

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21)

**201000321**

(13)

**A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки:  
**2010.08.30**

**(22)** Дата подачи заявки:  
**2008.08.15**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/70* (2006.01)  
*A61K 31/7034* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)  
*A61P 3/06* (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ГЛЮКОПИРАНОЗИЛЗАМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗОЛА**

**(31)** 07114459.6

**(32)** 2007.08.16

**(33)** EP

**(86)** PCT/EP2008/060736

**(87)** WO 2009/022007 2009.02.19

**(71)** Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

**(72)** Изобретатель:

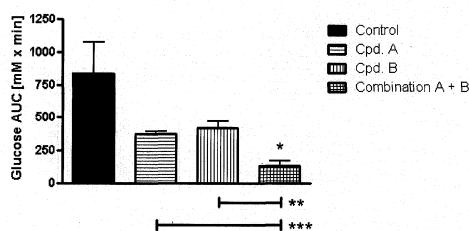
**Дуги Клаус, Марк Михаэль, Томас Лео,  
Химмельсбах Франк (DE)**

**(74)** Представитель:

**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,  
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис  
Р.А., Комарова О.М., Белоусов Ю.В. (RU)**

**(57)** В заявке описана фармацевтическая композиция, соответствующая п.1 формулы изобретения, содержащая глюкопиранозилзамещенное производное бензола в комбинации с ингибитором DPP IV, которая применима для лечения или предупреждения одного или большего количества патологических состояний, выбранных из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы и гипергликемию. Кроме того, в заявке описаны способы предупреждения или лечения метаболических нарушений и родственных патологических состояний.

Figure 1



**201000321  
A1**

**201000321  
A1**

5

10

15

Заявка № 201000321

Заявитель Бёрингер Ингельхайм

Интернациональ ГмбХ, DE

20

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ  
ГЛЮКОПИРАНОЗИЛЗАМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗОЛА

Область техники, к которой относится изобретение

25

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), описанное ниже в настоящем изобретении, в комбинации с ингибитором DPP IV, определенным ниже в настоящем изобретении, которая применима для лечения или предупреждения одного или большего количества патологических состояний, выбранных из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы, нарушенное содержание глюкозы в крови натощак и гипергликемию.

30

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам - предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения метаболического нарушения;

- улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c;
- предупреждения, замедления, задержки или обращения прогрессирования от 5 нарушенной переносимости глюкозы, нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2;
- предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения 10 патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета;
- снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела;
- предупреждения или лечения дегенерации бета-клеток панкреатических 15 островков и/или улучшения и/или восстановления функционирования бета-клеток панкреатических островков, и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой;
- предупреждения, замедления, задержки или лечения заболеваний или 20 патологических состояний, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени;
- поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения 25 или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину, у нуждающихся в нем пациентов, отличающимся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), определенное ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным ниже в настоящем изобретении.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению 30 глюкопиранозилзамещенного производного бензола формулы (I), определенного ниже в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, описанном выше и ниже в настоящем изобретении.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению ингибитора DPP IV, определенного ниже в настоящем изобретении, для приготовления

лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, описанном выше и ниже в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления  
5 лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, описанном выше и ниже в настоящем изобретении.

#### Уровень техники

Глюкопиранозилзамещенные производные бензола описаны в предшествующем уровне техники, например, в WO 01/27128, WO 03/099836, WO  
10 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Глюкопиранозилзамещенные производные бензола предложены в качестве стимуляторов выведения сахара с мочой и в качестве лекарственных  
15 средств для лечения диабета.

Почечная фильтрация и реабсорбция глюкозы наряду с другими механизмами способствуют поддержанию стационарной концентрации глюкозы в плазме и поэтому могут являться объектами антидиабетического воздействия. Реабсорбция фильтрованной глюкозы через клетки эпителия почек протекает с  
20 помощью натрийзависимых сопереносчиков глюкозы (SGLT), расположенных на кисточковой кайме мембран в проксимальных канальцах вдоль градиента натрия<sup>(1)</sup>. Существуют по меньшей мере 3 изоформы SGLT, которые различаются по своим характеристикам экспрессии, а также по физико-химическим характеристиками<sup>(2)</sup>. SGLT2 экспрессируется только в почках<sup>(3)</sup>, тогда как  
25 SGLT1 дополнительно экспрессируется в других тканях, таких как кишечник, ободочная кишка, скелетные и сердечные мышцы<sup>(4;5)</sup>. Обнаружено, что SGLT3 является сенсором глюкозы в интерстициальных клетках кишечника и не участвует в переносе<sup>(6)</sup>. Реабсорбции глюкозы в почках могут способствовать другие родственные, но пока не охарактеризованные гены<sup>(7, 8, 9)</sup>. При  
30 нормогликемии глюкоза полностью реабсорбируется в почках с помощью SGLT и способность почек реабсорбировать насыщается при концентрациях глюкозы, превышающих 10 мМ, что приводит к глюкозурии ("сахарный диабет"). Эту



пороговую концентрацию можно повысить путем ингибирования SGLT2. В экспериментах с ингибитором SGLT флоризином показано, что ингибирование SGLT частично подавляет реабсорбцию глюкозы из гломерулярного фильтрата в кровь, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови и к глюкозурии (10;11).

- (1) Wright, E.M. (2001) Am. J. Renal Physiol. 280, F10-F18;
- (2) Wright, E.M. et al. (2004) Pflugers Arch. 447(5):510-8;
- (3) You, G. et al. (1995) J. Biol. Chem. 270 (49) 29365-29371;
- (4) Pajor AM, Wright EM (1992) J Biol. Chem. 267(6):3557-3560;
- (5) Zhou, L. et al. (2003) J. Cell. Biochem. 90:339-346;
- (6) Diez-Sampedro, A. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(20), 11753-11758;
- (7) Tabatabai, N.M. (2003) Kidney Int. 64, 1320-1330;
- (8) Curtis, R.A.J. (2003) US Patent Appl. 2003/0054453;
- (9) Bruss, M. and Bonisch, H. (2001) Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank Acc. No. AJ305237);
- (10) Rossetti, L. Et al. (1987) J. Clin. Invest. 79, 1510-1515;
- (11) Gouvea, W.L. (1989) Kidney Int. 35(4):1041-1048.

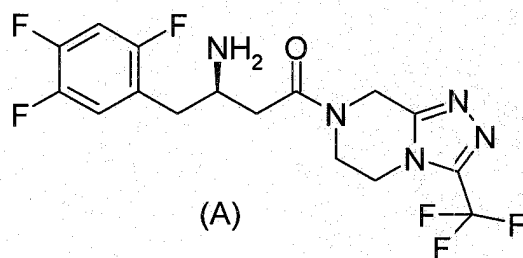
Ингибиторы DPP IV представляют собой новый класс средств, которые разработаны для лечения или улучшения гликемического контроля у пациентов, страдающих диабетом типа 2.

Например, ингибиторы DPP IV и их применение раскрыты в WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/054201 или WO 2007/128761.

В качестве других ингибиторов DPP IV можно отметить следующие соединения:

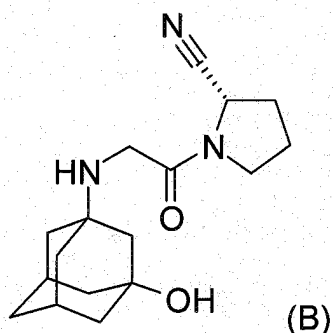
- Ситаглиптин (МК-0431), описывающийся структурной формулой А, приведенной ниже, представляет собой (3*R*)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-4-(2,4,5-

трифторфенил)бутан-1-он, а также обладает названием (2*R*)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8*H*)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин,



5 В одном варианте осуществления ситаглиптин находится в форме дигидрофосфата, т. е. ситаглиптинфосфата. В другом варианте осуществления ситаглиптинфосфат находится в кристаллической безводной форме или в форме моногидрата. Класс этого варианта осуществления относится к моногидрату ситаглиптинфосфата. Свободное основание ситаглиптина и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в патенте US № 6699871 и в примере 7 в WO 10 03/004498. Кристаллический моногидрат ситаглиптинфосфата раскрыт в WO 2005/003135 и в WO 2007/050485. Подробное описание, например, способа получения или приготовления препарата этого соединения или его соли 15 приведено в этих документах. Таблетки ситаглиптина имеются в продаже под торговым названием янувия®.

- Вилдаглиптин (LAF-237), описывающийся структурной формулой В, приведенной ниже, представляет собой (2*S*)-{[(3-гидроксиадамантан-1-ил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, а также обладает названием (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин,



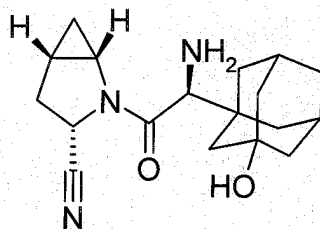
20

Вилдаглиптин, в частности, раскрыт в патенте US № 6166063 и в примере 1 в WO 00/34241. Конкретные соли вилдаглиптина раскрыты в WO 2007/019255. Кристаллическая форма вилдаглиптина, а также препарат вилдаглиптина в виде

таблеток раскрыты в WO 2006/078593. Вилдаглиптин можно приготовить в виде препарата, как это описано в WO 00/34241 или в WO 2005/067976. Препарат вилдаглиптина модифицированного высвобождения описан в WO 2006/135723.

5      Подробное описание, например, способа получения или приготовления препарата этого соединения или его соли приведено в этих документах. Ожидается поступление в продажу препарата вилдаглиптина в виде таблеток под торговым названием галвус®.

10     - Саксаглиптин (BMS-477118), описывающийся структурной формулой С, приведенной ниже, представляет собой (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-амино-2-(3-гидроксиадамantan-1-ил)ацетил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил, а также обладает названием (S)-3-гидроксиадамантилглицин-L-цис-4,5-метанопролиннитрил,

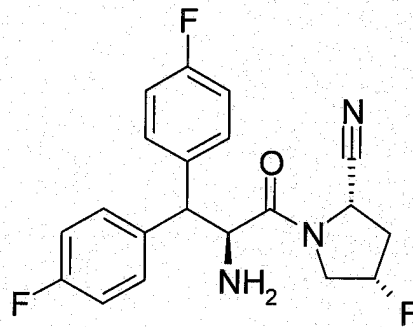


(C)

15     Саксаглиптин, в частности, раскрыт в патенте US № 6395767 и в примере 60 в WO 01/68603. В одном варианте осуществления саксаглиптин находится в форме соли с HCl или монобензоата, раскрытых в WO 2004/052850. В другом варианте осуществления саксаглиптин находится в форме свободного основания. В еще одном варианте осуществления саксаглиптин находится в форме моногидрата свободного основания, раскрытого в WO 2004/052850. Способ  
20     получения саксаглиптина также раскрыт в WO 2005/106011 и WO 2005/115982. Саксаглиптин можно приготовить в виде таблеток, как это описано в WO 2005/117841. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

25     - Денаглиптин (GSK-823093), описывающийся структурной формулой D, приведенной ниже, представляет собой (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис(4-фторфенил)пропионил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил, а также обладает

названием (2S,4S)-4-фтор-1-[4-фтор-бета-(4-фторфенил)-L-фенилаланил]-2-  
пирролидинкарбонитрил

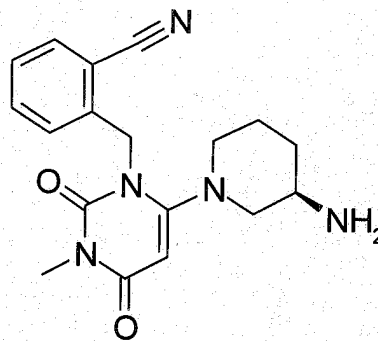


(D)

Денаглиптин, в частности, раскрыт в патенте US № 7132443 и в WO  
5 03/002531.

В одном варианте осуществления денаглиптин находится в форме  
гидрохлорида, раскрытого в примере 2 в WO 03/002531, или тозилата,  
раскрытого в WO 2005/009956. Класс этого варианта осуществления относится к  
денаглиптинтозилату. Кристаллический безводный денаглиптинтозилат раскрыт  
10 в WO 2005/009956. Подробное описание способа получения этого соединения  
или его соли приведено в этих документах.

- Алоглиптин (SYR-322), описывающийся структурной формулой E,  
приведенной ниже, представляет собой 2-({6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-  
метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил}метил)бензонитрил



(E)

Алоглиптин, в частности, раскрыт в US 2005/261271, EP 1586571 и в WO  
15 2005/095381.

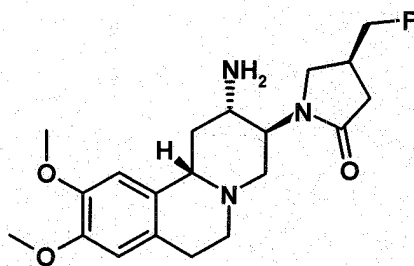
В одном варианте осуществления алоглиптин находится в форме бензоата,  
гидрохлорида или тозилата, раскрытых в WO 2007/035629. Класс этого варианта

осуществления относится к алоглиптинбензоате. Полиморфные формы алоглиптинбензоата раскрыты в WO 2007/035372. Способ получения алоглиптина раскрыт в WO 2007/112368 и, в частности, в WO 2007/035629. Алоглиптин (а именно, его бензоат) можно приготовить в виде таблеток и вводить, как это описано в WO 2007/033266. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

- (2*S*)-1-{[2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-этиламино]-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно - мезилат, или (2*S*)-1-{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)-пропиламино]-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

Эти соединения и способы их получения раскрыты в WO 03/037327. Мезилат первого соединения, а также его кристаллические полиморфные формы раскрыты в WO 2006/100181. Фумарат последнего соединения, а также его кристаллические полиморфные формы раскрыты в WO 2007/071576. Эти соединения можно включить в фармацевтическую композицию, как это описано в WO 2007/017423. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этих соединений или их солей приведено в этих документах.

- (S)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Амино-9,10-диметокси-1,3,4,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль.



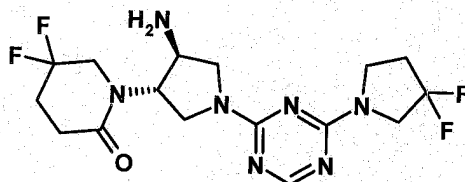
Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2005/000848. Способ получения этого соединения (точнее, его дигидрохлорида) также раскрыт в WO 2008/031749, WO 2008/031750 и WO 2008/055814. Это соединение можно включить в фармацевтическую композицию, как это описано в WO 2007/017423. Подробное описание, например, способа получения, приготовления

препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

- (3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон или его фармацевтически приемлемая соль.

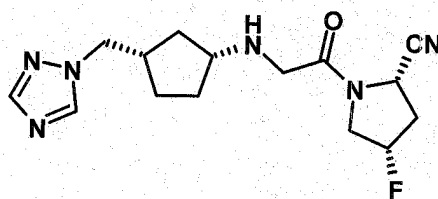
5 Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2005/116014 и US 7291618. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

10 - (1((3S,4S)-4-Амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль.



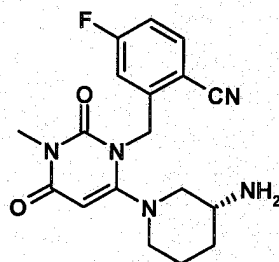
15 Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2007/148185 и US 20070299076. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Триазол-1-илметил)циклопентиламино]-ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.



20 Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2006/040625 и WO 2008/001195. Точнее, заявленные соли включают метансульфонат и п-толуолсульфонат. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли  
25 приведено в этих документах.

- (R)-2-[6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.



5           Это соединение и способы его получения и применения раскрыты в WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 и WO 2008/033851. Точнее, заявленные соли включают сукцинат, бензоат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, (R)-манделат и гидрохлорид. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

10           Для исключения каких-либо сомнений отметим, что раскрытие каждого из указанных выше документов, цитированных выше в связи с конкретными ингибиторами DPP IV, во всей их полноте специально включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

15           Диабет типа 2 является все чаще встречающимся заболеванием, которое вследствие очень частых осложнений приводит к значительному уменьшению средней продолжительности жизни. Вследствие вызванных диабетом осложнений, влияющих на капилляры, в настоящее время в промышленно-развитых странах диабет типа 2 является самой частой причиной ухудшения зрения у взрослых, почечной недостаточности и ампутации. Кроме того, наличие диабета типа 2 связывают с 2 - 5-кратным увеличением опасности сердечно-сосудистых заболеваний.

20           При длительном протекании заболевания для большинства пациентов, страдающих диабетом типа 2, пероральное лечение становится недостаточным и они становятся зависимыми от инсулина и им необходимо ежедневно делать инъекции и несколько раз в сутки определять концентрацию глюкозы.

25           Проведенное в Великобритании проспективное исследование диабета показало, что интенсивное лечение метформином, сульфонилмочевинами или инсулином приводит лишь к ограниченному улучшению гликемического

контроля (различия концентрации HbA1c ~0,9%). Кроме того, даже у пациентов, подвергающихся интенсивному лечению, гликемический контроль значительно ухудшается во времени и это было приписано нарушению функций  $\beta$ -клеток.

5 Существенно, что интенсивное лечение не приводит к значительному уменьшению количества осложнений, влияющих на крупные сосуды, т. е. сердечно-сосудистых нарушений.

Поэтому наблюдается нехватка способов, лекарственных средств и фармацевтических композиций, эффективных для гликемического контроля, изменяющих протекание заболевания и снижающих заболеваемость и 10 смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно обладающих большей безопасностью.

#### Задачи настоящего изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа предупреждения, замедления прогрессирования, задержки 15 или лечения метаболического нарушения, предпочтительно - сахарного диабета типа 2.

Другой задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа улучшения гликемического контроля у 20 нуждающегося в нем пациента.

Другой задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа предупреждения, замедления или задержки прогрессирования от нарушенной переносимости глюкозы (НПГ), 25 нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2.

Еще одной задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа предупреждения, замедления 30 прогрессирования, задержки или лечения патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета.

Другой задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа снижения массы тела или 35 предупреждения увеличения массы тела у нуждающегося в нем пациента.

Другой задачей настоящего изобретения является разработка новой фармацевтической композиции, обладающей высокой эффективностью при



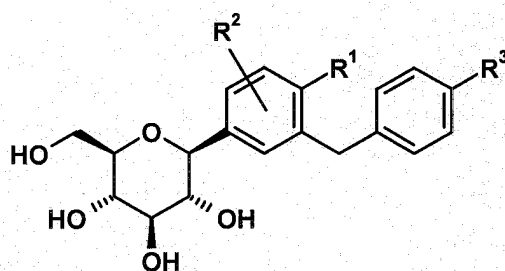
лечении метаболических нарушений, предпочтительно - сахарного диабета, нарушенной переносимости глюкозы (НПГ), нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак (НГН) и/или гипергликемии, которая обладает фармакологическими и/или фармакокинетическими и/или физико-химическими характеристиками в диапазоне от хороших до очень хороших.

Другие задачи настоящего изобретения станут понятными специалисту в данной области техники из описания, приведенного выше и ниже в настоящем изобретении, а также из примеров.

#### Краткое изложение сущности изобретения

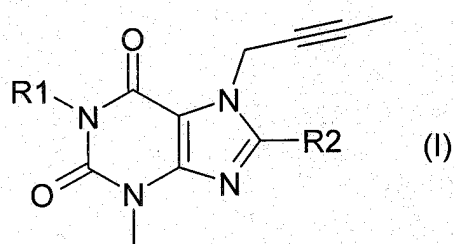
В контексте настоящего изобретения неожиданно было установлено, что фармацевтическую композицию, включающую глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), определенное ниже в настоящем изобретении, можно с успехом применять в комбинации с ингибитором DPP IV, описанным ниже в настоящем изобретении, для предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения метаболического нарушения, предпочтительно - улучшения гликемического контроля у пациентов. Это открывает новые возможности для лечения или предупреждения сахарного диабета типа 2, избыточной массы тела, ожирения, осложнений сахарного диабета и сопутствующих патологических состояний.

Поэтому первым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I)

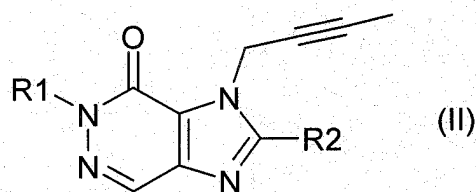


в которой R<sup>1</sup> обозначает Cl, метил или цианогруппу; R<sup>2</sup> обозначает H, метил, метоксигруппу или гидроксигруппу и R<sup>3</sup> обозначает этил, циклопропил, этинил, этоксигруппу, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу, или, в первом варианте осуществления (варианте осуществления А), в комбинации с ингибитором DPP IV

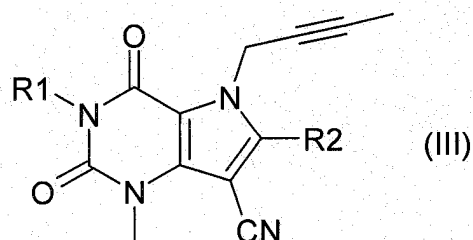
формулы (I)



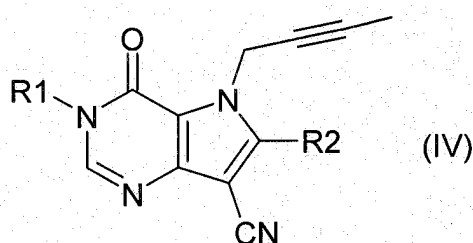
или формулы (II)



5 или формулы (III)



или формулы (IV)



в которых R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил,  
10 (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-  
цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-  
ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-  
аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)-метиламиногруппу или (2-(S)-  
аминопропил)-метиламиногруппу, или его фармацевтически приемлемой солью;  
15 или, во втором варианте осуществления (варианте осуществления В), в  
комбинации с ингибитором DPP IV, выбранным из группы, включающей  
ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, денаглиптин,

(2S)-1-{{2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-этиламино}-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил,

(2S)-1-{{1,1,-Диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)-пропиламино}-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил,

5 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Амино-9,10-диметокси-1,3,4,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он,

(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон,

10 1((3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он,

(2S,4S)-1-{{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Триазол-1-илметил)циклопентиламино]-ацетил}}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил, и

(R)-2-[6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил,

15 или фармацевтически приемлемой солью.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы (НПГ), нарушенную концентрацию глюкозы в крови натощак (НГН), гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является способ улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, также может обладать полезной способностью изменять течение заболеваний или патологических состояний, связанных с нарушенной переносимостью глюкозы (НПГ), нарушенной концентрацией глюкозы в крови натощак (НГН), резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения, замедления, задержки или обращения прогрессирования от нарушенной переносимости глюкозы (НПГ), нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2 у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Поскольку путем применения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обеспечивается улучшение гликемического контроля у нуждающихся в нем пациентов, также можно лечить патологические состояния и/или заболевания, связанные с повышенным содержанием глюкозы в крови или вызванные им.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета, такие как катаракты и заболевания капилляров и крупных сосудов, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, артериосклероз, инфаркт миокарда, удар и окклюзионное поражение периферических артерий, у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Термин "ишемия тканей", в частности, включает диабетическую макроангиопатию, диабетическую микроангиопатию, ухудшение заживления ран и диабетическую язву.

При введении фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, и вследствие ингибирующей активности по отношению к SGLT2 у глюкопиранозилзамещенного производного бензола глюкоза, содержащаяся в избыточном количестве в крови, не превращается в нерастворимые формы  
5 запасаения, такие как жир, а выводится с мочой пациента. В результате не происходит увеличения массы тела или даже происходит уменьшение массы тела.

Другим объектом настоящего изобретения является способ снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения  
10 массы тела у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Фармакологическое воздействие глюкопиранозилзамещенного  
15 производного бензола в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, не зависит от инсулина. Поэтому возможно улучшение гликемического контроля без дополнительной нагрузки на бета-клетки панкреатических островков. Путем введения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно замедлить или предупредить  
20 дегенерацию бета-клеток панкреатических островков и ухудшение функционирования бета-клеток панкреатических островков, такое как, например, апоптоз или некроз бета-клеток панкреатических островков. Кроме того, можно улучшить или восстановить функционирование бета-клеток панкреатических островков и увеличить количество и размер бета-клеток  
25 панкреатических островков. Можно показать, что дифференциацию статуса и гиперплазию бета-клеток панкреатических островков, нарушенные гипергликемией, можно нормализовать путем лечения фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является способ  
30 предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации бета-клеток панкреатических островков и/или ухудшения функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или улучшения и/или восстановления функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или

восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

5 Путем введения комбинации или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно уменьшить или подавить аномальное накопление жира в печени. Поэтому другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения, замедления, задержки или  
10 лечения заболеваний или патологических состояний, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени, у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже  
15 в настоящем изобретении. Заболевания или патологические состояния, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени, предпочтительно выбраны из группы, включающей генерализованную жировую инфильтрацию печени, неалкогольную жировую инфильтрацию печени (НАИП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), вызванную переизбыток жировую  
20 инфильтрацию печени, диабетическую жировую инфильтрацию печени, алкогольную жировую инфильтрацию печени или токсическую жировую инфильтрацию печени.

Вследствие этого другим объектом настоящего изобретения является способ поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или  
25 лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

30 Другим объектом настоящего изобретения является применение глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для

- предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы (НПГ), нарушенную концентрацию глюкозы в крови натощак (НГН),  
5 гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром; или
- улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c; или
- 10 - предупреждения, замедления, задержки или обращения прогрессирования от нарушенной переносимости глюкозы (НПГ), нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2; или
- предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения  
15 патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета, такие как катаракты, и заболевания капилляров и крупных сосудов, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, артериосклероз, инфаркт миокарда, удар и окклюзионное поражение периферических артерий; или
- 20 - снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела; или
- предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации бета-клеток панкреатических островков и/или ухудшения функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или улучшения и/или восстановления  
25 функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой; или
- предупреждения, замедления, задержки или лечения заболеваний или патологических состояний, которые считают зависящими от аномального  
30 накопления жира в печени; или
- поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину;

у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

- 5 Другим объектом настоящего изобретения является применение ингибитора DPP IV, определенного выше и ниже в настоящем изобретении для приготовления лекарственного средства, предназначенного для
- предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения
- 10 метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы (НПГ), нарушенную концентрацию глюкозы в крови натощак (НГН), гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром; или
- улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в
- 15 плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c; или
- предупреждения, замедления, задержки или обращения прогрессирования от
- 20 нарушенной переносимости глюкозы (НПГ), нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2; или
- предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения
- 25 патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета, такие как катаракты, и заболевания капилляров и крупных сосудов, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, атеросклероз, инфаркт миокарда, удар и окклюзионное поражение периферических артерий; или
- снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или
- 30 облегчения снижения массы тела; или
- предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации бета-клеток
- панкреатических островков и/или ухудшения функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или улучшения и/или восстановления функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или



восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой;  
или

- предупреждения, замедления, задержки или лечения заболеваний или патологических состояний, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени; или

- поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину; у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что ингибитор DPP IV вводят в комбинации или поочередно с глюкопиранозилзамещенным производным бензола, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для терапевтического и предупредительного способа, описанного выше и ниже в настоящем изобретении.

#### Определения

Термин "активный ингредиент" фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, означает глюкопиранозилзамещенное производное бензола и/или ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении.

Термин "индекс массы тела" или "ИМТ" человека определяется, как масса, выраженная в килограммах, деленная на квадрат роста, выраженного в метрах, так что ИМТ обладает размерностью  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Термин "избыточная масса тела" определяется, как состояние, в котором индивидуум обладает ИМТ, большим, чем  $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ , и меньшим, чем  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ . Термины "избыточная масса тела" и "предожирение" являются взаимозаменяемыми.

Термин "ожирение" определяется, как состояние, в котором индивидуум обладает ИМТ, большим, чем  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ . В соответствии с нормами ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) определение термина ожирение можно подразделить следующим образом: термин "ожирение I степени" определяется, как состояние, в котором ИМТ больше или равен  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ , но меньше  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ ; термин "ожирение II степени" определяется, как состояние, в

котором ИМТ больше или равен  $35 \text{ кг/м}^2$ , но меньше  $40 \text{ кг/м}^2$ ; термин "ожирение III степени" определяется, как состояние, в котором ИМТ больше или равен  $40 \text{ кг/м}^2$ .

5 Термин "висцеральное ожирение" определяется, как состояние, в котором отношение объема талии к объему бедер больше или равно 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин. Оно указывает на опасность резистентности к инсулину и развития преддиабета.

10 Термин "абдоминальное ожирение" обычно определяется, как состояние, в котором объем талии составляет  $> 40$  дюймов или 102 см у мужчин, и  $> 35$  дюймов или 94 см у женщин. Для японцев абдоминальное ожирение можно определить, как состояние, при котором объем талии составляет  $\geq 85$  см у мужчин и  $\geq 90$  см у женщин (см. например, материалы Исследовательского комитета по диагностике метаболического синдрома в Японии).

15 Термин "эугликемия" определяется, как состояние, в котором субъект обладает концентрацией глюкозы в крови натощак, находящейся в нормальном диапазоне, более 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и менее 110 мг/дл (6,11 ммоль/л).

Термин "натошак" обладает обычным значением, принятым в медицине.

20 Термин "гипергликемия" определяется, как состояние, в котором субъект обладает концентрацией глюкозы в крови натощак, превышающей значения нормального диапазона, т. е. более 110 мг/дл (6,11 ммоль/л). Термин "натошак" обладает обычным значением, принятым в медицине.

Термин "гипогликемия" определяется, как состояние, в котором субъект обладает концентрацией глюкозы в крови натощак, меньшей значений нормального диапазона, т. е. от 60 до 115 мг/дл (от 3,3 до 6,3 ммоль/л).

25 Термин "гипергликемия после приема пищи" определяется, как состояние, в котором субъект обладает концентрацией глюкозы в крови или концентрацией глюкозы в сыворотке через 2 ч приема пищи, равной более 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

30 Термин "нарушенная концентрация глюкозы в крови натощак", или "НГН", определяется, как состояние, в котором субъект обладает концентрацией глюкозы в крови натощак или концентрацией глюкозы в сыворотке натощак, находящейся в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (т. е. от 5,6 до 6,9 ммоль/л), предпочтительно - более 110 мг/дл и менее 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). Субъект,

обладающий "нормальной концентрацией глюкозы натощак", обладает концентрацией глюкозы натощак, меньшей, чем 100 мг/дл, т. е. меньшей, чем 5,6 ммоль/л.

5 Термин "нарушенная переносимость глюкозы", или "НПГ", определяется, как состояние, в котором субъект через 2 ч после приема пищи обладает концентрацией глюкозы в крови или обладает концентрацией глюкозы в сыворотке, равной более 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и менее 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальную переносимость глюкозы, т. е. концентрацию глюкозы в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке через 2 ч приема пищи можно  
10 определить путем измерения концентрации сахара в крови, выраженного в миллиграммах глюкозы а децилитре плазмы через 2 ч после введения 75 г глюкозы натощак. Субъект, обладающий "нормальной переносимостью глюкозы", через 2 ч после приема пищи обладает концентрацией глюкозы в крови или обладает концентрацией глюкозы в сыворотке, меньшей, чем 140 мг/дл (7,78  
15 ммоль/л).

Термин "гиперинсулинемия" определяется, как состояние, в котором у субъекта, страдающего резистентностью к инсулину, с эугликемией или без нее, концентрация инсулина в сыворотке или плазме натощак или после приема пищи повышена по сравнению с нормальной для худых индивидуумов, не  
20 страдающих резистентностью к инсулину и обладающих отношением объема талии к объему бедер  $< 1,0$  (у мужчин) или  $< 0,8$  (у женщин).

Термины "сенсбилизация к инсулину", "улучшение резистентности к инсулину" и "уменьшение резистентности к инсулину" являются синонимами и взаимозаменяемыми

25 Термин "резистентность к инсулину" определяется, как состояние, в котором для поддержания эугликемического статуса необходимы концентрации инсулина в кровотоке, превышающие нормальные, образующиеся в ответ на введение глюкозы (Ford ES, *et al. JAMA.* (2002) 287:356-9). Методикой установления резистентности к инсулину является методика фиксации состояния  
30 эугликемии-гиперинсулинемии. Отношение количества инсулина к количеству глюкозы определяют по методике комбинированного вливания инсулина-глюкозы. Резистентность к инсулину считается установленной, если абсорбция глюкозы ниже 25-го перцентиля от нормального значения для исследованной

популяции (определение, установленное ВОЗ). Существенно менее трудоемкими, чем методики фиксации состояния, являются так называемые минимальные модели, в которых при исследовании переносимости глюкозы посредством внутривенного введения концентрации инсулина и глюкозы в крови измеряют через установленные промежутки времени и по ним рассчитывают резистентность к инсулину. В этой методике невозможно установить различие между гепатической и периферической резистентностью к инсулину.

Кроме того, резистентность к инсулину, реакцию на лечение пациента, страдающего резистентностью к инсулину, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемию можно количественно охарактеризовать с помощью показателя "гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR)", надежного индикатора резистентности к инсулину (Katsuki A, *et al.* Diabetes Care 2001; 24: 362-5). В указанных ниже публикациях описаны методики определения показателя НОМА для чувствительности к инсулину (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), отношения количества интактного проинсулина к количеству инсулина (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459*) и методики фиксации состояния эугликемии. Кроме того, в качестве возможной замены показателей чувствительности к инсулину можно использовать концентрации адипонектина в плазме. При оценке резистентности к инсулину с помощью гомеостатической модели (НОМА)-IR показатель рассчитывают по формуле (Galvin P, *et al.* Diabet Med 1992;9:921-8):

$$\text{НОМА-IR} = [\text{концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕд/мл)}] \times [\text{концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)}] / 22,5$$

В повседневной клинической практике для оценки резистентности к инсулину, как правило, используют другие параметры. Предпочтительно использовать концентрацию триглицеридов, например, повышенные концентрации триглицеридов статистически значимо коррелируют с наличием резистентности к инсулину.

Пациентами, предрасположенными к развитию НППГ или диабета типа 2, являются те, которые страдают эугликемией с гиперинсулинемией, и они по определению являются резистентными к инсулину. Типичный пациент, страдающий резистентностью к инсулину, обычно обладает избыточной массой тела или страдает ожирением. Если резистентность к инсулину можно

обнаружить, то это является особенно надежным указанием на наличие преддиабета. Так, может оказаться, что для поддержания гомеостаза глюкозы человеку потребуется в 2-3 раза больше инсулина, чем другому человеку, и это не приводит к каким-либо клиническим симптомам.

5           Методики исследования функции бета-клеток панкреатических островков сходны с указанными выше методиками исследования чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину: Улучшение функции бета-клеток можно исследовать, например, путем определения показателя НОМА функции бета-клеток (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*),  
10 отношения количества интактного проинсулина к количеству инсулина (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459*), секреции инсулина/С-пептида при пероральном исследовании переносимости глюкозы или исследовании переносимости пищи, или по методике фиксации состояния гипергликемии и/или минимальной модели после частого отбора проб при исследовании  
15 переносимости глюкозы посредством внутривенного введения (*Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*).

          Термин "преддиабет" означает состояние, в котором индивидуум предрасположен к развитию диабета типа 2. Термин преддиабет расширяет определение нарушенной переносимости глюкозы, включая индивидуумов, у  
20 которых концентрация глюкозы в крови натощак находится в верхней области нормального диапазона и составляет  $\geq 100$  мг/дл (*J. W. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484*), и наблюдается гиперинсулинемия натощак (повышенная концентрация инсулина в плазме). Научное и медицинское обоснование выявления преддиабета, как серьезную опасность для здоровья приведено в  
25 публикации Position Statement под названием "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes", выпущенной совместно Американской ассоциацией изучения диабета и Национальным институтом диабета и заболеваний пищеварительного тракта и почек (*Diabetes Care 2002; 25:742-749*).

          Индивидуумами, для которые вероятно резистентность к инсулину,  
30 являются те, у которых проявляются два или большее количество следующих проявлений: 1) избыточная масса тела или ожирение, 2) высокое артериальное давление, 3) гиперлипидемия, 4) одно или большее количество из следующих - 1-я степень при диагностике НППГ или диабета типа 2. Резистентность к

инсулину у этих индивидуумов можно подтвердить путем расчета показателя НОМА-IR. В настоящем изобретении резистентность к инсулину определяется, как клиническое состояние, при котором индивидуум обладает показателем НОМА-IR > 4,0 или показателем НОМА-IR, превышающим верхнюю границу нормального диапазона, установленную в лаборатории, проводящей анализы концентрации глюкозы и инсулина.

Термин "диабет типа 2" определяется, как состояние, в котором субъект обладает концентрацией глюкозы в крови или концентрацией глюкозы в сыворотке натощак, равной более 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Определение концентрации глюкозы в крови является стандартной методикой обычного медицинского исследования. При исследовании переносимости глюкозы концентрация сахара в крови диабетиков превышает 200 мг глюкозы в 1 дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы на пустой желудок. При исследовании переносимости глюкозы 75 г глюкозы вводят пациенту перорально после голодания в течение 10-12 ч и концентрацию сахара в крови определяют непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. У здоровых субъектов концентрация сахара в крови перед приемом глюкозы должна составлять от 60 до 110 мг в 1 дл плазмы, менее 200 мг в 1 дл через 1 ч после приема глюкозы и менее 140 мг в 1 дл через 2 ч. Если через 2 ч это значение составляет от 140 до 200 мг, то это считается свидетельством нарушенной переносимости глюкозы.

Термин "поздняя стадия сахарного диабета типа 2" относится к пациентам, которым недостаточно принимать вторичное лекарственное средство, для которых существуют показания к инсулиновой терапии и у которых наблюдается прогрессирование осложнений, связанных с капиллярами и крупными сосудами, например, диабетическая нефропатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Термин "HbA1c" означает продукт неферментативного гликозилирования цепи гемоглобина В. Определение его концентрации хорошо известно специалисту в данной области техники. При мониторинге лечения сахарного диабета значение концентрации HbA1c является весьма важным. Поскольку его продуцирование в основном зависит от концентрации сахара в крови и времени жизни эритроцитов, концентрация HbA1c в смысле "памяти концентрации

сахара в крови" характеризует средние концентрации сахара в крови за предшествующие 4-6 недель. Диабетики, у которых концентрации HbA1c постоянно регулируется путем интенсивного лечения диабета (т. е. составляет < 6,5 % от полной концентрации гемоглобина в пробе), значительно лучше защищены от диабетической микроангиопатии. Например, сам по себе метформин обеспечивает среднее снижение концентрации HbA1c у диабетиков на величину порядка 1,0 – 1,5 %. Это снижение концентрации HbA1c не является достаточным для того, чтобы у всех диабетиков концентрация HbA1c достигла необходимого значения в диапазоне < 6,5 % и предпочтительно < 6 %.

"Метаболический синдром", также называющийся "синдромом X" (при использовании в контексте метаболического нарушения), также называющийся "дисметаболическим синдромом" представляет собой сложный синдром, основной особенностью которого является резистентность к инсулину (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7). В соответствии с рекомендациями АТФ III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) 285:2486-2497), диагноз метаболического синдрома ставят, когда существуют три или большее количество из следующих факторов риска:

1. Абдоминальное ожирение, определяемое, как объем талии, составляющий > 40 дюймов или 102 см у мужчин и > 35 дюймов или 94 см у женщин; или для японцев, определяемое, как объем талии, составляющий  $\geq$  85 см у мужчин и  $\geq$  90 см у женщин;
2. Концентрация триглицеридов:  $\geq$  150 мг/дл;
3. Концентрация ЛВП-холестерина (ЛВП - липопротеины высокой плотности) < 40 мг/дл у мужчин;
4. Артериальное давление  $\geq$  130/85 мм рт. ст. (САД  $\geq$  130 или ДАД  $\geq$  85);
5. Концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq$  110 мг/дл.

Определение NCEP прошло валидацию (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002) 156:1070-7). Концентрации триглицеридов и ЛВП-холестерина в крови также можно определить по стандартным методикам медицинского

анализа и они описаны, например, в публикации Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

В соответствии с общепринятым определением гипертензия диагностируется, если систолическое артериальное давление (САД) превышает 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) превышает 90 мм рт. ст. Если пациент страдает от проявления диабета, то в настоящее время рекомендуют систолическое артериальное давление снижать до значения, составляющего менее 130 мм рт. ст., и диастолическое артериальное давление снижать до значения, составляющего менее 80 мм рт. ст.

Термины "лечение" и "лечить" включают терапевтическое лечение пациентов, у которых уже развилось указанное патологическое состояние, предпочтительно - в явной форме. Терапевтическое лечение может быть симптоматическим лечением, предназначенным для облегчения симптомов при конкретном показании, или обусловленным причиной лечением, предназначенным для обращения или частичного обращения условий при конкретном показании или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять, например, для терапевтического лечения в течение некоторого периода времени, а также для длительного лечения.

Термины "профилактическое лечение", "предупредительное лечение" и "предупреждение" являются взаимозаменяемыми и включают лечение пациентов, для которых существует риск развития патологического состояния, указанного выше в настоящем изобретении, и тем самым уменьшение указанного риска.

#### Подробное описание изобретения

Объекты настоящего изобретения, в особенности фармацевтические композиции, способы и применения, относятся глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I), определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Предпочтительно, если R<sup>1</sup> обозначает хлор или цианогруппу; более предпочтительно - хлор.

Предпочтительно, если R<sup>2</sup> обозначает H.



Предпочтительно, если  $R^3$  обозначает этил, циклопропил, этинил, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу. Еще более предпочтительно, если  $R^2$  обозначает H.

5 Предпочтительно, если  $R^3$  обозначает циклопропил, этинил, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу.

Предпочтительные глюкопиранозилзамещенные производные бензола выбраны из группы соединений (1) - (10):

- (1) 6-(4-Этилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрил
- (2) 2-(4-Этилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-5-метоксибензонитрил
- (3) 1-Циано-2-(4-этилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол
- (4) 2-(4-Этилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-5-гидроксибензонитрил
- (5) 2-(4-Этилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил
- (6) 2-(4-Циклопропилбензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил
- (7) 1-Хлор-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензол
- (8) 1-Хлор-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол
- (9) 1-Хлор-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол
- (10) 1-Метил-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-бензол
- (11) 1-Метил-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-бензол

10 Еще более предпочтительное глюкопиранозилзамещенное производное бензола выбрано из числа соединений (6), (7), (8), (9) и (11).

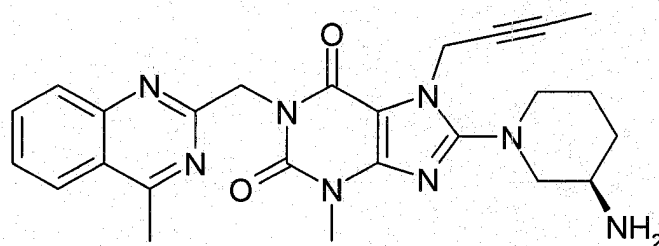
15 В контексте настоящего изобретения следует понимать, что определения перечисленных выше глюкопиранозилзамещенных производных бензола также включают их гидраты, сольваты и полиморфные формы. Для предпочтительного соединения (7) благоприятная кристаллическая форма описана в заявке на международный патент WO 2007/028814, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для предпочтительного соединения (8) благоприятная кристаллическая форма описана в заявке на международный патент WO 2006/117360, которая во всей своей полноте

включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для предпочтительного соединения (9) благоприятная кристаллическая форма описана в заявке на международный патент WO 2006/117359, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для предпочтительного соединения (11) благоприятная кристаллическая форма описана в заявке на международный патент WO 2008/049923, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Эти кристаллические обладают хорошими характеристиками растворимости, что обеспечивает хорошую биологическую доступность ингибитора SGLT2. Кроме того, кристаллические формы являются физико-химически стабильными и поэтому обеспечивают хорошую стабильность при хранении.

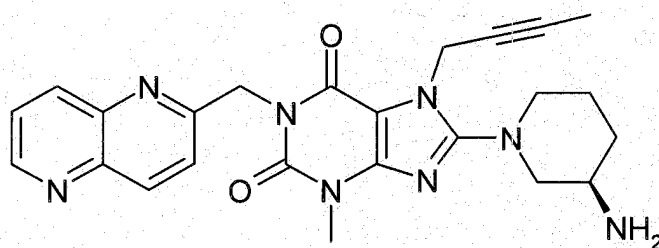
Объекты настоящего изобретения, в особенности фармацевтические композиции, способы и применения, относятся к ингибитору DPP IV, определенному выше и ниже в настоящем изобретении, или к его пролекарствам, или его фармацевтически приемлемым солям.

В первом варианте осуществления (варианте осуществления А) предпочтительными ингибиторами DPP IV является любое указанное ниже соединение или все указанные ниже соединения и их фармацевтически приемлемые соли:

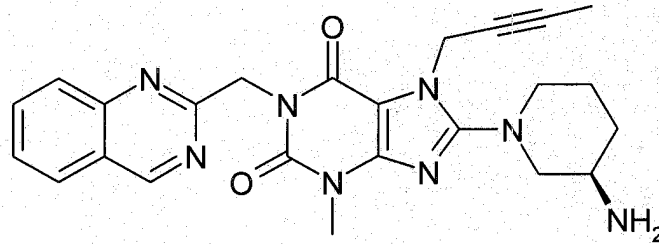
(А): 1-[(4-Метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(142)):



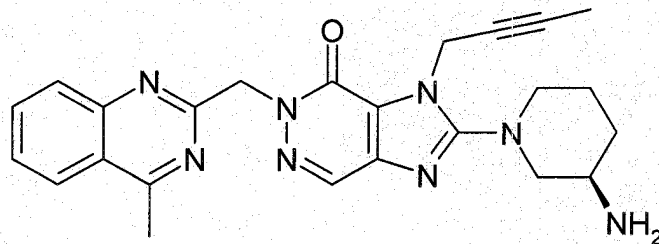
(В): 1-[[1,5]Нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(252)):



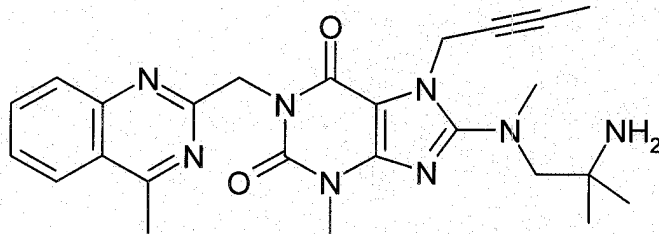
(C): 1-[(Хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(80)):



(D): 2-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см. WO 2004/050658, пример 136):

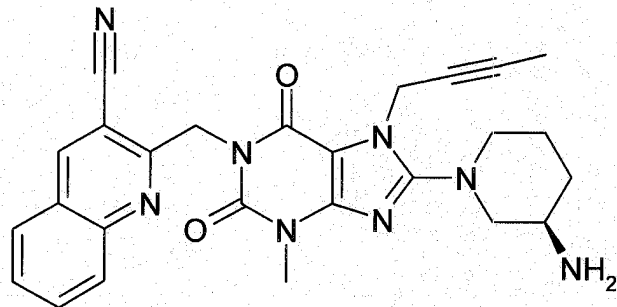


(E): 1-[(4-Метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)-метиламино]-ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(1)):



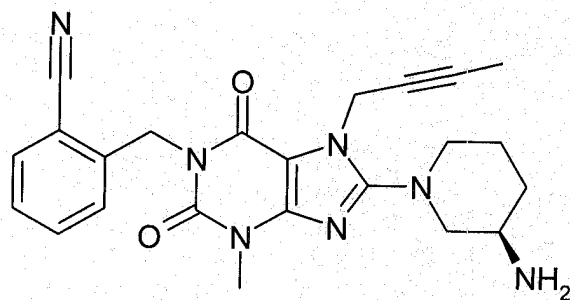
10

(F): 1-[(3-Цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(30)):

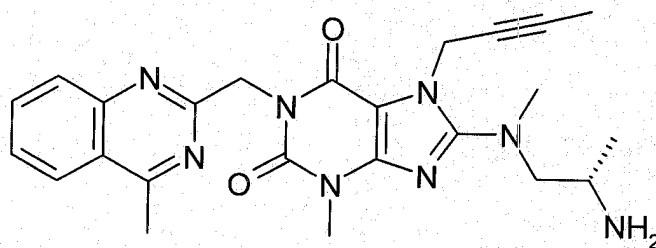


(G): 1-(2-Цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(39)):

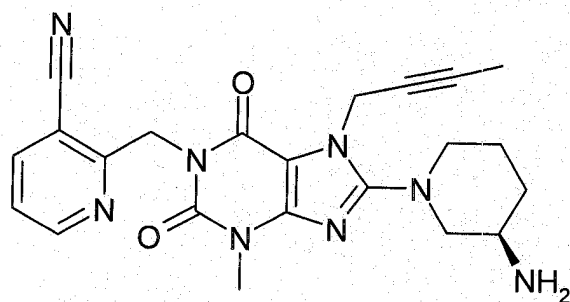
15



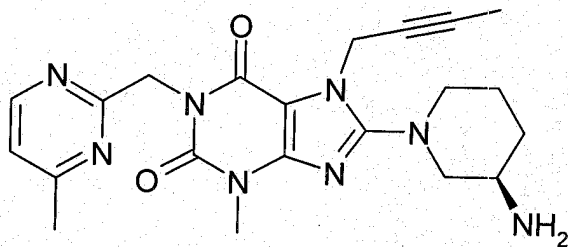
(H): 1-[(4-Метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)-метиламино]-ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(4)):



5 (I): 1-[(3-Цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(52)):

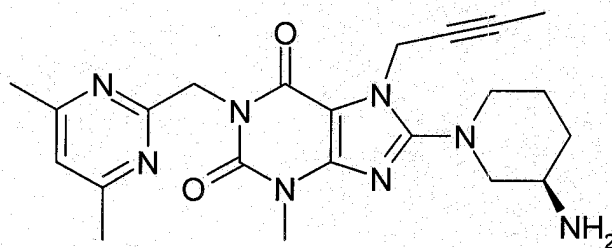


(J): 1-[(4-Метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(81)):

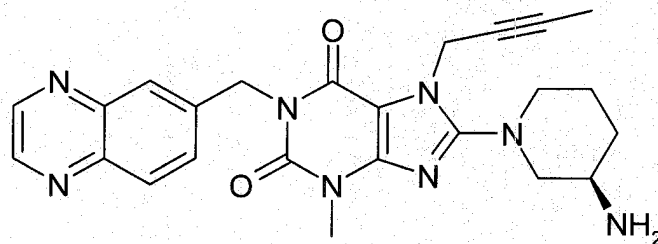


10

(K): 1-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(82)):



(L): 1-[(Хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(83)):



5 Эти ингибиторы DPP IV отличаются от структурно сопоставимых ингибиторов DPP IV, поскольку в них могут сочетаться исключительная активность и эффект длительного воздействия при благоприятных фармакологических характеристиках, селективности по отношению к рецептору и благоприятному профилю побочных эффектов или проявление неожиданных терапевтических преимуществ или улучшений при комбинировании с другими фармацевтически активными веществами. Их получение раскрыто в указанных публикациях.

15 Во втором варианте осуществления (варианте осуществления В) предпочтительные ингибиторы DPP IV выбраны из группы, включающей ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин.

20 В контексте настоящего изобретения следует понимать, что определения перечисленных выше ингибиторов DPP IV также включают их фармацевтически приемлемые соли, а также гидраты, сольваты и полиморфные формы. В случае их солей, гидратов и полиморфных форм особо отмечают те, которые указаны выше и ниже в настоящем изобретении.

Фармацевтические композиции, способы и применения, предлагаемые в настоящем изобретении, наиболее предпочтительно относятся к комбинациям, которые выбраны из таблицы 1.

Таблица 1

№	№ соединения-ингибитора SGLT2	Ингибитор DPP IV
1.	(1)	(A)
2.	(1)	(B)
3.	(1)	(C)
4.	(1)	(D)
5.	(1)	(E)
6.	(1)	(F)
7.	(1)	(G)
8.	(1)	(H)
9.	(1)	(I)
10.	(1)	(J)
11.	(1)	(K)
12.	(1)	(L)
13.	(2)	(A)
14.	(2)	(B)
15.	(2)	(C)
16.	(2)	(D)
17.	(2)	(E)
18.	(2)	(F)
19.	(2)	(G)
20.	(2)	(H)
21.	(2)	(I)
22.	(2)	(J)
23.	(2)	(K)
24.	(2)	(L)
25.	(3)	(A)
26.	(3)	(B)
27.	(3)	(C)
28.	(3)	(D)
29.	(3)	(E)
30.	(3)	(F)
31.	(3)	(G)
32.	(3)	(H)
33.	(3)	(I)
34.	(3)	(J)
35.	(3)	(K)
36.	(3)	(L)
37.	(4)	(A)
38.	(4)	(B)
39.	(4)	(C)
40.	(4)	(D)
41.	(4)	(E)
42.	(4)	(F)
43.	(4)	(G)
44.	(4)	(H)

№	№ соединения-ингибитора SGLT2	Ингибитор DPP IV
45.	(4)	(I)
46.	(4)	(J)
47.	(4)	(K)
48.	(4)	(L)
49.	(5)	(A)
50.	(5)	(B)
51.	(5)	(C)
52.	(5)	(D)
53.	(5)	(E)
54.	(5)	(F)
55.	(5)	(G)
56.	(5)	(H)
57.	(5)	(I)
58.	(5)	(J)
59.	(5)	(K)
60.	(5)	(L)
61.	(6)	(A)
62.	(6)	(B)
63.	(6)	(C)
64.	(6)	(D)
65.	(6)	(E)
66.	(6)	(F)
67.	(6)	(G)
68.	(6)	(H)
69.	(6)	(I)
70.	(6)	(J)
71.	(6)	(K)
72.	(6)	(L)
73.	(7)	(A)
74.	(7)	(B)
75.	(7)	(C)
76.	(7)	(D)
77.	(7)	(E)
78.	(7)	(F)
79.	(7)	(G)
80.	(7)	(H)
81.	(7)	(I)
82.	(7)	(J)
83.	(7)	(K)
84.	(7)	(L)
85.	(8)	(A)
86.	(8)	(B)
87.	(8)	(C)
88.	(8)	(D)
89.	(8)	(E)
90.	(8)	(F)

№	№ соединения-ингибитора SGLT2	Ингибитор DPP IV
91.	(8)	(G)
92.	(8)	(H)
93.	(8)	(I)
94.	(8)	(J)
95.	(8)	(K)
96.	(8)	(L)
97.	(9)	(A)
98.	(9)	(B)
99.	(9)	(C)
100.	(9)	(D)
101.	(9)	(E)
102.	(9)	(F)
103.	(9)	(G)
104.	(9)	(H)
105.	(9)	(I)
106.	(9)	(J)
107.	(9)	(K)
108.	(9)	(L)
109.	(10)	(A)
110.	(10)	(B)
111.	(10)	(C)
112.	(10)	(D)
113.	(10)	(E)
114.	(10)	(F)
115.	(10)	(G)
116.	(10)	(H)
117.	(10)	(I)
118.	(10)	(J)
119.	(10)	(K)
120.	(10)	(L)
121.	(11)	(A)
122.	(11)	(B)
123.	(11)	(C)
124.	(11)	(D)
125.	(11)	(E)
126.	(11)	(F)
127.	(11)	(G)
128.	(11)	(H)
129.	(11)	(I)
130.	(11)	(J)
131.	(11)	(K)
132.	(11)	(L)
133.	(1)	ситаглиптин
134.	(1)	вилдаглиптин
135.	(1)	саксаглиптин
136.	(1)	алоглиптин



№	№ соединения-ингибитора SGLT2	Ингибитор DPP IV
137.	(2)	ситаглиптин
138.	(2)	вилдаглиптин
139.	(2)	саксаглиптин
140.	(3)	алоглиптин
141.	(3)	ситаглиптин
142.	(3)	вилдаглиптин
143.	(3)	саксаглиптин
144.	(3)	алоглиптин
145.	(4)	ситаглиптин
146.	(4)	вилдаглиптин
147.	(4)	саксаглиптин
148.	(4)	алоглиптин
149.	(5)	ситаглиптин
150.	(5)	вилдаглиптин
151.	(5)	саксаглиптин
152.	(5)	алоглиптин
153.	(6)	ситаглиптин
154.	(6)	вилдаглиптин
155.	(6)	саксаглиптин
156.	(6)	алоглиптин
157.	(7)	ситаглиптин
158.	(7)	вилдаглиптин
159.	(7)	саксаглиптин
160.	(7)	алоглиптин
161.	(8)	ситаглиптин
162.	(8)	вилдаглиптин
163.	(8)	саксаглиптин
164.	(8)	алоглиптин
165.	(9)	ситаглиптин
166.	(9)	вилдаглиптин
167.	(9)	саксаглиптин
168.	(9)	алоглиптин
169.	(10)	ситаглиптин
170.	(10)	вилдаглиптин
171.	(10)	саксаглиптин
172.	(10)	алоглиптин
173.	(11)	ситаглиптин
174.	(11)	вилдаглиптин
175.	(11)	саксаглиптин
176.	(11)	алоглиптин

Из комбинаций № 1-176, предлагаемых в настоящем изобретении, перечисленных в таблице 1, следует особо отметить комбинации № 1, 13, 25, 37,

49, 61, 73, 85, 97, 109, 121 и 133-176, предпочтительно - 61, 73, 85, 97, 121, 153 - 168 и 173 - 176, еще более предпочтительно - 97, 165, 166, 167 и 168.

Комбинация глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении, значительно улучшает гликемический контроль, в частности, у пациентов, описанных ниже в настоящем изобретении, по сравнению с монотерапией с использованием глюкопиранозилзамещенного производного бензола или ингибитора DPP IV. Улучшенный гликемический контроль определяется, как усиленное уменьшение концентрации глюкозы в крови и усиленное уменьшение концентрации HbA1c. При использовании монотерапии для пациентов, в частности, для пациентов, описанных ниже в настоящем изобретении, гликемический контроль обычно невозможно дополнительно значительно улучшить путем введения лекарственного средства в количестве, превышающем некоторую наибольшую дозу. Кроме того, длительное лечение с использованием наибольшей дозы может быть нежелательным вследствие возможных побочных эффектов. Поэтому при использовании монотерапии с применением глюкопиранозилзамещенного производного бензола или ингибитора DPP IV невозможно обеспечить полный гликемический контроль для всех пациентов. У таких пациентов прогрессирование сахарного диабета может продолжаться и могут происходить осложнения, связанные с сахарным диабетом, такие как осложнения со стороны крупных сосудов. Фармацевтическая композиция, а также способы, предлагаемые в настоящем изобретении, по сравнению с соответствующей монотерапией позволяют уменьшить содержание HbA1c до необходимого целевого диапазона, например, < 7 % и предпочтительно < 6,5 %, для более значительного количества пациентов.

Кроме того, комбинация глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении, позволяет снизить дозу глюкопиранозилзамещенного производного бензола или ингибитора DPP IV или обоих активных ингредиентов. Снижение дозы благоприятно для пациентов, у которых в противном случае могли проявляться побочные эффекты при монотерапии с использованием большей дозы глюкопиранозилзамещенного производного бензола или ингибитора DPP IV. Поэтому фармацевтическая композиция, а также способы, предлагаемые в

настоящем изобретении, приводят к меньшему количеству побочных эффектов и тем самым приводят к лучшей переносимости лечения и улучшают соблюдение пациентами режима лечения.

5       Монотерапия с использованием ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении, не является независимой от способности вырабатывать инсулин или чувствительности пациента к инсулину. С другой стороны, лечение путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, предлагаемого в настоящем изобретении, не зависит от способности  
10       вырабатывать инсулин или чувствительности пациента к инсулину. Поэтому для любого пациента независимо от преобладающего содержания инсулина или резистентности к инсулину, и/или гиперинсулинемии может быть полезно лечение с использованием комбинации глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении. Независимо от преобладающего содержания инсулина или  
15       резистентности к инсулину, или гиперинсулинемии, этих пациентов все же можно лечить ингибитором DPP IV вследствие комбинированного или поочередного введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола.

      Ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении, может – путем увеличения концентрации активного GLP-1 - уменьшать выработку глюкагона у  
20       пациента. Вследствие этого ограничивается выработка глюкозы печенью. Кроме того, увеличенное содержание активного GLP-1, выработанного ингибитором DPP IV окажет благоприятное влияние на регенерацию и неогенез бета-клеток панкреатических островков. Все эти особенности ингибиторов DPP IV делают комбинацию с глюкопиранозилзамещенным производным бензола весьма  
25       подходящей и терапевтически применимой.

      Хотя настоящее изобретение относится к пациентам, которым необходимо лечение или предупреждение, оно преимущественно относится к лечению и предупреждению для людей, но фармацевтическую композицию также можно соответствующим образом использовать в ветеринарии для лечения  
30       млекопитающих.

      Как описано выше в настоящем изобретении, при введении фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, и, в частности, вследствие высокой ингибирующей активности по отношению к

SGLT2 у содержащегося в ней глюкопиранозилзамещенного производного бензола, избыточная глюкоза, содержащаяся в крови, выводится с мочой пациента, так что не происходит увеличения массы тела или даже происходит уменьшение массы тела. Поэтому лечение или профилактика, предлагаемая в  
5 настоящем изобретении, является особенно подходящей для таких пациентов, нуждающихся в таком лечении или профилактике, у которых диагностировано одно или большее количество патологических состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела, ожирение I степени, ожирение II степени, ожирение III степени, висцеральное ожирение и абдоминальное ожирение, или  
10 для таких индивидуумов, которым противопоказано увеличение массы.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, и, в частности, содержащееся в ней глюкопиранозилзамещенное производное бензола, является весьма эффективным для гликемического контроля, в особенности снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в  
15 плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Путем введения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно обеспечить снижение концентрации HbA1c, предпочтительно равное или большее, чем 0,5 %, еще более предпочтительно - равное или большее, чем 1,0 %, и особенно предпочтительно, если это снижение  
20 находится в диапазоне от 1,0 до 1,5 %.

Кроме того, способ и/или применение, предлагаемое в настоящем изобретении, является особенно подходящим для таких пациентов, у которых проявляется одно, два или большее количество следующих патологических состояний:

- 25 (a) концентрация глюкозы в крови или концентрация глюкозы в сыворотке натощак равна более 110 мг/дл, в особенности - более 125 мг/дл;  
(b) концентрация глюкозы в плазме после приема пищи больше или равна 140 мг/дл;  
(c) концентрация HbA1c больше или равна 6,5 %, в особенности - больше или  
30 равна 8,0 %.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции для улучшения гликемического контроля у пациентов, страдающих диабетом типа 2, или у которых наблюдаются первые признаки преддиабета.

Таким образом, настоящее изобретение также включает предупреждение диабета. Поэтому, если фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, применяют для улучшения гликемического контроля сразу же после того, как обнаруживается один из указанных выше признаков преддиабета, можно задержать или предупредить начало проявления сахарного диабета типа 2.

Кроме того, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является особенно подходящей для лечения пациентов, страдающих инсулиновой зависимостью, т. е. пациентов которых лечат или иным образом предполагают лечить или которым требуется лечение инсулином или производным инсулина, или заменителем инсулина, или препаратом, содержащим инсулин, его производное или заменитель. К этим пациентам относятся пациенты, страдающие диабетом типа 2, и пациенты, страдающие диабетом типа 1.

Можно показать, что путем применения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно обеспечить улучшение гликемического контроля даже для таких пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, в особенности несмотря на лечение антидиабетическим лекарственным средством, например, несмотря на использование максимальной переносимой дозы при пероральной монотерапии метформином или ингибитором SGLT2, предпочтительно - ингибитором SGLT2, предлагаемым в настоящем изобретении, или ингибитором DPP IV, предпочтительно - ингибитором DPP IV, предлагаемым в настоящем изобретении. Максимальная переносимая доза метформина составляет, например, 850 мг три раза в сутки или эквивалентная ей. Максимальная переносимая доза ингибитора SGLT2, предлагаемого в настоящем изобретении, в частности, соединений (6), (7), (8), (9) или (11), равна например, 100 мг, предпочтительно - 50 мг или даже 30 мг один раз в сутки или эквивалентная ей. Максимальная переносимая доза ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении, в частности, соединения (A) (1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин), равна например, 10 мг один раз в сутки или эквивалентная ей. Максимальная переносимая доза ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении,

например, ситаглиптина, равна 100 мг один раз в сутки или эквивалентная ей. В контексте настоящего изобретения термин "недостаточный гликемический контроль" означает состояние, при котором у пациентов наблюдается концентрация HbA1c, превышающая 6,5 %, в особенности - превышающая 8 %.

5           Поэтому в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у нуждающегося в нем пациента, у которого диагностирована нарушенная переносимость глюкозы  
10 (НПГ), нарушенная концентрация глюкозы в крови натощак (НГН) резистентность к инсулину, метаболический синдром и/или сахарный диабет типа 2 или типа 1, отличающемуся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным  
15 выше и ниже в настоящем изобретении.

          Установлено, что снижение концентрации глюкозы в крови при введении глюкопиранозилзамещенного производного бензола, предлагаемого в настоящем изобретении, не зависит от инсулина. Поэтому фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является особенно подходящей для  
20 лечения пациентов, у которых диагностировано одно или большее количество следующих патологических состояний

- резистентность к инсулину,
- гиперинсулинемия,
- преддиабет,
- 25 - сахарный диабет типа 2, в особенности в случае поздней стадии сахарного диабета типа 2,
- сахарный диабет типа 1.

          Кроме того, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является особенно подходящей для лечения пациентов, у которых  
30 диагностировано одно или большее количество следующих патологических состояний

- (а) ожирение (включая ожирение I, II и/или III степени), висцеральное ожирение и/или абдоминальное ожирение,

- (b) концентрация триглицеридов в крови  $\geq 150$  мг/дл,
- (c) концентрация ЛВП-холестерина в крови  $< 40$  мг/дл у женщин и  $< 50$  мг/дл у мужчин,
- (d) систолическое артериальное давление  $\geq 130$  мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление  $\geq 85$  мм рт. ст.,
- (e) концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq 110$  мг/дл.

Предполагается, что пациенты, у которых диагностирована нарушенная переносимость глюкозы (НГН), резистентность к инсулину и/или метаболический синдром, характеризуются повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания, такого как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, приступы тромбоэмболии. Гликемический контроль, предлагаемый в настоящем изобретении, может привести к уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в частности, вследствие наличия в ней глюкопиранозилзамещенного производного бензола, обладает хорошими характеристиками безопасности. Поэтому лечение или профилактика, предлагаемая в настоящем изобретении, можно эффективно использовать для таких пациентов, которым противопоказана монотерапия другими антидиабетическими лекарственными средствами, такими как, например, метформин, и/или у которых наблюдается непереносимость к таким лекарственным средствам в терапевтических дозах. В частности, лечение или профилактику, предлагаемую в настоящем изобретении, можно эффективно использовать для таких пациентов, для которых обнаруживается или существует повышенный риск одного или большего количества следующих нарушений: почечной недостаточности или заболеваний почек, заболеваний сердца, сердечной недостаточности, заболеваний печени, заболеваний легких, катаболических состояний и/или опасность лактоцидоза, или для лечения женщин во время беременности или грудного кормления.

Кроме того, можно показать, что введение фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, не приводит к риску или приводит к низкому риску гипогликемии. Поэтому лечение или профилактику, предлагаемую в настоящем изобретении, также можно эффективно использовать

для таких пациентов, для которых обнаруживается или существует повышенный риск гипогликемии.

5 Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является особенно подходящей для длительного лечения или профилактики заболеваний и/или патологических состояний, описанных выше и ниже в настоящем изобретении, в особенности для длительного гликемического контроля пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2.

10 Термин "длительное" при использовании выше и ниже в настоящем изобретении означает лечение или введение пациенту в течение периода времени, превышающего 12 недель, предпочтительно - превышающего 25 недель, еще более предпочтительно - превышающего 1 год.

15 Поэтому особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу терапии, предпочтительно - пероральной терапии, предназначенному для улучшения, предпочтительно - длительного улучшения гликемического контроля у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2, в особенности у пациентов на поздней стадии сахарного диабета типа 2, в особенности у пациентов, у которых дополнительно диагностирована избыточная масса тела, ожирение (включая ожирение I степени, II степени и/или III степени), висцеральное ожирение и/или абдоминальное ожирение.

20 Указанные выше эффекты наблюдаются и когда глюкопиранозилзамещенное производное бензола и ингибитор DPP IV вводят в комбинации, например, одновременно, и когда их вводят поочередно, например, последовательно в отдельных препаратах.

25 Следует понимать, что количество фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, вводимое пациенту и необходимое для лечения или профилактики, предлагаемой в настоящем изобретении, будет меняться в зависимости от пути введения, типа и тяжести патологического состояния, для которого необходимо лечение или профилактика, возраста, массы тела и состояния пациента, принимающихся одновременно лекарственных средств и в конечном счете от решения лечащего врача. Однако обычно глюкопиранозилзамещенное производное бензола, предлагаемое в настоящем изобретении, и ингибитор DPP IV включают в фармацевтическую композицию



или дозированную форму в количестве, достаточном для того, чтобы при их введении в комбинации или поочередно улучшался гликемический контроль у пациента, подвергающегося лечению.

Ниже указаны предпочтительные диапазоны количества глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV, использующиеся в фармацевтической композиции и способах и применениях, предлагаемых в настоящем изобретении. Эти диапазоны относятся к количествам, вводимым один раз в сутки взрослому пациенту, и их можно соответственно изменить в случае введения 2, 3, 4 или большего количества раз в сутки и в случае использования других путей введения и в соответствии с возрастом пациента.

В контексте настоящего изобретения, фармацевтическую композицию предпочтительно вводить перорально. Другие формы введения возможны и описаны ниже в настоящем изобретении. Дозированную форму, содержащую глюкопиранозилзамещенное производное бензола, предпочтительно вводить перорально. Путь введения ингибитора DPP IV является пероральным и обычно хорошо известен.

Обычно количество глюкопиранозилзамещенного производного бензола в фармацевтической композиции и способах, предлагаемых в настоящем изобретении, предпочтительно - в диапазоне от 1/5 до 1/1 от количества, обычно рекомендуемого для монотерапии с использованием указанного глюкопиранозилзамещенного производного бензола. При комбинированной терапии, предлагаемой в настоящем изобретении, предпочтительно использовать меньшие дозы конкретного глюкопиранозилзамещенного производного бензола или конкретного ингибитора DPP IV, применяющегося при монотерапии или применяющегося при обычной терапии и тем самым избегать возможной токсичности и неблагоприятных побочных эффектов, проявляющихся при использовании этих средств в виде монотерапии.

Количество глюкопиранозилзамещенного производного бензола предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 до 200 мг, еще более предпочтительно - от 1 до 100 мг, наиболее предпочтительно - от 5 до 50 мг в сутки для человека, например, обладающего массой тела, равной примерно 70 кг. Предпочтительным является пероральное введение. Поэтому,

фармацевтическая композиция может содержать указанные выше в настоящем изобретении количества при введении один раз в сутки и от 0,25 до 100 мг, еще более предпочтительно - от 0,5 до 50 мг, наиболее предпочтительно - от 2,5 до 25 мг при введении два раза в сутки. Конкретные дозы (например, в одной  
5 таблетке или капсуле) составляют, например, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг соединения (6), (7), (8), (9) или (11), предпочтительно - соединения (9).

Обычно количество ингибитора DPP IV в фармацевтической композиции и способах, предлагаемых в настоящем изобретении, предпочтительно находится в диапазоне от 1/5 до 1/1 от количества, обычно рекомендуемого для монотерапии  
10 с использованием указанного ингибитора DPP IV.

В первом варианте осуществления (варианте осуществления А) обычно необходимая доза ингибиторов DPP IV, указанных в настоящем изобретении в варианте осуществления А, при внутривенном введении составляет от 0,1 до 10 мг, предпочтительно - от 0,25 до 5 мг, и при пероральном введении - от 0,5 до  
15 100 мг, предпочтительно - от 2,5 до 50 мг, или от 0,5 до 10 мг, более предпочтительно - от 2,5 до 10 мг или от 1 до 5 мг, в каждом случае от 1 до 4 раз в сутки. Таким образом, необходимая доза соединения (А) (1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин) при пероральном введении составляет от 0,5 до  
20 10 мг для одного пациента в сутки, предпочтительно - от 2,5 до 10 мг для одного пациента в сутки (более предпочтительно - от 5 до 10 мг для одного пациента в сутки) или от 1 до 5 мг для одного пациента в сутки.

Дозированная форма, приготовленная из фармацевтической композиции, содержащей ингибитор DPP IV, указанный в настоящем изобретении в варианте  
25 осуществления А, содержит активный ингредиент в диапазоне доз, составляющем 0,1-100 мг, предпочтительно - от 0,5 до 10 мг. Таким образом, конкретные дозы соединения (А) (1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин) равны 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, его более предпочтительные дозы равны 1 мг, 2,5 мг и 5 мг.

Во втором варианте осуществления (варианте осуществления В) дозы ингибиторов DPP IV, указанных в настоящем изобретении в варианте  
30 осуществления В, при введении млекопитающим, например, людям, например, обладающим массой тела, равной примерно 70 кг, обычно могут составлять от

примерно 0,5 до примерно 350 мг, например, от примерно 10 до примерно 250 мг, предпочтительно - 20-200 мг, более предпочтительно - 20-100 мг активного ингредиента на одного пациента в сутки, или от примерно 0,5 до примерно 20 мг, предпочтительно - 2,5-10 мг на одного пациента в сутки, предпочтительно разделенные на 1-4 разовые дозы, которые, например, могут быть одинаковыми. 5  
Разовая доза составляет, например, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 и 200 мг активного ингредиента - ингибитора DPP IV.

Доза ингибитора DPP IV ситаглиптина обычно составляет от 25 до 200 мг активного ингредиента. Рекомендованная доза ситаглиптина составляет 100 мг в 10  
пересчете на активный ингредиент (безводное свободное основание) один раз в сутки. Разовые дозы безводного свободного основания ситаглиптина (активный ингредиент) составляют 25, 50, 75, 100, 150 и 200 мг. Конкретные разовые дозы ситаглиптина (например, в одной таблетке) составляют 25, 50 и 100 мг. В фармацевтических композициях используют количество моногидрата 15  
ситаглиптинфосфата, эквивалентное количеству безводного свободного основания ситаглиптина, а именно, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 и 257 мг соответственно. Для пациентов, страдающих почечной недостаточностью, используют равные 25 и 50 мг уменьшенные дозы ситаглиптина.

Диапазон доз ингибитора DPP IV вилдаглиптина обычно составляет от 10 20  
до 150 мг в сутки, предпочтительно - от 25 до 150 мг, от 25 до 100 мг или от 25 до 50 мг, или от 50 до 100 мг в сутки. Конкретными примерами суточных доз при пероральном введении являются 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 или 150 мг. В более предпочтительном объекте суточная доза вводимого вилдаглиптина составляет от 25 до 150 мг или от 50 до 100 мг. В другом более 25  
предпочтительном объекте суточная доза вилдаглиптина составляет 50 или 100 мг. Введение активного ингредиента можно проводить до трех раз в сутки, предпочтительно - один или два раза в сутки. Предпочтительные дозированные формы (например, таблетки) содержат 50 или 100 мг вилдаглиптина.

Алоглиптин можно вводить пациенту в суточной дозе, составляющей от 5 30  
до 250 мг/сутки, необязательно - от 10 до 200 мг, необязательно - от 10 до 150 мг, и необязательно - от 10 до 100 мг алоглиптина (в каждом случае в пересчете на молекулярную массу свободного основания алоглиптина). Таким образом, конкретные дозы, которые можно использовать, включают, но не

ограничиваются только ими 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг алоглиптина в сутки. Алоглиптин можно вводить в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли.

5 Саксаглиптин можно вводить пациенту в суточной дозе, составляющей от 2,5 мг/сутки до 100 мг/сутки, необязательно - от 2,5 мг до 50 мг. Конкретные дозы, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются только ими 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг и 100 мг саксаглиптина в сутки.

10 Количество глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, соответствует диапазонам доз, указанным выше в настоящем изобретении. Например, фармацевтическая композиция содержит от 5 до 50 мг соединения (6), (7), (8), (9) или (11), предпочтительно - соединения (9), и соединения (A) (1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-  
15 (3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин) в количестве, равном от 0,5 до 10 мг.

Другой пример фармацевтической композиции включает количество, равное от 5 до 50 мг соединения (6), (7), (8), (9) или (11), предпочтительно - соединения (9), и ситаглиптина в количестве, составляющем от 1 до 100 мг активного ингредиента.

20 Другой пример фармацевтической композиции включает количество, равное от 5 до 50 мг соединения (6), (7), (8), (9) или (11), предпочтительно - соединения (9), и вилдаглиптина в количестве, составляющем от 1 до 100 мг активного ингредиента.

25 Другой пример фармацевтической композиции включает количество, равное от 5 до 50 мг соединения (6), (7), (8), (9) или (11), предпочтительно - соединения (9), и алоглиптина в количестве, составляющем от 1 до 100 мг активного ингредиента.

30 Другой пример фармацевтической композиции включает количество, равное от 5 до 50 мг соединения (6), (7), (8), (9) или (11), предпочтительно - соединения (9), и саксаглиптина в количестве, составляющем от 1 до 100 мг активного ингредиента.

В способах и применениях, предлагаемых в настоящем изобретении, глюкопиранозилзамещенное производное бензола и ингибитор DPP IV вводят в

комбинации или поочередно. Термин "введение в комбинации" означает, что оба активных ингредиента вводят в один и тот же момент времени, т. е.

одновременно или в основном в один и тот же момент времени. Термин

"введение поочередно" означает, что сначала вводят первый активный

5 ингредиент и через некоторый период времени вводят второй активный ингредиент, т. е. оба активных ингредиента вводят последовательно. Период времени может находиться в диапазоне от 30 мин до 12 ч. Введение, которое проводится в комбинации или поочередно, может проводиться один, два, три или четыре раза в сутки.

10 При введении глюкопиранозилзамещенного производного бензола в комбинации с ингибитором DPP IV оба активных ингредиента могут находиться в одной дозированной форме, например, в таблетке или капсуле, или каждый активный ингредиент может находиться в отдельной дозированной форме, например, в двух разных или одинаковых дозированных формах.

15 При введении поочередно, каждый из активных ингредиентов находится в отдельной дозированной форме, например, в двух разных или одинаковых дозированных формах.

Поэтому фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может представлять собой единичные дозированные формы, 20 которые содержат и глюкопиранозилзамещенное производное бензола, и ингибитор DPP IV, а также отдельные дозированные формы, в которых одна дозированная форма содержит глюкопиранозилзамещенное производное бензола, а другая дозированная форма содержит ингибитор DPP IV.

25 Может оказаться, что один активный ингредиент необходимо вводить чаще, например, два раза в сутки, чем другой активный ингредиент, который, например, необходимо вводить один раз в сутки. Поэтому термин "введение в комбинации или поочередно" также включает схему введения, при которой сначала оба активных ингредиента вводят в комбинации или поочередно и через некоторый период времени повторно вводят только один активный ингредиент, 30 или наоборот.

Поэтому настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой разные дозированные формы, в которых одна дозированная форма содержит глюкопиранозилзамещенное

производное бензола и ингибитор DPP IV и другая дозированная форма содержит или глюкопиранозилзамещенное производное бензола, или ингибитор DPP IV.

5 Фармацевтическая композиция, которая представляет собой разные дозированные формы или несколько дозированных форм, предпочтительно - в виде набора компонентов, применима для комбинированной терапии, поскольку она соответствует индивидуальным терапевтическим требованиям пациента.

Предпочтительный набор компонентов включает

10 (a) первый компонент, содержащий дозированную форму, включающую глюкопиранозилзамещенное производное бензола и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, и

(b) второй компонент, содержащий дозированную форму, включающую ингибитор DPP IV и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

15 Другим объектом настоящего изобретения является изделие, содержащее фармацевтическую композицию, находящуюся в виде отдельных дозированных форм, предлагаемых в настоящем изобретении, и этикетку или листок-вкладыш, содержащий инструкции о том, что отдельные дозированные формы следует вводить в комбинации или поочередно.

20 Еще одним объектом настоящего изобретения является изделие, содержащее лекарственный препарат, который включает глюкопиранозилзамещенное производное бензола, предлагаемое в настоящем изобретении, и этикетку или листок-вкладыш, содержащий инструкции о том, что лекарственный препарат можно или следует вводить в комбинации или  
25 поочередно с лекарственным препаратом, включающим ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении.

Еще одним объектом настоящего изобретения является изделие, содержащее лекарственный препарат, который включает ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении, и этикетку или листок-вкладыш,  
30 содержащий инструкции о том, что лекарственный препарат можно или следует вводить в комбинации или поочередно с лекарственным препаратом, включающим глюкопиранозилзамещенное производное бензола, предлагаемое в настоящем изобретении.

Необходимая доза фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для удобства может содержаться в разовой дозе, вводимой один раз в сутки, или в разделенных дозах, вводимых через подходящие промежутки времени, например, в виде двух, трех или большего количества доз в сутки.

Фармацевтическую композицию можно приготовить для перорального, ректального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), чрескожного, вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения в жидкой или твердой форме или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдывания. Препараты, если это является подходящим, с удобством могут содержаться в отдельных дозированных формах и из можно приготовить по любой из методик, хорошо известных в области фармацевтики. Все методики включают стадию объединения активного соединения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с теми и другими и последующее, если это необходимо, формование продукта в соответствующий препарат.

Фармацевтическую композицию можно приготовить в виде таблеток, гранул, мелких гранул, порошков, капсул, каплет, мягких капсул, пилюль, растворов для перорального введения, сиропов, сухих препаратов для приготовления сиропов, жевательных таблеток, пастилок, шипучих таблеток, капель, суспензий, быстрорастворимых таблеток, быстродиспергирующихся таблеток для перорального введения и т. п.

Фармацевтическая композиция и дозированные формы предпочтительно содержат один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами препарата и безвредны для реципиента.

Фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, обычно могут находиться в виде отдельных единиц, таких как капсулы, включая капсулы из твердого желатина, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора, суспензии или в виде эмульсии, например, в виде сиропов, эликсиров или самоэмульгирующихся систем доставки. Активные

ингредиенты также могут представлять собой болус, электуарий или пасту. Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать обычные инертные наполнители, такие как связующие, наполнители, смазывающие вещества, вещества, обеспечивающие распадаемость, или смачивающие реагенты. Таблетки могут содержать покрытие, нанесенное по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты для перорального введения могут представлять собой, например, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры или могут представлять собой сухой продукт, предназначенный для восстановления водой или другим подходящим разбавителем перед его использованием. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные разбавители (которые могут включать пищевые масла) или консерванты.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, также можно приготовить для парентерального введения (например, путем инъекции, например инъекции ударной дозы средства или непрерывного вливания) и можно приготовить в виде разовой дозированной формы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, предназначенных для вливания контейнерах небольшого объема или содержащих множество доз контейнерах с прибавленным консервантом. Композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных разбавителях, и могут содержать применяющиеся при изготовлении композиций вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразном виде, полученном асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

Фармацевтические композиции, пригодные для ректального введения, в которых носитель является твердым, наиболее предпочтительно готовить в виде разовых суппозиториев. Подходящие носители включают масло какао и другие вещества, обычно применяющиеся в данной области техники, и суппозитории обычно можно приготовить путем смешивания активного компонента



(компонентов) с размягченным или расплавленным носителем (носителями) с последующим охлаждением и формованием.

5 Фармацевтические композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются благоприятными эффектами при лечении или предупреждении заболеваний и патологических состояний, описанных выше в настоящем изобретении по сравнению с фармацевтическими композициями и способами, которые включают только один из двух активных ингредиентов. Благоприятные эффекты можно обнаружить, например, в отношении эффективности, величины дозы, частоты введения, фармакодинамических характеристик, фармакокинетических характеристик, по меньшей частоте побочных эффектов и т. п.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны специалисту в данной области техники.

15 Методики получения глюкопиранозилзамещенных производных бензола, предлагаемых в настоящем изобретении, и их пролекарств известны специалисту в данной области техники. Соединения предлагаемые в настоящем изобретении, можно эффективно получить с помощью методик синтеза, описанных в литературе, в частности, описанных в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2007/025943 и WO 20 2007/031548. Соединения (1) - (6) можно эффективно получить с помощью методик синтеза, описанных в WO 2007/093610 и WO 2008/055870. Соединение (7) эффективно получают, как это описано в WO 2005/092877 (см. пример 12). Эффективные способы синтеза соединений (8) и (9) описаны в WO 2005/092877 (см. примеры 2 и 3), WO 2006/117360, WO 2006/117359 и WO 2006/120208. 25 Соединения (10) и (11) предпочтительно получают способами синтеза, описанными в WO 2006/064033.

В варианте осуществления А способы синтеза ингибиторов DPP IV, предлагаемых в варианте осуществления А настоящего изобретения, известны специалисту в данной области техники. Ингибиторы DPP IV, предлагаемые в 30 варианте осуществления А настоящего изобретения, можно эффективно получить способами синтеза, описанными в литературе. Так, например, производные пурина формулы (I) можно эффективно получить так, как описано в WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 или WO

2006/048427, раскрытие которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

5 Производные пурина формулы (II) можно получить так, как описано, например, в WO 2004/050658 или WO 2005/110999, раскрытие которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

10 Производные пурина формулы (III) и (IV) можно получить так, как описано, например, в WO 2006/068163, WO 2007/071738 или WO 2008/017670, раскрытие которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Получение тех ингибиторов DPP IV, которые особо отмечены выше в настоящем изобретении, раскрыто в публикациях, указанных для этих соединений. Полиморфные кристаллические модификации и композиции конкретных ингибиторов DPP IV раскрыты в WO 2007/054201 и WO 2007/128724 соответственно, раскрытие которых во всей их полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

15 Для варианта осуществления В, способы синтеза ингибиторов DPP IV, предлагаемых в варианте осуществления В, описаны в научной литературе и/или в опубликованных патентных документах, в частности, в цитированных выше в разделе "Уровень техники".

20 Ингибитор DPP IV может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются только ими, соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, и фосфорная кислота; соли органических карбоновых кислот, таких как щавелевая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, и глутаминовая кислота, и соли органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Соли можно получить путем объединения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и кислоты в подходящих количестве и соотношении в растворителе. Их также можно  
30 получить из других солей путем обмена катиона или аниона.

Глюкопиранозилзамещенное производное бензола и/или ингибитор DPP IV или его фармацевтически приемлемая соль могут находиться в форме сольвата, такого как гидрат, или в форме аддукта со спиртом.

Любые из указанных выше комбинаций и способов, входящих в объем настоящего изобретения, можно исследовать с помощью экспериментальных моделей на животных, известных в данной области техники. Ниже описаны экспериментальные исследования *in vivo*, которые применимы для оценки соответствующих фармакологических характеристик фармацевтических композиций и способов, предлагаемых в настоящем изобретении:

Фармацевтические композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно исследовать с использованием животных, у которых генетически вызвана гиперинсулинемия или диабет, таких как мыши db/db, мыши ob/ob, страдающие ожирением крысы Zucker (fa/fa) или страдающие диабетом и ожирением крысы Zucker (ZDF). Кроме того, их можно исследовать с использованием животных, у которых экспериментально вызван диабет, таких как крысы HanWistar или Sprague Dawley, которым предварительно вводили стрептозотцин.

Влияние на гликемический контроль комбинаций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно исследовать после однократного введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV по отдельности и в комбинации с пероральным исследованием переносимости глюкозы с помощью экспериментальных моделей на животных, описанных выше в настоящем изобретении. Изменение концентрации глюкозы в крови в зависимости от времени исследуют после перорального введения глюкозы животным, голодавшим течение ночи. По данным об уменьшении пиковых значений концентрации глюкозы и уменьшении ППК (площадь под кривой) для глюкозы комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, значительно уменьшают концентрацию глюкозы по сравнению с каждым типом монотерапии. Кроме того, после введения нескольких доз глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV по отдельности и в сочетании с экспериментальными моделями на животных, описанными выше в настоящем изобретении, влияние на гликемический контроль можно исследовать путем измерения концентрации HbA1c в крови. Комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, значительно уменьшают концентрации HbA1c по сравнению с каждым типом монотерапии.

Возможное снижение дозы глюкопиранозилзамещенного производного бензола или ингибитора DPP IV, или обеих активных ингредиентов можно исследовать по влиянию на гликемический контроль меньших доз при использовании комбинаций и типов монотерапии с помощью

5 экспериментальных моделей на животных, описанных выше в настоящем изобретении. Комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, при меньших дозах значительно улучшают гликемический контроль по сравнению с лечением посредством плацебо, тогда как разные типы монотерапии к этому не приводят.

10       Меньшую зависимость от инсулина в случае лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, можно продемонстрировать после однократного введения при пероральном исследовании переносимости глюкозы с помощью экспериментальных моделей на животных, описанных выше в настоящем изобретении. Изменение концентрации инсулина в плазме в зависимости от

15 времени исследуют после перорального введения глюкозы животным, голодавшим течение ночи. Глюкопиранозилзамещенное производное бензола в комбинации с ингибитором DPP IV приводит к меньшим пиковым значениям концентрации инсулина или ППК инсулина при меньшей концентрации глюкозы в крови, чем при использовании только ингибитора DPP IV.

20       Увеличение концентрации активного GLP-1 с помощью лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, после введения одной или нескольких доз можно определить путем измерения этих концентраций в плазме с помощью экспериментальных моделей на животных, описанных выше в настоящем изобретении, в состоянии натощак или после приема пищи. Аналогичным

25 образом, при таких же условиях можно определить уменьшение концентрации глюкагона в плазме. Глюкопиранозилзамещенное производное бензола в комбинации с ингибитором DPP IV приводит к более значительным концентрациям активного GLP-1 и меньшим концентрациям глюкагона, чем одно глюкопиранозилзамещенное производное бензола.

30       Лучшее влияние комбинации глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении, чем только одного глюкопиранозилзамещенного производного бензола на регенерацию и неогенез бета-клеток панкреатических островков можно

определить после введения нескольких доз с помощью экспериментальных моделей на животных, описанных выше в настоящем изобретении, путем измерения увеличения содержания инсулина, выработанного поджелудочной железой, или путем измерения увеличения массы бета-клеток панкреатических островков с помощью морфометрического анализа после  
5 иммуногистохимического окрашивания срезов поджелудочной железы, или путем измерения стимулированной глюкозой усиленной выработки инсулина в изолированных панкреатических островках.

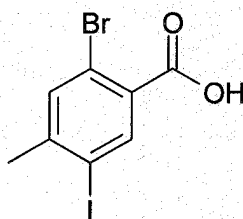
В тексте выше и ниже атомы Н гидроксигрупп указаны в структурных формулах не во всех случаях. Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без наложения ограничений. Термины "комнатная температура" и "температура окружающей среды" используются, как  
10 взаимозаменяемые, и означают температуру, равную примерно 20°C.

Используют следующие аббревиатуры:

15	tBu	трет-бутил
	dba	дибензилиденацетон
	DMF	диметилформаид
	DMSO	диметилсульфоксид
	NMP	N-метил-2-пирролидон
20	ТГФ	тетрагидрофуран

Получение исходных веществ:

Пример I



2-Бром-5-йод-4-метилбензойная кислота

25 N-Йодсукцинимид (19,1 г) порциями добавляют к охлажденному льдом раствору 2-бром-4-метилбензойной кислоты (18,4 г) в серной кислоте (20 мл). Полученную смесь перемешивают при 5-10 °C в течение 3 ч, затем ее в течение ночи нагревают до комнатной температуры. Затем смесь выливают на дробленый лед и полученный раствор экстрагируют этилацетатом.

30 Объединенные экстракты последовательно промывают 10% водным раствором

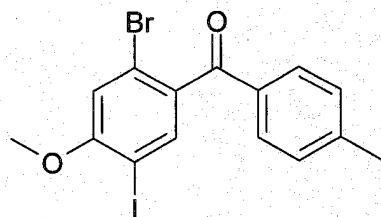
Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2×), водой (3×) и рассолом (1×). После сушки (MgSO<sub>4</sub>) органический растворитель выпаривают при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество переносят в воду и полученную суспензию перемешивают при 70 °С в течение 5 мин. Нерастворившуюся часть отделяют фильтрованием и сушат и получают искомый продукт.

Выход: 27,2 г (96% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>-</sup> (ионизация электрораспылением)): m/z = 339/341 (Br) [M-H]<sup>-</sup>

Приведенное ниже соединение можно получить по аналогии с примером I:

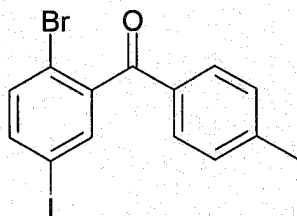
(1) (2-Бром-5-йод-4-метоксифенил)-(4-этилфенил)-метанон



Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>): m/z = 445/447 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

Исходное вещество, (2-бром-4-метоксифенил)-(4-этилфенил)-метанон, получают так, как описано в примерах II и III.

Пример II



(2-Бром-5-йодфенил)-(4-этилфенил)-метанон

Оксалилхлорид (9,5 мл) добавляют к раствору 2-бром-5-йодбензойной кислоты (25,0 г) в дихлорметане (50 мл). Добавляют несколько капель ДМФ и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток переносят в дихлорметан (50 мл) и этилбензол (23 мл). Полученный раствор охлаждают в бане со льдом и порциями добавляют трихлорид алюминия (12,5 г). Затем охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После израсходования промежуточного замещенного бензоилхлорида реакционную смесь выливают на дробленый лед и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом и

объединенные органические фазы последовательно промывают 1 М раствором хлористоводородной кислоты, 1 М раствором гидроксида калия и рассолом. Органическую фазу сушат (сульфат натрия) и растворитель удаляют при пониженном давлении и получают продукт в виде масла, которое при

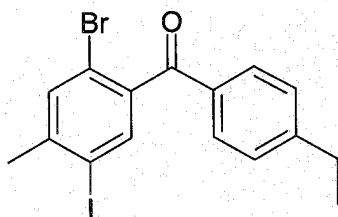
5 выдерживании кристаллизуется.

Выход: 30,8 г (97% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 415/417$  (Br)  $[M+H]^+$

Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером II:

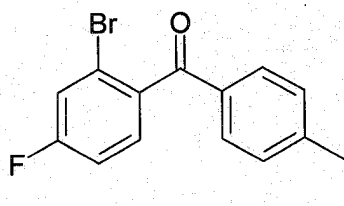
(1) (2-Бром-5-йод-4-метилфенил)-(4-этилфенил)-метанон



10

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 429/431$  (Br)  $[M+H]^+$

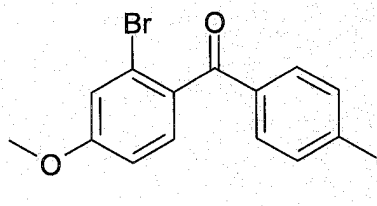
(2) (2-Бром-4-фторфенил)-(4-этилфенил)-метанон



Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 307/309$  (Br)  $[M+H]^+$

15

Пример III



(2-Бром-4-метоксифенил)-(4-этилфенил)-метанон

Метоксид натрия (10,5 г) порциями добавляют к (2-бром-4-фторфенил)-(4-этилфенил)-метанону (43,0 г), растворенному в ДМФ (200 мл). Раствор перемешивают в течение ночи, затем добавляют еще одну порцию метоксида натрия (5,5 г). После перемешивания в течение еще 3 ч добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат

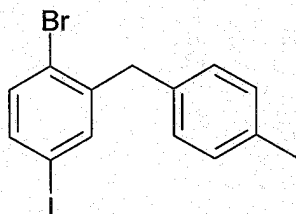
20

(сульфат натрия), растворитель удаляют и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этил ацетат 20:1->9:1).

Выход: 33,7 г (75% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 319/321$  (Br)  $[M+H]^+$

5      Пример IV



4-Бром-3-(4-этилбензил)-1-йодбензол

Раствор (2-бром-5-йодфенил)-(4-этилфенил)-метанола (32 г) и триэтилсилана (50 мл) в дихлорметане (30 мл) и ацетонитриле (100 мл)

10    охлаждают в бане со льдом. Затем в течение 5 мин по каплям добавляют диэтилэфират трифторида бора (20 мл). Охлаждающую баню удаляют и раствор нагревают до 45-50 °С и перемешивают при этой же температуре в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляют 4 М водный раствор КОН и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы промывают 2 М раствором гидроксида калия и рассолом и

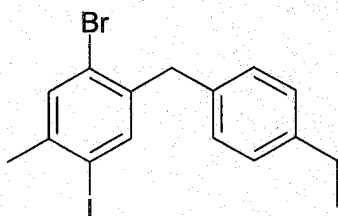
15    затем сушат (сульфат натрия). После выпаривания растворителя остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этил ацетат 1:0->9:1).

Выход: 21 г (68% от теоретического).

20    Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 418/420$  (Br)  $[M+NH_4]^+$

Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером IV:

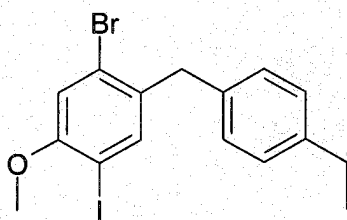
(1) 4-Бром-5-(4-этилбензил)-1-йод-2-метилбензол



25    Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 432/434$  (Br)  $[M+NH_4]^+$

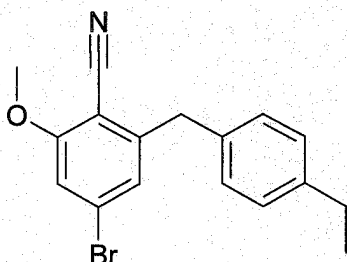
(2) 4-Бром-5-(4-этилбензил)-1-йод-2-метоксибензол





Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 448/450$  (Br)  $[M+NH_4]^+$

Пример V



5 1-Бром-4-циано-3-метокси-5-(4-этилбензил)-бензол

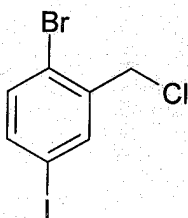
В колбу, снабженную мешалкой и содержащую сухой NMP (40 мл), добавляют KOtBu (11,8 г) и охлаждают до -10 °С в атмосфере аргона. Добавляют раствор этил-(4-этилфенил)-ацетата (10,1 г) и 1-бром-4-циано-3,5-дифторбензола (11,5 г) в NMP (40 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже 10°С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляют метанол (50 мл) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (39 мл) и полученную смесь перемешивают при 100 °С в течение ночи. Затем добавляют 4 М водный раствор хлористоводородной кислоты (100 мл) и смесь перемешивают при 100 °С в течение еще 1 ч. Метанольную фракцию

15 выпаривают, к остатку добавляют воду (200 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты дважды промывают водой, дважды рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель выпаривают и остаток промывают метанолом. Нерастворимый остаток отделяют фильтрованием и сушат и получают белый продукт.

20 Выход: 10,0 г (58% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 330/332$  (Br)  $[M+H]^+$

Пример VI



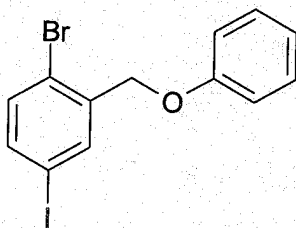
4-Бром-3-хлорметил-1-йодбензол

Тионилхлорид (13 мл) добавляют к суспензии 4-бром-3-гидроксиметил-1-йодбензола (47,0 г) в дихлорметане (100 мл), содержащей ДМФ (0,1 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Затем растворитель и избыток реагента удаляют при пониженном давлении. Остаток растирают с метанолом и сушат.

Выход: 41,0 г (82% от теоретического).

10

Пример VII

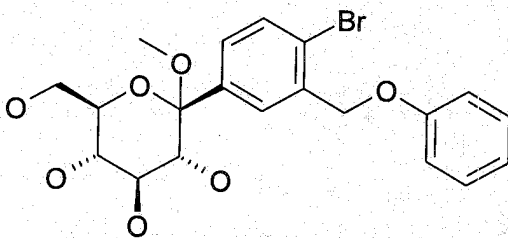


4-Бром-1-йод-3-феноксиметилбензол

Фенол (13 г), растворенный в 4 М водном растворе КОН (60 мл), добавляют к 4-бром-3-хлорметил-1-йодбензолу (41,0 г), растворенному в ацетоне (50 мл). Добавляют NaI (0,5 г) и полученную смесь перемешивают при 50 °С в течение ночи. Затем добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этил ацетат 19:1).

20 Выход: 38,0 г (79% от теоретического).

Пример VIII



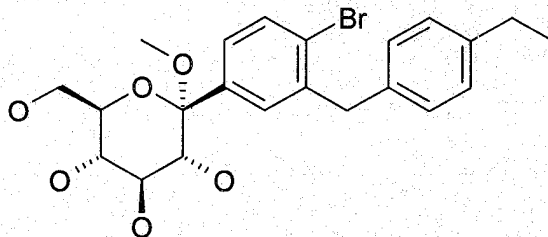
1-Бром-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)-бензол

2 М раствор  $iPrMgCl$  в ТГФ (11 мл) добавляют к сухому  $LiCl$  (0,47 г), суспендированному в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре до полного растворения  $LiCl$ . Этот раствор по каплям добавляют к раствору 4-бром-1-йод-3-феноксиметилбензола (8,0 г) в тетрагидрофуране (40 мл), охлажденному до  $-60\text{ }^{\circ}C$  в атмосфере аргона. Полученный раствор нагревают до  $-40\text{ }^{\circ}C$  и затем добавляют 2,3,4,6-тетракис-О-(триметилсилил)-D-глюкопиранон (10,7 г, чистота 90%) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученный раствор нагревают до  $-5\text{ }^{\circ}C$  в охлаждающей бане и перемешивают при этой же температуре в течение еще 30 мин. Добавляют водный раствор  $NH_4Cl$  и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле (80 мл) и обрабатывают метансульфоновой кислотой (0,6 мл). После перемешивания реакционного раствора при  $35-40\text{ }^{\circ}C$  в течение ночи раствор нейтрализуют твердым  $NaHCO_3$  и метанол удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водным раствором  $NaHCO_3$  и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают и получают неочищенный продукт, который без дополнительной очистки вводят в реакцию восстановления.

Выход: 7,8 г (93% от теоретического).

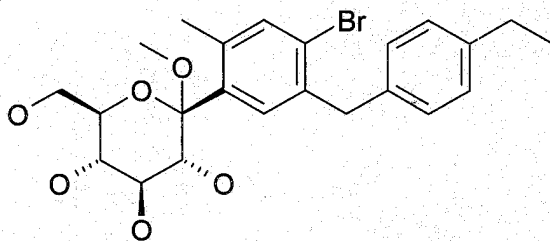
Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером VIII:

(1) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол



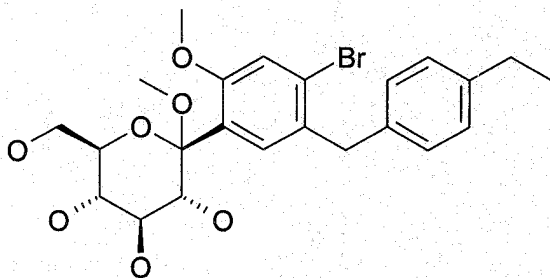
Масс-спектр (ИЭР):  $m/z = 511/513$  (Br)  $[M+HCOO]^-$

(2) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол

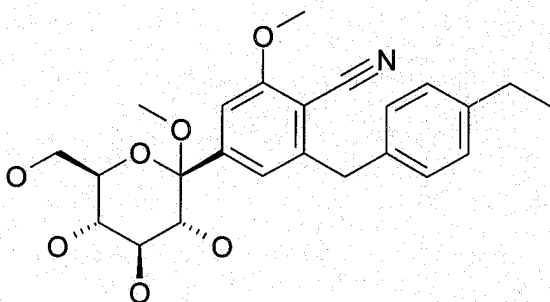


Альтернативно, реакцию можно проводить с использованием 2,3,4,6-тетра-  
О-бензил-D-глюкопиранона вместо 2,3,4,6-тетраakis-О-(триметилсилил)-D-  
глюкопиранона и получить аналог этого соединения, защищенный тетра-О-  
5 бензильной группой продукт присоединения. Бензильную группу можно удалить  
с помощью  $\text{BCl}_3$  в дихлорметане после восстановления аномерного центра.

(3) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-5-  
метоксибензол



10 Пример IX



6-(4-Этилбензил)-2-метокси-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-  
бензонитрил

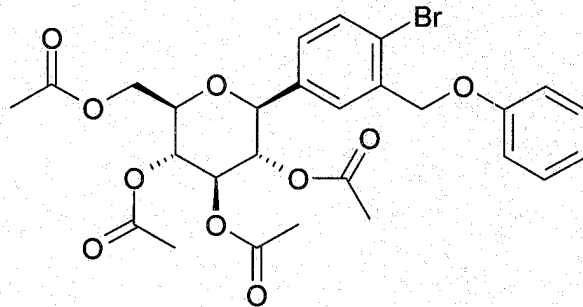
Охлажденный до  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  1,7 М раствор  $\text{tBuLi}$  в пентане (18,3 мл) по каплям  
15 добавляют к охлажденному до  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  раствору 1-бром-4-циано-5-(4-этилбензил)-  
3-метоксибензола (5,0 г) в гексане (40 мл) и ТГФ (20 мл). Вместо  $\text{tBuLi}$  также  
можно использовать  $\text{nBuLi}$  или  $\text{sBuLi}$ . После завершения добавления и  
перемешивания в течение еще 15 мин с помощью иглы для переноса добавляют  
охлажденный до  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  раствор 2,3,4,6-тетраakis-О-(триметилсилил)-D-  
20 глюкопиранона (90%, 7,9 г) в гексане (30 мл). Полученный раствор

перемешивают при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч и затем медленно нагревают до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакцию останавливают 1% раствором уксусной кислоты в воде (100 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают рассолом и сушат (сульфат натрия). После удаления растворителя остаток растворяют в метаноле (50 мл) и обрабатывают метансульфоновой кислотой (2,5 мл) для получения необходимой более стабильной аномерной связи. Раствор перемешивают при  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение ночи и затем нейтрализуют путем добавления твердого  $\text{NaHCO}_3$ . Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток переносят в этилацетат. Органический раствор промывают водой и рассолом и сушат (сульфат натрия). После удаления растворителя неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 1:0->2:1).

Выход: 0,5 г (7% от теоретического).

Альтернативно, реакцию можно проводить с использованием 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюкопиранона вместо 2,3,4,6-тетраakis-О-(триметилсилил)-D-глюкопиранона и получить аналог этого соединения, защищенный тетра-О-бензильной группой продукт присоединения. Бензильную группу можно удалить с помощью  $\text{BCl}_3$  в дихлорметане после восстановления аномерного центра.

#### Пример X



1-Бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)-бензол

Эфират трифторида бора (4,9 мл) добавляют к охлажденному до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору 1-бром-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)-бензола (8,7 г) и триэтилсилана (9,1 мл) в дихлорметане (35 мл) и ацетонитриле (50 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор в течение 1,5 ч нагревают до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и затем обрабатывают водным раствором гидрокарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в

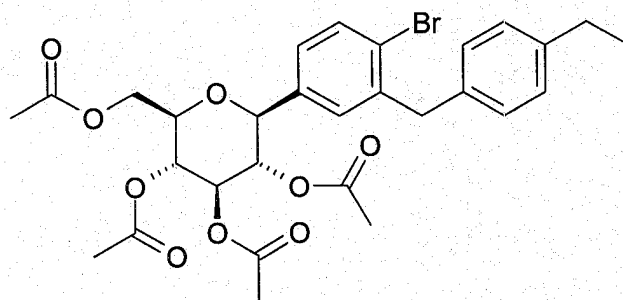
течение 0,5 ч, органический растворитель удаляют и остаток экстрагируют  
этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и  
растворитель удаляют. Остаток переносят в дихлорметан (50 мл) и пиридин (9,4  
мл) и к раствору последовательно добавляют уксусный ангидрид (9,3 мл) и 4-  
5 диметиламинопиридин (0,5 г). Раствор перемешивают при температуре  
окружающей среды в течение 1,5 ч и затем разбавляют дихлорметаном. Этот  
раствор дважды промывают 1 М раствором хлороводородной кислоты и  
сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток  
перекристаллизовывают из этанола и получают продукт в виде бесцветного  
10 твердого вещества.

Выход: 6,78 г (60% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 610/612$  (Br)  $[M+NH_4]^+$

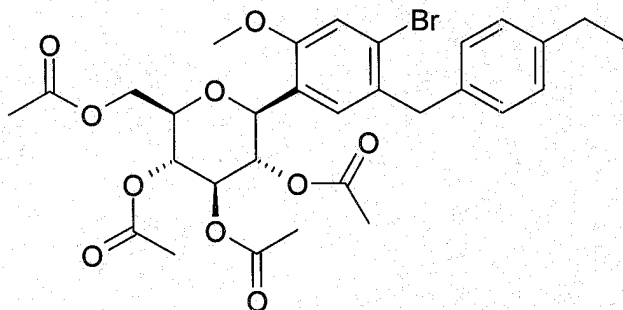
Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером X:

15 (1) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол



Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 622/624$   $[M+NH_4]^+$

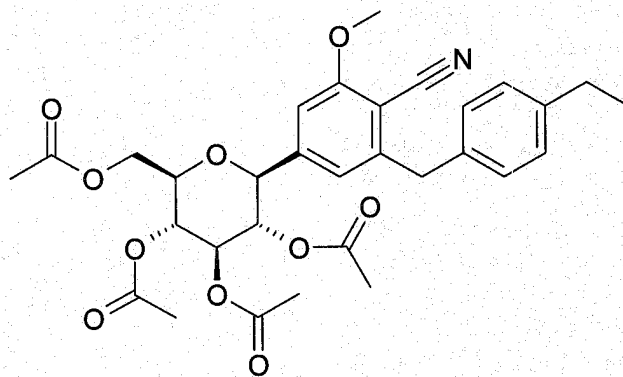
(2) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метоксибензол



20

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 652/654$  (Br)  $[M+NH_4]^+$

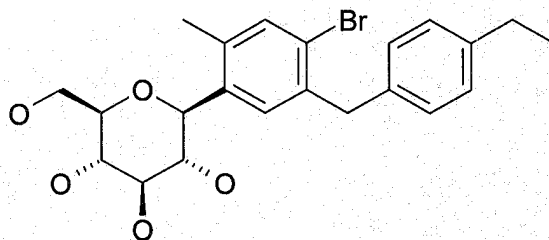
(3) 6-(4-Этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрил



Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 599 [M+NH_4]^+$

Восстановление 6-(4-этилбензил)-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрила проводят по аналогии с описанной выше методикой.

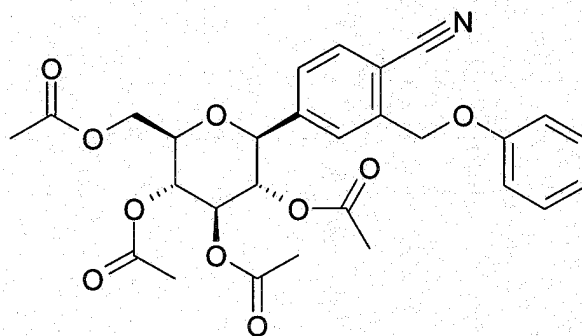
5 (4) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол



Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 468/470 (Br) [M+NH_4]^+$

Это соединение со свободными гидроксильными группами выделяют после завершения восстановления, проводимого по описанной выше методике.

10 Пример XI



2-(Феноксиметил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил

15 Колбу, снабженную мешалкой и содержащую 1-бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)-бензол (5,4 г), цианид цинка (1,0 г), цинк (30 мг), Pd<sub>2</sub>(дибензилиденацетон)<sub>3</sub>\*CHCl<sub>3</sub> (141 мг) и три-трет-бутилфосфонийтетрафторборат (111 мг), продувают аргоном. Затем добавляют

дегазированный NMP (12 мл), содержащий 0,1% воды (альтернативно, добавляют глюкозид, растворенный в NMP) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. После разбавления этилацетатом смесь фильтруют и фильтрат промывают водным раствором гидрокарбоната

5 натрия. Органическую фазу сушат (сульфат натрия) и растворитель удаляют. Остаток перекристаллизовывают из этанола.

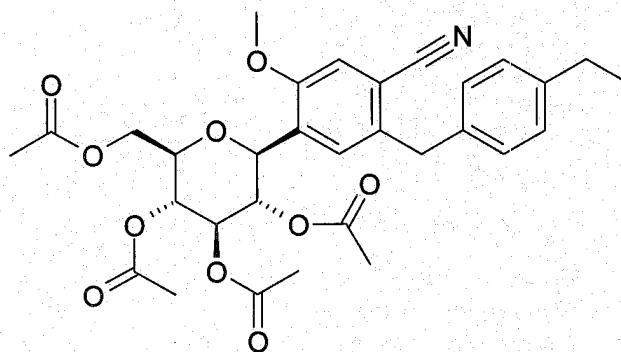
Выход: 4,10 г (84% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 557 [M+NH_4]^+$

Альтернативно, это соединение также можно получить по методикам, описанным в примерах XII и 3

10

#### Пример XII



2-(4-Этилбензил)-5-метокси-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил

В колбе, снабженной мешалкой, 1-бром-2-(4-этилбензил)-5-метокси-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол (1,6 г), цианид меди (I) (0,56 г) и NMP (10 мл) перемешивают при 215 °С в течение 3 ч. Затем добавляют

15 воду и осадок отделяют фильтрованием. Осадок растворяют в этилацетате (50 мл) и фильтруют через целит. Фильтрат сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют.

Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этил ацетат 2:1->1:2).

20

Выход: 1,1 г (75% от теоретического).

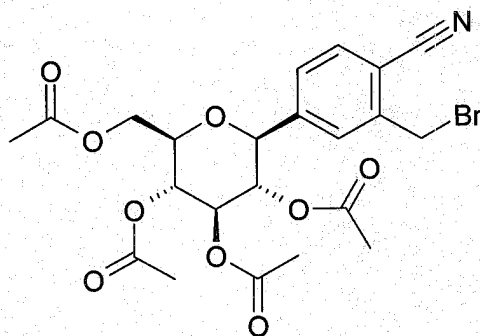
Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 583 [M+NH_4]^+$

Это соединение также можно получить по методикам, описанным в примерах XI и 3.

25



Пример XIII

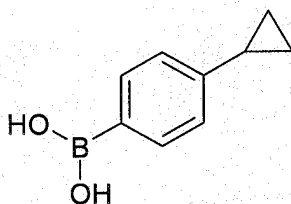


2-Бромметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-  
бензонитрил

- 5 33% Раствор бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (15 мл) добавляют к раствору 2-фенилоксиметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрила (0,71 г) и уксусного ангидрида (0,12 мл) в уксусной кислоте (10 мл). Полученный раствор перемешивают при 55 °С в течение 6 ч и затем охлаждают в бане со льдом. Реакционную смесь
- 10 нейтрализуют охлажденным водным раствором карбоната калия и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток переносят в смесь этилацетат/циклогексан (1:5) и осадок отделяют
- 15 фильтрованием и сушат при 50 °С и получают продукт.
- Выход: 0,52 г (75% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 543/545$  (Br)  $[M+NH_4]^+$

Пример XIV



4-Циклопропилфенилбороновая кислота

- 20 2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (14,5 мл) по каплям добавляют к охлажденному до -70 °С раствору 1-бром-4-циклопропилбензола (5,92 г) в ТГФ (14 мл) и толуоле (50 мл). Полученный раствор перемешивают при -70 °С в течение 30 мин, затем добавляют триизопропилборат (8,5 мл). Раствор нагревают до -20 °С и затем обрабатывают 4 М водным раствором

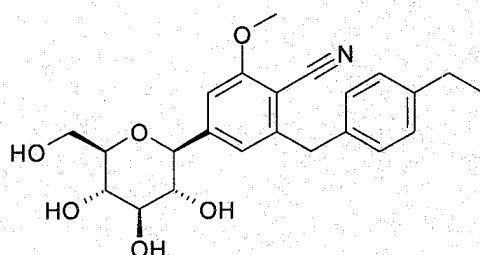
хлористоводородной кислоты (15,5 мл). Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом и объединенные органические фазы сушат (сульфат натрия). Растворитель выпаривают и остаток растирают со смесью эфира и циклогексана и получают продукт в виде бесцветного твердого вещества.

Выход: 2,92 г (60% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>-</sup>):  $m/z = 207$  (Cl) [M+HCOO]<sup>-</sup>

Получение конечных соединений:

Пример (1): 6-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрил



Водный раствор гидроксида натрия (1,4 мл, 1 моль/л) добавляют к 6-(4-этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрилу (0,16 г), растворенному в метаноле (1 мл) и ТГФ (1 мл).

Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нейтрализуют раствором хлористоводородной кислоты (1 моль/л). После удаления органических растворителей остаток разбавляют водным раствором бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагируют этилацетатом.

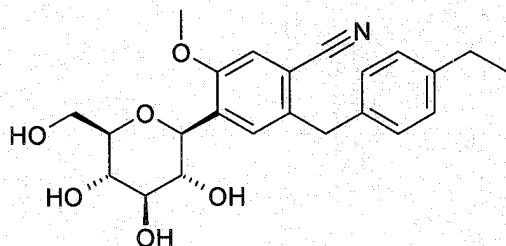
Объединенные органические экстракты сушат (сульфат натрия) и растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 1:0→8:1).

Выход: 65 мг (57% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 431$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

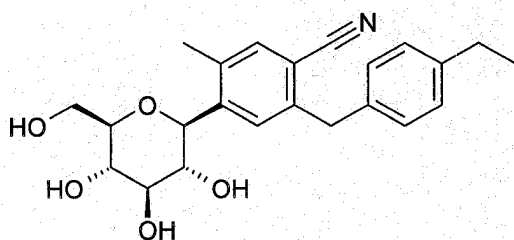
Приведенное ниже соединение получают по аналогии с примером 1:

Пример (2): 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метоксибензонитрил



Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 431 [M+NH_4]^+$

5 Пример (3): 1-Циано-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол

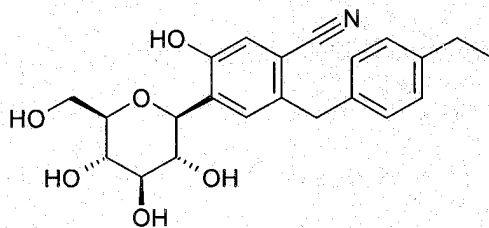


Сосуд для микроволновой печи, снабженный мешалкой и содержащий 1-бром-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол (0,40 г),  
10 Ni(CN)<sub>2</sub> (0,10 г) и NMP (4 мл), продувают аргоном и нагревают в микроволновой печи при 220 °С в течение 1 ч. Затем добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат (сульфат натрия) и растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с обращенной фазой  
15 (УМС С18, ацетонитрил/вода).

Выход: 0,30 г (85% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 415 [M+NH_4]^+$

Пример (4): 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-гидроксибензонитрил



20

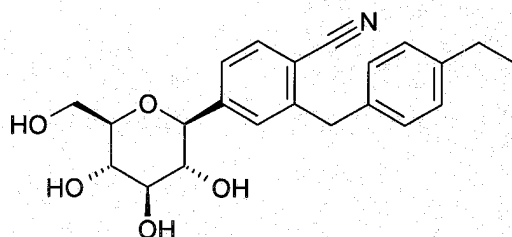
Смесь 2-(4-этилбензил)-5-метокси-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрила (0,80 г) и пиридинийгидрохлорида (9,0 г)

нагревают при 215 °С в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляют воду и полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле (10 мл) и обрабатывают 4 М водным раствором NaOH (2,2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем подкисляют раствором хлористоводородной кислоты (4 моля/л). После удаления органических растворителей остаток экстрагируют этилацетатом, объединенные органические экстракты сушат (сульфат натрия) и растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (УМС С18, ацетонитрил/вода).

Выход: 0,25 г (46 % от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>-</sup>): m/z = 398 [M-H]<sup>-</sup>

Пример (5): 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил



15

В колбу помещают стержень для магнитной мешалки, цинк (10 мг), цианид цинка(0,12 г), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>\*CHCl<sub>3</sub> (42 мг) и три-трет-бутилфосфонийтетрафторборат (26 мг) и ее заполняют аргоном. Затем добавляют 1-бром-2-(4-этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол (1,0 г), растворенный в дегазированном NMP, содержащим 0,1% воды (2 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем добавляют этилацетат, полученную смесь фильтруют и фильтрат промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. После сушки (сульфат натрия) органического растворителя растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в метаноле (10 мл). Добавляют 4 М водный раствор гидроксида калия (2 мл) и раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор нейтрализуют 1 М раствором хлористоводородной кислоты и метанол выпаривают. Остаток экстрагируют этилацетатом, объединенные экстракты сушат над сульфатом

20

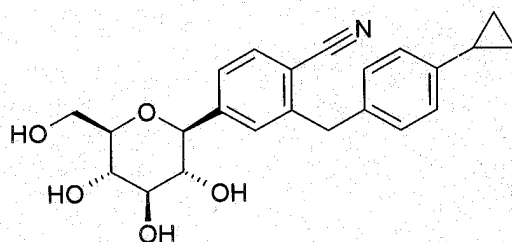
25

натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 1:0->4:1).

Выход: 0,51 г (81% от теоретического).

Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 401 [M+NH_4]^+$

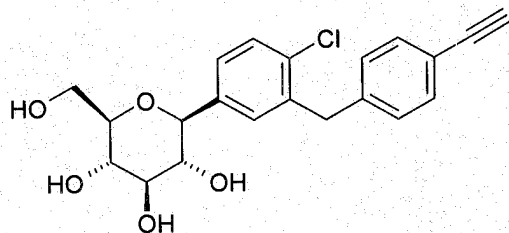
5        Пример (6): 2-(4-Циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил



В колбу, заполненную аргоном, помещают мешалку, 2-бромметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил (1,78 г), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (1,00 г), карбонат калия (1,85 г) и смесь 3:1 дегазированного ацетона и воды (22 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, затем ее охлаждают в бане со льдом. Затем добавляют дихлорид палладия (30 мг) и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь разбавляют рассолом и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают 4 М водным раствором гидроксида калия (3,8 мл). Полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем нейтрализуют 1 М раствором хлористоводородной кислоты. Метанол выпаривают и остаток разбавляют рассолом и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 1:0 -> 8:1).  
Выход: 0,91 г (76% от теоретического).

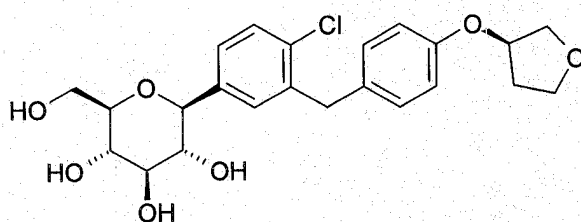
25      Масс-спектр (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 413 [M+NH_4]^+$

Пример (7): 1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензол



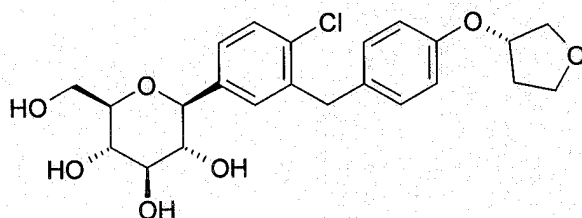
Соединение (7) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 12, описанной в публикации WO 2005/092877.

5 Пример (8): 1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол



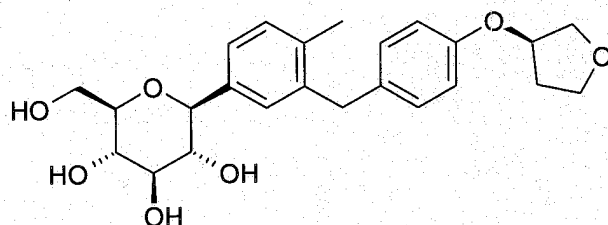
Соединение (8) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 2, описанной в публикации WO 2005/092877.

10 Пример (9): 1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол



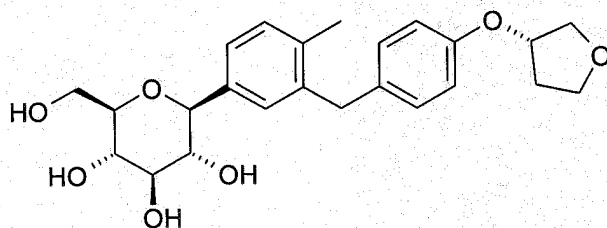
Соединение (9) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 3, описанной в публикации WO 2005/092877.

15 Пример (10): 1-Метил-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол



Соединение (10) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 2, описанной в публикации WO 2006/064033.

Пример (11): 1-Метил-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол



Соединение (10) с успехом можно получить по методике получения  
5 соединения примера 3, описанной в публикации WO 2006/064033.

#### Фармакологические исследования

В приведенных ниже примерах продемонстрировано благоприятное  
влияние на гликемический контроль комбинации глюкопиранозилзамещенного  
производного бензола и ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем  
10 изобретении, по сравнению с соответствующими типами монотерапии. Все  
экспериментальные методики, в которых используются лабораторные животные,  
рассмотрены Федеральным комитетом по этике и утверждены государственными  
органами.

#### Пример 1:

15 В первом примере пероральное исследование переносимости глюкозы  
проводят на голодавших течение ночи 9-недельных страдающих диабетом и  
ожирением самцах крыс Zucker (ZDF) (ZDF/Crl-Lep<sup>fa</sup>). Пробу крови до введения  
дозы берут из хвоста. Концентрацию глюкозы в крови измеряют глюкометром и  
животных случайным образом делят на группы по определению концентрации  
20 глюкозы в крови (n = 5/группа). Затем животным один раз перорально вводят  
или только разбавитель (0,5% водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы,  
содержащий 3 мМ HCl и 0,015% Polysorbat 80), или разбавитель, содержащий  
или глюкопиранозилзамещенное производное бензола, или ингибитор DPP IV,  
или комбинацию глюкопиранозилзамещенного производного бензола с  
25 ингибитором DPP IV. Животным перорально вводят глюкозу (2 г/кг) через 30  
мин после введения соединения. Концентрацию глюкозы в крови измеряют в  
пробе, взятой из хвоста, через 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин и 180 мин после  
введения глюкозы. Изменение концентрации глюкозы количественно  
определяют путем расчета по ППК глюкозы. Данные приводят в виде (среднее  
30 значение) ± СПС (стандартная погрешность среднего значения). Для

статистического сопоставления данных для контрольной и активной группы используют двусторонний неспаренный t-критерий Стьюдента.

Результаты приведены на фиг. 1. "Соединение А" представляет собой ингибитор DPP IV 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-  
5 8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин при дозе, равной 1 мг/кг. Соединение представляет собой глюкопиранозилзамещенное производное бензола (9), т. е. 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол, при дозе, равной 3 мг/кг. Комбинация А + В представляет собой комбинацию указанного ингибитора DPP IV и указанного  
10 глюкопиранозилзамещенного производного бензола при таких же дозах. Значения p по сравнению с контролем указаны значками над столбцами. Значения p для комбинации по сравнению с разными типами монотерапии указаны под чертежом (\*, p < 0,05; \*\*, p < 0,01; \*\*\*, p < 0,001). Ингибитор DPP IV уменьшает концентрацию глюкозы на 56%, глюкопиранозилзамещенное  
15 производное бензола уменьшает концентрацию глюкозы на 51%. Комбинация уменьшает концентрацию глюкозы при пероральном исследовании переносимости глюкозы на 84% и это уменьшение ППК глюкозы статистически значимо по сравнению с каждым типом монотерапии.

Пример 2:

20 Во втором примере пероральное исследование переносимости глюкозы проводят на голодавших течение ночи самцах крыс Sprague Dawley (CrI:CD(SD)), обладающих массой тела, равной примерно 200 г. Пробу крови до введения дозы берут из хвоста. Концентрацию глюкозы в крови измеряют глюкометром и животных случайным образом делят на группы по определению  
25 концентрации глюкозы в крови (n = 5/группа). Затем животным один раз перорально вводят или только разбавитель (0,5% водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы, содержащий 0,015% Polysorbat 80) или разбавитель, содержащий или глюкопиранозилзамещенное производное бензола, или ингибитор DPP IV, или комбинацию глюкопиранозилзамещенного производного  
30 бензола с ингибитором DPP IV. Животным перорально вводят глюкозу (2 г/кг) через 30 мин после введения соединения. Концентрацию глюкозы в крови измеряют в пробе, взятой из хвоста, через 30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин. Изменение концентрации глюкозы количественно определяют путем расчета по



ППК глюкозы. Данные приводят в виде (среднее значение)  $\pm$  СПС.

Статистическое сопоставление проводят с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты приведены на фиг. 2. "Соединение А" представляет собой глюкопиранозилзамещенное производное бензола (9), т. е. 1-хлор-4-( $\beta$ -D-  
5 глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол, вводимое в дозе, равной 3 мг/кг. Ингибитор DPP IV саксаглиптин вводят в дозе, равной 0,3 мг/кг. В комбинации глюкопиранозилзамещенное производное бензола и саксаглиптин вводят вместе в одинаковых дозах, как и при соответствующих типах монотерапии. Значения  $p$  по сравнению с контролем  
10 указаны значками над столбцами (\*,  $p < 0,05$ ). Глюкопиранозилзамещенное производное бензола и саксаглиптин уменьшают концентрацию глюкозы на 21% и 12% соответственно, хотя для этих не страдающих диабетом животных уменьшение не является статистически значимым. Комбинация уменьшает концентрацию глюкозы при пероральном исследовании переносимости глюкозы  
15 на 50% и это уменьшение ППК глюкозы статистически значимо.

Пример 3:

В третьем примере используют те же условия проведения эксперимента, что и во втором примере, описанном выше в настоящем изобретении.

20 Глюкопиранозилзамещенное производное бензола (9), т. е. 1-хлор-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол, вводят в дозе, равной 3 мг/кг. Ингибитор DPP IV ситаглиптин вводят в дозе, равной 10 мг/кг. В комбинации глюкопиранозилзамещенное производное бензола и ситаглиптин вводят вместе в одинаковых дозах, как и при соответствующих  
25 типах монотерапии. Результаты приведены на фиг. 3, на котором "Соединение А" представляет собой указанное глюкопиранозилзамещенное производное бензола (9). Значения  $p$  по сравнению с контролем указаны значками над столбцами (\*,  $p < 0,05$ ). Глюкопиранозилзамещенное производное бензола и ситаглиптин уменьшают концентрацию глюкозы на 21% и 16% соответственно, хотя для этих не страдающих диабетом животных уменьшение не является  
30 статистически значимым. Комбинация уменьшает концентрацию глюкозы при пероральном исследовании переносимости глюкозы на 51% и это уменьшение ППК глюкозы статистически значимо.

### Примеры препаратов

Приведенные ниже примеры препаратов, которые можно приготовить по методикам, аналогичным известным в данной области техники, предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без его ограничения этими примерами. Термин "активное вещество" означает одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, т. е. означает глюкопиранозилзамещенное производное бензола, предлагаемое в настоящем изобретении, или ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении, или комбинацию указанного глюкопиранозилзамещенного производного бензола с указанным ингибитором DPP IV, например, выбранным из комбинаций 1 - 176, перечисленных в таблице 1. Дополнительными подходящими препаратами ингибиторов DPP IV, предлагаемых в варианте осуществления А, могут быть препараты, раскрытые в заявке WO 2007/128724, раскрытие которой во всей ее полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительными подходящими препаратами ингибиторов DPP IV, предлагаемых в варианте осуществления В, могут быть препараты, имеющиеся в продаже, или препараты, описанные в заявках на патенты, цитированных выше в разделе "Уровень техники", или препараты, описанные в литературе, например, указанные в текущих выпусках "Rote Liste<sup>®</sup>" (Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany) или "Physician's Desk Reference".

Пример 1: Ампула с сухим веществом, содержащая 75 мг активного соединения в 10 мл

#### Состав:

Активное соединение	75,0 мг
Маннит	50,0 мг
Вода для инъекций до	10,0 мл

#### Приготовление:

Активное соединение и маннит растворяют в воде. После расфасовки раствор сушат вымораживанием. Для получения готового для инъекций раствора продукт растворяют в воде.

Пример 2: Ампула с сухим веществом, содержащая 35 мг активного соединения в 2 мл

Состав:

Активное соединение	35,0 мг
Маннит	100,0 мг
Вода для инъекций до	2,0 мл

5 Приготовление:

Активное соединение и маннит растворяют в воде. После расфасовки раствор сушат вымораживанием.

Для получения готового для инъекций раствора продукт растворяют в воде.

Пример 3: Таблетка, содержащая 50 мг активного соединения

10 Состав:

(1) Активное соединение	50,0 мг
(2) Лактоза	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
15 (5) Стеарат магния	2,0 мг
	215,0 мг

Приготовление:

20 Компоненты (1), (2) и (3) смешивают и гранулируют с использованием водного раствора компонента (4). К высушенному гранулированному веществу добавляют компонент (5). Из этой смеси прессованием готовят плоские таблетки с фаской с обеих сторон, с разделительной насечкой с одной стороны.

Диаметр таблеток: 9 мм.

Пример 4: Таблетка, содержащая 350 мг активного соединения

Состав:

25 (1) Активное соединение	350,0 мг
(2) Лактоза	136,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	80,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	30,0 мг
(5) Стеарат магния	4,0 мг
30	600,0 мг

Приготовление:

Компоненты (1), (2) и (3) смешивают и гранулируют с использованием водного раствора компонента (4). К высушенному гранулированному веществу

прибавляют компонент (5). Из этой смеси прессованием готовят плоские таблетки с фаской с обеих сторон, с разделительной насечкой с одной стороны.

Диаметр таблеток: 12 мм.

Пример 5: Капсулы, содержащие 50 мг активного соединения

5

Состав:

(1) Активное соединение	50,0 мг
(2) Высушенный кукурузный крахмал	58,0 мг
(3) Порошкообразная лактоза	50,0 мг
(4) Стеарат магния	2,0 мг
	160,0 мг

10

Приготовление:

Компонент (1) растирают с компонентом (3). Эту растертую смесь при энергичном перемешивании прибавляют к смеси компонентов (2) и (4).

На машине для заполнения капсул эту порошкообразную смесь расфасовывают в капсулы из твердого желатина размера 3.

15

Пример 6: Капсулы, содержащие 350 мг активного соединения

Состав:

(1) Активное соединение	350,0 мг
(2) Сухой кукурузный крахмал	46,0 мг
(3) Порошкообразная лактоза	30,0 мг
(4) Стеарат магния	4,0 мг
	430,0 мг

20

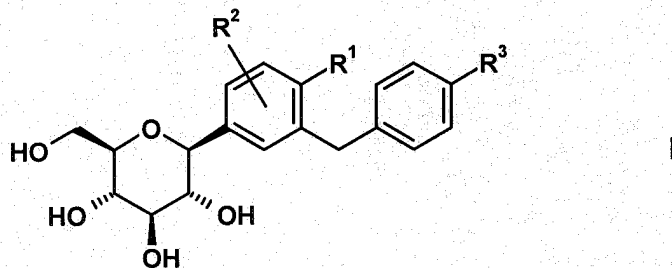
Приготовление:

Компонент (1) растирают с компонентом (3). Эту растертую смесь при энергичном перемешивании прибавляют к смеси компонентов (2) и (4). На машине для заполнения капсул эту порошкообразную смесь расфасовывают в капсулы из твердого желатина размера 0.

25

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

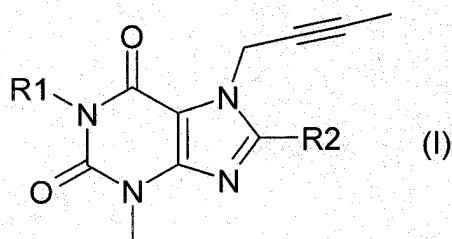
1. Фармацевтическая композиция, включающая  
глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I)



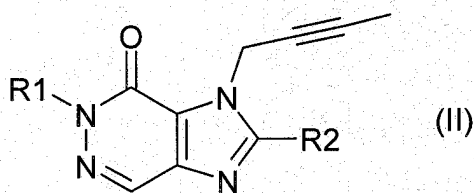
5

в которой R<sup>1</sup> обозначает Cl, метил или цианогруппу; R<sup>2</sup> обозначает H, метил, метоксигруппу или гидроксигруппу и R<sup>3</sup> обозначает этил, циклопропил, этинил, этоксигруппу, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу,

10 или, в первом варианте осуществления (варианте осуществления А), в комбинации с ингибитором DPP IV формулы (I)

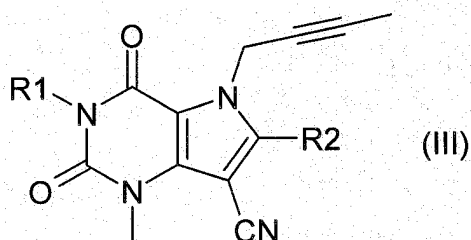


или формулы (II)

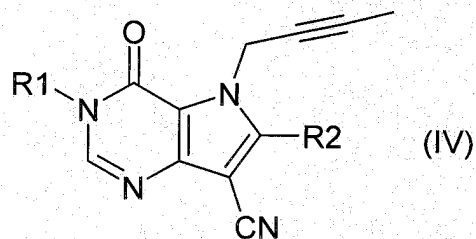


15

или формулы (III)



или формулы (IV)



в которых R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)-метиламиногруппу или (2-(S)-аминопропил)-метиламиногруппу, или его фармацевтически приемлемой солью; или, во втором варианте осуществления (варианте осуществления В), в комбинации с ингибитором DPP IV, выбранным из группы, включающей ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, денаглиптин, (2S)-1-{[2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)-этиламино]-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил, (2S)-1-{[1,1,-Диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)-пропиламино]-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил, (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Амино-9,10-диметокси-1,3,4,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он, (3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон, (1((3S,4S)-4-Амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он, (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Триазол-1-илметил)циклопентиламино]-ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил и (R)-2-[6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил, или его фармацевтически приемлемой солью.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой глюкопиранозилзамещенное производное бензола выбрано из группы соединений (1) - (11):

- (1) 6-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрил,
- (2) 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метоксибензонитрил,
- (3) 1-Циано-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол,
- (4) 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-гидроксибензонитрил,
- (5) 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил,
- (6) 2-(4-Циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил,
- (7) 1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензол,
- (8) 1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол,
- (9) 1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол,
- (10) 1-Метил-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол и
- (11) 1-Метил-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол.

5 3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, в которой ингибитор DPP IV выбран из группы, включающей

- 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,
- 1-[[1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,
- 10 1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,
- 2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он,
- 15 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)-метиламино]-ксантин,

1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,

1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,

5 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)-метиламино]-ксантин,

1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,

10 1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,

1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин и

1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-ксантин,

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, в которой ингибитор DPP IV выбран из группы, включающей ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин или его фармацевтически приемлемую соль.

20 5. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что композиция пригодна для комбинированного или одновременного или последовательного применения глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV.

25 6. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола и ингибитор DPP IV содержатся в одной дозированной форме.

30 7. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола и ингибитор DPP IV содержатся каждый в отдельной дозированной форме.



8. Способ предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы, нарушенную концентрацию глюкозы в крови натощак, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

9. Способ улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

10. Способ предупреждения, замедления, задержки или обращения прогрессирования от нарушенной переносимости глюкозы, нарушенной концентрации глюкозы в крови натощак, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2 у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

11. Способ предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета, такие как катаракты, и заболевания капилляров и крупных сосудов, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, артериосклероз, инфаркт миокарда, удар и окклюзионное поражение периферических артерий, у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

12. Способ снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

13. Способ предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации бета-клеток панкреатических островков и/или ухудшения функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или улучшения и/или восстановления функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

14. Способ предупреждения, замедления, задержки или лечения заболеваний или патологических состояний, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени, у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

15. Способ поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у нуждающегося в нем пациента, отличающийся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 1 или 2 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

16. Применение глюкопиранозилзамещенного производного бензола формулы (I) по п. 1 или 2 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения в способе по п. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

17. Применение ингибитора DPP IV по п. 1 или 3 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения в способе по п. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

- 5 18. Применение фармацевтической композиции по одному из п.п. 1-7 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для
- предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы, нарушенную концентрацию глюкозы в крови натощак, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром; или
  - улучшения гликемического контроля и/или снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c; или
  - 15 - предупреждения, замедления, задержки или обращения прогрессирования от нарушенной переносимости глюкозы, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома к сахарному диабету типа 2; или
  - предупреждения, замедления прогрессирования, задержки или лечения
  - 20 патологического состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения сахарного диабета, такие как катаракты, и заболевания капилляров и крупных сосудов, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, артериосклероз, инфаркт миокарда, удар и окклюзионное поражение периферических артерий; или
  - 25 - снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела; или
  - предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации бета-клеток панкреатических островков и/или ухудшения функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или улучшения и/или восстановления
  - 30 функционирования бета-клеток панкреатических островков и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой; или

- предупреждения, замедления, задержки или лечения заболеваний или патологических состояний, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени; или
- поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину; у нуждающегося в нем пациента.

5

10

19. Способ по одному из п.п. 8-15 или применение по одному из п.п. 16, 17 или 18, в котором пациентом является индивидуум, у которого диагностировано одно или большее количество патологических состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела, ожирение, висцеральное ожирение и абдоминальное ожирение.

15

20

20. Способ по одному из п.п. 8-15 или применение по одному из п.п. 16, 17 или 18, в котором пациентом является индивидуум, у которого проявляется одно, два или большее количество следующих патологических состояний:

(а) концентрация глюкозы в крови или концентрация глюкозы в сыворотке натощак равна более 110 мг/дл, в особенности - более 125 мг/дл;

(b) концентрация глюкозы в плазме после приема пищи больше или равна 140 мг/дл;

(с) концентрация HbA1c больше или равна 6,5 %, в особенности - больше или равна 8,0 %.

25

30

21. Способ по одному из п.п. 8-15 или применение по одному из п.п. 16, 17 или 18, в котором пациентом является индивидуум, у которого проявляется одно, два, три или большее количество следующих патологических состояний:

(а) ожирение, висцеральное ожирение и/или абдоминальное ожирение,

(b) концентрация триглицеридов в крови  $\geq 150$  мг/дл,

(с) концентрация ЛВП-холестерина в крови  $< 40$  мг/дл у женщин и  $< 50$  мг/дл у мужчин,

(d) систолическое артериальное давление  $\geq 130$  мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление  $\geq 85$  мм рт. ст.,

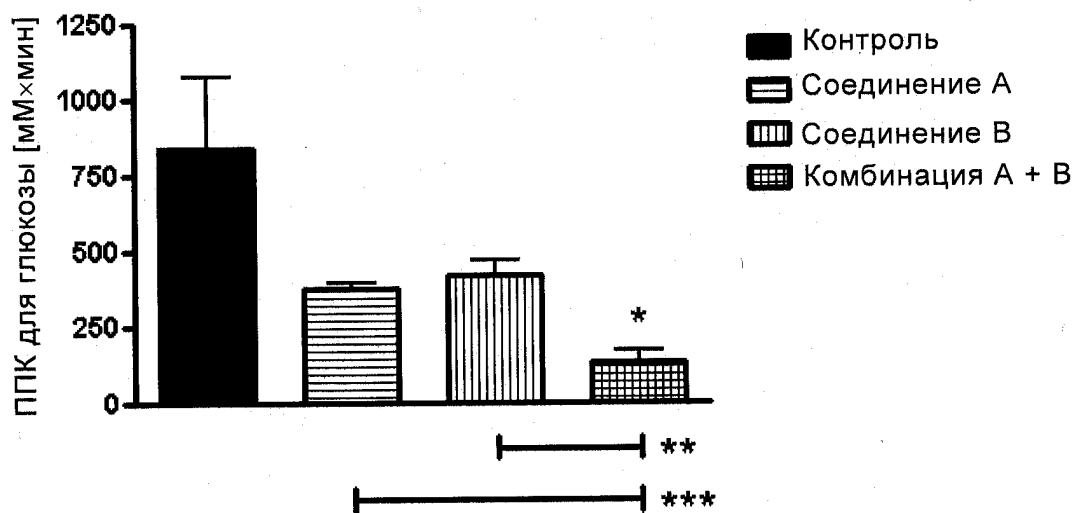
(е) концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq 110$  мг/дл.

22. Способ по одному из п.п. 8-15 или применение по одному из п.п. 16, 17 или 18, в котором пациентом является индивидуум, которому противопоказана монотерапия метформином и/или у которого наблюдается непереносимость метформина, вводимого в терапевтических дозах.

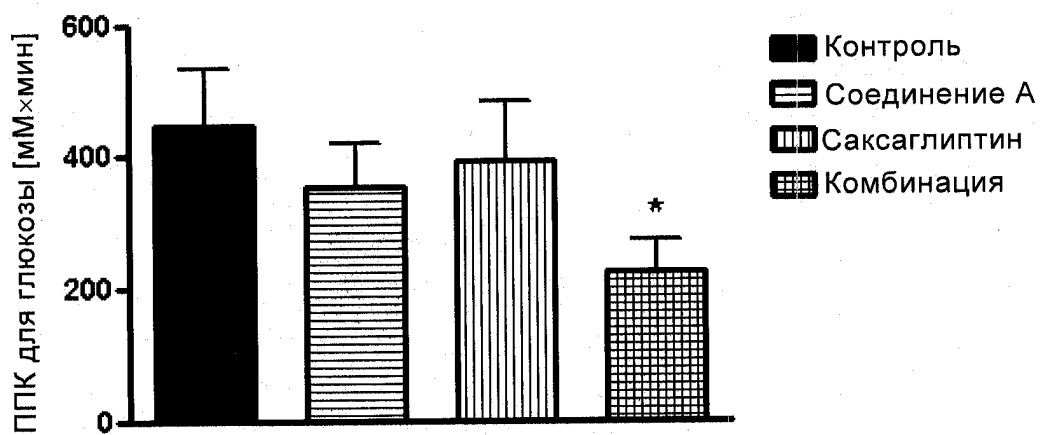
23. Способ по одному из п.п. 8-15 или применение по одному из п.п. 16, 17 или 18, в котором пациентом является индивидуум, у которого наблюдается недостаточный гликемический контроль несмотря на монотерапию ингибитором SGLT2, в частности, глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I) по п. 1 или 2.

24. Способ по одному из п.п. 8-15 или применение по одному из п.п. 16, 17 или 18, в котором пациентом является индивидуум, у которого наблюдается недостаточный гликемический контроль несмотря на монотерапию ингибитором DPP IV, в частности, ингибитором DPP IV по п. 1, 3 или 4.

Фиг. 1



Фиг. 2



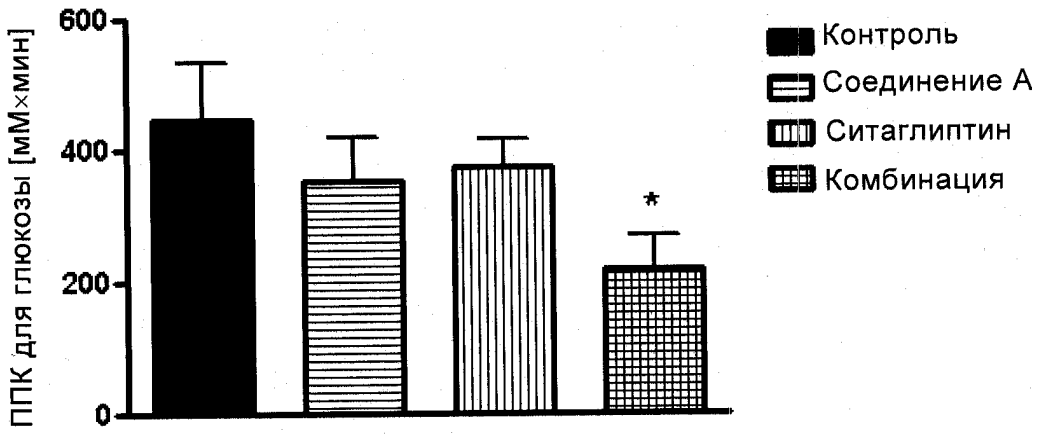


Рис. 3