

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

018608

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2013.09.30**

(21) Номер заявки: **201000321**

(22) Дата подачи: **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
И ИНГИБИТОР DPP IV**

(31) 07114459.6

(32) 2007.08.16

(33) EP

(43) 2010.08.30

(86) PCT/EP2008/060736

(87) WO 2009/022007 2009.02.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**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)**

(56) WO-A-2005092877

WO-A-2005049022

EP-A-1586571

US-A1-2007060530

WO-A-2004050658

WO-A-2005116014

US-A1-2007299076

WO-A-2005000848

WO-A-2006029769

WO-A-2006040625

WO-A-03037327

WO-A-2005085246

WO-A-2004018468

EP-A-1406873

WO-A-2007128761

US-A1-2002137903

US-A1-2003114390

WO-A-2007093610

WO-A-2008055870

WO-A-2008055940

EP-A-1500403

ANONYMOUS: "Addendum 1 to "The use of stems in the selection of International Nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances" [Online] 19 June 2007 (2007-06-19), pages 1-3, XP007906327 Retrieved from the Internet: URL:http://www.who.int/medi_cin_docs/index/assoc/s14141e/s14141e.pdf> [retrieved on 2008-11-11] page 2, paragraph 1

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей глюкопиранозилзамещенное производное бензола 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол в комбинации с ингибитором DPP IV 1-[(4-метилпиперазин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантином или его фармацевтически приемлемой солью, которая применима для лечения или предупреждения одного или более патологических состояний, выбранных из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную переносимость глюкозы и гипергликемию, метаболических нарушений и родственных патологических состояний.

018608**B1****B1****018608**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей глюкопиранозилзамещенное производное бензола, 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.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению такой фармацевтической композиции у нуждающихся в этом пациентов для

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 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 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 β -клеток панкреатических островков, и/или улучшения и/или восстановления функционирования β -клеток панкреатических островков, и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой;

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

поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину,

причем глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), определенное ниже в настоящем изобретении, вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным ниже в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения, описанной 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 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 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 помощью натрийзависимых сопереносчиков глюкозы (SGLT), расположенных на кисточковой кайме мембран в проксимальных канальцах вдоль градиента натрия⁽¹⁾. Существуют по меньшей мере 3 изоформы SGLT, которые различаются по своим характеристикам экспрессии, а также по физико-химическим характеристиками⁽²⁾. SGLT2 экспрессируется только в почках⁽³⁾, тогда как SGLT1 дополнительно экспрессируется в других тканях, таких как кишечник, ободочная кишка, скелетные и сердечные мышцы^(4, 5). Обнаружено, что SGLT3 является сенсором глюкозы в интерстициальных клетках кишечника и не участвует в переносе⁽⁶⁾. Реабсорбции глюкозы в почках могут способствовать другие родственные, но пока не охарактеризованные гены^(7, 8, 9). При 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 A.M., Wright E.M. (1992) J. Biol. Chem. 267(6):3557-3560;

(5) Zhou, L. et al. (2003) J. Cell. Biochem. 90:339-346;

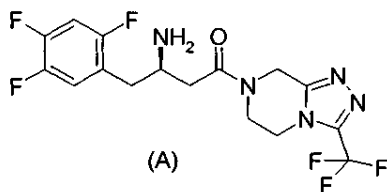
- (6) Diez-Sampedro, A. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(20), 11753-11758;
 (7) Tabatabai, N.M. (2003) Kidney Int. 64, 1320-1330;
 (8) Curtis, R.A.J. (2003) US Patent Appl. 2003/0054453;
 (9) Bruss, M. and Bonisch, H. (2001) Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter 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, WO 2007/014886; 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.

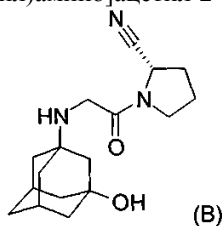
В качестве других ингибиторов DPP IV можно отметить следующие соединения.

Ситаглиптин (МК-0431), описываемый структурной формулой А, приведенной ниже, представляет собой (3R)-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 (2R)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин



Ситаглиптин может находиться в форме дигидрофосфата, т.е. ситаглиптинфосфата. Также ситаглиптинфосфат может находиться в кристаллической безводной форме или в форме моногидрата. Особо предпочтительным является моногидрат ситаглиптинфосфата. Свободное основание ситаглиптина и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в патенте US 6699871 и в примере 7 в WO 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 приведено в этих документах. Таблетки ситаглиптина имеются в продаже под торговым названием янuvia®.

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

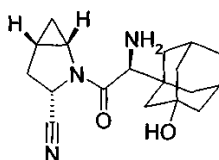


Вилдаглиптин, в частности, раскрыт в патенте US 6166063 и в примере 1 в WO 00/34241. Конкретные соли вилдаглиптина раскрыты в WO 2007/019255. Кристаллическая форма вилдаглиптина, а также препарат вилдаглиптина в виде таблеток раскрыты в WO 2006/078593. Вилдаглиптин можно приготовить в виде препарата, как это описано в WO 00/34241 или в WO 2005/067976. Препарат вилдаглиптина модифицированного высвобождения описан в WO 2006/135723.

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®.

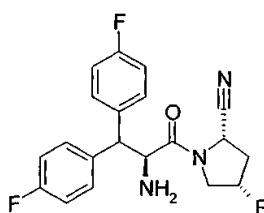
Саксаглиптин (BMS-477118), описываемый структурной формулой С, приведенной ниже, представляет собой (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил, а также обладает названием (S)-3-гидроксиадамантилглицин-L-цис-4,5-метанопрولينитрил



(C)

Саксаглиптин, в частности, раскрыт в патенте US 6395767 и в примере 60 в WO 01/68603. Саксаглиптин в форме соли с HCl или монобензоата раскрыт в WO 2004/052850. Также саксаглиптин может находиться в форме свободного основания. Особо предпочтительным является саксаглиптин в форме моногидрата свободного основания, раскрытого в WO 2004/052850. Способ 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.

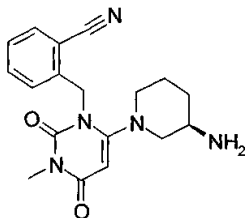
Денаглиптин (GSK-823093), описывающийся структурной формулой D, приведенной ниже, представляет собой (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис(4-фторфенил)пропионил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил, а также обладает названием (2S,4S)-4-фтор-1-[4-фтор-β-(4-фторфенил)-L-фенилаланил]-2-пирролидинкарбонитрил



(D)

Денаглиптин, в частности, раскрыт в патенте US 7132443 и в WO 03/002531. Денаглиптин может находиться в форме гидрохлорида, раскрытого в примере 2 в WO 03/002531, или тозилата, раскрытого в WO 2005/009956. Особо предпочтительным является денаглиптинтозилат. Кристаллический безводный денаглиптинтозилат раскрыт 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)

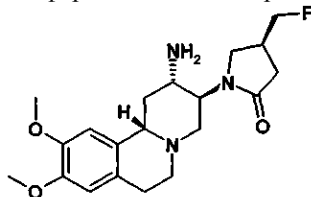
Алоглиптин, в частности, раскрыт в US 2005/261271, EP 1586571 и в WO 2005/095381. Алоглиптин может находиться в форме бензоата, гидрохлорида или тозилата, раскрытых в WO 2007/035629. Особо предпочтительным является алоглиптинбензоат. Полиморфные формы алоглиптинбензоата раскрыты в WO 2007/035372. Способ получения алоглиптина раскрыт в WO 2007/112368 и 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.

(2S)-1-{{2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно мезилат, или (2S)-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 включать 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-((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 или его фармацевтически приемлемая соль

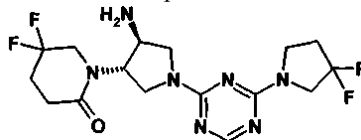


Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2005/000848. Способ получения этого соединения (точнее, его дигидрохлорида) также раскрыт в WO 2008/031749, WO 2008/031750 и WO 2008/055814. Это соединение можно включать в фармацевтическую композицию, как это описано в WO 2007/017423. Подробное описание,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

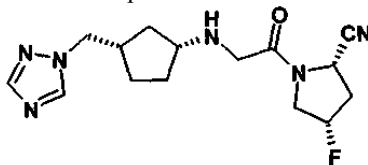
Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2005/116014 и US 7291618. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

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



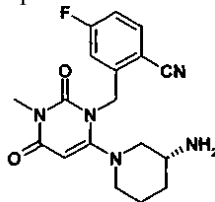
Это соединение и способы его получения раскрыты в WO 2007/148185 и US 20070299076. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

(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.



Это соединение и способы его получения раскрыты в WO2006/040625 и WO2008/001195. Предложенные соли включают метансульфонат и п-толуолсульфонат. Подробное описание, например, способа получения, приготовления препарата или применения этого соединения или его соли приведено в этих документах.

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



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. Предложенные 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.

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.

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.

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.

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 β -клеток. 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 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 или лечения метаболического нарушения, предпочтительно сахарного диабета типа 2.

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

Другой задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа предупреждения, замедления или задержки 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.

Еще одной задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции и способа предупреждения, замедления 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 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

Неожиданно было установлено, что фармацевтическую композицию, включающую глюкопиранозилзамещенное производное бензола, 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 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол в комбинации с ингибитором DPP IV 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантином или его фармацевтически приемлемой солью.

Предложенную фармацевтическую композицию можно использовать 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), гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, у нуждающегося в этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для 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 этом пациента, путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобрете-

нии, 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.

Поэтому предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для 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 этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, 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.

Поэтому предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для 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 этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, 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 запасаения, такие как жир, а выводится с мочой пациента. В результате не происходит увеличения массы тела или даже происходит уменьшение массы тела.

Поэтому предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для снижения массы тела, или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела у нуждающегося в этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

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

Поэтому предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации β -клеток панкреатических островков, и/или ухудшения функционирования β -клеток панкреатических островков, и/или улучшения и/или восстановления функционирования β -клеток панкреатических островков, и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой у нуждающегося в этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Путем введения комбинации или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно уменьшить или подавить аномальное накопление жира в печени. Поэтому предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для предупреждения, замедления, задержки или лечения заболеваний или патологических состояний, которые считают зависящими от аномального накопления жира в печени, у нуждающегося в этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации или поочередно

но с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже 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 переизбытком жировую инфильтрацию печени, диабетическую жировую инфильтрацию печени, алкогольную жировую инфильтрацию печени или токсическую жировую инфильтрацию печени.

Вследствие этого, предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или предупреждения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у нуждающегося в этом пациента путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенного выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, включающей глюкопиранозилзамещенное производное бензола, определенное выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации с ингибитором DPP IV, определенным выше и ниже в настоящем изобретении, 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), 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

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 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

снижения массы тела, или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела; или

предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации β -клеток панкреатических островков, и/или ухудшения функционирования β -клеток панкреатических островков, и/или улучшения и/или восстановления функционирования β -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 этом пациента.

Также предложенную фармацевтическую композицию можно использовать для приготовления лекарственного средства, предназначенного для терапевтического и предупредительного применения, описанного выше и ниже в настоящем изобретении, у нуждающегося в этом пациента, причем ингибитор DPP IV вводят в комбинации или поочередно с глюкопиранозилзамещенным производным бензола, определенным 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 $35 \text{ кг}/\text{м}^2$, но меньше $40 \text{ кг}/\text{м}^2$;

термин "ожирение III степени" определяется, как состояние, в котором ИМТ больше или равен 40 кг/м^2 .

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.

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 ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин (см., например, материалы Исследовательского комитета по диагностике метаболического синдрома в Японии).

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 "натощак" обладает обычным значением, принятым в медицине.

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 "натощак" 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).

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).

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.

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 определить путем измерения концентрации сахара в крови, выраженного в миллиграммах глюкозы в 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 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 страдающих резистентностью к инсулину и обладающих отношением объема талии к объему бедер $<1,0$ (у мужчин) или $<0,8$ (у женщин).

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

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 E.S., et al. JAMA. (2002) 287:356-9). Методикой установления резистентности к инсулину является методика фиксации состояния 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 трудоемки, 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 (HOMA-IR)", надежного индикатора резистентности к инсулину (Katsuki A., et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5). В указанных ниже публикациях описаны методики определения показателя HOMA 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 НПГ 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.

Методики исследования функции β -клеток панкреатических островков сходны с указанными выше методиками исследования чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину: Улучшение функции β -клеток можно исследовать, например, путем определения показателя НОМА функции β -клеток (Matthews et al., *Diabetologia* 1985, 28: 412-19), 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 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 которых концентрация глюкозы в крови натощак находится в верхней области нормального диапазона и составляет ≥ 100 мг/дл (J.B. Meigs, et al. *Diabetes* 2003; 52:1475-1484), и наблюдается гиперинсулинемия натощак (повышенная концентрация инсулина в плазме). Научное и медицинское обоснование выявления преддиабета как серьезной опасности для здоровья приведено в 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 которых вероятно резистентность к инсулину, 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 НПГ 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 регулируются 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 D.E. et al. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156:1070-7). В соответствии с рекомендациями АТР 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 ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин.

2. Концентрация триглицеридов: ≥ 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 ≥ 130 или ДАД ≥ 85).

5. Концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл. Определение NCEP прошло валидацию (Laaksonen D.E. 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.

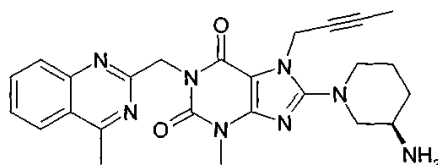
Термины "профилактическое лечение", "предупредительное лечение" и "предупреждение" являются взаимозаменяемыми и включают лечение пациентов, для которых существует риск развития патологического состояния, указанного выше в настоящем изобретении, и тем самым уменьшение указанного риска.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение, прежде всего, относится к фармацевтической композиции, включающей глюкопиранозилзамещенное производное бензола 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол в комбинации с ингибитором DPP IV 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантином или его фармацевтически приемлемой солью.

Определение указанного выше глюкопиранозилзамещенного производного бензола также включает его гидраты, сольваты и полиморфные формы. Для этого глюкопиранозилзамещенного производного бензола благоприятная кристаллическая форма описана в WO 2006/117359, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Эти кристаллические формы 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.

Ингибитор DPP IV представляет собой 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))



или его фармацевтически приемлемую соль.

Этот ингибитор DPP IV отличается от структурно сопоставимых ингибиторов DPP IV, поскольку в нем 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. Его получение раскрыто в указанных публикациях.

Определение указанного выше ингибитора DPP IV также включает его фармацевтически приемлемые соли и гидраты, сольваты и полиморфные формы. В случае их солей, гидратов и полиморфных форм особо отмечаются те, которые указаны выше и ниже в настоящем изобретении.

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, предлагаемая в настоящем изобретении, по сравнению с соответствующей монотерапией позволяет 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.

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 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 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 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 β -клеток панкреатических островков. Все эти особенности ингибиторов DPP IV делают комбинацию с глюкопиранозилзамещенным производным бензола весьма 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 млекопитающих.

Как описано выше, 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 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 для таких индивидуумов, которым противопоказано увеличение массы.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, и, в частности, содержащаяся в ней глюкопиранозилзамещенное производное бензола, является весьма эффективным для гликемического контроля, в особенности снижения концентрации глюкозы в плазме натощак, глюкозы в 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 находится в диапазоне от 1,0 до 1,5%.

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

(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 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 метформинем 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, 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 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, равна, например, 10 мг один раз в сутки или эквивалентна ей. Термин "недостаточный гликемический контроль" означает состояние, при котором у пациентов наблюдается концентрация HbA1c, превышающая 6,5%, в особенности превышающая 8%.

Поэтому предложенная фармацевтическая композиция может быть использована для 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 этом пациента, у которого диагностирована нарушенная переносимость глюкозы (НПГ), нарушенная концентрация глюкозы в крови натощак (НГН), резистентность к инсулину, метаболический синдром и/или сахарный диабет типа 2 или типа 1, путем введения глюкопиранозилзамещенного производного бензола, определенно выше и ниже в настоящем изобретении, в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV, определенным 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. По-

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

- резистентность к инсулину,
- гиперинсулинемия,
- преддиабет,
- 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 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 ≥ 150 мг/дл,
- (с) концентрация ЛВП-холестерина в крови < 40 мг/дл у женщин и < 50 мг/дл у мужчин,
- (d) систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт.ст.,
- (е) концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 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 тромбозболии. 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 использоваться 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.

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.

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.

Поэтому особенно предпочтительно, если предложенную фармацевтическую композицию используют для пероральной терапии, предназначенной 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.

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.

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 изобрете-

нии, 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 таблетке или капсуле) составляют, например, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг глюкопиранозилзамещенного производного бензола.

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 с использованием указанного ингибитора DPP IV.

Необходимая доза ингибитора DPP IV обычно составляет от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 50 мг, или от 0,5 до 10 мг при пероральном введении, 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 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина при пероральном введении составляет от 0,5 до 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, содержит активный ингредиент в диапазоне доз, составляющем 0,1-100 мг, предпочтительно от 0,5 до 10 мг. Таким образом, конкретные дозы соединения 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина равны 0,5, 1, 2,5, 5 и 10 мг, его более предпочтительные дозы равны 1, 2,5 и 5 мг.

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 глюкопиранозилзамещенного производного бензола и от 0,5 до 10 мг соединения 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина.

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 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.

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.

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, 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.

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, 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.

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:

- (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.

Предложенная фармацевтическая композиция может находиться в виде изделия, содержащего 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.

Также предложенная фармацевтическая композиция может находиться в виде изделия, содержащего 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 поочередно с лекарственным препаратом, включающим ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении.

Кроме того, предложенная фармацевтическая композиция может находиться в виде изделия, содержащего лекарственный препарат, который включает ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении, и этикетку или листок-вкладыш, 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, пилл, 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 болюс,

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 суппозиториях. 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.

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.

Методики получения глюкопиранозилзамещенных производных бензола, предлагаемых в настоящем изобретении, известны специалисту в данной области техники. Их можно эффективно получить с помощью методик синтеза, описанных в литературе, в частности в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2007/025943 и WO 2007/031548. Эффективные способы синтеза соединения 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил] бензола описаны в WO 2005/092877 (см. примеры 2 и 3), WO 2006/117360, WO 2006/117359 и WO 2006/120208.

Способы синтеза ингибитора DPP IV известны специалисту в данной области техники. Ингибитор DPP IV можно эффективно получить способами синтеза, описанными в литературе, например, как описано в WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769, WO 2006/048427, WO 2004/050658, WO 2005/110999, WO 2006/068163, WO 2007/071738 или WO 2008/017670.

Полиморфные кристаллические модификации и композиции ингибитора 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.

Ингибитор DPP IV может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются только ими, соли неорганических кислот, таких как хлористо-водородная 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 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 соот-

ветствующих 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 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.

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 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.

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 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.

Лучшее влияние комбинации глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV, предлагаемого в настоящем изобретении, чем только одного глюкопиранозилзамещенного производного бензола на регенерацию и неогенез β -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 β -клеток панкреатических островков с помощью морфометрического анализа после иммуногистохимического окрашивания срезов поджелудочной железы или путем измерения стимулированной глюкозой усиленной выработки инсулина в изолированных панкреатических островках.

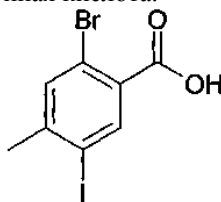
В тексте выше и ниже атомы Н гидроксигрупп указаны в структурных формулах не во всех случаях. Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без наложения ограничений. Термины "комнатная температура" и "температура окружающей среды" используются как взаимозаменяемые и означают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

- tBu - трет-бутил;
- dba - дибензилиденацетон;
- DMF - диметилформамид;
- DMSO - диметилсульфоксид;

NMP - N-метил-2-пирролидон;
ТГФ - тетрагидрофуран.

Получение исходных веществ

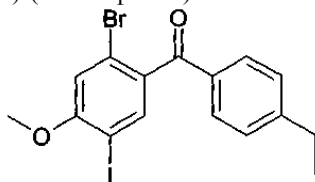
Пример I. 2-Бром-5-йод-4-метилбензойная кислота.



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. Объединенные экстракты последовательно промывают 10% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×), водой (3×) и рассолом (1×). После сушки (MgSO_4) органический растворитель выпаривают при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество переносят в воду и полученную суспензию перемешивают при 70°C в течение 5 мин. Нерастворившуюся часть отделяют фильтрованием и сушат и получают искомым продукт. Выход: 27,2 г (96% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺ (ионизация электрораспылением)): $m/z = 339/341$ (Br) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Приведенное ниже соединение можно получить по аналогии с примером I.

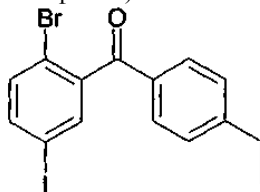
(1) (2-Бром-5-йод-4-метоксифенил)-(4-этилфенил)-метанон



Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 445/447$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

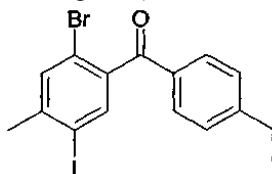
Пример II. (2-Бром-5-йодфенил)-(4-этилфенил)метанон.



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 1М раствором хлористо-водородной кислоты, 1М раствором гидроксида калия и рассолом. Органическую фазу сушат (сульфат натрия) и растворитель удаляют при пониженном давлении и получают продукт в виде масла, которое при выдерживании кристаллизуется. Выход: 30,8 г (97% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 415/417$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

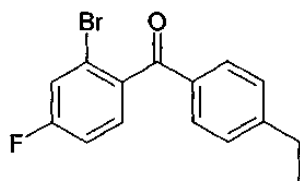
Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером II.

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



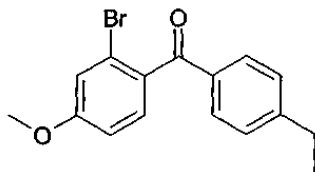
Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 429/431$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



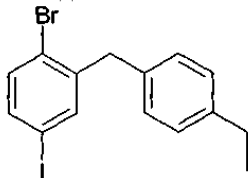
Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 307/309$ (Br) $[M+H]^+$.

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 (сульфат натрия), растворитель удаляют и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат 20:1→9:1). Выход: 33,7 г (75% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 319/321$ (Br) $[M+H]^+$.

Пример IV. 4-Бром-3-(4-этилбензил)-1-йодбензол.

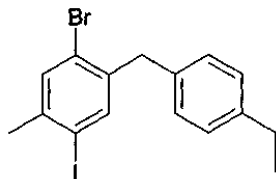


Раствор (2-бром-5-йодфенил)-(4-этилфенил)метанона (32 г) и триэтилсилана (50 мл) в дихлорметане (30 мл) и ацетонитриле (100 мл) охлаждают в бане со льдом. Затем в течение 5 мин по каплям добавляют диэтилэфират трифторида бора (20 мл). Охлаждающую баню удаляют и раствор нагревают до 45-50°C и перемешивают при этой же температуре в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляют 4М водный раствор KOH и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы промывают 2М раствором гидроксида калия и рассолом и 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).

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

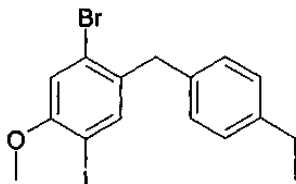
Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером IV.

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



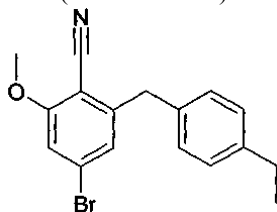
Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 432/434$ (Br) $[M+NH_4]^+$.

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



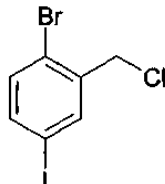
Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 448/450$ (Br) $[M+NH_4]^+$.

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



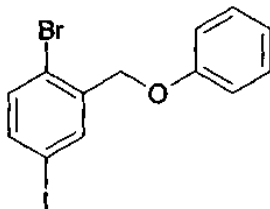
В колбу, снабженную мешалкой и содержащую сухой NMP (40 мл), добавляют K₂OtBu (11,8 г) и охлаждают до -10°C в атмосфере аргона. Добавляют раствор этил-(4-этилфенил)ацетата (10,1 г) и 1-бром-4-циано-3,5-дифторбензола (11,5 г) в NMP (40 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже 10°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляют метанол (50 мл) и 1М водный раствор гидроксида натрия (39 мл) и полученную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Затем добавляют 4М водный раствор хлористо-водородной кислоты (100 мл) и смесь перемешивают при 100°C в течение еще 1 ч. Метанольную фракцию выпаривают, к остатку добавляют воду (200 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты дважды промывают водой, дважды рассолом и сушат (MgSO₄). Растворитель выпаривают и остаток промывают метанолом. Нерастворимый остаток отделяют фильтрованием, сушат и получают белый продукт. Выход: 10,0 г (58% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): m/z = 330/332 (Br) [M+H]⁺.

Пример VI. 4-Бром-3-хлорметил-1-йодбензол.



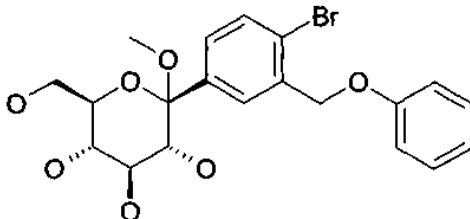
Тионилхлорид (13 мл) добавляют к суспензии 4-бром-3-гидрокси-метил-1-йодбензола (47,0 г) в дихлорметане (100 мл), содержащей ДМФ (0,1 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Затем растворитель и избыток реагента удаляют при пониженном давлении. Остаток растирают с метанолом и сушат. Выход: 41,0 г (82% от теоретического).

Пример VII. 4-Бром-1-йод-3-феноксиметилбензол.



Фенол (13 г), растворенный в 4М водном растворе KOH (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°C в течение ночи. Затем добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этил ацетат 19:1). Выход: 38,0 г (79% от теоретического).

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

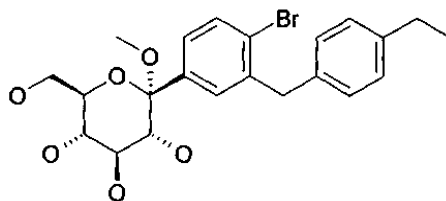


2М раствор iPrMgCl в ТГФ (11 мл) добавляют к сухому LiCl (0,47 г), суспендированному в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре до полного растворения LiCl. Этот раствор по каплям добавляют к раствору 4-бром-1-йод-3-феноксиметилбензола (8,0 г) в тетрагидрофуране (40 мл), охлажденному до -60°C в атмосфере аргона. Полученный раствор нагревают до -40°C и затем добавляют 2,3,4,6-тетраakis-O-(триметилсилил)-D-глюкопиранон (10,7 г, чистота 90%) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученный раствор нагревают до -5°C в охлаждающей бане и перемешивают при этой же температуре в течение еще 30 мин. Добавляют водный раствор NH₄Cl 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 метансульфоново́й кислотой (0,6 мл). После перемешивания реакционного раствора при 35-40°C в течение ночи раствор нейтрализуют твердым NaHCO₃ и метанол удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водным раствором NaHCO₃ 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).

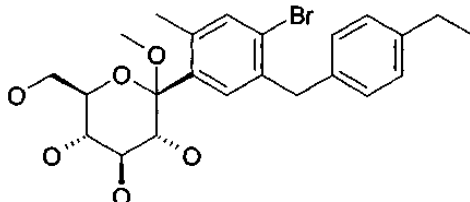
Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером VIII.

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



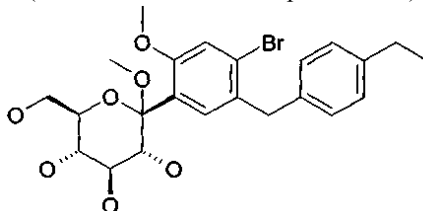
Масс-спектр (ИЭР): $m/z = 511/513$ (Br) $[M+HCOO]^+$.

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

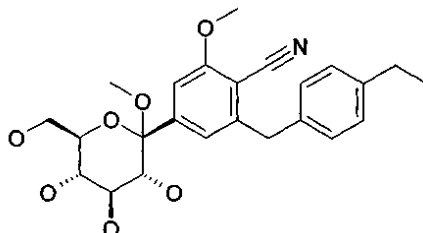


Альтернативно, реакцию можно проводить с использованием 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-глюкопиранона вместо 2,3,4,6-тетракис-О-(триметилсилил)-D-глюкопиранона и получить аналог этого соединения, защищенный тетра-О-бензильной группой продукт присоединения. Бензильную группу можно удалить с помощью BCl_3 в дихлорметане после восстановления аномерного центра.

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



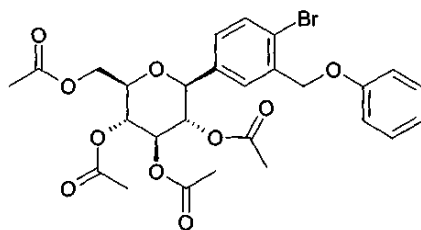
Пример IX. 6-(4-Этилбензил)-2-метокси-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрил.



Охлажденный до -78°C 1,7М раствор $t\text{BuLi}$ в пентане (18,3 мл) по каплям добавляют к охлажденному до -78°C раствору 1-бром-4-циано-5-(4-этилбензил)-3-метоксибензола (5,0 г) в гексане (40 мл) и ТТФ (20 мл). Вместо $t\text{BuLi}$ также можно использовать $n\text{BuLi}$ или $s\text{BuLi}$. После завершения добавления и перемешивания в течение еще 15 мин с помощью иглы для переноса добавляют охлажденный до -78°C раствор 2,3,4,6-тетракис-О-(триметилсилил)-D-глюкопиранона (90%, 7,9 г) в гексане (30 мл). Полученный раствор перемешивают при -70°C в течение 2 ч и затем медленно нагревают до -5°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 метансульфоново́й кислотой (2,5 мл) для получения необходимой более стабильной аномерной связи. Раствор перемешивают при 50°C в течение ночи и затем нейтрализуют путем добавления твердого 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-тетракис-О-(триметилсилил)-D-глюкопиранона и получить аналог этого соединения, защищенный тетра-О-бензильной группой продукт присоединения. Бензильную группу можно удалить с помощью BCl_3 в дихлорметане после восстановления аномерного центра.

Пример X. 1-Бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензол.

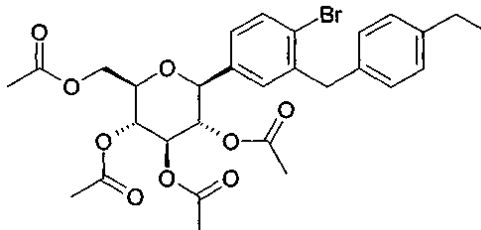


Эфират трифторида бора (4,9 мл) добавляют к охлажденному до -20°C раствору 1-бром-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола (8,7 г) и триэтилсилана (9,1 мл) в дихлорметане (35 мл) и ацетонитриле (50 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже -10°C . Полученный раствор в течение 1,5 ч нагревают до 0°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-диметиламинопиридин (0,5 г). Раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч и затем разбавляют дихлорметаном. Этот раствор дважды промывают 1М раствором хлористо-водородной кислоты и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола и получают продукт в виде бесцветного твердого вещества.

Выход: 6,78 г (60% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 610/612 (\text{Br}) [M+\text{NH}_4]^+$.

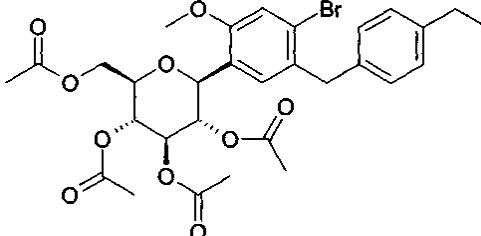
Приведенные ниже соединения можно получить по аналогии с примером X.

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



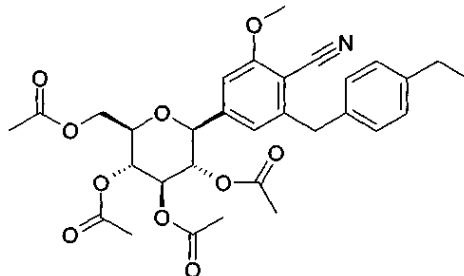
Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 622/624 [M+\text{NH}_4]^+$.

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



Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 652/654 (\text{Br}) [M+\text{NH}_4]^+$.

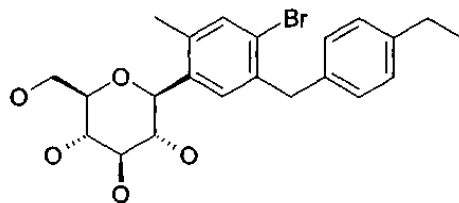
(3) 6-(4-Этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрил



Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 599 [M+\text{NH}_4]^+$.

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

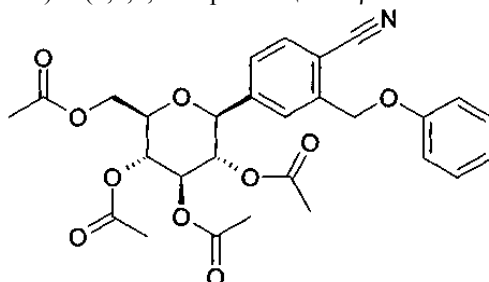
(4) 1-Бром-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол



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

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

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

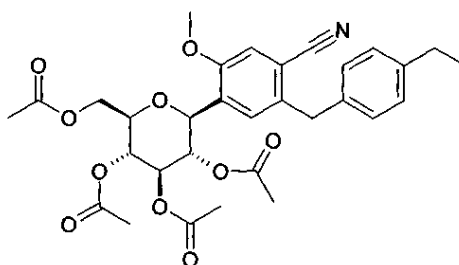


Колбу, снабженную мешалкой и содержащую 1-бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензол (5,4 г), цианид цинка (1,0 г), цинк (30 мг), Pd₂(дибензилденацетон)₃·CHCl₃ (141 мг) и три-трет-бутилфосфонийтетрафторборат (111 мг), продувают аргоном. Затем добавляют дегазированный 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 натрия. Органическую фазу сушат (сульфат натрия) и растворитель удаляют. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход: 4,10 г (84% от теоретического).

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

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

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

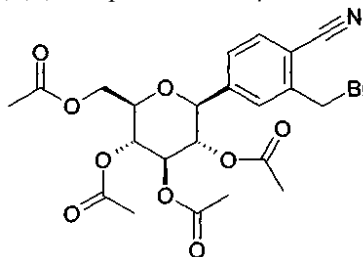


В колбе, снабженной мешалкой, 1-бром-2-(4-этилбензил)-5-метокси-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол (1,6 г), цианид меди(I) (0,56 г) и NMP (10 мл) перемешивают при 215°C в течение 3 ч. Затем добавляют воду и осадок отделяют фильтрованием. Осадок растворяют в этилацетате (50 мл) и фильтруют через целит. Фильтрат сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этил ацетат 2:1→1:2).

Выход: 1,1 г (75% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 583$ $[M+NH_4]^+$.

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

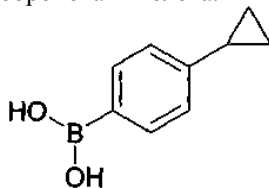
Пример XIII. 2-Бромметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензонитрил.



33% Раствор бромисто-водородной 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°C в течение

6 ч и затем охлаждают в бане со льдом. Реакционную смесь 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 фильтрованием и сушат при 50°C и получают продукт. Выход: 0,52 г (75% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): m/z = 543/545 (Br) [M+NH₄]⁺.

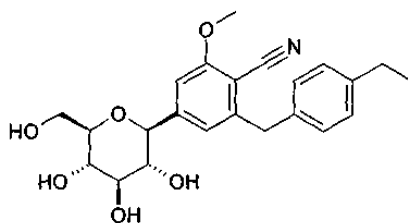
Пример XIV. 4-Циклопропилфенилбороновая кислота.



2,5М раствор н-бутиллития в гексане (14,5 мл) по каплям добавляют к охлажденному до -70°C раствору 1-бром-4-циклопропилбензола (5,92 г) в ТГФ (14 мл) и толуоле (50 мл). Полученный раствор перемешивают при -70°C в течение 30 мин, затем добавляют триизопробилборат (8,5 мл). Раствор нагревают до -20°C и затем обрабатывают 4М водным раствором хлористо-водородной 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⁺): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]⁻.

Получение конечных соединений.

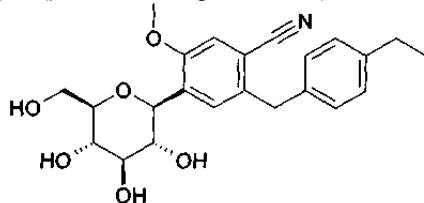
Пример (1). 6-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-метоксибензонитрил.



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 хлористо-водородной 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⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺.

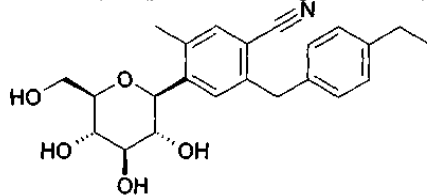
Приведенное ниже соединение получают по аналогии с примером 1.

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



Масс-спектр (ИЭР⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺.

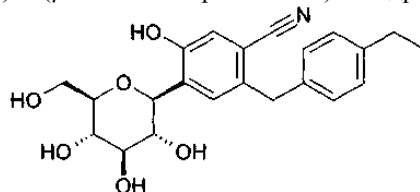
Пример (3). 1-Циано-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол.



Сосуд для микроволновой печи, снабженный мешалкой и содержащий 1-бром-2-(4-этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-метилбензол (0,40 г), Ni(CN)₂ (0,10 г) и NMP (4 мл), продувают аргоном и нагревают в микроволновой печи при 220°C 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 хроматогра-

фия) с обращенной фазой (УМС С18, ацетонитрил/вода). Выход: 0,30 г (85% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 415 [M+NH_4]^+$.

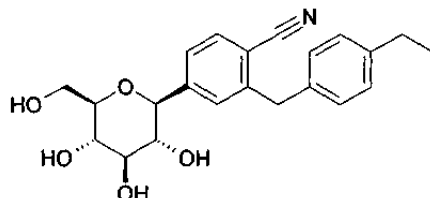
Пример (4). 2-(4-Этилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-5-гидроксibenзонитрил.



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°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляют воду и полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле (10 мл) и обрабатывают 4М водным раствором NaOH (2,2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем подкисляют раствором хлористоводородной кислоты (4 моль/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).

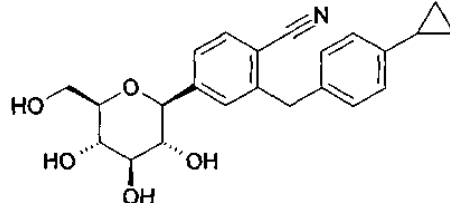
Выход: 0,25 г (46% от теоретического). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 398 [M-H]^-$.

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



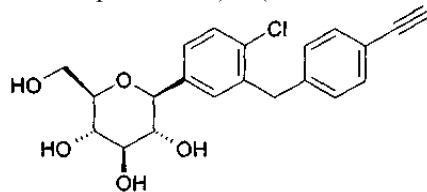
В колбу помещают стержень для магнитной мешалки, цинк (10 мг), цианид цинка (0,12 г), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (42 мг) и три-трет-бутилфосфонийтетрафторборат (26 мг) и ее заполняют аргоном. Затем добавляют 1-бром-2-(4-этилбензил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол (1,0 г), растворенный в дегазированном 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 NaHCO₃. После сушки (сульфат натрия) органического растворителя растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в метаноле (10 мл). Добавляют 4М водный раствор гидроксида калия (2 мл) и раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор нейтрализуют 1М раствором хлористоводородной кислоты и метанол выпаривают. Остаток экстрагируют этилацетатом, объединенные экстракты сушат над сульфатом 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⁺): $m/z = 401 [M+NH_4]^+$.

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



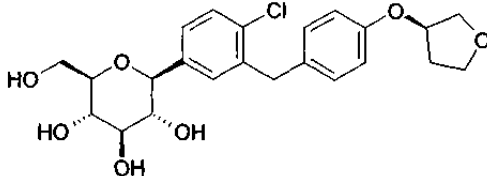
В колбу, заполненную аргоном, помещают мешалку, 2-бромметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрил (1,78 г), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (1,00 г), карбонат калия (1,85 г) и смесь 3:1 дегазированного ацетона и воды (22 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 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 4М водным раствором гидроксида калия (3,8 мл). Полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем нейтрализуют 1М 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). Масс-спектр (ИЭР⁺): $m/z = 413 [M+NH_4]^+$.

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



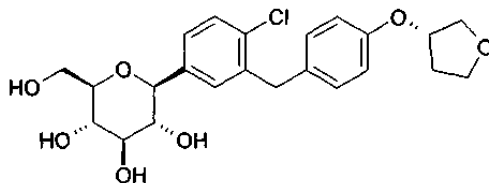
Соединение (7) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 12, описанной в публикации WO 2005/092877.

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



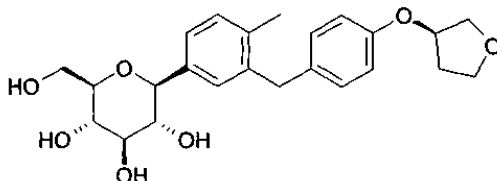
Соединение (8) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 2, описанной в публикации WO 2005/092877.

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



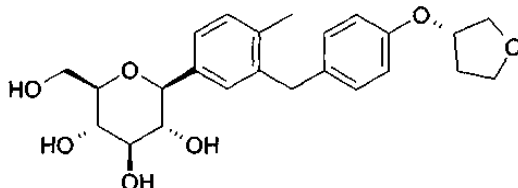
Соединение (9) с успехом можно получить по методике получения соединения примера 3, описанной в публикации WO 2005/092877.

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 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 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.

В первом примере пероральное исследование переносимости глюкозы проводят на голодавших в течение ночи 9-недельных страдающих диабетом и ожирением самцах крыс Zucker (ZDF) (ZDF/Crl-Lep^{fa}). Пробу крови до введения дозы берут из хвоста. Концентрацию глюкозы в крови измеряют глюкометром и животных случайным образом делят на группы по определению концентрации 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, со-

держаний или глюкопиранозилзамещенное производное бензола, или ингибитор DPP IV, или комбинацию глюкопиранозилзамещенного производного 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, 60, 90, 120 и 180 мин после введения глюкозы. Изменение концентрации глюкозы количественно определяют путем расчета по ППК глюкозы. Данные приводят в виде (среднее значение) \pm 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-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин при дозе, равной 1 мг/кг. Соединение В 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 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 чертой (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$). Ингибитор DPP IV уменьшает концентрацию глюкозы на 56%, глюкопиранозилзамещенное 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.

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 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 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, 60, 90 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-(β -D-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 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 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. Глюкопиранозилзамещенное производное бензола (9), т.е. 1-хлор-4-(β -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 типах монотерапии. Результаты приведены на фиг. 3, на которой 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 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 производ-

ное бензола, предлагаемое в настоящем изобретении, или ингибитор DPP IV, предлагаемый в настоящем изобретении, или комбинацию указанного глюкопиранозилзамещенного производного бензола с указанным ингибитором DPP IV.

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

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.

Состав.

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

Приготовление.

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.

(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
	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.

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

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.

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

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.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая глюкопиранозилзамещенное производное бензола 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол в комбинации с ингибитором DPP IV 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантином или его фармацевтически приемлемой солью.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция пригодна для комбинированного, или одновременного, или последовательного применения глюкопиранозилзамещенного производного бензола и ингибитора DPP IV.

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

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

5. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой твердую форму, пригодную для перорального введения.

6. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, включающая от 5 до 50 мг глюкопиранозилзамещенного производного бензола.

7. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, включающая от 2,5 до 25 мг глюкопиранозилзамещенного производного бензола.

8. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, включающая 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг глюкопиранозилзамещенного производного бензола.

9. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, включающая от 0,5 до 10 мг ингибитора DPP IV.

10. Фармацевтическая композиция по одному из предыдущих пунктов, включающая 1, 2,5 или 5 мг ингибитора DPP IV.

11. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.1-10 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

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; или

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; или

снижения массы тела или предупреждения увеличения массы тела, или облегчения снижения массы тела; или

предупреждения, замедления, задержки или лечения дегенерации β-клеток панкреатических ост-

ровков, и/или ухудшения функционирования β -клеток панкреатических островков, и/или улучшения и/или восстановления функционирования β -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 этом пациента.

12. Применение по п.11, отличающееся тем, что глюкопиранозилзамещенное производное бензола вводят в комбинации или поочередно с ингибитором DPP IV.

13. Применение по п.11 или 12, где пациентом является индивидуум, у которого диагностировано одно или более патологических состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела, ожирение, висцеральное ожирение и абдоминальное ожирение.

14. Применение по п.11 или 12, где пациентом является индивидуум, у которого проявляется одно, два или более следующих 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%.

15. Применение по п.11 или 12, где пациентом является индивидуум, у которого проявляется одно, два, три или более следующих состояний:

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

(b) концентрация триглицеридов в крови ≥ 150 мг/дл,

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

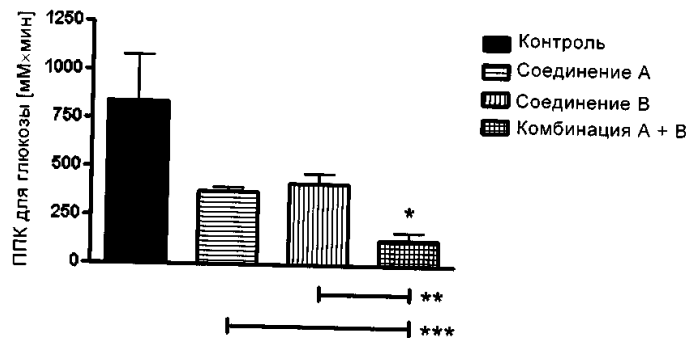
(d) систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт.ст.,

(е) концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл.

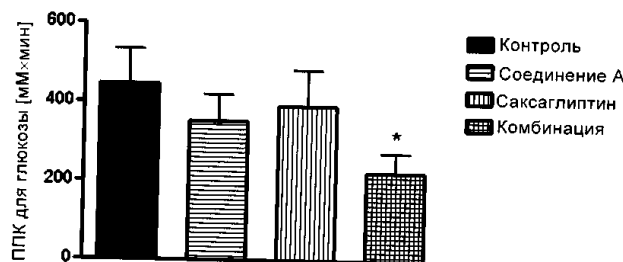
16. Применение по п.11 или 12, где пациентом является индивидуум, которому противопоказана монотерапия метформином и/или у которого наблюдается непереносимость метформина, вводимого в терапевтических дозах.

17. Применение по п.11 или 12, где пациентом является индивидуум, у которого наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на монотерапию ингибитором SGLT2, в частности глюкопиранозилзамещенным производным бензола, определенным в п.1.

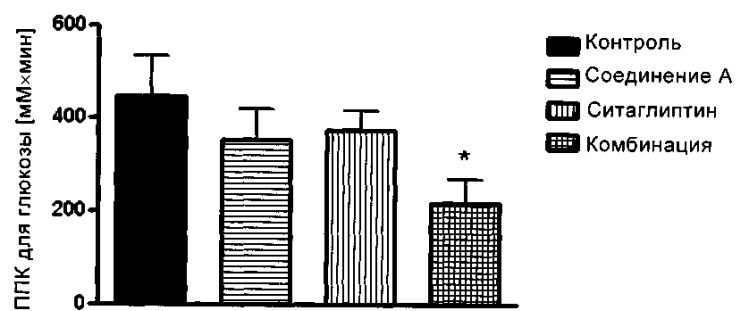
18. Применение по п.11 или 12, где пациентом является индивидуум, у которого наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на монотерапию ингибитором DPP IV, в частности ингибитором DPP IV, определенным в п.1.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3