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання.

Даний винахід також стосується способів комплексної терапії, спрямованої на лікування або профілактику пов'язаного з глюкозою захворювання, при цьому вказані способи включають введення особі, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного

терапевтичного препарату, що містить (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і (c) препарат сульфонілсечовини (переважно глібурид) або його фармацевтично прийнятну сіль.

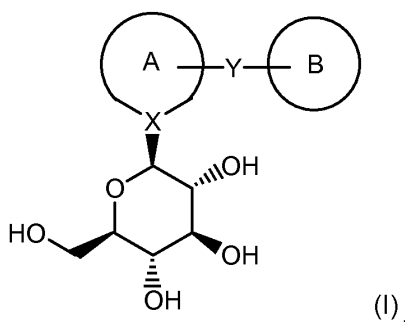
Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і (c) фармацевтично прийнятний ексципієнт. Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, яка виготовлена шляхом змішування і містить (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) фармацевтично прийнятний ексципієнт. Ілюстрацією винаходу є процес приготування фармацевтичної композиції, що включає змішування наступних компонентів: (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і (c) фармацевтично прийнятного ексципієнта.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить (а) сульфонілсечовину (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) фармацевтично прийнятний ексципієнт. Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що виготовлена шляхом змішування і містить: (а) сульфонілсечовину (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) фармацевтично прийнятний ексципієнт. Ілюстрацією винаходу є спосіб приготування фармацевтичної композиції, що включає змішування наступних компонентів: (а) сульфонілсечовини (переважно глібуриду) або її фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і (c) фармацевтично прийнятного ексципієнта.

Даний винахід додатково стосується фармацевтичної композиції, що містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, (c) сульфонілсечовину (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятну сіль і (d) фармацевтично прийнятний ексципієнт. Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що виготовлена шляхом змішування і містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, (c) сульфонілсечовину (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятну сіль і (d) фармацевтично прийнятний ексципієнт. Ілюстрацією винаходу є спосіб приготування фармацевтичного препарату, що включає змішування наступних компонентів: (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, (c) сульфонілсечовини (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятної солі і (d) фармацевтично прийнятного ексципієнта.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включає введення особі, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I)

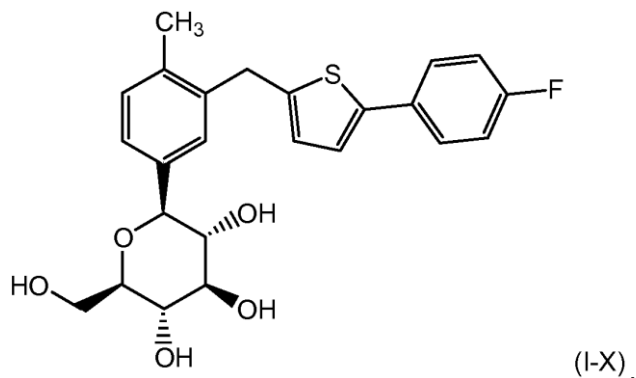


де кільце A, кільце B, X і Y визначені в даному документі; або його фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки формули (I) виявляють інгібіторну активність відносно натрійзалежного переносника глюкози, наприклад, SGLT2. Сполуки формули (I) виявляють інгібіторну активність відносно натрійзалежного переносника глюкози, присутнього в кишечнику і нирках ссавців, а також викликають ефект зниження рівня глюкози в крові. Сполуки формули (I) можуть бути отримані з використанням процесу, викладеного в патентній публікації Nomura, S. et al., № US 2005/0233988 A1, опублікованої 20 жовтня 2005 року, повністю включеної в даний документ шляхом посилання.

У одному варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-X)

5

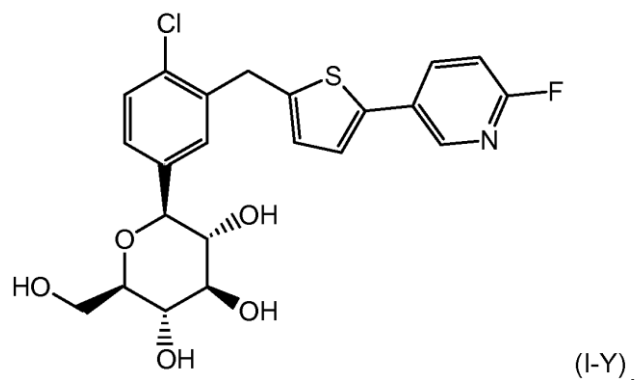


або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких переважних варіантах здійснення сполука формули (I-X) являє собою кристалічну форму напівгідрату сполуки формули (I-X), як описано в публікації № WO 2008/069327, повністю включеній в даний документ шляхом посилання.

10

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-Y)

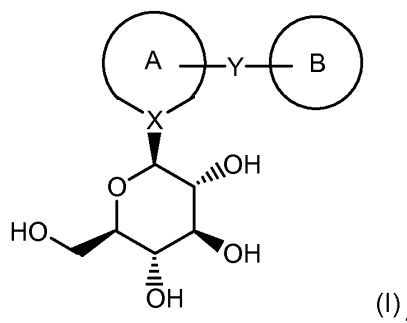
15



або його фармацевтично прийнятної солі.

20

Даний винахід також стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (a) препарат сульфонілсечовини (переважно глібурид) або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I)



25

де кільце A, кільце B, X і Y визначені в даному документі; або його фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і

профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) препарат сульфонілсечовини (переважно глібурид) або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому

варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) препарат сульфонілсечовини (переважно глібурид) або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Метформін, більш конкретно, гідрохлорид метформіну (також відомий під торговими найменуваннями ГЛЮКОФАЖ, РІОМЕТ, ФОРТАМЕТ, ГЛЮМЕТЦА, ОБІМЕТ, ДІАНБЕН, ДІАБЕКС, ДІАФОРМІН і іншими) являє собою протидіабетичний препарат перорального застосування з класу бігуанідів. Метформін є засобом першої лінії при терапії цукрового діабету 2 типу, зокрема, у людей, що страждають на зайву вагу і ожиріння. Стандартна початкова доза метформіну (наприклад, в таблетках гідрохлориду метформіну) в США і деяких інших країнах складає по 500 мг 2 рази на добу або 850 мг 1 раз на добу під час їжі. Добова доза може збільшуватися з кроком 500 мг на тиждень або 850 мг на 2 тижні до сумарної дози 2000 мг на добу, що вводяться в декілька прийомів. Можна також проводити титровані дози від 500 мг 2 рази на добу до 850 мг два рази на добу через 2 тижні. Тим хворим, яким необхідний сильніший засіб для підтримування рівня глюкози в крові, метформін можна вводити в максимальному добовому дозуванні 2550 мг/доба. Дози понад 2000 мг переносяться краще, якщо вводити їх три рази на день під час їжі. Метформін або його фармацевтично прийнятна сіль, переважно, являє собою гідрохлорид метформіну.

Глібурид (що також називається глібенкламід, відомий під торговими найменуваннями ДІАБЕТА, ГЛІНАЗ ПРЕСТАБ, МІКРОНАЗ і т. п.) являє собою протидіабетичний засіб перорального застосування з класу сульфонілсечовини. Глібурид застосовується для лікування цукрового діабету 2 типу. Його дія основана на інгібуванні АТФ-чутливих натрієвих каналів в панкреатичних бета-клітинах. Таке інгібування викликає деполяризацію клітинної мембрани, що приводить до відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів, що в свою чергу підвищує внутрішньоклітинний вміст кальцію в бета-клітинах, в результаті чого стимулюється викид інсуліну. Початкова доза глібуриду, як правило, складає від 2,5 мг до 5 мг (від 1,5 до 3 мг при введенні тонкодисперсного глібуриду), яку вводять щодня під час їжі. Дозування глібуриду можна необов'язково поступово збільшувати (з кроком 2,5 мг на тиждень або менше) до добової дози 20 мг (або до 12 мг/доба при введенні тонкодисперсного глібуриду). Глібурид також може вводитися в поєднанні з метформіном. Він представлений в продажу в комбінації з метформіном під торговими найменуваннями ГЛЮКОВАНС і ГЛІБОМЕТ.

Даний винахід також стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль.

У одному варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) глібурид.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (а)

метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) глібурид.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування і профілактики пов'язаного з глюкозою захворювання, що включають введення особі, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості комплексного терапевтичного препарату, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) глібурид.

Препарати сульфонілсечовини являють собою клас фармацевтичних композицій, що підвищують продукцію інсуліну шляхом стимуляції панкреатичних бета-клітин і, отже, діючих як стимулятори секреції інсуліну. Основний механізм дії препаратів сульфонілсечовини включає закривання АТФ-чутливих калієвих каналів в плазматичній мембрані бета-клітин, чим ініціюється ланцюжок подій, що приводить до вивільнення інсуліну. Відповідними прикладами препаратів сульфонілсечовини є, крім іншого, хлорпропамід, толазамід, толбутамід, глібурид, гліпізид, глімепірид і т. п. Фахівець в даній галузі легко зможе визначити дозування і порядок введення препаратів сульфонілсечовини, наприклад, за допомогою настільного довідника лікаря і/або прикладеної відповідно до вимог FDA до фармацевтичної композиції літератури. Наприклад, характерне дозування хлорпропаміду (ДІАБІНЕЗЕ[®]) становить 100-250 мг 1 разів на день, толазаміду (ТОЛІНАЗЕ[®]) - 250 мг 1 або 2 рази на день, толбутаміду (ОРИНАЗЕ[®]) - 1000 мг 2 або 3 рази на день, глімепіриду (AMARYL[®]) - 2 мг 1 разів на день, гліпізиду (ГЛЮКОТРОЛ[®]) - 5-10 мг 1 або 2 рази на день, глібуриду (ДІАБЕТА[®], МІКРОНАЗ[®]) - 2,5-5 мг 1 або 2 рази на день.

У одному варіанті здійснення даного винаходу препарат сульфонілсечовини вибирається з групи, що складається з хлорпропаміду, толазаміду і толбутаміду, де сульфонілсечовина присутня (вводиться) в кількості в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 3000 мг або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах. У одному варіанті здійснення даного винаходу препарат сульфонілсечовини вибирають з групи, що складається з хлорпропаміду, толазаміду і толбутаміду, де сульфонілсечовина присутня в кількості в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, переважно в кількості в діапазоні від приблизно 2,0 до приблизно 25 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу сульфонілсечовина являє собою глібурид, при цьому глібурид присутній (вводиться) в кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 20 мг на добу або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 2,5 до приблизно 20 мг на добу, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, більш переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 2,5 до приблизно 10 мг на добу, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, більш переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 2,5 до приблизно 5 мг на добу, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість комплексного терапевтичного препарату, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль. Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість комплексного терапевтичного препарату, що містить: (a) глібурид і (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль.

У одному варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і (b) сполуку формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція являє собою лікарську форму з негайним вивільненням. У іншому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція являє собою лікарську форму з більш тривалим вивільненням, при якому лікарська форма виділяє один або декілька активних інгредієнтів протягом періоду часу в діапазоні від приблизно 8 до приблизно 24 годин, або в будь-якому проміжку або діапазоні в цих межах.

У одному варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) глібурид і (b) сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль. У

одному варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) глібурид і (b) сполуку формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказана фармацевтична композиція являє собою лікарську форму з негайним вивільненням. У іншому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція являє собою лікарську форму з більш тривалим вивільненням, при якому лікарська форма виділяє один або декілька активних інгредієнтів протягом періоду часу в діапазоні від приблизно 8 до приблизно 24 годин, або в будь-якому проміжку або діапазоні в цих межах.

У одному варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль і (c) сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція являє собою лікарську форму з тривалим вивільненням, при якому лікарська форма виділяє один або декілька активних інгредієнтів протягом періоду часу в діапазоні від приблизно 8 до приблизно 24 годин, або в будь-якому проміжку або діапазоні в цих межах, переважно - протягом періоду часу в діапазоні від приблизно 8 до приблизно 12 годин, або в будь-якому проміжку або діапазоні в цих межах.

У одному варіанті здійснення стосується фармацевтичної композиції, в якій метформін або його фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлорид метформіну. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій гідрохлорид метформіну присутній в дозі в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 2000 мг, переважно - від приблизно 250 до приблизно 2000 мг, переважно - від приблизно 250 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій гідрохлорид метформіну присутній в дозі, вибраній з групи, що включає наступні значення: 250, 500, 750, 850, 1000, 1700 і 2000 мг.

У одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій глібурид присутній в дозі в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 20,0 мг, переважно - від приблизно 2,5 до приблизно 20, мг, більш переважно - від приблизно 2,5 до приблизно 10,0 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій глібурид присутній в дозі, вибраній з групи, що включає наступні значення: 1,0, 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10, 12,5, 15 і 20 мг.

У одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вибирається з групи, що складається із сполуки формули (I-X) або її фармацевтично прийнятної солі і сполуки формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль являє собою сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I-X) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в дозі в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, переважно - від приблизно 1 до приблизно 300 мг, переважно - від приблизно 25 до приблизно 300 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I-X) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в дозі в діапазоні від приблизно 25 до приблизно 300 мг і переважно вибирається з групи, що включає наступні значення: 50, 100, 150, 200 і 300 мг.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в дозі в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, переважно - від приблизно 1 до приблизно 100 мг або від приблизно 1 до приблизно 50 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в дозі, вибраній з групи, що містить наступні значення: 1, 5, 10, 25, 50 і 100 мг.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить:

(a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль,

(b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, вибрану з групи, що містить сполуку формули (I-X) або її фармацевтично прийнятну сіль і сполуку формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятну сіль,

5 де метформін або його фармацевтично прийнятна сіль присутній в кількості в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 2000 мг, переважно - від приблизно 500 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах; і

10 де сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах (переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, більш переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 300 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах).

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить:

15 (a) глібурид, де глібурид присутній в кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 20 мг, переважно - від приблизно 2,5 до приблизно 20 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах; і

20 (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль (де сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль переважно вибирається з групи, що складається із сполуки формули (I-X) або її фармацевтично прийнятної солі, сполуки формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятної солі); причому сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах (переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, більш переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 300 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах).

30 У одному варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I-X) і присутня в фармацевтичній композиції в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 300 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах. У іншому варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I-Y) і присутня в фармацевтичній композиції в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 100 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, більш переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 мг, або в будь-якому діапазоні в цих межах.

35 У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить:

40 (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, де метформін або його фармацевтично прийнятна сіль присутній в кількості в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 2000 мг, переважно - від приблизно 500 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах;

45 (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль (де сполука формули (I) переважно вибирається з групи, що складається із сполуки формули (I-X) або її фармацевтично прийнятної солі і сполуки формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятної солі), де сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах, більш переважно - в кількості в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 300 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах); і

50 (c) глібурид, де глібурид присутній в кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 20 мг, переважно - від приблизно 2,5 до приблизно 20 мг, або в будь-якій кількості або діапазоні в цих межах.

55 У одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить: (a) гідрохлорид метформіну, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, вибрану з групи, що складається із сполуки формули (I-X) або її фармацевтично прийнятної солі, сполуки формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятної солі і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів. До фармацевтично прийнятних ексципієнтів належать, крім іншого, розпушувачі, зв'язувальні речовини, розріджувачі, мастильні речовини, стабілізатори, антиоксиданти, поверхнево-активні речовини, барвники, пластифікатори, покриття і т. п. Більш конкретно, прийнятні фармацевтичні ексципієнти містять один або

декілька з наступних інгредієнтів: (i) розріджувачі, такі як лактоза, мікрокристалічна целюлоза, дикальцій фосфат, крохмаль і т. п.; (ii) зв'язувальні речовини, такі як полівінілпіролідон (наприклад, ПОВІДОН), метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, METHOCEL™ E-5) і т. п.; (iii) розпушувачі, такі як натрієва сіль гліколяту крохмалю, кроскармелоза натрію, кросповідони т. п.; (iv) зволожувачі, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як лаурил-стеарат натрію, полісорбат 20 і т. п.; (v) мастильні речовини, такі як стеарат магнію, стеарил-фумарат натрію, тальк і т. п.; (vi) активатори текучості або гліданти, такі як колоїдний діоксид кремнію, тальк і т. п. і інші ексципієнти, що застосовуються при приготуванні фармацевтичних композицій. Інші прийнятні фармацевтичні ексципієнти і інформацію про їх властивості можна знайти в таких публікаціях, як Handbook of Pharmaceutical Excipients під ред. R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller, Fourth Edition (Published by Pharmaceutical Press, a Division of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується описаної вище фармацевтичної композиції, що також містить сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль.

До ексципієнтів або розріджувачів, прийнятих для використання в фармацевтичних композиціях, що становлять предмет даного винаходу, належать ексципієнти або розріджувачі, що звичайно використовуються при приготуванні фармацевтичних композицій. До прикладів ексципієнтів і розріджувачів, прийнятих для використання відповідно до даного винаходу, належать, крім іншого, цукри, такі як лактоза, декстроза, глюкоза, сахароза, целюлоза, крохмаль і похідні вуглеводів, полісахариди (включаючи декстрати і мальтодекстрин), багатоатомні спирти (включаючи маніт, ксиліт і сорбіт), циклодекстрини, карбонати кальцію, карбонати магнію, мікрокристалічна целюлоза, їх поєднання і т. п.

До зв'язувальних речовин, що використовуються в фармацевтичних композиціях, що становлять предмет даного винаходу, належать зв'язувальні речовини, що звичайно використовуються при приготуванні фармацевтичних композицій. До прикладів зв'язувальних речовин, прийнятих для використання відповідно до даного винаходу, належать, крім іншого, похідні целюлози (в тому числі, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза і натрій-карбоксиметилцелюлоза), гліколь, сахароза, декстроза, кукурудзяна патока, полісахариди (включаючи аравійську камедь, трагакантову камедь, гуарову камедь, альгірати і крохмаль), кукурудзяний крохмаль, желатинізований крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, желатин, полівінілпіролідон, поліетилен, поліетиленгліколь, їх поєднання і т. п.

До розпушувачів, що використовуються в фармацевтичних композиціях, що становлять предмет даного винаходу, належать розпушувачі, що звичайно використовуються при приготуванні фармацевтичних композицій. До прикладів зв'язувальних речовин, прийнятих для використання відповідно до даного винаходу, належать, крім іншого, крохмаль і поперечно-зшитий крохмаль, целюлоза і полімери, їх поєднання і т. п. До характерних розпушувачів належать мікрокристалічна целюлоза, кроскармелоза натрію, альгінова кислота, альгінат натрію, кросповідон, целюлоза, агар і агарові камеді, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, Veegum HV, метилцелюлоза, агар, бентоніт, натрій-карбоксиметилцелюлоза, кальцій-карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, альгінова кислота, гуарова камедь, їх поєднання і т. п.

До мастильних речовин, глідантів і засобів для запобігання злипанню, які використовуються в фармацевтичних композиціях, що становлять предмет даного винаходу, належать мастильні речовини, гліданти і засоби для запобігання злипанню, що звичайно застосовуються для виготовлення фармацевтичних композицій. До прикладів, що використовуються відповідно до даного винаходу, належать, крім іншого, карбонат магнію, лаурилсульфат магнію, силікат кальцію, тальк, пірогенний кремнезем, їх поєднання і т. п. До інших прийнятих для використання мастильних речовин належать, крім іншого, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринова кислота, стеарилфумарат кальцію, поліетиленгліколь, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, бензоат натрію, колоїдний діоксид кремнію, оксид магнію, силікат магнію, мінеральне масло, гідрогенізований рослинний жир, віск, гліцерил бегенат, поліетиленгліколь, їх поєднання і т. п.

До поверхнево-активних речовин (ПАР), які використовуються в фармацевтичних композиціях, що становлять предмет даного винаходу, належать ПАР, що звичайно використовуються при приготуванні фармацевтичних композицій. До прикладів ПАР, які можуть використовуватися відповідно до даного винаходу, належать, крім іншого, іонні і неіонні ПАР або змочувальні речовини, що часто застосовуються при виготовленні фармацевтичних композицій, такі як етоксильована рицинова олія, полігліколізовані гліцериди, ацетиловані гліцериди, ефіри жирних кислот і сорбіту, полуксамери, поліоксіетиленові ефіри сорбіту і

жирних кислот, похідні поліоксіетилену, моногліцериди або їх етоксировані похідні, натрію докузат, натрію лаурилсульфат, холева кислота або її похідні, лецитини, фосфоліпіди, їх поєднання і т. п.

До інших полімерів, що часто застосовується як ексципієнти в фармакологічних препаратах, належать, крім іншого, метилцелюлоза (МС), етилцелюлоза (ЕС), гідроксіетилцелюлоза (НЕС), метил-гідроксіетилцелюлоза (МНЕС), гідроксипропілцелюлоза (НРС), гідроксипропіл-метилцелюлоза (НРМС), натрій-карбоксиметилцелюлоза (NaCMC) і т. п.

Такі фармацевтичні композиції також можуть містити антиоксиданти і хелатуючі речовини. Наприклад, фармацевтичні композиції можуть містити бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), пропілгалат (PG), метабісульфіт натрію, аскорбілпальмітат, метабісульфіт калію, динатрієва сіль EDTA (етилендіамін тетраоцтової кислоти, який також називається едентат натрію), EDTA, винна кислота, лимонна кислота, моногідрат лимонної кислоти і сульфат натрію.

Фармацевтичні композиції також можуть додатково містити один або декілька регуляторів текучості (глідантів). Регулятори текучості можуть застосовуватися у вигляді порошків або гранул, що додаються з метою підвищення текучості складу в ході виробництва, особливо при приготуванні таблеток методом пресування порошків або гранул. До регуляторів текучості, які можна застосовувати в рамках даного винаходу, належать, крім іншого, дрібнодисперсний діоксид кремнію (Aerosil) або висушений крохмаль.

Фахівцеві в даній галузі буде очевидно, що відповідні фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають таким чином, щоб вони були сумісні з іншими ексципієнтами, не зв'язувалися з лікарським(и) компонентом(ами) (активним(и) інгредієтом(ами)) і не приводили до їх деградації.

Композиції у вигляді таблеток можуть необов'язково мати покриття. До прийнятних покриттів належать, крім іншого, плівкоутворювальні полімери, наприклад, вибрані з групи, що включає похідні целюлози, декстрини, крохмаль, природні камеді, наприклад, гуміарабік, ксантани, альгірати, полівініловий спирт, поліметакрилати і їх похідні, наприклад, Eudragit®, які можуть наноситися на таблетку у вигляді розчинів або суспензій з використанням різних традиційних фармацевтичних методів, наприклад, шляхом нанесення плівкового покриття. Покриття, як правило, наноситься у вигляді розчинів/суспензій, які нарівні з плівкоутворювальним полімером можуть додатково містити один або декілька добавок, таких як гідрофілізатори, пластифікатори, ПАР, барвники і білі пігменти, наприклад, діоксид титану.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу фармацевтична композиція переважно містить розріджувач в кількості від приблизно 5 до приблизно 50% по масі (відносно загальної маси композиції або шару композиції), більш переважно - від приблизно 5 до приблизно 25% по масі, ще більш переважно - приблизно 7%.

У інших варіантах здійснення даного винаходу фармацевтична композиція переважно містить зв'язувальну речовину в кількості від приблизно 1 до приблизно 10% по масі (відносно загальної маси складу або шару складу), більш переважно - від приблизно 3 до приблизно 5% по масі, ще більш переважно - приблизно 4%.

У інших варіантах здійснення даного винаходу фармацевтична композиція переважно містить розпушувач в кількості від приблизно 1 до приблизно 10% по масі (відносно загальної маси композиції або шару композиції), більш переважно - від приблизно 2 до приблизно 5% по масі, ще більш переважно - приблизно 3%.

У інших варіантах здійснення даного винаходу фармацевтична композиція переважно містить змочувальну речовину в кількості від приблизно 0 до приблизно 5% по масі (відносно загальної маси композиції або шару композиції), більш переважно - від приблизно 0,1 до приблизно 2% по масі, ще більш переважно - приблизно 0,3%.

У інших варіантах здійснення даного винаходу фармацевтична композиція переважно містить мастильну речовину в кількості від приблизно 0 до приблизно 3% по масі (відносно загальної маси композиції або шару композиції), більш переважно - від приблизно 0,1 до приблизно 2% по масі, ще більш переважно - приблизно 0,5%.

ВИЗНАЧЕННЯ

Термін «атом галогену» або «галоген» означає хлор, бром, фтор і йод, при цьому переважними є хлор і фтор.

Термін «алкільна група» означає лінійний або розгалужений одновалентний насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Переважною є алкільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, більш переважною є алкільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладом може бути метильна група, етильна група, пропильна група, ізопропильна група, бутильна група, трет-бутильна група, ізобутильна група, пентильна група, гексильна група,

ізогексильна група, гептильна група, 4,4-диметилпентильна група, октильна група, 2,2,4-триметилпентильна група, нонільна група, децильна група і різні ізомери цих груп з розгалуженим ланцюгом. Також в алкільну групу може необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, вказаних нижче.

5 Термін «алкіленова група» або «алкілен» означає лінійний або розгалужений двовалентний насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Переважною є алкіленова група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, більш переважною є алкіленова група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами можуть бути метиленова група, етиленова група, пропіленова
10 група, триметиленова група і т. п. Алкіленова група може необов'язково замінюватися таким же чином, як описана вище «алкільна група». Визначені вище алкіленові групи, що приєднуються до двох різних атомів вуглецю бензольного кільця, утворюють анельоване п'яти-, шести- або семичленне вуглецеве кільце з атомами вуглецю, до яких вони приєднуються, і в них може необов'язково вводитися один або більше замісників, вказаних нижче.

15 Термін «алкенільна група» означає лінійний або розгалужений одновалентний вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю і має щонайменше один подвійний зв'язок. Переважною є алкенільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, більш переважною є алкенільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами таких груп є
20 вінільна група, 2-пропенільна група, 3-бутенільна група, 2-бутенільна група, 4-пентенільна група, 3-пентенільна група, 2-гексенільна група, 3-гексенільна група, 2-гептенільна група, 3-гептенільна група, 4-гептенільна група, 3-октенільна група, 3-ноненільна група, 4-деценільна група, 3-ундеценільна група, 4-додэценільна група, 4,8,12-тетрадекатриенільна група і т. п. В алкенільну групу можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як описано
25 нижче.

Термін «алкеніленова група» означає лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю і має щонайменше один подвійний зв'язок. Переважною є алкеніленова група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, більш переважною є алкеніленова група з лінійним або
30 розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами можуть служити вініленова група, пропеніленова група, бутадієніленова група і т. п. В алкеніленову групу можуть необов'язково вводитися від 1 до 4 замісників, як описано нижче. Визначені вище алкеніленові групи, що приєднуються до двох різних атомів вуглецю бензольного кільця, утворюють анельоване п'яти-, шести- або семичленне вуглецевої кільце (наприклад, конденсоване бензольне кільце) з атомами вуглеводу, до яких вони приєднуються, і в них може необов'язково
35 вводитися один або декілька замісників, вказаних нижче.

Термін «алкінільна група» означає лінійний або розгалужений одновалентний вуглеводневий ланцюг, що містить по меншій один потрійний зв'язок. Переважною є алкінільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, більш
40 переважною є алкінільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами таких груп є 2-пропінільна група, 3-бутинільна група, 2-бутинільна група, 4-пентинільна група, 3-пентинільна група, 2-гексинільна група, 3-гексинільна група, 2-гептинільна група, 3-гептинільна група, 4-гептинільна група, 3-октинільна група, 3-нонінільна група, 4-децинільна група, 3-ундецинільна група, 4-додэцинільна група і т. п. В алкінільну групу
45 можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як описано нижче.

Термін «циклоалкільна група» означає моноциклічне або біциклічне одновалентне насичене вуглеводневе кільце, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю, більш переважною є моноциклічна насичена вуглеводнева група з кількістю атомів вуглецю від 3 до 7. Приклади таких груп можуть
50 бути моноциклічна алкільна група і біциклічна алкільна група, наприклад, циклопропільна група, циклобутинільна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група, циклодецильна група і т. п. В ці групи можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як описано нижче. Циклоалкільна група може бути додатково сконденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або з ненасиченим вуглеводневим кільцем (вказане насичене і ненасичене вуглеводневе кільце може необов'язково включати атом кисню,
55 азоту, сірки, групу SO або SO₂), і в конденсоване насичене вуглеводневе кільце і конденсоване ненасичене вуглеводневе кільце можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче.

Термін «циклоалкіліденова група» означає моноциклічне або біциклічне двовалентне насичене вуглеводневе кільце, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю, більш переважною є
60 моноциклічна насичена вуглеводнева група з числом атомів вуглецю від 3 до 6. Прикладами

таких груп можуть бути моноциклічна алкіліденова група і біциклічна алкіліденова група, наприклад, циклопропіліденова група, циклобутиліденова група, циклопентиліденова група, циклогексиліденова група і т. п. В ці групи можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як описано нижче. Крім того, циклоалкіліденова група може бути необов'язково

сконденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або з ненасиченим вуглеводневим кільцем (вказане насичене і ненасичене вуглеводнєве кільце може необов'язково включати атом кисню, азоту, сірки, групу SO або SO₂), і в конденсоване насичене вуглеводнєве кільце і в ненасичене вуглеводнєве кільце можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче.

Термін «циклоалкенільна група» означає моноциклічне або біциклічне одновалентне ненасичене вуглеводнєве кільце, що містить від 4 до 12 атомів вуглецю і має щонайменше один подвійний зв'язок. Переважною циклоалкенільною групою є моноциклічна ненасичена вуглеводнева група, що містить від 4 до 7 атомів вуглецю. Прикладами таких груп можуть бути моноциклічні алкенільні групи, такі як циклопентенільна група, циклопентадієнільна група, циклогексенільна група і т. п. В ці групи можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче. Крім того, циклоалкенільна група може бути необов'язково

сконденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або з ненасиченим вуглеводневим кільцем (вказане насичене і ненасичене вуглеводнєве кільце може необов'язково включати атом кисню, азоту, сірки, групу SO або SO₂), і в конденсоване насичене вуглеводнєве кільце і в ненасичене вуглеводнєве кільце можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче.

Термін «арильна група» означає моноциклічну або біциклічну одновалентну ароматичну вуглеводневу групу, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю. Прикладами такої групи можуть бути фенільна група, нафтильна група (в тому числі 1-нафтильна група і 2-нафтильна група). У ці групи можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче. Крім того, арильна група може бути необов'язково сконденсована з насиченим вуглеводневим кільцем або з ненасиченим вуглеводневим кільцем (вказане насичене і ненасичене вуглеводнєве кільце може необов'язково включати атом кисню, азоту, сірки, групу SO або SO₂), і в конденсоване насичене вуглеводнєве кільце і в ненасичене вуглеводнєве кільце можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче.

Термін «ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце» означає ненасичене вуглеводнєве кільце, що містить 1-4 гетероатома, незалежно вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, переважним є ненасичене або насичене вуглеводнєве кільце розміром від 4 до 7 атомів, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з атомів азоту, кисню і сірки. Прикладами такого кільця є піридин, піримідин, піразин, фуран, тіофен, пірол, імідазол, оксазол, ізоксазол, 4,5-дигідрооксазол, тіазол, тіадіазол, триазол, тетразол і т. п. Серед них переважними є піридин, піримідин, піразин, фуран, тіофен, пірол, імідазол, оксазол і тіазол. У «ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце» можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче.

Термін «ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце» означає вуглеводнєве кільце, що складається з насиченого або ненасиченого вуглеводневого кільця, сконденсованого зі

вказаним вище ненасиченим моноциклічним гетероциклічним кільцем, де вказане насичене вуглеводнєве кільце і вказане ненасичене вуглеводнєве кільце можуть необов'язково включати атом кисню, атом азоту, атом сірки, групу SO або SO₂. До «ненасичених конденсованих гетеробіциклічних кілець» належать, наприклад, бензотіофен, індол, тетрагідробензотіофен, бензофуран, ізохінолін, тієнотіофен, тієнопіридин, хінолін, індолін, ізоіндолін, бензотіазол, бензоксазол, індазол, дигідроізохінолін і т. п. Також до «гетероциклічних кілець» належать можливі N- або S-оксиди цих груп.

Термін «гетероцикліл» означає одновалентну групу вищезазначеного ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця або ненасиченого конденсованого гетеробіциклічного кільця і одновалентну групу насиченого варіанту вищезгаданого ненасиченого моноциклічного гетероциклічного або ненасиченого конденсованого гетеробіциклічного кільця. У гетероцикліл

5 можуть необов'язково і незалежно вводитися від 1 до 4 замісників, як зазначено нижче.

Термін «алканойльна група» означає формільну групу, а також групи, що утворюються при зв'язуванні «алкільної групи» з карбонільною групою.

Термін «алкокси-група» означає групи, що утворюються при зв'язуванні «алкільної групи» з атомом кисню.

10 До замісників для кожної з вищезгаданих груп належать, наприклад, атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксигрупа, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканойльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканойлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, моно- або діалканойламіногрупа, моно- або діалкоксикарбоніламіногрупа, моно- або діарилкарбоніламіногрупа, алкілсульфаніламіногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфініламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, моно- або діарилкарбамоїльна група, алкілсульфінільна група, алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, циклоалкілсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, циклоалкілсульфонільна група, циклоалкенілсульфонільна група, циклоалкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група і гетероциклілсульфонільна група. У кожен з перерахованих вище груп можуть додатково вводитися вказані замісники.

30 Також терміни галогеналкільна група, галоген-нижча алкільна група, галогеналкоксигрупа, галоген-нижча алкоксигрупа, галогенфенільна група або галогенгетероциклільна група означають алкільну групу, нижчу алкільну групу, алкоксигрупу, нижчу алкоксигрупу, фенільну групу або гетероциклільну групу (що далі називаються «алкільною і іншими групами»), з введеними одним і декількома замісниками - атомами галогену, відповідно. Переважними є алкільна і інші групи з введеними як замісники від 1 до 7 атомами галогену, більш переважними - алкільна і інші групи з введеними як замісники від 1 до 5 атомами. Аналогічно, терміни гідроксіалкільна група, гідрокси-нижча алкільна група, гідроксіалкоксигрупа, гідрокси-нижча алкоксигрупа і гідроксифенільна група означають алкільну і інші групи з введеними як замісники однією і декількома гідроксигрупами. Переважними є алкільна і інші групи з введеними як замісники від 1 до 4 гідроксигрупами, більш переважними - алкільна і інші групи з введеними як замісники від 1 до 2 гідроксигруп. Також терміни алкоксіалкільна група, нижча алкоксіалкільна група, алкокси-нижча алкільна група, нижча алкокси-нижча алкільна група, алкоксіалкоксигрупа, нижча алкоксіалкоксигрупа, алкокси-нижча алкоксигрупа, нижча алкокси-нижча алкоксигрупа, алкоксифенільна група і нижча алкоксифенільна група означають алкільну і інші групи з введеними як замісники однією і декількома алкоксигрупами. Переважними є алкільна і інші групи з введеними як замісники від 1 до 4 алкоксигрупами, більш переважними - алкільна і інші групи з введеними як замісники від 1 до 2 алкоксигруп.

55 Терміни «арилалкіл» і «арилалкокси», що використовуються самостійно або в складі іншої групи, означають описану вище алкільну або алкокси-групу з введеною як замісник арильною групою.

Термін «нижчий», що використовується у визначеннях формул в даному описі, означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, якщо не

вказано інше. Більш переважно даний термін означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю.

До прикладів необов'язково заміщених ненасичених моноциклічних гетероциклічних кільць в рамках даного винаходу належить ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке 5 необов'язково може містити 1-5 замісників, вибраних з групи, що включає наступні елементи: атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксильна група, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, 10 циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканоїльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, 15 циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканоїлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, 20 циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, моно- або діалканоїламіногрупа, моно- або діалкоксикарбоніламіногрупа, моно- або діарилкарбоніламіногрупа, алкілсульфініламіногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфініламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, моно- або діарилкарбамоїльна група, алкілсульфінільна група, 25 алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, циклоалкілсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, циклоалкілсульфонільна група, циклоалкенілсульфонільна група, циклоалкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група і гетероциклілсульфонільна група, де 30 кожен замісник може необов'язково бути заміщений перерахованими замісниками.

До прикладів необов'язково заміщених ненасичених конденсованих гетеробіциклічних кілець в рамках даного винаходу належить ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, яке може необов'язково містити 1-5 замісників, вибраних з групи, що включає наступні елементи: атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, оксогрупа, гідроксигрупа, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканойльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкеніл карбонільна група, циклоалкініл карбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, циклоалкінілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканойлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероцикліл- карбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, моно- або діалканойламіногрупа, моно- або діалкоксикарбоніламіногрупа, моно- або діарилкарбоніламіногрупа, алкілсульфініламіногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфініламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоільна група, моно- або діалкілкарбамоільна група, моно- або діарилкарбамоільна група, алкілсульфінільна група, алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, циклоалкілсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, циклоалкілсульфонільна група, циклоалкенілсульфонільна група, циклоалкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група і гетероциклілсульфонільна група, де кожен замісник може необов'язково бути заміщений перерахованими замісниками.

До прикладів що містить додаткові замісники бензольного кільця в рамках даного винаходу належить бензольне кільце, яке необов'язково може містити 1-5 замісників, вибраних з групи,

що включає наступні елементи: атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксигрупа, меркаптогрупа, карбоксильна група, сульфогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкінільна група, арильна група, гетероциклільна група, алкоксигрупа, алкенілоксигрупа, алкінілоксигрупа, циклоалкілоксигрупа, циклоалкенілоксигрупа, циклоалкінілоксигрупа, арилоксигрупа, гетероциклілоксигрупа, алканоїльна група, алкенілкарбонільна група, алкінілкарбонільна група, циклоалкілкарбонільна група, циклоалкенілкарбонільна група, циклоалкінілкарбонільна група, арилкарбонільна група, гетероциклілкарбонільна група, алкоксикарбонільна група, алкенілоксикарбонільна група, алкінілоксикарбонільна група, циклоалкілоксикарбонільна група, циклоалкенілоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група, гетероциклілоксикарбонільна група, алканоїлоксигрупа, алкенілкарбонілоксигрупа, алкінілкарбонілоксигрупа, циклоалкілкарбонілоксигрупа, циклоалкенілкарбонілоксигрупа, циклоалкінілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, гетероциклілкарбонілоксигрупа, алкілтіогрупа, алкенілтіогрупа, алкінілтіогрупа, циклоалкілтіогрупа, циклоалкенілтіогрупа, циклоалкінілтіогрупа, арилтіогрупа, гетероциклілтіогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, моно- або діалканоїламіногрупа, моно- або діалкоксикарбоніламіногрупа, моно- або діарилкарбоніламіногрупа, алкілсульфініламіногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфініламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, моно- або діарилкарбамоїльна група, алкілсульфінільна група, алкенілсульфінільна група, алкінілсульфінільна група, циклоалкілсульфінільна група, циклоалкенілсульфінільна група, циклоалкінілсульфінільна група, арилсульфінільна група, гетероциклілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, алкенілсульфонільна група, алкінілсульфонільна група, циклоалкілсульфонільна група, циклоалкенілсульфонільна група, циклоалкінілсульфонільна група, арилсульфонільна група, гетероциклілсульфонільна група, алкіленова група, алкіленоксигрупа, алкілендіоксигрупа і алкеніленова група, де кожен замісник також може містити перераховані замісники. Крім того, приклади необов'язково заміщених бензольних кілець включають бензольні кільця, заміщені алкіленовою групою, що утворює анельоване вуглецеве кільце з атомами вуглецю, до якого вона приєднана, а також включають бензольне кільце, необов'язково заміщене алкеніленовою групою, що утворює анельоване вуглецеве кільце, таке як конденсоване бензольне кільце, з атомами вуглецю, до якого вона приєднана.

Переважні приклади необов'язково заміщеного ненасиченого моноциклічного гетероциклічного кільця включають ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, гідроксильна група, алкоксильна група, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксильна група, гідроксіалкільна група, алкоксіалкільна група, алкоксіалкоксильна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксильна група, арильна група, арилоксильна група, арилалкоксильна група, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, алканоїламіногрупа, алкоксикарбоніламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, алканоїльна група, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, арилсульфонільна група, гетероциклільна група і оксогрупа.

Переважні приклади необов'язково заміщеного ненасиченого конденсованого гетеробіциклічного кільця включають ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, яке може необов'язково бути заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, гідроксильна група, алкоксильна група, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксильна група, гідроксіалкільна група, алкоксіалкільна група, алкоксіалкоксильна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, циклоалкенільна група, циклоалкілоксильна група, арильна група, арилоксильна група, арилалкоксильна група, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, алканоїламіногрупа, алкоксикарбоніламіногрупа, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, алканоїльна група, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, алкілсульфінільна група, алкілсульфонільна група, арилсульфонільна група, гетероциклільна група і оксогрупа.

Переважні приклади необов'язково заміщеного бензольного кільця включають бензольне кільце, яке може необов'язково бути заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, гідроксильна група, алкоксильна група, алкільна група, галоалкільна група, галоалкоксильна група, гідроксіалкільна група, алкоксіалкільна група, алкоксіалкоксильна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група,

аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, сульфамойльна група, моно- або діалкілсульфамойльна група, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, алкілсульфоніламіногрупа, фенільна група, феноксильна група, фенілсульфоніламіногрупа, фенілсульфонільна група, гетероциклільна група і оксогрупа; і

кільце В являє собою ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце або бензольне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, незалежно вибираними з групи, в яку входять атом галогену, гідроксильна група, ціаногрупа, нітрогрупа, алкільна група, алкенільна група, алкінільна група, циклоалкільна група, циклоалкіліденметильна група, алкоксильна група, алканойльна група, алкілтіогрупа, алкілсульфонільна група, алкілсульфінільна група, аміногрупа, моно- або діалкіламіногрупа, сульфамойльна група, моно- або діалкілсульфамойльна група, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група, моно- або діалкілкарбамоїльна група, алкілсульфоніламіногрупа, фенільна група, феноксильна група, фенілсульфоніламіногрупа, фенілсульфонільна група, гетероциклільна група, алкіленова група і оксогрупа;

де кожний з перерахованих замісників кільця А і кільця В може необов'язково бути заміщений від 1 до 3 замісниками, незалежно вибираними з групи, в яку входять атом галогену, ціаногрупа, алкільна група, галоалкільна група, алкоксильна група, галоалкоксильна група, алканойльна група, моно- або діалкіламіногрупа, карбоксильна група, гідроксильна група, фенільна група, алкілендіоксильна група, алкіленоксильна група, алкоксикарбонільна група, карбамоїльна група і моно- або діалкілкарбамоїльна група.

У іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу в сполучі формули (I) кільце А і кільце В являють собою:

(1) кільце А являє собою ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками: атом галогену, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або оксогрупа, а кільце В являє собою (а) бензольне кільце, яке може необов'язково містити наступні замісники: атом галогену; ціаногрупа; нижча алкільна група; галоген-нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; галоген-нижча алкоксигрупа; моно- або динижча алкіламіногрупа; фенільна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа; або гетероциклільна група, яка може необов'язково містити наступні замісники: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа; (b) ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками, вибираними з групи, що включає наступні елементи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, галоген-нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа, фенільна група, яка може містити наступні замісники: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, або моно- або динижча алкіламіногрупа; і гетероциклільна група, яка може необов'язково містити замісник, вибраний з групи, що включає наступні елементи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа; або (c) ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, яке може необов'язково містити замісник, вибраний з групи, що включає наступні елементи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, галоген-нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа, фенільна група, яка може містити наступні замісники: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа; і гетероциклільна група, яка може необов'язково містити замісник, вибраний з групи, що включає наступні елементи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа;

(2) кільце А являє собою бензольне кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками: атом галогену, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, фенільна група або нижча алкіленова група, і кільце В являє собою (а) ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може містити наступні замісники: атом галогену; ціаногрупа; нижча алкільна група; галоген-нижча алкільна група; феніл-нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; галоген-нижча алкоксигрупа; моно- або динижча алкіламіногрупа; фенільна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа або карбамоїльна група; або гетероциклільна група, яка може містити

наступні замісники: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа або карбамоїльна група; (b) ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками, вибираними з групи, що містить наступні елементи: атом галогену, 5 ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, феніл-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, галоген-нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа, фенільна група, яка може містити наступні замісники: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа; і гетероциклічна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом 10 галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, або моно- або динижча алкіламіногрупа; або

(3) кільце А являє собою ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками: атом галогену, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, або оксогрупа, і кільце В являє собою (a) бензольне 15 кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками, вибираними з наступної групи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, галоген-нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа, фенільна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом галогену, ціаногрупа, 20 нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа; і гетероциклічна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками, вибираними з групи, що містить наступні елементи: атом галогену, ціаногрупа, а нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, або моно- або динижча алкіламіногрупа; (b) ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може містити наступні замісники: атом галогену; ціаногрупа; нижча алкільна група; галоген-нижча алкільна група; нижча алкоксигрупа; галоген-нижча алкоксигрупа; моно- або динижча 25 алкіламіногрупа; фенільна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа; або гетероциклічна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом галогену, ціаногрупа, 30 нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа; або (c) ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, яке може бути необов'язково заміщене наступними замісниками, вибираними з групи, що містить наступні елементи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, 35 нижча алкоксигрупа, галоген-нижча алкоксигрупа, моно- або динижча алкіламіногрупа, фенільна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа; і гетероциклічна група, яка може бути необов'язково заміщена наступними замісниками, вибираними з групи, що містить наступні елементи: атом галогену, 40 ціаногрупа, нижча алкільна група, галоген-нижча алкільна група, нижча алкоксигрупа або моно- або динижча алкіламіногрупа.

У іншому переважному варіанті здійснення в сполуці формули (I) Y являє собою $-CH_2-$ групу і знаходиться в третьому положенні кільця А, якщо вважати положення групи Х першим положенням, кільце А являє собою бензольне кільце, що має від 1 до 3 замісників, вибраних з 45 групи, в яку входять нижча алкільна група, нижча галогензаміщена алкільна група, атом галогену, нижча алкоксильна група, фенільна група, нижча алкеніленова група, а кільце В являє собою ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце або ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, кожне з яких може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, в яку входять нижча алкільна група, нижча галогензаміщена алкільна група, нижча фенілалкільна група, атом галогену, нижча алкоксильна група, нижча галогензаміщена алкоксильна група, 50 фенільна група, галогензаміщена фенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, нижча галогензаміщена алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, нижча галогензаміщена алкоксифенільна група, нижча алкілендіоксифенільна група, нижча алкіленоксифенільна група, нижча моно- або діалкіламінофенільна група, карбамоїлфенільна група, нижча моно- або діалкілкарбамоїлфенільна група, гетероциклічна група, 55 галогензаміщена гетероциклічна група, ціаногетероциклічна група, нижча алкілгетероциклічна група, нижча алкоксигетероциклічна група, нижча моно- або діалкіламіногетероциклічна група, карбамоїлгетероциклічна група і нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група.

Крім того, в іншому більш переважному варіанті здійснення в сполуці формули (I) Y являє 60 собою $-CH_2-$ групу і знаходиться в третьому положенні кільця А, якщо вважати положення групи

Х першим положенням, кільце А являє собою ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксильна група і оксогрупа, а кільце В - бензольне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, фенільна група, галогензаміщена фенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, галогензаміщена нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, гетероциклільна група, галогензаміщена гетероциклільна група, ціаногетероциклільна група, нижча алкілгетероциклільна група і нижча алкоксигетероциклільна група.

Крім того, в іншому переважному варіанті здійснення в сполучі формули (I) Y являє собою -CH₂- групу і знаходиться в третьому положенні кільця А, якщо вважати положення групи Х першим положенням, кільце А являє собою ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксильна група і оксогрупа, а кільце В - ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце або ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, кожне з яких може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, атом галогену, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, фенільна група, галогензаміщена фенільна група, ціанофенільна група, нижча алкілфенільна група, галогензаміщена нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, нижча галогензаміщена алкоксифенільна група, гетероциклільна група, галогензаміщена гетероциклільна група, ціаногетероциклільна група, нижча алкілгетероциклільна група і нижча алкоксигетероциклільна група. У більш переважному варіанті здійснення даного винаходу Х є атомом вуглецю, а Y - групою -CH₂-.

Крім того, в іншому переважному варіанті здійснення в сполучі формули (I) кільце А і кільце В являють собою:

(1) кільце А - бензольне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково заміщена атомом галогену або нижчою алкоксильною групою, нижчою алкоксильною групою, необов'язково заміщеною атомом галогену або нижчою алкоксильною групою, циклоалкільною групою, циклоалкоксильною групою, фенільною групою і нижчою алкіленовою групою;

кільце В - ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце або ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, кожне з яких може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, нижчою алкоксильною групою або фенільною групою; нижча алкоксильна група, необов'язково заміщена атомом галогену або нижчою алкоксильною групою; циклоалкільна група; циклоалкоксильна група; фенільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, галогензаміщеною нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, галогензаміщеною нижчою алкоксильною групою або карбамоїльною групою; гетероциклільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, галогензаміщеною нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, галогензаміщеною нижчою алкоксильною групою або карбамоїльною групою; оксогрупа;

(2) кільце А - ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, нижча алкільна група, необов'язково заміщена нижчою алкоксильною групою, нижча алкоксильна група, необов'язково заміщена атомом галогену або нижчою алкоксильною групою, циклоалкільна група, циклоалкоксильна група і оксогрупа; і

кільце В - бензольне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, нижча алкоксильна група або фенільна група; нижча алкоксильна група, необов'язково заміщена атомом галогену або нижчою алкоксильною групою; циклоалкільна група; циклоалкоксильна група; фенільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група або галогензаміщена нижча алкоксильна група; нижча алкіленова група;

(3) кільце А - ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце, яке може необов'язково бути заміщене від 1 до 3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену; нижча алкільна група, необов'язково заміщена атомом галогену або нижчою алкоксильною групою,

галогену, нижчою алкільною групою і оксогрупою, а кільце В - бензольне кільце, необов'язково заміщене атомом галогену; нижча алкільна група, необов'язково заміщена атомами галогену або фенільною групою; нижча алкоксильна група; фенільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, галогензаміщеною нижчою алкільною групою або нижчою алкоксильною групою; гетероциклічна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група або нижча алкоксильна група; нижча алкіленова група.

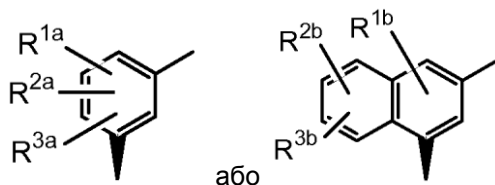
До переважних прикладів ненасичених моноциклічних гетероциклічних кілець належать 5- або 6-членні ненасичені гетероциклічні кільця, що містять 1 або 2 гетероатома, незалежно вибрані з групи, в яку входять атом азоту, атом кисню і атом сірки. Більш конкретно, переважними є фуран, тіофен, оксазол, ізоксазол, триазол, тетразол, піразол, піридин, піримідин, піразин, дигідроізоксазол, дигідропіридин і тiazол. До переважних прикладів ненасичених конденсованих гетеробіциклічних кілець належать 9- або 10-членні ненасичені конденсовані гетеробіциклічні кільця, що містять від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з групи, в яку входять атом азоту, атом кисню і атом сірки. Більш конкретно, переважними є індолін, ізоіндолін, бензотіазол, бензоксазол, індол, індазол, хінолін, ізохінолін, бензотіофен, бензофуран, тієнотіофен і дигідроізохінолін.

У більш переважному варіанті здійснення в сполучі формули (I) кільце А являє собою бензольне кільце, необов'язково заміщене замісником, вибраним з атома галогену, нижчою алкільною групою, галогензаміщеною нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою і фенільною групою, а кільце В - гетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з тіофену, фурану, бензофурану, бензотіофену і бензотіазолу, де гетероциклічне кільце необов'язково заміщене замісником, вибраним з наступної групи: атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, фенілзаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, фенільна група, галогензаміщена фенільна група, нижча алкілфенільна група, нижча алкоксифенільна група, тієнільна група, галогензаміщена тієнільна група, піридилна група, галопіридилна група і тiazолільна група.

У ще одному переважному варіанті здійснення в сполучі формули (I) Y являє собою -CH₂- групу, кільце А - ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце або ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце, вибране з групи, в яку входять тіофен, дигідроізохінолін, дигідроізоксазол, триазол, піразол, дигідропіридин, дигідроіндол, індол, індазол, піридин, піримідин, піразин, хінолін і ізоіндолін, де гетероциклічне кільце може додатково мати замісник, вибраний з наступної групи: атом галогену, нижча алкільна група і оксогрупа, а кільце В - бензольне кільце з додатковим замісником, вибраним з наступної групи: атом галогену, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група і галогензаміщена нижча алкоксильна група.

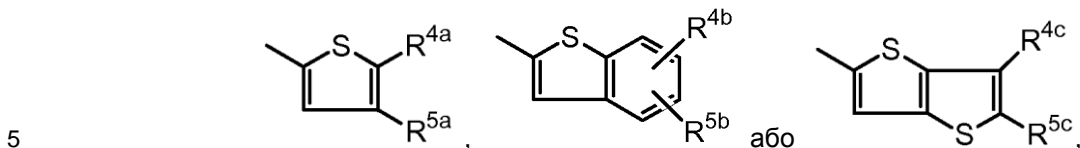
У іншому переважному варіанті здійснення в сполучі формули (I) кільце А являє собою бензольне кільце із замісником у вигляді атома галогену або нижчої алкільної групи, а кільце В являє собою тієнільну групу із замісником у вигляді фенільної групи або гетероциклічної групи, де фенільна або гетероциклічна група заміщена від 1 до 3 замісниками, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група і галогензаміщена нижча алкоксильна група.

Крім того, в іншому аспекті даного винаходу переважним прикладом сполуки формули (I) є сполука, в якій кільце А являє собою



де R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b} і R^{3b} кожний незалежно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, алкоксильну групу, алкільну групу, галоалкільну групу, галоалкоксильну групу, гідроксialкільну групу, алкоксialкільну групу, алкоксialкоксильну групу, алкенільну групу, алкінільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкіліденметильну групу, циклоалкенільну групу, циклоалкоксильну групу, фенільну групу, фенілалкоксильну групу, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або діалкіламіногрупу, алканоліламіногрупу, карбоксильну групу, алкоксикарбонільну групу, карбамоільну групу, моно- або діалкілкарбамоільну групу,

алканойльну групу, алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, алкілсульфінільну групу, алкілсульфонільну групу або фенілсульфонільну групу, і кільце В являє собою



де R^{5a} і R^{5a} кожний незалежно являє собою атом водню; атом галогену; гідроксильну групу; алкоксильну групу; алکیلну групу; галоалکیلну групу; галоалкоксильну групу; гідроксіалکیلну групу; алкоксіалکیلну групу; феніалکیلну групу; алкоксіалкоксильну групу; гідроксіалкоксильну групу; алкенільну групу; алкінільну групу; циклоалکیلну групу; циклоалкіліденметильну групу; циклоалкенільну групу; циклоалкоксильну групу; фенілоксильну групу; фенілалкоксильну групу; ціаногрупу; нітрогрупу; аміногрупу; моно- або діалкіламіногрупу; алканойламіногрупу; карбоксильну групу; алкоксикарбонільну групу; карбамоїльну групу; моно- або діалкілкарбамоїльну групу; алканойльну групу; алкілсульфоніламіногрупу; фенілсульфоніламіногрупу; алкілсульфінільну групу; алкілсульфонільну групу; фенілсульфонільну групу; фенільну групу, необов'язково заміщену атомом галогену, ціаногрупу, алکیلну групу, галоалکیلну групу, алкоксильну групу, галоалкоксильну групу, алікліденоксильну групу, алкіленоксильну групу, моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльну групу або моно- або діалкілкарбамоїльну групу; або гетероциклільну групу, необов'язково заміщену атомом галогену, ціаногрупу, алکیلну групу, галоалکیلну групу, алкоксильну групу, галоалкоксильну групу, карбамоїльну групу або моно- або діалкілкарбамоїльну групу, або R^{5a} і R^{5a} пов'язані один з одним по крайніх положеннях з утворенням алкіленової групи; і

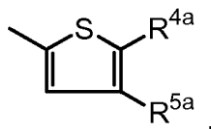
R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} і R^{5c} кожний незалежно являє собою атом водню; атом галогену; гідроксильну групу; алкоксильну групу; алکیلну групу; галоалکیلну групу; галоалкоксильну групу; гідроксіалکیلну групу; алкоксіалکیلну групу; феніалکیلну групу; алкоксіалкоксильну групу; гідроксіалкоксильну групу; алкенільну групу; алкінільну групу; циклоалکیلну групу; циклоалкіліденметильну групу; циклоалкенільну групу; циклоалкілоксильну групу; фенілоксильну групу; фенілалкоксильну групу; ціаногрупу; нітрогрупу; аміногрупу; моно- або діалкіламіногрупу; алканойламіногрупу; карбоксильну групу; алкоксикарбонільну групу; карбамоїльну групу; моно- або діалкілкарбамоїльну групу; алканойльну групу; алкілсульфоніламіногрупу; фенілсульфоніламіногрупу; алкілсульфінільну групу; алкілсульфонільну групу; фенілсульфонільну групу; фенільну групу, необов'язково заміщену атомом галогену, ціаногрупу, алکیلну групу, галоалکیلну групу, алкоксильну групу, галоалкоксильну групу, метилендіоксильну групу, етиленоксильну групу або моно- або діалкіламіногрупу, або гетероциклільну групу, необов'язково заміщену атомом галогену, ціаногрупу, алکیلну групу, галоалکیلну групу, алкоксильну групу або галоалкоксильну групу.

Більш переважною є сполука формули (I), в якій як R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} і R^{3b} незалежно можуть вибиратися атом водню, атом галогену, нижча алکیلна група, галогензаміщена нижча алکیلна група, нижча алкоксильна група або фенільна група;

R^{5a} і R^{5a} кожний незалежно може вибиратися атом водню; атом галогену; нижча алکیلна група; галогензаміщена нижча алکیلна група; фенілзаміщена нижча алکیلна група; фенільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, галогензаміщеною нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, галогензаміщеною нижчою алкоксильною групою, метилендіоксильною групою, етиленоксильною групою, нижчою моно- або діалкіламіногрупою, карбамоїльною групою або нижчою моно- або діалкілкарбамоїльною групою; або гетероциклільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, карбамоїльною групою або нижчою моно- або діалкілкарбамоїльною групою, або R^{5a} і R^{5a} пов'язані один з одним по крайніх положеннях з утворенням алкіленової групи; і як

R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} і R^{5c} незалежно можуть вибиратися атом водню, атом галогену, нижча алکیلна група, галогензаміщена нижча алکیلна група, нижча алкоксильна група або галогензаміщена нижча алкоксильна група.

Також переважною є сполука формули (I), де кільце В являє собою кільце наступної будови:

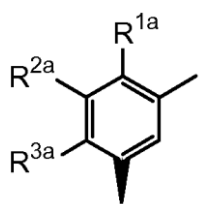


де R^{5a} являє собою фенільну групу, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, метилендіоксильна група, етиленоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група або нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група; або гетероциклільна група, необов'язково заміщена атомом галогену, ціаногрупою, нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, карбамоїльною групою або нижчою моно- або діалкілкарбамоїльною групою;

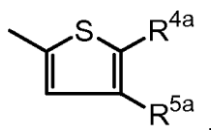
R^{5a} являє собою атом водню; або

R^{5a} і R^{5a} пов'язані один з одним по крайніх положеннях з утворенням нижчої алкіленової групи.

Також більш переважною є сполука формули (I), в якій кільце А має наступну будову



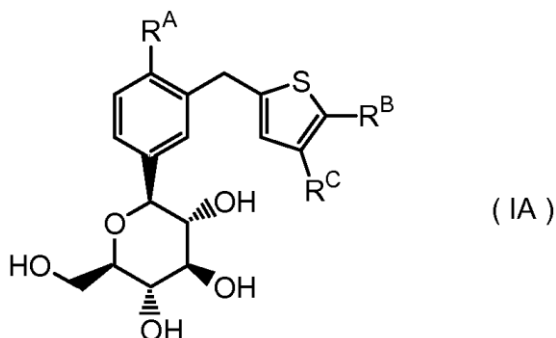
де R^{1a} являє собою атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкоксильну групу, а R^{2a} і R^{3a} - атоми водню; кільце В являє собою



де R^{5a} являє собою фенільну групу з додатковими замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група або нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група; або гетероциклільна група з додатковими замісниками, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, карбамоїльна група або нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група, R^{5a} являє собою атом водню, а Y являє собою групу $-CH_2-$.

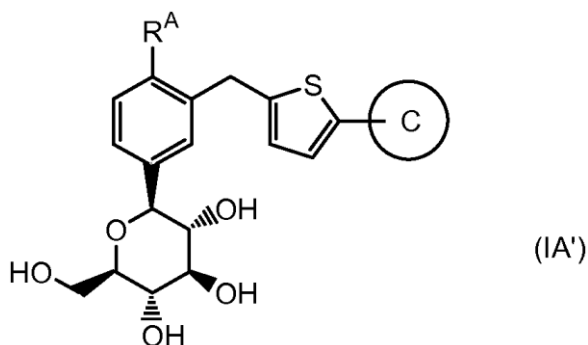
У більш переважному варіанті здійснення в сполучі формули (I) R^{5a} являє собою фенільну групу з додатковими замісниками, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група або галогензаміщена нижча алкоксильна група; або гетероциклільна група з додатковими замісниками, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група або нижча алкоксильна група.

У іншому варіанті здійснення переважно сполука формули (I) може бути представлена формулою (IA):



де R^A являє собою атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкоксильну групу; R^B являє собою фенільну групу, яка додатково може мати від 1 до 3 замісників, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, метилendioксильна група, етиленоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група і нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група; або гетероциклільна група, яка додатково може мати від 1 до 3 замісників, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, метилendioксильна група, етиленоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група і нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група; або R^C являє собою атом водню; або R^B і R^C утворюють конденсоване бензольне кільце, необов'язково заміщене атомом галогену, нижчою алкільною групою, галогензаміщеною нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою або галогензаміщеною нижчою алкоксильною групою.

У переважному варіанті здійснення в сполуці формули (I) R^A являє собою атом галогену або нижчу алкільну групу, R^C являє собою атом водню, і R^B являє собою фенільну групу, яка може мати від 1 до 3 замісників, якими можуть бути атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, метилendioксильна група, етиленоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група і нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група; або гетероциклільна група із 1-3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група і нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група. Хімічна структура подібних сполук представлена наступною формулою (IA'):



де R^A являє собою атом галогену або нижчу алкільну групу, кільце C являє собою фенільну групу, яка може мати від 1 до 3 замісників, вибираних з групи, в яку входять атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, метилendioксильна група, етиленоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група і нижча моно- або діалкілкарбамоїльна група; або гетероциклільна група із 1-3 замісниками, вибираними з групи, в яку входять атом галогену, ціаногрупа, нижча алкільна група, галогензаміщена нижча алкільна група, нижча алкоксильна група, галогензаміщена нижча алкоксильна група, нижча моно- або діалкіламіногрупа, карбамоїльна група і моно- або нижча діалкілкарбамоїльна група.

У більш переважному варіанті здійснення в сполуці формули (I) кільце C являє собою фенільну групу, що має від 1 до 3 замісників, вибираних з групи, що складається з атома

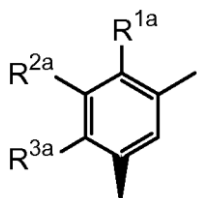
галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, нижчої галогеналкільної групи, нижчої алкоксигрупи, нижчої галогеналкоксигрупи, нижчої моно- і діалкіламіногрупи; або являє собою гетероциклічну групу з введенням замісником, вибраним з групи, що складається з атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, нижчої галогеналкільної групи, нижчої алкоксигрупи і нижчої галогеналкоксигрупи.

Серед цих варіантів переважною є сполука формули (I), в якій кільце С являє собою фенільну групу з введенням замісником у вигляді атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, нижчої галогеналкільної групи, нижчої алкоксигрупи, нижчої галогеналкоксигрупи; або являє собою гетероциклічну групу з введенням замісником у вигляді атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи або нижчої алкоксигрупи.

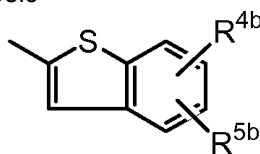
Переважною гетероциклічною групою є 5- або 6-членна гетероциклічна група, що включає 1 або 2 гетероатома, незалежно вибраних групи, що складається з атома азоту, атома кисню і атома сірки, або 9- або 10-членна гетероциклічна група, що включає від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних групи, що складається з атома азоту, атома кисню і атома сірки. Зокрема, до переважних належать тієнільна група, піридинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, піразолільна група, тiazолільна група, хіноліїна група, тетразолільна група і оксазолільна група.

У ще одному переважному варіанті здійснення в сполуці формули (I) кільце С являє собою фенільну групу з введенням замісником у вигляді атома галогену або ціаногрупи або піридинільну групу з введенням замісником у вигляді атома галогену.

У іншому варіанті здійснення переважною є сполука формули (I), в якій кільце А має наступну будову:

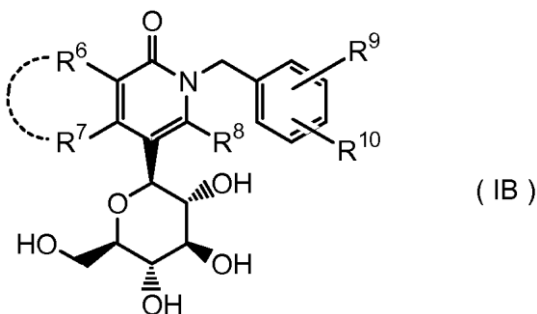


де R^{1a} являє собою атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкоксильну групу, а R^{2a} і R^{3a} - атоми водню; кільце В являє собою



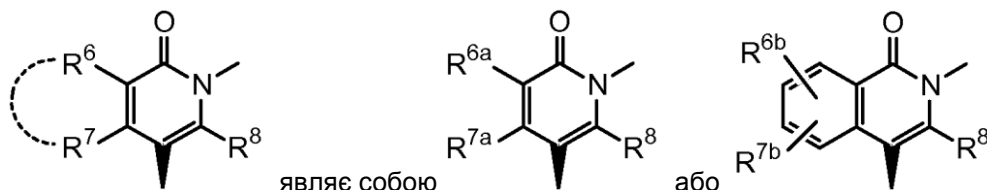
де R^{4b} і R^{5b} незалежно являють собою атом водню, атом галогену, нижчу алкільну групу, нижчу галогеналкільну групу, нижчу алкоксигрупу або нижчу галогеналкоксигрупу.

У іншому аспекті даного винаходу до переважних прикладів сполуки формули (I) належить сполука, представлена наступною формулою IB:



де R⁸, R⁹ і R¹⁰ незалежно являють собою атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, алкоксигрупу, алкільну групу, галогеналкільну групу, галогеналкоксигрупу, гідроксіалкільну групу, алкоксіалкільну групу, алкоксі-алкоксигрупу, алкенільну групу, алкінільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкіліден-метильну групу, циклоалкенільну групу, циклоалкілоксигрупу, арилоксигрупу, арилалкоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або діалкіламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбоксильну групу, алкоксикарбонільну

групу, карбамоїльну групу, моно- або діалкілкарбамоїльну групу, алканоїльну групу, алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, алкілсульфінільну групу, алкілсульфонільну групу; а також групу, що має наступну будову:



5

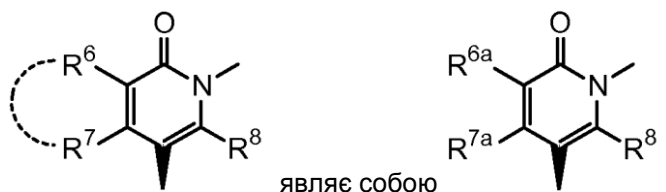
де R^{6a} і R^{7a} незалежно являють собою атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, алкоксигрупу, алکیلну групу, галогеналکیلну групу, галогеналкоксигрупу, гідроксіалکیلну групу, алкоксіалکیلну групу, алкокси-алкоксигрупу, алкенільну групу, алкінільну групу, циклоалکیلну групу, циклоалкіліден-метильну групу, циклоалкенільну групу, циклоалкілоксигрупу, арилоксигрупу, арилалкоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або діалкіламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбоксильну групу, алкоксикарбонільну групу, карбамоїльну групу, моно- або діалкілкарбамоїльну групу, алканоїльну групу, алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, алкілсульфінільну групу, алкілсульфонільну групу; а R^{6b} і R^{7b} незалежно являють собою атом водню, атом галогену, алکیلну групу, галогеналکیلну групу або алкоксигрупу.

10

15

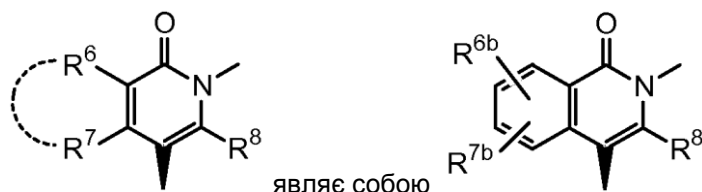
Серед сполук, представлених формулою (IB), більш переважним є сполуки, в яких R^8 , R^9 і R^{10} кожний незалежно являють собою атом водню, атом галогену, нижчу алکیلну групу, циклоалکیلну групу, нижчу гідроксіалکیلну групу, нижчу галогеналکیلну групу, нижчу алкокси-нижчу алکیلну групу, нижчу алкоксигрупу, циклоалкоксигрупу, нижчу галогеналкоксигрупу або нижчу алкокси-нижчу алкоксигрупу, і

20



25

де R^{6a} , R^{7a} незалежно являють собою атом водню, атом галогену, нижчу алکیلну групу, циклоалکیلну групу, нижчу гідроксіалکیلну групу, нижчу галогеналکیلну групу, нижчу алкокси-нижчу алکیلну групу, нижчу алкоксигрупу, циклоалкоксигрупу, нижчу галогеналкоксигрупу або нижчу алкокси-нижчу алкоксигрупу; група, позначена

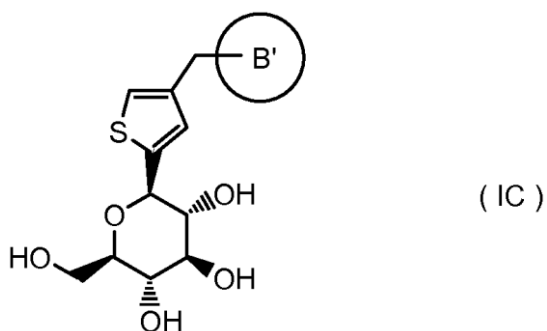


30

де R^{6b} і R^{7b} незалежно являють собою атом водню, атом галогену, нижчу алکیلну групу, нижчу галогеналکیلну групу або нижчу алкоксигрупу.

У іншому аспекті до переважних прикладів сполуки формули (I) належить сполука, представлена наступною формулою (IC):

35



де кільце В являє собою необов'язково заміщене бензольне кільце, необов'язково заміщене ненасичене моноциклічне гетероциклічне кільце або необов'язково заміщене ненасичене конденсоване гетеробіциклічне кільце.

До переважних прикладів кільця В' належать бензольне кільце, гетероциклічне кільце, які можуть містити замісник(и), вибрані з групи, що включає атом галогену; ціаногрупу; нижчу алкілну групу, необов'язково заміщену атомом галогену; нижчу алкоксигрупу, необов'язково заміщену атомом галогену; нижчу алканойльну групу; нижчу моно- або діалкіламіногрупу; нижчу алкоксикарбонільну групу; карбамоїльну групу; моно- або динижчу алкілкарбамоїльну групу; фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками у вигляді атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом галогену, нижчої алкоксигрупи, необов'язково заміщеної атомом галогену; нижчу алканойльну групу, моно- або динижчу алкіламіногрупу, нижчу алкоксикарбонільну групу, карбамоїльну групу, або моно- або динижчу алкілкарбамоїльну групу; гетероцикліальну групу з одним або декількома можливими замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом галогену, нижчої алкоксигрупи, необов'язково заміщеної атомом галогену, нижчу алканойльну групу, моно- або динижчу алкіламіногрупу, нижчу алкоксикарбонільну групу, карбамоїльну групу, або моно- або динижчу алкілкарбамоїльну групу; алкіленову групу; оксогрупу.

До більш переважних прикладів кільця В належать бензольне кільце, в яке може вводиться замісник, вибраний з групи, що включає атом галогену; ціаногрупу; нижчу алкілну групу, необов'язково заміщену атомом галогену; нижчу алкоксигрупу, необов'язково заміщену атомом галогену; нижчу моно- або діалкіламіногрупу; фенільну групу з одним або декількома можливими замісниками у вигляді атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом галогену, нижчої алкоксигрупи, необов'язково заміщеної атомом галогену; гетероцикліальну групу з одним або декількома можливими замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, нижчої алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом галогену, нижчої алкоксигрупи, необов'язково заміщеної атомом галогену.

Переважно сполука формули (I) вибрана з групи, що складається з нижчеперерахованого:

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(6-етилбензо[*b*]тіофен-2-іл-метил)бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(5-тіазоліл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-(5-феніл-2-тієнілметил)бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(2-піримідин-іл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(2-піримідин-іл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(4-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(3-дифторметил-феніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-ціанофеніл)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил]бензол;

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-фтор-3-(5-(3-ціанофеніл)-2-тієнілметил)бензол;

фармацевтично прийнятні солі даних сполук і проліків даних сполук.

До особливо переважних сполук формули (I) належать:

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(3-ціано-феніл)-2-тієнілметил]бензол

або

його

фармацевтично прийнятна сіль або пролік;

- 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-ціано-феніл)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки;
- 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фтор-феніл)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки;
- 5 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(3-ціано-феніл)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки;
- 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки;
- 10 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-2-піридил)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки;
- 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-хлор-3-[5-(6-фтор-3-піридил)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки;
- 1-(β -D-глюкопіранозил)-4-фтор-3-[5-(3-ціано-феніл)-2-тієнілметил]бензол або його фармацевтично прийнятна сіль або проліки.
- 15 До фармацевтично прийнятних солей сполуки формули (I) належать, наприклад, сіль з лужним металом, таким як літій, натрій, калій і т. п.; сіль з лужноземельним металом, таким як кальцій, магній і т. п.; сіль з цинком або алюмінієм; сіль з органічною основою, такою як аміак, холін, діетаноламін, лізин, етилендіамін, трет-бутиламін, трет-октиламін, трис(гідроксиметил)амінометан, N-метилглюкозамін, триетаноламін і дегідроабіетиламін; сіль з неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п.; або сіль з органічною кислотою, такою як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота і т. п.; або сіль з амінокислотою, такою як аспарагінова кислота, глутамінова кислота і т. п.
- 20 Термін «проліки» означає ефір або карбонат, що утворюється при реакції однієї або декількох гідроксильних груп сполуки формули (I) з ацилюючим реагентом, заміщеним алкільною, алкоксильною або арильною групою, в ході традиційного способу отримання ацетату, пивалату, метилкарбонату, бензоату і ін. Також до проліків належать ефір або амід, що аналогічно утворюється при реакції однієї або декількох карбоксильних груп сполуки формули (I) з альфа-амінокислотою або бета-амінокислотою і т. д. в традиційному методі з використанням конденсуючого реагенту.
- 30 До сполук формули (I) також належать суміші стереоізомерів, а також будь-який чистий або по суті чистий ізомер. Наприклад, дана сполука може необов'язково бути заміщена одним або декількома асиметричними центрами на атомі вуглецю, що несе будь-який із замісників. Отже, сполука формули (I) може бути присутньою в формі енантіомера або діастереоізомера, або їх суміші. Якщо сполуки формули (I) містять подвійний зв'язок, то дана сполука може існувати в формі геометричної ізомерії (цис-сполуки, транс-сполуки), а якщо дана сполука формули (I) містить такий ненасичений зв'язок, наприклад, карбонільний, то дана сполука може існувати в формі таутомера; до даної сполуки також належать вказані ізомери і їх суміші. У процесі отримання даної сполуки може використовуватися вихідна сполука в формі рацемічної суміші, енантіомера або діастереоізомера. Якщо дана сполука отримана в формі діастереоізомера або енантіомера, їх можна розділити традиційним способом, наприклад, хроматографією або дробовою кристалізацією.
- 40 Крім того, до сполук формули (I) належать їх внутрішньомолекулярні солі, гідрати, сольвати і поліморфні форми.
- 45 Способи даного винаходу спрямовані на лікування і/або попередження (в тому числі сповільнення розвитку або виникнення) «пов'язаного з глюкозою захворювання». У цьому документі термін «пов'язане з глюкозою захворювання» буде означати будь-яке захворювання, яке характеризується підвищеним рівнем глюкози або розвивається внаслідок підвищеного рівня глюкози. До пов'язаних з глюкозою захворювань належать цукровий діабет, діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, повільне загоєння ран, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищений рівень жирних кислот в крові, підвищений рівень гліцерину в крові, гіперліпідемія, ожиріння, гіпертригліцеридемія, синдром X, ускладнення діабету, атеросклероз і гіпертонія. Зокрема, «пов'язаним з глюкозою захворюванням» є цукровий діабет (цукровий діабет типу 1 і типу 2 і т. п.), ускладнення діабету (такі як діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія), ожиріння і постпрандіальна гіперглікемія.
- 50
- 55

У одному варіанті здійснення даного винаходу пов'язане з глюкозою захворювання вибирається з групи, що складається з цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, повільного загоєння ран, резистентності до інсуліну, гіперглікемії, гіперінсулінемії, збільшення вмісту в крові жирних кислот, гіперліпідемії, ожиріння, гіпертригліцеридемії, синдрому X, ускладнень діабету, атеросклерозу і гіпертонії.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу пов'язане з глюкозою захворювання вибирається з групи, що включає наступні порушення: цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, ожиріння і післяобідня гіперглікемія. У іншому варіанті здійснення даного винаходу пов'язане з глюкозою захворювання вибирається з групи, що включає наступні порушення: цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, ожиріння і повільне загоєння ран. У іншому варіанті здійснення даного винаходу пов'язане з глюкозою захворювання вибирається з групи, що включає наступні порушення: порушений контроль вмісту глюкози, цукровий діабет 2 типу, синдром X, гестаційний діабет, резистентність до інсуліну, гіперглікемія. У іншому варіанті здійснення даного винаходу пов'язане з глюкозою захворювання являє собою цукровий діабет 2 типу.

У іншому варіанті здійснення пов'язане з глюкозою захворювання вибирається з групи, що включає наступні порушення: підвищений рівень глюкози, переддіабет, порушення толерантності до перорально введеної глюкози, недостатній контроль вмісту глюкози, цукровий діабет 2 типу, синдром X (що також називається метаболічним синдромом), гестаційний діабет, резистентність до інсуліну і гіперглікемія.

Лікування пов'язаного з глюкозою захворювання може включати зниження рівня глюкози, поліпшення контролю рівня глюкози, зниження резистентності до інсуліну і/або попередження розвитку пов'язаного з глюкозою захворювання (наприклад, попередження розвитку у пацієнта зі зниженою толерантністю до глюкози при пероральному введенні або з підвищеним рівнем глюкози цукрового діабету 2 типу).

У даному документі терміни «синдром X», «метаболічний синдром» і «метаболічний синдром X» означають порушення, що представляє небезпеку з точки зору розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань, що характеризується резистентністю до інсуліну і гіперінсулінемією, що може супроводжуватися одним або декількома наступними розладами: (a) порушення толерантності до глюкози, (b) діабет 2 типу, (c) дисліпідемія, (d) гіпертонія і (e) ожиріння.

Використовуваний в даний заявці термін «пацієнт» означає тварину, переважно ссавця, найбільш переважно людину, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Використовуваний в даний заявці термін «композиція» стосується будь-якого продукту, що містить вказані компоненти у вказаних кількостях, а також будь-яких продуктів, які можуть бути отримані, прямо або опосередковано, з сполучень вказаних компонентів у вказаних кількостях.

Якщо не вказано інше, використовувані в даний заявці терміни «терапія», «лікування» і їм подібні включають ведення пацієнта (переважно ссавця, більш переважно людину) і догляд за ним з метою протистояння хворобі, патологічному стану або розладу, і включає введення сполуки, що складає предмет даного винаходу, для попередження виникнення симптомів або ускладнень, полегшення симптомів або ускладнень, або усунення хвороби, патологічного стану або розладу.

Використовуваний в даному документі термін «попередження» включає, якщо не вказано інше, (a) зниження частоти одного або більше симптомів; (b) зниження тяжкості одного або декількох симптомів; (c) сповільнення або запобігання розвитку додаткових симптомів і/або (d) сповільнення або запобігання розвитку розладу або патологічного стану.

Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що в тих випадках, коли даний винахід стосується способів попередження, суб'єктом, потребуючим цього (тобто суб'єктом, потребуючим попередження), потрібно вважати будь-якого суб'єкта або пацієнта (переважно ссавця, більш переважно - людину), який відчуває або у якого спостерігається щонайменше один симптом захворювання, розладу або стану, розвиток якого необхідно попередити. Більше того, потребуючий попередження суб'єкт може також бути суб'єктом (переважно ссавцем, більш переважно - людиною), у якого поки не спостерігаються симптоми розладу, захворювання або патологічного стану, що вимагає попередження, але у якого є, на думку лікаря або іншого медичного фахівця, ризик розвитку вказаного розладу, захворювання або патологічного стану. Наприклад, пацієнт може вважатися таким, що має ризик розвитку розладу, захворювання або патологічного стану (і тому потребувати попередження або превентивного лікування) з урахуванням його історії хвороби, включаючи, крім іншого, спадковість, схильність, супутні розлади або стани, генетичну схильність і тому подібне.

Використовуваний в даний заявці термін «терапевтично ефективна кількість» означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічно або медично значну відповідь з боку системи тканин, організму тварини або людини, що очікується дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, який включає полегшення

5 симптоматики захворювання або патологічного стану, лікування якого проводиться.

У випадках, коли даний винахід стосується додаткової терапії або комбінованої терапії, що включає введення (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, термін «терапевтично ефективна кількість» буде означати, що кількість взятих в поєднанні агентів така, що їх комбінована дія приводить до

10 потрібного біологічного або медичного ефекту. Наприклад, терапевтично ефективною кількістю комбінованої терапії, що включає введення (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, буде така кількість (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, що їх спільний або послідовний прийом буде надавати

15 комбіновану дію, що є терапевтично ефективною. Крім того, фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що в терапевтично ефективній кількості комбінованого засобу, описаній вище, кількість (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі і/або кількість (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі окремо така, що може здійснювати, а може не здійснювати терапевтичний ефект.

20 Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що термін «терапевтично ефективна кількість» в рамках додаткової терапії, що включає введення (а) глібуриду і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі буде означати, що спільний або послідовний їх прийом буде надавати комбіновану дію, що є терапевтично ефективною; а також те, що кількість кожного із вказаних компонентів, взятих окремо, може бути, а може не бути терапевтично ефективною.

25 Фахівцеві в даній галузі буде також зрозуміло, що «терапевтично ефективна кількість» комбінованої терапії, що полягає у введенні (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і (c) сульфонілсечовини (переважно глібуриду) або її фармацевтично прийнятної солі буде означати, що спільний або послідовний прийом цих компонентів буде надавати комбіновану

30 дію, що є терапевтично ефективною; а також те, що кількість кожного зі вказаних компонентів, взятих окремо, може бути, а може не бути терапевтично ефективною.

У даному документі терміни «додаткова терапія» і «комбінована терапія» означають лікування пацієнта, що потребує цього, шляхом введення (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і

35 (c) сульфонілсечовини (переважно глібуриду) або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому (а) метформін або його фармацевтично прийнятна сіль, (b) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і, необов'язково, (c) сульфонілсечовина (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться будь-якими прийнятними способами, одночасно, послідовно, окремо або в складі одного лікарського препарату. Якщо (а) метформін або його фармацевтично прийнятна сіль, (b) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і, необов'язково, (c) сульфонілсечовина (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться у вигляді окремих лікарських препаратів, то кількість кожного препарату, що приймається на добу, може бути однаковою або різною. (а) Метформін або його фармацевтично прийнятна сіль, (b) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і, необов'язково, (c) сульфонілсечовина (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитися в організм однаковими або різними способами. Прикладами прийнятних способів введення є, крім іншого, пероральний, внутрішньовенний (в/в), внутрішньом'язовий (в/м), підшкірний (п/ш), черезшкірний і ректальний.

50 Сполуки також можуть вводитися безпосередньо в нервову систему. До способів введення належать, без обмеження винаходу, інтрацеребральний, інтравентрикулярний, інтрацеребровентрикулярний, інтратекальний, інтрацистернальний, інтраспінальний і/або периспінальний, з використанням внутрішньочерепних або внутрішньошлуночкових голок і/або катетерів, з нагнітальними пристроями або без нього. (а) Метформін або його фармацевтично прийнятна сіль, (b) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і, необов'язково,

55 (c) сульфонілсечовина (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитися по одночасній або наперемінній схемі, в одні і ті ж або в різні терміни курсу лікування, паралельно фракціонованими або разовими дозами. Фахівцеві в даній галузі також зрозуміло, що вищенаведений опис «додаткової терапії» і «комбінованої терапії» в аналогічній мірі застосовний до додаткової терапії або комбінованої терапії пов'язаного з глюкозою

захворювання, що включає введення потребуючому цього пацієнту (а) глібуриду і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Для більшого скорочення опису ряд кількісних виразів, що приводяться в даній заявці, дається у вигляді діапазону від приблизно кількості X до приблизно кількості Y. Мається на увазі, що при вказуванні діапазону значень діапазон не обмежується вказаними верхньою і нижньою межами, але включає повний діапазон від приблизно кількості X до приблизно кількості Y, або будь-яку кількість, що входить в даний діапазон, або менший діапазон.

Для більшої стиснутості опису ряд кількісних виразів, що приводяться в даній заявці, дається без модифікатора «приблизно». Мається на увазі, що незалежно від того, чи вказується модифікатор «приблизно» явним чином чи ні, кожне чисельне значення, що приводиться в даний заявці, стосується конкретного приведенного значення, а також наближення до даного приведенного значення, яке може бути розумним чином оцінене будь-яким фахівцем, включаючи еквіваленти і наближення, пов'язані з умовами проведення експерименту і/або вимірювання для подібного приведенного значення.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт. фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, описані в даному документі як активні інгредієнти, можуть бути приготовані шляхом безпосереднього змішування (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з фармацевтично прийнятним ексципієнтом відповідно до традиційних фармацевтичних способів приготування препаратів.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять (а) глібурид і (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт. Фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, описані в даному документі як активні інгредієнти, можуть бути приготовані шляхом безпосереднього змішування (а) глібуриду і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з фармацевтично прийнятним ексципієнтом відповідно до традиційних фармацевтичних способів приготування препаратів.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять (а) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, (b) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, (c) сульфонілсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт. Фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, описані в даному документі як активний інгредієнт, можуть бути приготовані шляхом безпосереднього змішування (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і (c) сульфонілсечовини або її фармацевтично прийнятної солі з фармацевтично прийнятним ексципієнтом відповідно до традиційних фармацевтичних способів приготування препаратів.

Можуть використовуватися різні форми фармацевтично прийнятних ексципієнтів, залежно від бажаного способу введення ліків (наприклад, пероральний, парентеральний і т. д.). У рідких лікарських формах для перорального введення, таких як суспензії, еліксири і розчини, прийнятними ексципієнтами і допоміжними речовинами є: вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, барвники і т. п.; у випадку твердих лікарських форм для перорального введення, таких як порошки, капсули і таблетки, до прийнятних ексципієнтів і допоміжних речовин належать: розріджувачі, гранулюючі речовини, мастячі речовини, зв'язувальні речовини, розпушувачі, гідрофільні полімери, контролюючі вивільнення ліків, змочувальні речовини і т. п. Тверді лікарські форми для перорального введення також можуть мати покриття з таких речовин, як цукри, ефіри целюлози і акрилові полімери, що сприяють більш тривалому вивільненню, а також можуть мати кишковорозчинну оболонку для доставки до основного місця всмоктування. У препараті для парентерального введення ексципієнт, як правило, являє собою стерильну воду, хоча для поліпшення розчинності або збережуваності можуть додаватися і інші компоненти. Суспензії або розчини для ін'єкцій також можуть виготовлятися з використанням водних ексципієнтів з відповідними добавками.

Для приготування фармацевтичних композицій, що становлять предмет даного винаходу, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і (а) метформін або його фармацевтично прийнятна сіль і/або (b) сульфонілсечовина (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятна сіль, що використовуються як активні інгредієнти, безпосередньо перемішуються з фармацевтичним ексципієнтом відповідно до традиційних способів приготування фармацевтичних композицій, причому можуть використовуватися різні форми ексципієнтів, залежно від бажаного способу введення ліків (наприклад, пероральне, парентеральне, внутрішньом'язове і т. д.). При виготовленні пероральних лікарських форм

можуть використовуватися звичайні фармацевтичні середовища. Таким чином, в рідких лікарських формах для перорального введення, таких як суспензії, еліксири і розчини, до прийнятних ексципієнтів і допоміжних речовин належать: вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і т. п.; у випадку твердих лікарських форм для перорального введення, таких як порошки, капсули і таблетки (в тому числі каплетти), до прийнятних ексципієнтів і допоміжних речовин належать: розріджувачі, гранулюючі речовини, мастячі речовини, зв'язувальні речовини, розпушувачі, гідрофільні полімери, контролюючі вивільнення ліків, гідрофобні полімери, контролюючі вивільнення ліків, змочувальні речовини і т. п. В зв'язку з простотою введення таблетки і капсули являють собою найбільш зручну у вживанні пероральну дозовану лікарську форму, в якій, як очевидно, використовуються тверді фармацевтичні ексципієнти. Таблетки можуть необов'язково покриватися оболонкою з цукру або з кишковорозчинного покриття стандартним способом. Ексципієнт для парентеральних лікарських форм, як правило, являє собою стерильну воду, хоча, наприклад, для поліпшення розчинності або збереження можуть також містити інші компоненти. Також можуть використовуватися суспензії або розчини для ін'єкцій, і в цьому випадку можуть застосовуватися відповідні рідкі ексципієнти, суспендуючі агенти і тому подібні компоненти. Фармацевтичні композиції, що описуються в даному документі, містять, з розрахунку на одиницю дози, наприклад, таблетку, капсулу, дозу порошку, ін'єкцію, чайну ложку і т. п., таку кількість активного інгредієнта(ів), яка необхідна для введення ефективної дози відповідно до опису, приведенного вище. Фармацевтичні композиції, що описуються в даному документі, містять, з розрахунку на одиницю дози, наприклад, таблетку, капсулу, дозу порошку, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку і т. п., незалежно від приблизно 0,01 до приблизно 2000 мг або будь-яку кількість, що входить в цей інтервал, або діапазон кожного з наступних інгредієнтів: (а) метформін або його фармацевтично прийнятна сіль, (b) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або (с) сульфонілсечовина (переважно глібурид) або її фармацевтично прийнятна сіль. Фармацевтичні композиції, що описуються в даному документі, можуть вводитися у вибраній належним чином терапевтично ефективній дозі, яка може залежати від вимог конкретних пацієнтів, тяжкості захворювання, що виліковується, і застосовуваної сполуки. Можливо щоденне дозування або періодична ревізія дози.

Переважним є використання фармацевтичних композицій у вигляді дозованих лікарських форм, наприклад, у вигляді таблеток, пілюль, капсул, дозованих порошоків, гранул, стерильних розчинів або суспензій для парентерального введення, дозованих аерозолів або рідин для розбризкування, крапель, ампул, аутоін'єкторів або супозиторіїв; для перорального, парентерального, інтраназального, сублінгвального або ректального прийому, або для введення за допомогою інгаляції або інсуфляції. У альтернативному варіанті описується фармацевтична композиція може бути приготована у вигляді лікарської форми, розрахованої на введення один раз на тиждень або місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як деканоат, може використовуватися для отримання форми для внутрішньом'язової ін'єкції з формуванням тканинного депо.

Для виготовлення твердих лікарських форм, таких як таблетки, основний активний інгредієнт(и) змішується з фармацевтичним ексципієнтом, наприклад, із звичайними інгредієнтами, що використовуються для приготування таблеток, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбітол, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальцію фосфат або камедь і інші фармацевтичні розріджувачі, наприклад, водою, з утворенням твердого препарату, що містить суміш активних інгредієнтів. На таблетки або пілюлі фармацевтичного композиції, що складає предмет даної сполуки, може бути нанесене покриття або вони можуть бути підготовлені яким-небудь іншим способом з метою отримання дозованої лікарської форми, що має пролонговану дію. Наприклад, таблетка або капсула може включати внутрішній і зовнішній дозовані компоненти, останній з яких є свого роду конвертом, що вміщує попередній компонент. Ці два компоненти можуть бути розділені кишковорозчинним шаром, який призначений для захисту від розщеплення в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту виявитися в просвіті дванадцятипалої кишки, зберігши свою інтактність, або сприяє його пролонгованому вивільненню. Для створення подібних кишковорозчинних шарів або оболонок можуть бути використані різні матеріали, наприклад, крім іншого, ряд полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

До рідких лікарських форм для перорального введення або ін'єкцій, в які можуть бути введені фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, належать водні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії, ароматизовані емульсії в харчових оліях, таких як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири і їм подібні фармацевтичні носії. Прийнятні диспергуючі або суспендуючі

агенти для водних суспензій включають синтетичну або природну камедь, таку як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, полівінілпіролідон або желатин.

Переважно фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, можуть вводитися у вигляді однократної денної дози, або сумарна денна доза може вводитися дробовими дозами двічі, тричі або чотири рази по чотири на день. Більше того, фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, можуть вводитися інтраназально за допомогою прийнятних місцевих інтраназальних засобів доставки або за допомогою трансдермальних шкіряних пластирів, добре відомих фахівцям в даній галузі. Для призначення трансдермально введення повинне бути безперервним, а таким, що не переважається протягом всього режиму дозування.

У деяких варіантах здійснення для перорального введення в формі таблетки або капсули активний компонент(и) ліків може комбінуватися з пероральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним ексципієнтом, таким як етанол, гліцерол, вода і аналогічними речовинами. Більше того, у разі необхідності або при бажанні можуть використовуватися відповідні зв'язувальні речовини. Лубриканти, дезінтеруючі агенти, барвники також можуть бути включені в суміш. Відповідні зв'язувальні речовини включають, крім іншого, крохмаль, желатин, природний цукор, такий як глюкоза або бета-лактоза, підсолоджувач з кукурудзи, природні і синтетичні камеді, така як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і їм подібні сполуки. До розпушувачів належать, без обмежень винаходу, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кроскармелоза натрію, кросповідон, метилцелюлоза, агар, бентоніт, ксантанова камедь і т. п. Рідкі форми у відповідним чином ароматизованих суспензуючому і диспергуючому агентах, таких як синтетичні і природні камеді, наприклад, трагакант, гуміарабік, метил-целюлоза і їм подібні. Для парентерального введення необхідні стерильні суспензії і розчини. Ізотонічні середовища, що звичайно містять прийнятні консерванти, застосовуються в тих випадках, коли потрібне внутрішньовенне введення.

Фармацевтичні композиції, що становлять предмет даного винаходу, можуть бути приготовані відповідно до відомих способів і із застосуванням відомих процесів і обладнання, як описано, наприклад, в публікаціях *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17th Ed., pp. 1585-1594 (1985); *Chemical Engineers Handbook*, Perry, 6th Ed., pp. 21-13 to 21-19 (1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Parrot, Vol. 61, No. 6, pp. 813-829 (1974); and *Chemical Engineer*, Nixon, pp. 94-103 (1990).

Гранули фармацевтичних композицій, що становлять предмет даного винаходу, можуть бути отримані, наприклад, шляхом подрібнення, при якому виходять необхідні розміри активного компонента і фармацевтично прийнятного ексципієнта(а). До відповідних способів створення частинок потрібного розміру належать, крім іншого, гранулювання, розпилювальне сушіння, розділення на ситах, ліофілізування, дроблення, розмелювання, помел на струменевому млині, тонке подрібнення і нарізання, з отриманням частинок запланованого розміру. Процес може здійснюватися на обладнанні для зменшення розмірів частинок, наприклад, на млині тонкого помелу, дробарці з гідроприводом, дробарці, валковому млинці, молотковому млині, фрикційному млині, бігунковому млині, кульовому млині, вібраційному кульовому млині, ударному млині тонкого помелу, центрифужному подрібнювачі, дробарці великого або дрібного помелу. Виділити частинки потрібного розміру можна за допомогою грохоту, наприклад, колосникового грохоту, плоского грохоту, вібраційного грохоту, барабанного грохоту, хитного грохоту, коливального грохоту і зворотно-поступального грохоту. Далі гранули пресуються відповідно до відомих способів, і виходить таблетка.

У альтернативному варіанті гранули для приготування фармацевтичних композицій, що є предметом даного винаходу, можуть виготовлятися способом вологої грануляції. У способі вологої грануляції тверді частинки змочуються і склеюються одна з одною зв'язувальним розчином, що складається, головним чином, з грануляційного розфактора, зв'язувальної речовини і, необов'язково, інших ексципієнтів. Активний інгредієнт (наприклад, сполука формули (I-X) або її фармацевтично прийнятна сіль) може піддаватися гранулюванню у вигляді твердих частинок разом з іншими твердими ексципієнтами або без них або частково розчинятися в зв'язувальному розчині. Тверді частинки можуть змішуватися способом механічного збовтування (наприклад, за допомогою міксера з низькими або високими зсувовими навантаженнями) або ж шляхом псевдозрідження газом (як при грануляції в киплячому шарі). Гранулююча рідина додається доти, доки суміш не стане вологою, після чого волога маса продавлюється через грохот із заданим розміром комірок і висушується в киплячому шарі. Суміш осушують від приблизно 18 до приблизно 24 годин при температурі в діапазоні від

приблизно 24°C до приблизно 35°C в печі з примусовою подачею повітря. Потім висушені гранули доводяться до потрібного розміру за допомогою відомих способів. Потім висушені гранули доводяться до потрібного розміру. Після цього до гранул додають стеарат магнію або інший прийнятний мастильний засіб (якщо це необхідно) і інші ексципієнти (в залежності від ситуації), після чого гранули вміщують в контейнер вібраційного млина і перемелюють в млині протягом 10 хвилин. Для приготування таблеток отриманий препарат пресується в пласт, наприклад, за допомогою преса Manesty® або преса Korsch LCT. У одному прикладі швидкість преса задається такою, що дорівнює 15 об/хв, а максимальне навантаження - 3628,7 кг (4 тонни).

У альтернативному варіанті активний інгредієнт і ексципієнт(и) можуть змішуватися в порошку за допомогою гранулятора з киплячим шаром. Після сухого змішування порошкових інгредієнтів в грануляторі на порошок напильється гранулююча рідина, наприклад, розчин полівінілпіролідону у воді. Потім отриманий агломерат висушують в грануляторі. При даному процесі всі присутні інгредієнти гранулюються при додаванні гранулюючої рідини. Після висушування гранул до них додають мастильну речовину, наприклад, стеаринову кислоту або стеарат магнію, для чого використовується блендер, наприклад, V-подібний блендер або блендер бункерного типу. Потім гранули пресуються, і на них наноситься покриття описаними вище способами.

До прикладів розфакторів, які можуть використовуватися для виробництва компонентів фармацевтичних композицій, належать водні і інертні органічні розфактори, що не чинять шкідливого впливу на матеріали, які використовуються в системі. До розфакторів в широкому значенні належать водні розфактори, спирти, кетон, складні і прості ефіри, аліфатичні вуглеводні, галогеновані розфактори, циклоаліфатичні сполуки, ароматичні сполуки, гетероциклічні сполуки і їх суміші. До типових розфакторів належать ацетон, діацетоновий спирт, метанол, етанол, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт, метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метилізобутилкетон, метилпропілкетон, н-гексан, н-гептан, моноетиловий ефір етиленгліколю, моноетил-ацетат етиленгліколю, метилен дихлорид, етилендихлорид, пропіл дихлорид, нітроетан-чотирихлористий вуглець, нітропропан-тетрахлоретан, етиловий ефір, ізопропіловий ефір, циклогексан, циклооктан, бензол, толуол, лігроїн, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий ефір діетиленгліколю, вода, водні розфактори, що містять неорганічні солі, такі як хлорид натрію, хлорид кальцію і т. п., і їх суміші, наприклад, ацетон і вода, ацетон і метанол, ацетон і етиловий спирт, метилен дихлорид і метанол, етилен дихлорид і метанол.

Якщо необхідно, можна при створенні готових лікарських форм використати нанесення покриття в барабані. У системі з нанесенням покриття в барабані композиція для формування покриття наноситься на пресовану таблетку шляхом послідовного обприскування і перевертання таблеток у обертовому барабані. Системи для нанесення покриття в барабані часто застосовуються, оскільки вони часто зустрічаються в продажу. Для нанесення покриття на таблетку можуть використовуватися і інші способи. Після нанесення покриття таблетки висушуються з використанням, наприклад, тієї ж печі з примусовою подачею повітря або печі з контрольованою вологістю, з метою видалення з лікарської форми розфактора(ів), використаних в ході виробничого процесу. Умови сушіння традиційно вибираються з урахуванням наявного обладнання, умов навколишнього середовища, використаних розфакторів, типів покриттів, товщини покриття і т. п.

Також можуть застосовуватися інші способи нанесення покриттів. Наприклад, альтернативним є повітряно-суспензійний спосіб. При даній процедурі в ході нанесення покриття таблетка підвішується і повертається в струмені повітря. Процедура з підвішуванням в повітрі описана, наприклад, в патенті США № 2799241; в публікації J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459 (1959); і там же Vol. 49, pp. 82-84 (1960). Також покриття на таблетку може наноситися за допомогою повітряно-суспензійного апарату для нанесення покриттів Wurster® з використанням як додаткового розфактора в матеріалі покриття суміші дихлорметан-метанол. Можна використати повітряно-суспензійний апарат для нанесення покриттів Aeromatic® із застосуванням допоміжного розфактора.

Комбінована терапія з використанням (а) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, що становлять предмет даного винаходу, може застосовуватися у разі необхідності лікування пов'язаного з глюкозою захворювання у вигляді будь-якого з вищеописаних препаратів і відповідно до схем прийому, визначених в даній галузі.

Комбінована терапія з використанням (а) глібуриду і (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, що становлять предмет даного винаходу, може

застосовуватися у разі необхідності лікування пов'язаного з глюкозою захворювання у вигляді будь-якого з вищеописаних препаратів і відповідно до схем прийому, визначених в даній галузі.

Комбінована терапія з використанням (a) метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, (b) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і (c) сульфонілсечовини (переважно глібуриду) або її фармацевтично прийнятної солі, що становлять предмет даного винаходу, може застосовуватися у разі необхідності лікування пов'язаного з глюкозою захворювання у вигляді будь-якого з вищеописаних препаратів і відповідно до схем прийому, визначених в даній галузі.

У одному варіанті здійснення переважно, щоб препарати для перорального застосування мали форму таблеток, що містять 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 або 2000 міліграмів метформіну або його фармацевтично прийнятної солі (переважно гідрохлориду метформіну); а також що містять 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 або 500 міліграмів сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення переважно, щоб препарати для перорального застосування мали форму таблеток, що містять 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 або 20 міліграмів глібуриду; а також містили 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 або 500 міліграмів сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення переважно, щоб препарати для перорального застосування мали форму таблеток, що містять 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850, 1000, 1500 або 2000 міліграмів метформіну або його фармацевтично прийнятної солі (переважно гідрохлорид метформіну); а також що містять 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 або 500 міліграмів сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі (переважно сполуки формули (I-X) або її фармацевтично прийнятної солі або сполуки формули (I-Y) або її фармацевтично прийнятної солі), а також що містять 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15, 20, 25, 50, 100, 250, 500 або 1000 міліграм сульфонілсечовини або її фармацевтично прийнятної солі.

Переважно, щоб метформін або його фармацевтично прийнятна сіль (більш переважно гідрохлорид метформіну) вводився в дозі від приблизно 0,01 до приблизно 200 мг/кг ваги тіла на добу або від приблизно 0,5 до приблизно 50 мг/кг ваги тіла на добу, або в будь-якій кількості або діапазоні, що входять в цей інтервал. Переважно діапазон складає від приблизно 1,0 до приблизно 50,0 мг/кг ваги тіла на добу або будь-яку кількість або інтервал, що входять в цей діапазон, більш переважно - від приблизно 5 до приблизно 30 мг/кг або будь-яку кількість або інтервал, що входять в цей діапазон, більш переважно - від приблизно 5 до приблизно 20 мг/кг ваги тіла на добу або будь-яку кількість або інтервал, що входять в цей діапазон. У одному варіанті здійснення ефективна кількість метформіну або його фармацевтично прийнятної солі дається в дозуванні 250, 500, 750, 1000 або 2000 мг або в будь-якій кількості або інтервалі, що входять в цей діапазон.

Переважно, щоб глібурид вводився в дозі від приблизно 0,01 до приблизно 0,5 мг/кг ваги тіла на добу або від приблизно 0,01 до приблизно 0,3 мг/кг ваги тіла на добу або в будь-якій кількості або діапазоні, що входять в цей інтервал. У одному варіанті здійснення ефективна кількість глібуриду дається в дозуванні 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15 або 20 мг або в будь-якій кількості або діапазоні, що входять в цей інтервал.

Переважно, щоб сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводилися в дозі від приблизно 0,01 до приблизно 500 мг/кг ваги тіла на добу або від приблизно 0,01 до приблизно 200 мг/кг ваги тіла на добу або в будь-якій кількості або діапазоні, що входять в цей інтервал. Переважно діапазон складає від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг ваги тіла на добу або будь-яку кількість або інтервал, що входять в цей діапазон, більш переважно - від приблизно 0,05 до приблизно 10 мг/кг або будь-яку кількість або інтервал, що входять в цей діапазон, більш переважно - від приблизно 1 до приблизно 5 мг/кг ваги тіла на добу або будь-яку кількість або інтервал, що входять в цей діапазон. У одному варіанті здійснення ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі дається в дозуванні 10, 25, 50, 100 або 300 мг або в будь-якій кількості або інтервалі, що входять в цей діапазон. Переважно, щоб сульфонілсечовина або її фармацевтично прийнятна сіль вводилася в дозі від приблизно 0,01 до приблизно 200 мг/кг ваги тіла на добу або в будь-якій кількості або діапазоні, що входять в цей інтервал. Переважними є дози від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг ваги тіла на добу. У одному варіанті здійснення ефективна кількість сульфонілсечовини або її фармацевтично прийнятної солі дається в дозуванні 1,0, 2,5, 5,0, 10, 25, 50, 100, 150, 250, 500 або 1000 мг або в будь-якій кількості або інтервалі, що входять в цей діапазон. Комбінована терапія, що становить предмет даного винаходу, може застосовуватися по схемі від 1 до 4 разів на добу.

Оптимальні дози, що призначаються, можуть легко визначатися фахівцями і будуть варіювати залежно, наприклад, від способу введення, сили препарату і ступеня вираженості

патологічного стану. Крім того, фактори, пов'язані з особистими особливостями пацієнтів, включаючи вік, вагу тіла, особливості дієти і часу введення композиції, приведуть до необхідності корекції призначених доз препаратів.

Фахівцеві буде очевидно, що випробування як *in vivo*, так і *in vitro*, що проводяться з використанням прийнятих відомих і загальноприйнятих клітинних і/або тваринних моделей, дозволяють приблизно оцінювати здатність тестованої сполуки або комбінованого засобу надавати лікувальну або профілактичну дію на дане захворювання. Фахівцеві також буде зрозуміло, що клінічні випробування на людях, включаючи первинні випробування на людині, оцінку ефективності доз, випробування на групах здорових добровольців і/або пацієнтів, які страждають на дане захворювання, можуть здійснюватися відповідно до способів, добре відомих в медичній і клінічній практиці.

Наступні приклади пропонуються для полегшення розуміння суті даного винаходу і ні в якій мірі не покликані обмежити яким-небудь чином рамки даного винаходу, описаного в наступних далі пунктах його формули.

Дані про принципovu можливість лікування пов'язаного з глюкозою захворювання, наприклад, цукрового діабету 2 типу і синдрому X, за допомогою комбінованої терапії метформіном і сполукою формули (I), а також про несподіваний синергічний ефект такої комбінованої терапії ґрунтуються на наступному дослідженні, проведеному на тваринах.

Приклад 1. Дослідження на мишах *in vivo*

Мишей-самців лінії C57BL/6 (всього 100 тварин) утримували на дієті з великою кількістю жирів від віку 3 тижнів до віку 6 тижнів (всього 3 тижні). Через 3 тижні утримання на жирній дієті всім мишам була зроблена разова ін'єкція стрептозотоцину (STZ) (100 мг/кг, в розчині лимонної кислоти 0,05 моль/л, рН4,5, 10 мг/мл). Потім мишей утримували на жирній дієті ще 3 тижня. У експеримент брали мишей з рівнем глюкози в крові натще >7 мМ і <15 мМ.

На початку періоду, що передував введенню дози ліків, кожній миші був зазначений привласнений номер дозової групи, який був записаний на картці, прикріпленій до клітки з тваринами. Після розділення на дозові групи кожній миші був також привласнений унікальний в межах експерименту ідентифікаційний номер (що наноситься на картку на клітку, а також що указується перманентним маркером на хвості тварини). Миші утримувалися в клітках з неіржавіючої сталі групами по 5 штук в клітці. У експериментальній кімнаті підтримувалося 12-годинне чергування світлого і темного часу діб (цикл міг порушуватися для проведення експериментальних процедур), температура в діапазоні від 18°C (64°F) до 26°C (79°F), відносна вологість в діапазоні від 30 до 70%. Діапазон температур і вологості відстежувався з використанням гідротермографа. Миші мали вільний (за винятком вказаних випадків) доступ до їжі, яка визначалася дієтою з високим вмістом жирів, розробленою в Southern University. Також був забезпечений вільний доступ до води, яку давали в бутлях-поїлках.

Схема експерименту:

Період карантину становив 5 днів. Тестовану речовину або пустий ексципієнт вводили перорально за допомогою шлункового зонда. Величину доз вибирали так, щоб вони охопили діапазон впливів, що надають фармакологічні ефекти.

Мишей відбирали на основі даних попереднього обстеження на день з номером -1, і на основі маси тіла і рівня глюкози в крові натще випадковим чином розподіляли по групах з використанням комп'ютерного рандомізуючого способу. Середні значення маси тіла і вмісту глюкози в крові натще в кожній групі були аналогічними (в межах відхилення <5%).

Миші були випадковим чином розподілені по шести експериментальних групах, по 10 тваринах в групі. У цих групах протягом 3 тижнів проводилося лікування шляхом перорального введення препаратів по наступних схемах: (a) ексципієнт; (b) сполука формули (I-Y) в дозі 1 мг/кг; (c) сполука формули (I-Y) в дозі 10 мг/кг; (d) метформін в дозі 500 мг/кг; (e) поєднання сполуки формули (I-Y) в дозі 1 мг/кг і метформіну в дозі 500 мг/кг; і (f) поєднання сполуки формули (I-Y) в дозі 10 мг/кг і метформіну в дозі 500 мг/кг.

Введення всіх доз препаратів почалося на день з номером 1 (перший день введення). У всіх групах введення препаратів продовжувалося протягом ще 20 днів. Протягом дослідження і після нього вимірювалися наступні фармакологічні параметри: (a) рівень глюкози в крові після їжі вимірювали в дні 1, 7, 14 і 21 перед введенням препарату; (b) вагу тіла кожної миші вимірювали в дні -1 (для розподілу по групах), 1, 7, 14 і 21, після вимірювання вмісту глюкози; і (c) споживання корму протягом 24 годин (середнє для 5 мишей в клітці) вимірювали в дні 1, 7, 14 і 20.

На 18 день лікування мишей переводили в нову клітку і позбавляли їжі на ніч (з 17:00 до 8:00). На наступний ранок проводили дослідження фоновому рівня глюкози в крові натще. Після цього в рамках орального тесту на толерантність до глюкози (ОГТТ) через шлунковий зонд

вводили свіжоприготований розчин глюкози (20% глюкози, 2 г/кг ваги тіла, 1 мл/100 г ваги тіла). Вміст глюкози вимірювали в крові, отримуваний з хвоста, через 30, 60 і 120 хвилин після введення глюкози. Після останнього вимірювання рівня глюкози знову відкривали доступ до їжі.

- 5 Фармакологічну значущість всіх даних визначали на основі статистичного аналізу і контрольних даних передісторії. Статистичний аналіз проводили з використанням програми GraphPadPRISM.

Проводився аналіз сполуки формули (I-Y), як окремо, так і в поєднанні з метформіном, відповідно до вищеописаної процедури, і результати аналізу представлені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати аналізу виконаного in vivo на мишах

Обробка	Вміст глюкози після прийому їжі (мг/дл)	Вміст глюкози натще серце (мг/дл)	Глюкоза в крові (площа під кривою при ОГТТ (мг/дл×2 год)
Носій	421,5±25,9	87,0±6,1	36951±2592
Сполука (I-Y) (1 мг/кг)	360,7±15,7	77,8±4,9	31562±31562
Сполука (I-Y) (10 мг/кг)	290,5±24,8	66,9±3,1	2520±25209
Метформін (500 мг/кг)	345,4±28,4	74,7±3,8	34023±34023
Сполука (I-Y) (1 мг/кг) плюс метформін (500 мг/кг)	290,0±15,4	75,7±11,3	2893±1464
Сполука (I-Y) (10 мг/кг) плюс метформін (500 мг/кг)	223,7±12,2	54,14,1	19395±584
Обробка	Вміст глюкози після прийому їжі (% відносно експієнта)	Вміст глюкози натще (% відносно експієнта)	Глюкоза в крові (площа під кривою) при ОГТТ (% відносно експієнта)
Носій	100±6%	100,0%±7,0%	100%±7%
Сполука (I-Y) (1 мг/кг)	86±4%	89,4%±5,7%	85%±4%
Сполука (I-Y) (10 мг/кг)	69%±6%	76,9%±3,6%	68±2%
Метформін (500 мг/кг)	82%±7%	85,9%±4,4%	92%±4%
Сполука (I-Y) (1 мг/кг) плюс метформін (500 мг/кг)	69%±4%	87,0±13,0%	78±4%
Сполука (I-Y) (10 мг/кг) плюс метформін (500 мг/кг)	53±3%	62,2±4,7%	52±2%

10

Приклад 2. Дослідження на мишах in vivo

Мишей-самців ob/ob (вік 8 тижнів, приблизно 50 г) утримували по 2 тваринах в клітці в приміщенні з контролем температури і 12-годинним циклом зміни світлого і темного часу діб. Миші мали вільний доступ до води і корму (комерційний корм). Миші були розділені на 6 експериментальних груп з урахуванням ваги і рівня глюкози в крові натще, як показано нижче в таблиці 2.

15

Таблиця 2

Експериментальні групи мишей

Група	Обробка
1	Експієнт (0,5% метилцелюлоза) 1 мл/100 г, перорально
2	Сполука формули (I-X) в дозі 1,0 мг/кг: 1 мл/100 г, перорально
3	Сполука формули (I-X) в дозі 10,0 мг/кг: 1 мл/100 г, перорально
4	Метформін HCl 250 мг/кг: 1 мл/100 г, перорально
5	Сполука формули (I-X) в дозі 1 мг/кг Метформін HCl 250 мг/кг, 1 мл/100 г, перорально
6	Сполука формули (I-X) в дозі 10 мг/кг Метформін HCl 250 мг/кг, 1 мл/100 г, перорально

Схема експерименту:

На перший ранок миші були розділені на групи, як описано вище, і отримали перорально глюкозу. Потім мишам давали ексципієнт або тестований препарат(и) через зонд щодня в 16:00 протягом 22 днів. Сполука формули (I-X) вводилася в дозах 1 мг/кг або 10 мг/кг (як показано

нижче в таблиці результатів) окремо або в поєднанні з гідрохлоридом метформіну в дозі 250 мг/кг. Щотижня вимірювали вагу тіла, споживання корму і рівень глюкози в крові після їжі. Оральний тест на толерантність до глюкози (ОГТТ) проводили на 18 день після позбавлення їжі протягом ночі. Використовували концентрацію глюкози 0,5 г/кг ваги тіла, і рівень глюкози в крові при ОГТТ вимірювали за допомогою глюкометра в момент часу t_0 (до введення глюкози), а також t_{30} , t_{60} і t_{120} , що відповідало 30, 60 і 120 хвилинам після введення. Для введення глюкози в дозі 0,5 г/кг застосовували розчин глюкози з концентрацією 12,5%, 1 мл/250 г ваги тіла.

Після завершення дослідження реєстрували підсумкову вагу тіла і рівень глюкози в крові, після чого мишей умертвляли, збирали кров для біохімічного аналізу. У результаті були отримані дані про рівень глюкози в крові після їжі, рівень глюкози в крові натще, рівні глюкози в крові при ОГТТ, рівні інсуліну в сироватці і зміні ваги тіла.

Проводили аналіз сполуки формули (I-X), як окремо, так і в поєднанні з метформіном, відповідно до вищеописаної процедури, і результати аналізу представлені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати дослідження in vivo на мишах ob/ob

Обробка	Вміст глюкози після їжі (мг/дл)	Вміст глюкози натще (мг/дл)	Глюкоза в крові (площа під кривою) при ОГТТ (мг/дл×2 год)
Носій	345±19	174±11	100±5
Сполука (I-X) (1 мг/кг)	312±34	159±12	80±4
Сполука (I-X) (10 мг/кг)	254±22	86±4	48±3
Гідрохлорид метформіну (250 мг/кг)	371±35	166±16	91±9
Сполука (I-X) (1 мг/кг) плюс метформін HCl (250 мг/кг)	285±23	153±12	77±7
Сполука (I-X) (10 мг/кг) плюс метформін HCl (250 мг/кг)	216±10	110±11	56±3
Обробка	Інсулін в плазмі крові (нг/дл)		Вага тіла (г)
Носій	38,6±3,3		54±0,8
Сполука (I-X) (1 мг/кг)	46,3±3,5		53±0,8
Сполука (I-X) (10 мг/кг)	44,0±3,6		54±0,8
Гідрохлорид метформіну (250 мг/кг)	48,4±2,0		52±0,9
Сполука (I-X) (1 мг/кг) плюс метформін HCl (250 мг/кг)	52,6±1,2		53±0,8
Сполука (I-X) (10 мг/кг) плюс метформін HCl (250 мг/кг)	53,1±1,4		51±1,0

Результати, представлені вище в таблиці 3, показують, що сполука формули (I-X) в дозі 10 мг/кг знижує рівень глюкози в крові і поліпшує показники ОГТТ. Результати також показали відсутність адитивного або синергічного ефекту у мишей, яким давався метформін в поєднанні із сполукою формули (I-X). Крім того, результати показали, що метформін в дозі 250 мг/кг не чинить впливу на рівень глюкози. Таким чином, передбачається, що миші лінії ob/ob не є прийнятною моделлю для демонстрації активності метформіну (враховуючи механізм дії метформіну на рівень глюкози). Також передбачається, що відсутність адитивного і/або синергічного ефекту поєднання сполуки формули (I-X) і метформіну зумовлена обмеженнями моделі відносно демонстрації відомого протидіабетичного ефекту.

Приклад 3

Фармацевтична композиція - поєднання гідрохлориду метформіну і сполуки формули (I-X)

Фармацевтична композиція, що містить гідрохлорид метформіну і сполуки формули (I-X), приготували, як показано нижче в таблиці 4, де перераховані компоненти препарату. Метформін HCl був придбаний як комерційна лікарська речовина у компанії Solmag S.P.A Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d'Alberi, Mulazzano, Італія).

5

Таблиця 4

Таблетка комбінованої композиції

Опис	Функція	мг/таблетка	% в/в	Кількість на партію (г)
Внутрішньогранулярні добавки				
Сполука формули (I-X)	Лікарська речовина -1	200,0	14,69	132,2
Метформін HCl	Лікарська речовина -2	1000,0	73,46	660,8
Мікрокристалічна целюлоза	Експіцієнт	59,2	4,35	39,1
Повідон (K29/32) ¹	Зв'язувальна речовина	54,50	4,00	36,0
Кроскармелоза натрію	Розпушувач	40,80	3,00	27,3
Вода ²	Немає даних	Немає даних		
Позагранулярні добавки				
Стеарат магнію, 2257	Лубрикант	6,8	0,50	4,5
Усього	100,0	1361,3	100,0	899,6

¹ Додається як розчин із 6% вмістом сухої речовини

² Відсутня в підсумковому препараті

Гідрохлорид метформіну, сполука формули (I-X), мікрокристалічна целюлоза (MCC) і кроскармелоза натрію були просіяні через грохот і змішані в бункерному змішувачі Bohle (L.B Bohle Maschinen+Verfahren GmbH, Ennigerloh, Німеччина). Отримані матеріали були піддані псевдозрідженню в апараті з киплячим шаром Glatt Fluid bed processor (Glatt Air Techniques, Ramsay, Нью-Джерсі, США) з форсунками діаметром 1,0 мм і параметром повітряного ковпака 2. Потім на отримані гранули напильовалася зв'язувальна речовина (повідон K29/32) у вигляді водного розчину із вмістом сухих речовин 6 % по вазі. У ході процесу здійснювався моніторинг вологості і зростання гранул, для чого кожні 10 хвилин відбиралися зразки. Для визначення втрат на висушування (LOD) використовувалася ваги, проградуйовані в одиницях вологості.

Висушені гранули далі змащувалися просіяним стеаратом магнію в бункерному змішувачі Bohle. Готову суміш пресували в таблетки в роторному пресі Fette 1200i (Fette GmbH, Schwarzenbek, Німеччина), з оснащенням типу D розміром 2,108 см (0,830") × 1,040 см (0,4095") і дрібносерійним подавачем. Партію пресували на двох станціях до отримання таблеток потрібної ваги. При виробництві таблеток використали п'ять різних профілів пресування.

У частинах партії, отриманих з використанням п'яти профілів пресування, відхилення у вазі таблеток складало менше ніж 1 %, а крихтування складало менше ніж 0,5 %. Твердість таблеток збільшувалася при стисненні від 16 кілофунтів (14,6 кН) до 25 кілофунтів (31,3 кН), а відповідна товщина таблеток зменшувалася від 7,32±0,3 мм при 14,6 кН до 6,84±0,3 мм при 31,3 кН. Час розпаду збільшувався від 4:50 хв при стисненні 14,6 кН до приблизно 9:40 хв при стисненні 31,3 кН. Аналіз швидкості розчинення показав, що через 30 хвилин вивільнялося від приблизно 85 до приблизно 93 % сполуки формули (I-X) і від приблизно 94 до приблизно 99 % гідрохлориду метформіну.

Приведений вище технічний опис містить відомості про принципи, які лежать в основі даного винаходу, і ілюструють його приклади, однак потрібно розуміти, що практичне застосування винаходу розповсюджується на всі звичайні варіації, адаптацію і/або модифікації, відповідно до нижчеприведених пунктів і їх еквівалентів.

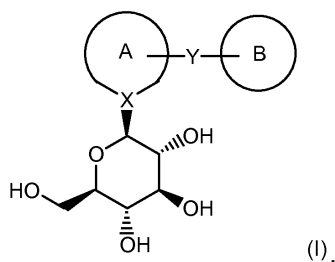
ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

35

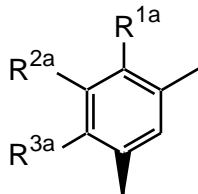
1. Фармацевтична композиція, яка містить:

(a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості в інтервалі від 100 мг до 2000 мг; і

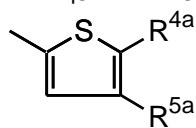
(b) сполуку формули (I)



де кільце А являє собою



де R^{1a} означає атом галогену або C₁₋₄-алкілну групу, R^{2a} і R^{3a} являють собою атоми водню; і кільце В являє собою



де R^{4a} являє собою фенільну групу або піридиньну групу, кожна із яких необов'язково заміщена атомом галогену, і R^{5a} являє собою атом водню; і X являє собою атом вуглецю;

Y означає -CH₂-;

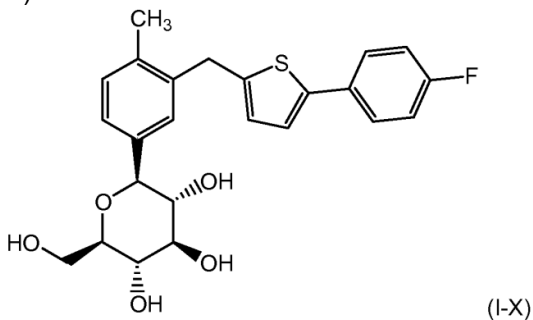
або її фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 10 мг до 300 мг;

(с) від 5 % до 50 % за масою розріджувача;

(d) від 1 % до 10 % за масою зв'язувальної речовини; і

(е) від 1 % до 10 % за масою розпушувача.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I-X)



або її фармацевтично прийнятну сіль.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій метформін або його фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлорид метформіну.

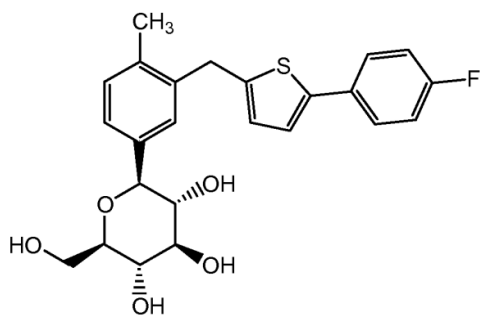
4. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій розпушувач включає мікрокристалічну целюлозу.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій розпушувач містить кроскармелозу натрію.

6. Фармацевтична композиція, яка містить:

(a) гідрохлорид метформіну в кількості в інтервалі від 100 мг до 2000 мг;

(b) сполуку формули (I-X)



або її фармацевтично прийнятну сіль в кількості в інтервалі від 50 мг до 500 мг; і

(с) від 5 % до 50 % за масою розріджувача;

(d) від 1 % до 10 % за масою зв'язувальної речовини; і

5 (e) від 1 % до 10 % за масою розпушувача.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, де гідрохлорид метформіну присутній в кількості 250 мг, 500 мг, 750 мг, 850 мг або 1000 мг; в якій сполука формули (I-X) або її фармацевтично прийнятна сіль присутня в кількості 50 мг, 100 мг, 150 мг або 300 мг.

10 8. Фармацевтична композиція за п. 6, де сполука формули (I-X) являє собою кристалічну форму напівгідрату.

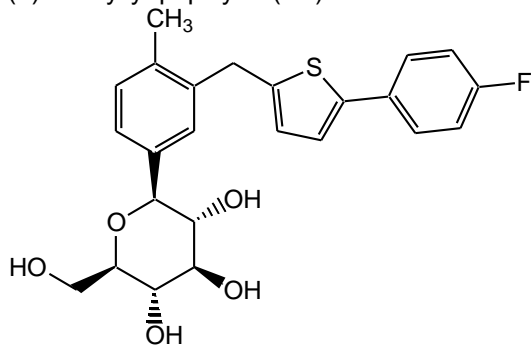
9. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій розріджувач включає мікрокристалічну целюлозу.

10. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій розріджувач містить кроскармелозу натрію.

11. Фармацевтична композиція, яка містить:

15 (a) метформін або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості в інтервалі від 100 мг до 2000 мг;

(b) сполуку формули (I-X)



або її фармацевтично прийнятну сіль в кількості в інтервалі від 50 мг до 500 мг;

20 (с) сульфонілсечовину, вибрану із групи, яка складається із наступних: хлорпропамід, толзамід, толбутамід, глібенкламід, гліпізид і глімепірид;

(d) від 5 % до 50 % за масою розріджувача;

(e) від 1 % до 10 % за масою зв'язувальної речовини; і

(f) від 1 % до 10 % за масою розпушувача.

25 12. Фармацевтична композиція за п. 11, в якій метформін або його фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлорид метформіну; і в якій сульфонілсечовина являє собою глібурид.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601