



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81608** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/445
A61K 31/155
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СИНЕРГІЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ

1

2

(21) 2004021166
(22) 10.07.2002
(24) 25.01.2008
(86) PCT/HU02/00067, 10.07.2002
(31) P0102982
(32) 17.07.2001
(33) HU
(31) P0202204
(32) 05.07.2002
(33) HU
(72) СІЛВАШІ ЗОЛЬТАН, РАБЛОЦКІ ДЬЙОРДЬ,
ЛІТЕРАТЬ НАДЬ ПЕТЕР
(73) Н-ДЖІН РЕСЕРЧ ЛАБОРАТОРІС ІНК.
(56) US 5 328 906 A, 12.07.1994
US 4 308 39 A, 29.12.1981
WO 00 07580 A, 17.02.2000
WO 00 14054 A, 16.03.2000
(57) 1. Синергічна фармацевтична комбінація для профілактики або лікування переддіабетичного стану, метаболічного X-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, пов'язаних із зазначеними станами, а саме: ендогенних порушень обміну речовин, інсулінорезистентності, дисліпідемії, алопеції та/або розповсюдженого випадання волосся, що містить:
а) першу фармацевтичну композицію, яка містить протидіабетичний активний агент, вибраний із групи, що складається із інсуліну, γ -агоністів рецептора, що активується пероксисомальним активатором, похідних сульфонілсечовини та похідних бігуанідину, або антигіперліпідемічний активний агент, а саме інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), або, якщо необхідно і хімічно можливо, його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, і один чи більше стандартних носіїв, та
б) другу фармацевтичну композицію, що містить О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)-нікотинамідоксим або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, і один чи більше стандартних носіїв.
2. Фармацевтична комбінація за п. 1, що містить інсулін.

3. Фармацевтична комбінація за п. 1, де протидіабетичний активний агент вибирають з групи, що містить піоглітазон або троглітазон, циглітазон, росиглітазон, толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, глібурид, гліпізид, гліклазид, глімепірид, гліквідон, гліборнурид, глізоксепід, глізентид, глізоламід, глібузол, гліклопірамід, метформін, буформін, фенформін чи, якщо необхідно і хімічно можливо, їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, а антигіперліпідемічний активний агент вибирають з групи, що містить ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин чи аторвастатин чи, якщо необхідно і хімічно можливо, їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою.
4. Фармацевтична комбінація за п. 2, де протидіабетичний агент вибирають з групи, що містить троглітазон, глібурид, метформін чи, якщо необхідно і хімічно можливо, їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, а антигіперліпідемічний активний агент є аторвастатином чи, якщо необхідно і хімічно можливо, його фармацевтично прийнятну сіллю приєднання кислоти чи сіллю, утвореною з фармацевтично прийнятною основою.
5. Фармацевтична композиція, що містить протидіабетичний або антигіперліпідемічний активний агент або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти або сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, та О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)-нікотинамідоксим або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, і один чи більше стандартних носіїв.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, що містить інсулін.
7. Фармацевтична композиція за п. 5, де протидіабетичний активний агент вибирають з групи, що містить піоглітазон або троглітазон, циглітазон, росиглітазон, толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, глібурид, гліпізид, гліклазид, глімепірид, гліквідон,

(19) **UA** (11) **81608** (13) **C2**

гліборнурид, глізоксепід, глізентид, глізоламід, глібузол, гліклопірамід, метформін, буформін, фенформін чи, якщо необхідно і хімічно можливо, їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, а антигіперліпідемічний активний агент вибирають з групи, що містить ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин чи аторвастатин чи, якщо необхідно і хімічно можливо, їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою.

8. Фармацевтична композиція за п. 6, де протидіабетичний активний агент вибирають з групи, що містить троглітазон, глібурид, метформін чи, якщо необхідно і хімічно можливо, їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти чи сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, а антигіперліпідемічний активний агент є аторвастатином чи, якщо необхідно і хімічно можливо, його фармацевтично прийнятну сіллю приєднання кислоти чи сіллю,

утвореною з фармацевтично прийнятною основою.

9. Застосування О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)-нікотинамідоксиму або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для приготування фармацевтичної композиції, що синергічно підсилює дію протидіабетичного активного агента, вибраного з групи, що складається з інсуліну, γ -агоністів рецептора, що активується пероксисомальним активатором, похідних сульфонілсечовини і похідних бігуанідину, або антигіперліпідемічного активного агента, а саме інгібітора 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), що застосовується для профілактики або лікування переддіабетичного стану, метаболічного Х-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, що пов'язані із зазначеними станами, а саме: ендогенних порушень обміну речовин, інсулінорезистентності, дисліпідемії, алопеції і/чи розповсюдженого випадання волосся.

Винахід відноситься до синергічного фармацевтичного складу, що підходить для профілактики лікування преддіабетичного стану, метаболічного Х-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, що зв'язані з перерахованими вище станами, а саме, ендогенних порушень обміну речовин, інсулінорезистентності, дисліпідемії, алопеції, поширеного випадання волосся (diffuse effluvium) і/або ендокринних порушень у жінок, що обумовлені перевагою андрогенів.

У промислово розвитих країнах усе більша кількість людей страждає від діабету. Наприклад, розвиток діабету 2 типу (тобто інсуліннезалежного цукрового діабету, NIDDM - non-insulin-dependent diabetes mellitus) провокується дефектами як у продукції, так і у використанні інсуліну. Генетичні фактори і фактори навколишнього середовища в однаковій мірі вносять вклад у розвиток цього широко поширеного серйозного захворювання, що супроводжується значною смертністю. Пацієнт, якого лікують інсуліном або іншим протидіабетичним або антигіперліпідемічним агентом, фактично, одержує тільки паліативне лікування, що поліпшує якість життя, проте неминує з'являються ускладнення, що супроводжують діабет.

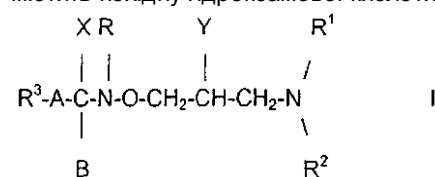
Мета даного винаходу полягає в тому, щоб запропонувати фармацевтичний склад, що придатний для профілактики розвитку діабету, принаймні, ускладнень, що супроводжують діабет, або, якщо така профілактика більше неможлива, для ефективного лікування зазначених ускладнень.

Винайдено, що зазначена вище ціль досягається за допомогою синергічного фармацевтичного складу, що включає:

а) першу фармацевтичну композицію, що містить протидіабетичний або

антигіперліпідемічний активний агент і один або більше стандартних носіїв, і

б) другу фармацевтичну композицію, що містить похідну гідроксамової кислоти формули



де R^1 являє собою атом водню C_{1-5} -алкілну групу,

R^2 позначає атом водню, C_{1-5} -алкілну групу, C_{3-8} -циклоалкілну групу або фенільну групу, що можуть бути заміщені гідроксигрупою або фенільною групою, або

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-8-членне кільце, що може містити один або більше додаткових атомів азоту, кисню або сірки, і яке може бути сконденсоване з іншим аліциклічним або гетероциклічним кільцем, переважно, бензольним, нафталіновим, хіноліновим, ізохіноліновим, піридиновим або піразоліновим кільцем, причому гетероатом(и) азоту і/або сірки можуть бути представлені у формі оксиду або діоксиду,

R^3 означає атом водню, фенільну групу, нафтильну групу або піридилну групу, де зазначені групи можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену або C_{1-4} -алкоксигрупами,

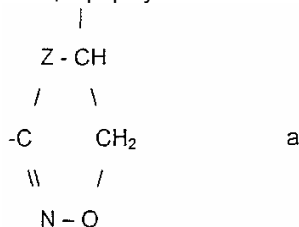
Y являє собою атом водню, гідроксигрупу, C_{1-24} -алкоксигрупу, що може бути заміщена аміногрупою, C_{2-24} -поліалкенілоксигрупу, що містить від 1 до 6 подвійних зв'язків, C_{1-25} -алканоїлну групу, C_{3-9} -алкеноїлну групу або групу формули $\text{R}^7\text{-COO-}$, де R^7 являє собою C_{2-30} -поліалкенільну групу, що містить від 1 до 6 подвійних зв'язків,

X означає атом галогену, аміногрупу, C₁₋₄-алкоксигрупу

або

X утворює з B атом кисню, або

X і Y разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, і -NR-O-CH₂-групою, що знаходиться між зазначеними атомами вуглецю, утворюють кільце формули

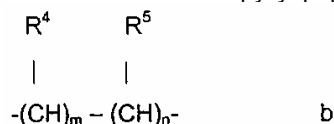


де Z являє собою атом кисню або групу формули -N= або -NH-,

R позначає атом водню або

R утворює з B хімічний зв'язок,

A являє собою C₁₋₄-алкіленову групу або хімічний зв'язок або групу формули



де R⁴ являє собою атом водню, C₁₋₅-алкілну групу, C₃₋₈-циклоалкілну групу або фенільну групу, що може бути заміщена атомом галогену, C₁₋₄-алкоксигрупою або C₁₋₅-алкільною групою,

R⁵ означає атом водню, C₁₋₄-алкілну групу або фенільну групу,

m має значення 0, 1 або 2,

n має значення 0, 1 або 2,

або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти й один або більш стандартних носіїв.

Винахід полягає в тому, що похідні гідроксамової кислоти формули I збільшують чутливість до інсуліну. Тому в присутності похідної гідроксамової кислоти формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, протидіабетичний або антигіперліпідемічний активний агент, що застосовується для лікування патологічного стану, може вводитися в значно меншій дозі для досягнення бажаного ефекту, при цьому зменшуючи або усуваючи побічні ефекти, що супроводжують традиційне лікування.

Похідні гідроксамової кислоти формули I відомі з Патенту US 4308399 і EP 417210. Згідно з цими документами ці сполуки можуть застосовуватися для лікування діабетичної ангіопатії, і частина з них робить вибірковий ефект, що є бета-блокатором.

Відповідно до Угорської патентної заявки №2385/92, що опублікована під №Т/66350, визначені похідні гідроксамової кислоти в межах формули I можуть застосовуватися для лікування судинних ускладнень, що обумовлені діабетом.

Відомі також різні додаткові біологічні ефекти похідних гідроксамової кислоти формули I, їхнє застосування для профілактики і лікування хвороб мітохондріального походження (WO 97/13504), для

збільшення рівня стрес-білків у клітинах (WO 97/16439), для уповільнення процесів старіння шкіри (WO 97/23198), проти аутоімунних хвороб (WO 00/07580) і т.д.

Визначення виражень, що застосовуються в описі і формулі винаходу:

Фармацевтичний склад являє собою сполучення двох фармацевтично активних агентів, у якому:

1) або кожний з активних агентів окремо був внесений до складу окремої фармацевтичної композиції з використанням одного або більш стандартних носіїв і кожного зі звичайних способів виробництва лік, і в цьому випадку пацієнту вводять дві отриманих фармацевтичних композиції або одночасно одну після іншої через проміжок часу;

2) або два активних агенти були внесені до складу однієї фармацевтичної композиції, що може бути введена пацієнту, що бідує в ній. В останньому випадку фармацевтична композиція може містити суміш двох активних агентів, або кожен активний агент може бути представлений у різних елементах фармацевтичної композиції, наприклад, один з них знаходиться в серцевині таблетки, а іншої в покритті серцевини таблетки. Звичайно, для готування цієї єдиної фармацевтичної композиції застосовують один або більш стандартних носіїв і кожного зі звичайних способів виробництва лік.

Під протидіабетичним активним агентом мають на увазі будь-які фармакологічно активні агенти, що звичайно застосовуються для лікування діабету. В основному ці агенти являють собою наступні агенти:

- інсулін,
- інсулін-сенситілізуючі активні агенти,
- активні агенти, що збільшують продукцію інсуліну,

- сульфаміди,
- похідні бігуанідину і
- інгібітори α-глюкозидази.

Оскільки інсулін стоїть на першому місці, то застосовують людський інсулін, що отриманий рекомбінантними методами, що вводять, як правило, парентерально.

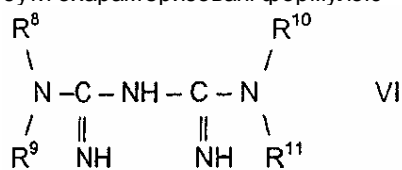
Інсулін-сенситілізуючі активні агенти підсилюють ефект інсуліну. Найбільш важливі різновиди цих агентів являють собою α-агоністи PPAR (від англ. peroxisome proliferator-activated receptor, рецептор, що активується пероксисомальним проліфератором), наприклад, похідні тіазолідиндіона, такі як піоглітазон [(±)-5-[[4-[2-(5-етил-2-піридиніл)етокси]феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон], троглітазон [(±)-5-[[4-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензопіран-2-іл)метокси]феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон], циглітазон [5-[[4-[(1-метилциклогексил)-метокси]феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон], росиглітазон [(±)-5-[4-[2-[N-метил-N-(2-піридил)аміно]етокси]бензил]-2,4-тіазолідиндіон] і інші похідні 2,4-тіазолідиндіона, а також їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.

Активні агенти, що збільшують продукцію інсуліну, являють собою, наприклад, наступні

агенти: мітиглінід [(αS,3aR,7aS)-октагідро-γ-оксо-α-(фенілметил)-2H-ізоіндол-2-масляну кислоту], репаглінід [(S)-2-етокси-4-[2-[[3-метил-1-[2-(1-піперидиніл)феніл]бутил]аміно]-2-оксоетил]бензойну кислоту], сенаглінід (тобто натеглінід) [K-[(транс-4-(1-метилетил)циклогексил)карбоніл]-D-фенілаланін] або їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот або фармацевтично прийнятні солі.

Із сульфамідів найбільш важливими є похідні сульфонілсечовини, наприклад, толбутамід [N-[(бутиламіно)карбоніл]-4-метилбензолсульфамід], хлорпропамід [4-хлор-N-[(пропіламіно)карбоніл]бензолсульфамід], толазамід [N-[(гексагідро-1H-азепін-1-іл)аміно]карбоніл]-4-метилбензолсульфамід], ацетогексамід [4-ацетил-M-[(циклогексиламіно)карбоніл]бензолсульфамід] і т.д. у якості сульфонілсечовин першого покоління, або, наприклад, глібурид [5-хлор-N-[2-[4-[[[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно]сульфоніл]-феніл]етил]-2-метоксибензамід], гліпизид [N-[2-[4-[[[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно]сульфоніл]феніл]етил]-5-метилпіразинкарбоксамід], гліклазид [N-[(гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)аміно]карбоніл]-4-метилбензолсульфамід], глімепірид [транс-3-етил-2,5-дигідро-4-метил-N-[2-[4-[[[(4-метилциклогексил)аміно]карбоніл]аміно]сульфоніл]феніл]етил]-2-оксо-1H-пірол-1-карбоксамід], гліквідон [N-[(циклогексиламіно)карбоніл]-4-[2-(3,4-дигідро-7-метокси-4,4-диметил-1,3-диоксо-2(1H)-ізохінолініл)етил]-бензолсульфамід], гліборнурід [N-[(3-гідрокси-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл)аміно]карбоніл]-4-метилбензолсульфамід], глізоксепід [N-[2-[4-[[[(гексагідро-1H-азепін-1-іл)аміно]карбоніл]аміно]сульфоніл]феніл]етил]-5-метил-3-ізоксазолкарбоксамід], глібенкламід [5-хлор-N-[2-[4-[[[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно]сульфоніл]феніл]етил]-2-метоксибензамід], глізентид [N-[2-[4-[[[(циклопентиламіно)карбоніл]аміно]сульфоніл]-феніл]етил]-2-метоксибензамід], глізоламід [N-[2-[4-[[[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно]сульфоніл]феніл]етил]-5-метил-3-ізоксазолкарбоксамід], глібузол [N-[5-(1,1-диметилетил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]бензолсульфамід], гліклопірамід [4-хлор-N-[(1-пірролідиніламіно)-карбоніл]бензолсульфамід] і т.д. у якості сульфонілсечовин другого покоління і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.

Найбільш важливі похідні бігуанідина можуть бути охарактеризовані формулою



де R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно являють собою атом водню, C_{1-10} -алкільну групу, нафтильну групу, фенільну або групу феніл(C_{1-4} -алкільну) групу, де в обох попередніх випадках фенільна група може

бути заміщена 1-3 заступниками, що незалежно можуть являти собою атом галогену, C_{1-4} -алкільну або групу C_{1-4} -алкоксигрупу, за умови, що один з R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} інший, ніж атом водню, або R^8 і R^9 разом із сусіднім атомом азоту, і/або R^{10} і R^{11} разом із сусіднім атомом азоту утворюють 5- або 6-членне, насичене, ненасичене або ароматичне кільце, що може бути сконденсоване з іншим 5- або 6-членним насиченим, ненасиченим або ароматичним кільцем, що також може містити атом азоту.

Особливо переважними похідними бігуанідина є метформін [N,N-диметилімідикарбоімідиамід], буформін [N-бутилімідикарбоімідиамід] і фенформін рЧ-(2-фенілетил)імідикарбоімідиамід].

Інгібітори α-глюкозидази інгібують фермент α-глюкозидазу. Важливими представниками їх є, наприклад, миглітол [1,5-дидезокси-1,5-[(2-гідроксиетил)іміно]-D-глюцитол], акарбоза [O-4,6-дидезокси-4-[[[1S-(1α,4α,5β,6α)-4,5,6-тригідрокси-(3-гідроксиметил)-2-циклогексен-1-іл]аміно]-α-D-глюкопіранозіл-(1(4)-O-(-D-глюкопіранозіл-(1(4)-D-глюкоза)], воглібоза [3,4-дидезокси-4-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-2-C-(гідроксиметил)-D-епіінозитол] і т.д.

Під антигіперліпемічним активним агентом мають на увазі кожний з фармакологічно активних агентів, що звичайно застосовуються в терапії для зниження високого рівня ліпідів у крові. Ці агенти являють собою сполуки, що в основному можуть бути класифіковані в такий спосіб:

похідні арилоксилканової кислоти,

інгібітори (ГМГ-КоА)-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази),

похідні ніотинової кислоти,

антациди жовчних кислот.

З похідних арилоксилканової кислоти переважними активними агентами є, наприклад, клофібрат [2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропанової кислоти етиловий ефір], гемфіброзил [5-(2,5-диметилфенокси)-2,2-диметилпентанова кислота], симфібрат [2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропанової кислоти 1,3-пропандіоловий ефір], етофібрат [3-піридинкарбонової кислоти 2-[2-(4-хлорфенокси)-2-метил-1-оксопропокси]етилловий ефір], ципрофібрат [2-[4-(2,2-дихлорциклопропил)фенокси)-2-метилпропановая кислота], роніфібрат [3-піридин-карбонової кислоти 3-[2-(4-хлорфенокси)-2-метил-1-оксопропокси]пропіловий ефір] і т.д.

З інгібіторів (ГМГ-КоА)-редуктази найбільш важливими активними агентами є наступні: ловастатин [[1S-[1α(R*),3α,7β,8β(2S*,4S*),8αβ]]-2-метилмасляної кислоти 1,2,3,7,8,8а-гексагідро-3,7-диметил-8-[2-(тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2H-піран-2-іл)етил]-1-нафталеніловий ефір], флувастатин [[R*,S*-(E)]-(±)-7-[3-(4-фторфеніл)-1-(1-метилетил)-1H-індол-2-іл]-3,5-дигідрокси-6-гептенова кислота], правастатин[[1S-[1α(βS*,δS*),2α,6α,8β(R*),8αα]]-1,2,6,7,8,8а-гексагідро-β,δ,6-тригідрокси-2-метил-8-(2-метил-1-оксобоутокси)-1-нафталінгептанової кислоти мононатрієва сіль], симвастатин [[1S-[1α,3α,7β,8β(2S*,4S*),8αβ]]-2,2-диметилмасляної кислоти 1,2,3,7,8,8а-гексагідро-3,7-диметил-8-[2-

(тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2H-піран-2-іл)етил]-1-нафталеніловий ефір], аторвастатин [[R-(R*,R*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1H-пірол-1-гептанова кислота] і т.д.

З похідних нікотинової кислоти застосовують, наприклад наступні похідні: аципімокс [5-метилпіразинкарбонової кислоти 4-оксид], ніцеритрол [3-піридинкарбонової кислоти 2,2-біс[[[(3-піридинілкарбоніл)окси]метил]-1,3-пропандиоловий ефір], нікомол [складний ефір 3-піридинкарбонової кислоти і (2-гідрокси-1,3-циклогександиліден)-тетракис(метилену)], нікклонат [3-піридинкарбонової кислоти 1-(4-хлорфеніл)-2-метилпропіловий ефір] і т.д.

З антацидів, що зв'язують жовчні кислоти, важливими є наступні антациди: колестипол [основна аніонообмінна смола: N-(2-аміноетил)-N-[2-[(2-аміноетил)аміно]етил]-1,2-етандіаміновий полімер з (хлорметил)оксираном], холестирамін [синтетична, сильно основна аніонообмінна смола, що містить четвертинні амонієві функціональні групи, що приєднані до сополімеру стирен-дивінілбензол], полідексид [аніонообмінна смола, що містить четвертинні амонієві групи, що зв'язують жовчні кислоти в кишечнику] і т.д.

Протидіабетичний і антигіперліпідемічний активні агенти відомі з літератури. Якщо необхідно і хімічно можливо, ці активні агенти можуть застосовуватися у формі їх фармацевтично прийнятних солей приєднання або кислот у формі солей, що утворені з фармацевтично прийнятними основами.

В описі і формулі винаходу C₁₋₄-алкільна група являє собою метильну, етильну, н-пропілну, ізопропілну, н-бутильну, втор-бутильну, трет-бутильну або ізобутильну групу.

C₁₋₅-алкільна група, крім перерахованих вище груп, може також являти собою, наприклад, н-пентильну групу.

C₁₋₄-алкоксигрупа може бути, наприклад, метокси-, етокси-, н-пропокси-або н-бутоксигрупою.

Атом галогену являє собою, наприклад, атом фтору, хлору, бромового або йоду.

C₃₋₈-циклоалкільна група означає, наприклад, циклопропілну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну або циклооктильну групу.

5-8-членне кільце, що містить атом азоту, і яке може містити інший гетероатом, являє собою, наприклад, пірольне, піразольне, імідазольне, оксазольне, тіазольне, піридинове, піридазинове, піримідинове, піперазинове, морфолінове, індольне, хінолінове кільце або тому подібне.

C₁₋₂₄-алкоксигрупа може також являти собою, крім алкоксигруп, що перераховані вище, наприклад, н-пентокси-, децилокси-, додецилокси-, октадецилоксигрупу і т.д.

C₁₋₂₅-алканолільна група являє собою, наприклад, формільну, ацетильну, пропіонільну, бутирильну, капроільну, пальмітоїльну, стеароїльну групу і т.д.

C₃₋₉-алкеноїльна група являє собою, наприклад, акрилоїльну, пентеноїльну, гексеноїльну, гептеноїльну, октаноїльну групу і т.д.

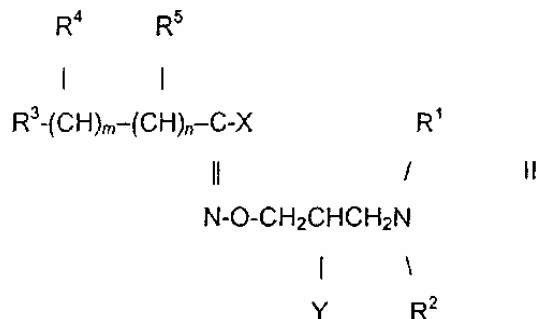
Коли Y являє собою групу формули R⁷-COO-, вона може являти собою, наприклад, ліноленоїльну, лінолоїльну, докозагексаєноїльну, ейкозапентаєноїльну, арахідоноїльну групу і т.д.

Коли R³ означає піридилну групу, якщо необхідно, її атом азоту може бути представлений у формі N-оксиду. Аналогічно, коли R¹ і R² утворюють із сусіднім атомом азоту 5-8-членне кільце, наприклад, піперидильне кільце, якщо необхідно, його атом азоту може бути також представлений у формі N-оксиду.

Під фармацевтично прийнятною сіллю приєднання кислоти мають на увазі сіль приєднання кислоти, яка утворена з фармацевтично прийнятною неорганічної кислоти, такої як соляна або сірчана кислота тощо, або з фармацевтично прийнятною органічної кислоти, такою як оцтова кислота, фумарова кислота, молочна кислота тощо.

Коли протидіабетичний або антигіперліпідемічний активний агент має хімічну структуру, що може утворювати сіль з основою, можна використовувати також сіль активного агента, що утворена з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою. Коли зазначений вище активний агент може утворювати сіль приєднання кислоти з кислотою, цей активний агент можна використовувати також у формі його фармацевтично прийнятною солі приєднання кислоти.

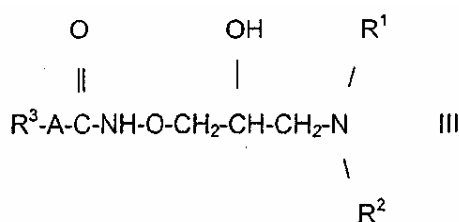
У межах похідних гідроксамової кислоти формули I переважний підклас складається з похідних гідроксамової кислоти формули



де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m і n такі, як визначені для формули I, X означає атом галогену або аміногрупу, Y являє собою гідроксигрупу, і їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

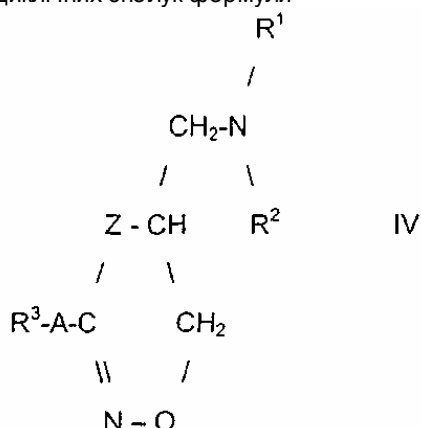
Похідні гідроксамової кислоти формули II, де R¹ і R² разом із сусіднім атомом азоту утворюють піперидинову групу, R³ являє собою піридилну групу, і t, і n мають значення 0, X такий, як визначено вище, і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот є особливо переважними. З них O-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинової кислоти амідоксим і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот, зокрема, моногідрохлорид або дигідрохлорид, особливо прийнятні.

Інший переважний підклас похідних гідроксамової кислоти формули I складається зі сполук формули



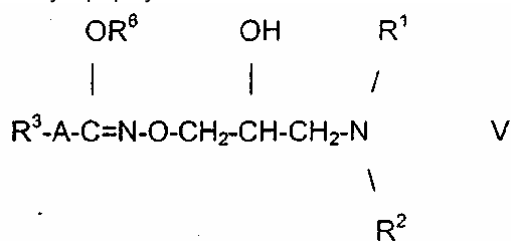
де R^1 , R^2 , R^3 і A такі, як визначені для формули I, і їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

Інший переважний підклас похідних гідроксамової кислоти формули I складається з циклічних сполук формули



де R^1 , R^2 , R^3 і A такі, як визначені для формули I, Z являє собою атом кисню або групу формули -N= або -NH- , і їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

Ще один переважний підклас похідних гідроксамової кислоти формули I складається з сполук формули



де R^1 , R^2 , R^3 і A такі, як визначені для формули I, R^6 позначає C_{1-4} -алкільну групу, і їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

Сполуки формули I можуть бути отримані за способами, що відомі з Патенту US 4308399, EP 417210 і Угорської патентної заявки, що розкрита під №7766350.

У синергічному фармацевтичному складі за даним винаходом масове (або вагове) співвідношення (а) протидіабетичного або антигіперліпідемічного активного агента, або якщо необхідно і хімічно можливо, його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти або солі, що утворена з фармацевтично прийнятною основою, і (b) похідної гідроксамової кислоти формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти складає в основному (1-100):(100-1). Одна або дві фармацевтичні композиції

фармацевтичного складу придатні для перорального або парентерального введення і являють собою тверді або рідкі композиції. Придатні лікарські форми і їхнє виготовлення, а також корисні носії відомі з літератури, наприклад, з Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, USA.

Переважно, щоб синергічний фармацевтичний склад за даним винаходом містив: (а) похідну гідроксамової кислоти формули II або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, і (b) протидіабетичний або антигіперліпідемічний активний агент, або якщо необхідно і хімічно можливо, його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, або сіль, що утворена з фармацевтично прийнятною основою, де активні агенти представлені в окремих фармацевтичних композиціях або в одній загальній фармацевтичній композиції. Протидіабетичний або антигіперліпідемічний активний агент може являти собою, наприклад, одну зі сполук, що перераховані вище. Таким чином, переважний синергічний фармацевтичний склад за даним винаходом може містити: (а) похідну гідроксамової кислоти формули II, наприклад,

O-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинамідоксим або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, таку як дигідрохлорид або моногідрохлорид, а також (b₁) протидіабетичний активний агент, наприклад, інсулін, або інсулін-сенсibiliзуючий активний агент, такий як похідна тiazолідиндіона, наприклад, піоглітазон, троглітазон, циглітазон, росиглітазон, або активний агент, що збільшує продукцію інсуліну, такий як мітиглінід, репаглінід, сенаглінід, або сульфамід, такий як толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, глібурид, гліпізид, гліклазид, глімепірид, гліквідон, гліборнурид, глізоксепид, глібенкламід, глізентид, глізоламід, глібузол, гліклопірамід, або похідна бігуанідину формули VI, переважно, метформін, буформін, фенформін, або інгібітор α -глюкозидази, такий як міглітол, акарбоза або воглибоза, або (b₂) антигіперліпідемічний активний агент, наприклад, похідна арилоксиалканової кислоти, така як клофібрат, гемфіброзил, симфібрат, етофібрат, ципрофібрат, роніфібрат, або інгібітор (ГМГ-КоА)-редуктази, такий як ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, або похідна нікотинової кислоти, така як аципімокс, ніцеритрол, нікомол, нікклонат, або антацид жовчних кислот, такий як колестипол, холестерамін, полідексид, або, якщо необхідно і хімічно можливо, фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти або сіль, що утворена з фармацевтично прийнятною основою, сполуками, що представлені у (b₁) і (b₂).

Інший прийнятний фармацевтичний склад за даним винаходом містить: (а) сполуку формули III, IV або V або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, а також (b₁) протидіабетичний активний агент, наприклад, інсулін або інсулін-сенсibiliзуючий активний агент, такий як похідна тiazолідиндіона, наприклад,

піоглітазон, троглітазон, циглітазон, росиглітазон, або активний агент, що збільшує продукцію інсуліну, такий як мітиглінід, репаглінід, сенаглінід, або сульфамід, такий як толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, глібурид, гліпізид, гліклазид, глімепірид, гліквідон, гліборнурид, глізоксепід, глібенкламід, глізентид, глізоламід, глібузол, гліклопірамід, або похідна бігуанідина формули VI, переважно, метформін, буформін, фенформін, або інгібітор α -глюкозидази, такий як міглітол, акарбоза або воглибоза, або (b_2) антигіперліпідемічний активний агент, наприклад, похідна арилоксиалканової кислоти, така як клофібрат, гемфіброзил, симфібрат, етофібрат, ципрофібрат, роніфібрат, або інгібітор (ГМГ-КоА)-редуктази, такий як ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, або похідна нікотинової кислоти, така як аципімокс, ніцеритрол, нікомол, ніоклонат, або антацид жовчних кислот, такий як коlestипол, холестирамін, полідексид, або, якщо необхідно і хімічно можливо, фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти або сіль, утворену з фармацевтично прийнятною основою, сполук, представлених у (b_1) і (b_2).

Вплив складу за даним винаходом на чутливість до глюкози вивчали за допомогою наступних тестів. Усі проведені експерименти відповідають основним правилам Європейського Співтовариства за змістом і застосуванням експериментальних тварин.

Для експериментів використовували дорослих самців білих новозеландських пацюків вагою 3-3,2 кг, що поміщені у кімнату для тварин (12-годинні періоди світла/темряви в день, температура 22-25°C, відносна вологість 50-70%), з однією твариною на невеликий загін, що одержує стандартну лабораторну їжу і водопровідну воду необмежено. Тварин оперували після двотижневого періоду адаптації.

Операцію проводили в стерильних умовах. Пацюків піддавали анестезії за допомогою внутрішньовенного болюса 10 мг/кг діазепаму (Sigma, St. Louis, MO, USA) і 5 мг/кг кетаміну (EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Hungary). Лідоканін (EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Hungary) вводили підшкірно для місцевого знеболювання, як описано в Szilvassy Z. із співавт. (Br. J. Pharmacol., 112, 999-1001, 1994). Поліетиленові катетери вводили в два основних відгалуження яремної вени і ліву сонну артерію. Катетери виводили на поверхню через задню частину шиї. Ці трубки зберігали відкритими, заповнюючи їх розчином гепарина натрію (100 МЕ/мл).

Клемп-дослідження вмісту глюкози при гіперінсулініемічній еуглікемії/

Звичайний людський інсулін вводили з постійною швидкістю (13 мЕ/кг, NOVO Nordisk, Copenhagen) через один з венозних катетерів протягом 120 хв. Це уливання інсуліну давало імунореактивність плазматичного інсуліну 100 ± 5 мЕ/мл у стаціонарному стані. Це значення відповідає п'ятикратному значенню нормальної верхньої межі даної величини. Зразки крові

(0,3 мл) брали з артеріальної канюлі для визначення концентрації глюкози через 10 хв інтервали. Концентрацію глюкози в крові підтримували на постійному рівні ($5,5 \pm 0,5$ ммоль/літр) шляхом зміни швидкості уливання глюкози через другу венозну канюлю. Коли концентрацію глюкози в крові вдавалося стабілізувати щонайменше на 30 хв, автори визначали цей стан як стаціонарний. У стаціонарному стані відбирали додаткові зразки крові (0,5 мл) для визначення плазматичного інсуліну через 10 хв інтервали. Швидкість вливання глюкози (мг/кг/хв) під час стаціонарного стану використовували для характеристики чутливості до інсуліну [DeFronzo R.A. et al., Am. J. of Physiol., 237. E214-223 (1979)]. Тест-сполуку(и) вводили, відповідно, здоровим і гіперхолестеринемічним тваринам перорально, в одну дозу, один раз на добу протягом п'яти днів, і визначали середні швидкості вливання глюкози на 6-й день в межах кожної тест-групи, що складалась з 6 тварин. Як контроль брали одну групу здорових і одну групу гіперхолестеринемічних тварин. Отримані результати представлені в Таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Чутливість до інсуліну, охарактеризована за допомогою швидкості вливання глюкози в мг/кг/хв під час стаціонарного стану

Група тварин	Контроль	BGP-15 30мг/кг добова доза п/о	Метформін 100мг/кг добова доза п/о	BGP-15 (30мг/кг) + метформін (100мг/кг)
норма	14,6 \pm 1,03	15,9 \pm 1,82	15,8 \pm 0,83	18,1 \pm 0,92
ГХ	9,7 \pm 1,0	13,4 \pm 1,11	11,7 \pm 0,87	15,8 \pm 0,75

Норма = у цьому тесті використовували здорових тварин;

ГХ = у цьому тесті використовували гіперхолестеринемічних тварин;

BGP-15 = О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинової кислоти амідоксим гідрохлорид.

Таблиця 2

Чутливість до інсуліну, охарактеризована за допомогою швидкості уливання глюкози в мг/кг/хв під час стаціонарного стану

Група тварин	Контроль	BGP-15 30мг/кг добова доза п/о	Троглітазон 75мг/кг добова доза п/о	BGP-15 (30мг/кг) + троглітазон (75мг/кг)
норма	13,9 \pm 1,22	15,4 \pm 1,26	14,3 \pm 0,08	16,9 \pm 1,04
НС	9,0 \pm 0,84	13,8 \pm 1,29	14,1 \pm 1,33	16,07 \pm 0,84

Норма = у цьому тесті використовували здорових тварин;

ГХ = у цьому тесті використовували гіперхолестеринемічних тварин;

BGP-15 = О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинової кислоти амідоксим гідрохлорид.

У зазначених вище тестах фактично була обмірювана кількість глюкози, що введена для одержання постійного рівня глюкози в крові. Переважно, щоб при заданому постійному рівні глюкози в крові була потрібно більша кількість глюкози, що свідчило б про підвищений ефект інсуліну. Тому вимірюють більш високу швидкість вливання глюкози, одержують більш високу ефективність у присутності сполуки, що досліджується.

Як видно з Таблиці 1, у здорових тварин одержують, звичайно, більш високі значення, ніж у гіперхолестеринемічних тварин. У контрольних групах були визначені більш низькі швидкості вливання глюкози, ніж у групах, що були оброблені або BGP-15, або метформіном. У будь-якому випадку, як у здорових, так і в холестеринемічних тварин швидкості вливання глюкози були істотно вище, коли тварини були оброблені і BGP-15, і метформіном, ніж у тому випадку, коли було введено тільки одну з тест-сполук. Таким чином, між BGP-15 і метформіном спостерігається синергізм.

Та ж ситуація спостерігається з BGP-15 і троглітазоном, як показано в Таблиці 2.

Винахід включає також спосіб лікування або профілактики преддіабетичного стану, метаболічного Х-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, що зв'язані з вище описаними станами, а саме, ендогенних порушень обміну речовин, інсулінорезистентності, дисліпідемії і/або ендокринних порушень у жінок, що обумовлені перевагою андрогенів, відповідно до якого пацієнту, схильного або страждаючого від зазначених вище станів, вводять терапевтично ефективну кількість, протидіабетичного або антиліпідемічного активного агента, або, якщо необхідно і хімічно можливо, його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти або солі, що утворена з фармацевтично прийнятною основою, і похідної гідроксамової кислоти формули I, або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти.

Протидіабетичний або антигіперліпідемічний активний агент і похідну гідроксамової кислоти формули I можна вводити одночасно або один після іншого через короткий проміжок часу, що триває, наприклад, від декількох секунд або хвилин, або більш тривалий проміжок часу, що триває, наприклад, від 10 до 30 хвилин.

Оскільки похідна гідроксамової кислоти формули I синергічно підсилює терапевтичний ефект протидіабетичного або антигіперліпідемічного активного агента, у способі за даним винаходом добова доза протидіабетичного або антигіперліпідемічного агента нижче їх звичайної добової дози, що використовується в традиційному лікуванні, коли не вводять похідну гідроксамової кислоти формули I.

Застосовуючи спосіб за даним винаходом, можна, зокрема, попередити розвиток наступних клінічних станів (або якщо вони вже маютьс, то можна їх поліпшити):

- преддіабетичний стан, такий як нестерпність глюкози або інсулінорезистентність,

- метаболічний Х-синдром,

- обидва типи діабету (інсулінзалежного цукрового діабету і інсуліннезалежного цукрового діабету),

- діабетичні ускладнення, особливо у відношенні ретинопатії, нейропатії, нефропатії, синдрому полікістоza яєчників, цукрового діабету вагітних, артеріальної гіпертонії, дисліпідемії, артеросклерозу, ожиріння, серцевої ішемії, асоційованої з діабетом і т.д.

Таким чином, винахід включає застосування похідної гідроксамової кислоти формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для готування фармацевтичної композиції, яка синергічно підсилює дію активного агента, особливо протидіабетичного або антигіперліпідемічного активного агента, що застосовується для профілактики або лікування преддіабетичного стану, метаболічного Х-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, що зв'язані з вище описаними станами, а саме, ендогенних порушень обміну речовин, інсулінорезистентності, дисліпідемії, алопеції, розповсюдженого випадання волосся і/або ендокринних порушень у жінок, що обумовлені перевагою андрогенів. Отже, фармацевтичну композицію, що містить в якості активного агента похідну гідроксамової кислоти формули I або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, можна вводити пацієнту, якого лікують за допомогою протидіабетичного або антигіперліпідемічного активного агента, для профілактики або лікування преддіабетичного стану, метаболічного Х-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, що зв'язані з вище описаними станами, а саме, ендогенних порушень обміну речовин, інсулінорезистентності, дисліпідемії, алопеції, розповсюдженого випадання волосся і/або ендокринних порушень у жінок, що обумовлені перевагою андрогенів. Введення фармацевтичної композиції, що містить в якості активного агента похідну гідроксамової кислоти формули I або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, приводить до застосування більш низької дози протидіабетичного або антигіперліпідемічного активного агента. Коли фармацевтичну композицію, що містить як активного агента похідну гідроксамової кислоти формули I або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, наприклад, О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинової кислоти амідоксим або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, таку як дигідрохлорид або моногідрохлорид, вводять пацієнту, що страждає від діабету й одержує регулярне лікування інсуліном, тоді добова доза інсуліну може бути зменшена, і таким чином, можна уникнути розвитку інсулінорезистентності.