

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

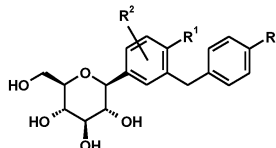
(11) **043941**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2023.07.07</p> <p>(21) Номер заявки 202090307</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2014.12.15</p> | <p>(51) Int. Cl. A61K 31/7034 (2006.01) A61K 31/7042 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01) A61K 31/351 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОШАЧЬИХ**

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 13197821.5; 14187228.3</p> <p>(32) 2013.12.17; 2014.10.01</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2020.05.31</p> <p>(62) 201600467; 2014.12.15</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец: БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)</p> <p>(72) Изобретатель: Райхе Дания Бирге, Хаг-Диргартен Зильке (DE), Хеннингс Лия Дженетте (US), Клай Заския (DE), Трас Энн М. (US)</p> <p>(74) Представитель: Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)</p> | <p>(56) EP-A1-2368552 WO-A2-2010048358 WO-A1-2008116179 WO-A1-2010092123 WO-A1-2012062698 EMMERICH IU "New drugs for small animals in 2012" Tierarztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/heimtiere, 01.01. 2013, 41(4):237-243, (реферат), (найден он-лайн: https://europepmc.org/article/med/23958707)</p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к одному или более ингибиторов SGLT2 общей формулы (1)



или их фармацевтически приемлемым формам для применения в лечении и/или предотвращении метаболического расстройства у животного семейства кошачьих, предпочтительно, где метаболическое расстройство представляет собой одно или более, выбранных из группы, которая состоит из: кетоацидоза, преддиабета, сахарного диабета типа 1 или типа 2, резистентности к инсулину, ожирения, гипергликемии, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, слабо выраженного системного воспаления, печеночного липидоза, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии и/или синдрома X (метаболического синдрома) и/или потери функции бета-клеток поджелудочной железы, где достигается и/или поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно ремиссия диабета.

B1**043941****043941****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к ветеринарной медицине, в частности к лечению и/или предотвращению метаболических расстройств у представителей кошачьих.

Предпосылки создания изобретения

Животные семейства кошачьих, например кошки, подвержены различным метаболическим расстройствам. Ряд метаболических расстройств является известным у представителей кошачьих, в том числе гипергликемия, резистентность к инсулину, диабет (например, сахарный диабет типа 1 или типа 2 или преддиабет), печеночный липидоз, ожирение, гиперинсулинемия, нарушенная толерантность к глюкозе, кетоз (в частности, кетоацидоз), дислипидемия, дисадипокинемия, ожирение, субклиническое воспаление или системное воспаление, в частности, слабо выраженное системное воспаление, которое также включает воспаление адипозной ткани, синдром X (метаболический синдром), атеросклероз и/или воспаление поджелудочной железы. Существуют различные корреляции между этими расстройствами. Среди этих нарушений у кошек сахарный диабет, в частности, преддиабет и сахарный диабет 2-го типа, а также гипергликемия, резистентность к инсулину, печеночный липидоз и ожирение, приобретают все большее значение. Это может быть, по крайней мере, частично обусловлено изменением условий жизни и пищевого поведения домашних животных в течение последних лет.

Сахарный диабет характеризуется нарушениями метаболизма углеводов, белков и триглицеридов на основе относительного или абсолютного недостатка инсулина. Таковой представляет собой относительно распространенную эндокринопатию у представителей кошачьих таких, как кошка. Заболеваемость у кошек увеличилась примерно от 5-12 раз за последние четыре десятилетия, что примерно составляет 0,5-1,2%. Были выявлены несколько факторов риска: возраст, ожирение, стерилизация и пол. Самцы, кастрированные, старые и такие с ожирением (>10 лет), вероятно, имеют наибольший риск развития сахарного диабета.

В соответствии с существующей классификацией сахарный диабет подразделяется на три класса:

(1) диабет 1-го типа, который возникает в результате потери функции клеток, секретирующих инсулин, например, при иммунологическом разрушении бета-клеток или при наличии аутоантител к инсулину (ювенильный диабет у человека);

(2) диабет 2-го типа, который возникает в результате неспособности стимулированных инсулином клеток отвечать должным образом на инсулиновый стимул; он также связан, например, с накоплением амилоида в бета-клетках; диабет 2-го типа обычно развивается в течение длительного периода так называемого преддиабета;

(3) вторичный сахарный диабет, который может возникать из-за диабетогенных препаратов (например, глюкокортикоиды длительного действия, мегестрол ацетат и т.д.) или других первичных заболеваний таких, как панкреатит, аденокарцинома поджелудочной железы, синдром Кушинга, гипо- или гипертиреоз, опухоли, которые вырабатывают гормон роста, что приводит к акромегалии.

В частности, сахарный диабет 2-го типа является растущей проблемой для популяции кошек во всем развитом мире. Изменения в образе жизни владельцев кошек отражаются на их кошках - все чаще они находятся в помещении, имеют сниженный уровень активности и питаются при использовании диеты, обогащенной калориями, что приводит к ожирению и предрасположенности к сахарному диабету типа 2. Поскольку эти тенденции продолжают продолжаться, частота возникновения сахарного диабета у кошек, соответственно, возрастает.

Для лечения сахарного диабета у людей, в частности сахарного диабета типа 2, было одобрено несколько пероральных гипогликемических препаратов. Эти лекарственные средства действуют, например, путем стимуляции секреции инсулина поджелудочной железой независимым от глюкозы или зависимым от глюкозы образом (сульфонилмочевины/мелитиниды, или ингибиторы DPP IV, соответственно), путем повышения чувствительности тканей к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы), или путем замедления постпрандиального всасывания глюкозы в кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидазы).

Также рассматриваются другие подходы для лечения диабета и снижения гипергликемии у людей, в том числе и ингибирование почечного натрий-зависимого сопереносчика глюкозы SGLT2. SGLT2 в почках регулирует уровни глюкозы путем опосредования реабсорбции глюкозы обратно в плазму после фильтрации крови. Таким образом, ингибирование SGLT2 индуцирует глюкозурию и может привести к снижению уровня глюкозы в крови. Например, соединение 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(бета-D-глюкопираноз-1-ил)бензол описывается в качестве ингибитора SGLT2 в публикации WO 2007/128749. Также является известным большое разнообразие дополнительных ингибиторов SGLT2. В заявке WO 2011/117295, которая относится к лечению преимущественно плотоядных, отличных от человека животных, с помощью ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP-IV), различные ингибиторы SGLT2 выделяются среди многочисленных других типов соединений в контексте применения комбинированной терапии с ингибиторами DPP-IV.

Ингибирование SGLT2 ранее не было предусмотрено для лечения метаболических нарушений у представителей кошачьих таких, как кошки. У представителей кошачьих препараты для лечения нарушений обмена веществ гораздо менее развиты, чем у людей. К сожалению, даже если лечение или профилактика эффективна в организме, например, человека, или других животных, отличных от кошачьих,

не представляется возможным сделать вывод о том, что такой же подход будет эффективным, безопасным, а также целесообразным у представителей кошачьих таких, как кошка.

Представители кошачьих существенно отличаются от людей или, например, собак в отношении своего метаболизма.

Будучи строго плотоядными, животные семейства кошачьих не очень хорошо приспособлены к углеводам в рационе. Например, печень кошачьих не демонстрирует активности глюкокиназы (Tanaka и др., *Vet Res Commun* 2005, 29 (6): 477-485). У большинства млекопитающих, например, у собак или людей, печеночные глюкокиназы действуют как "датчик глюкозы", который позволяет осуществлять печеночный метаболизм, чтобы адекватно реагировать на изменения концентрации глюкозы в плазме крови. Кроме того, высвобождение инсулина из поджелудочной железы кошки, как выяснилось, является менее чувствительным к глюкозе в качестве стимула по сравнению с большинством других видов (Curtu и др., *Comp Biochem Physiol* 1982. 72A (2): 333-338).

Еще одна адаптация к строго плотоядному рациону относится к утилизации белков и жиров для производства энергии, т.е. глюконеогенезу. У всеядных животных глюконеогенез происходит, прежде всего, в состоянии голодания. В отличие от этого, у облигатными плотоядных, таких, как кошки, глюконеогенез, как выяснилось, является постоянно активным в печени, вне зависимости от состояния питания и после потребления пищи является даже более высоким, чем в голодном состоянии (Hoenig и др. *Am J Physiol*, 2011, 301(6):R1798-1807, Verbrugghe и др., *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012; 52(2): 172-182).

В соответствии с этим патофизиология метаболических расстройств у представителей кошачьих, а, следовательно, и их реакции на лечение таких расстройств, отличается от таковой у других видов.

В качестве диабетического осложнения, например, при сахарном диабете проблемы со зрением и катаракта часто наблюдаются у собак, но редко встречаются у представителей кошачьих.

Пероральные препараты для лечения сахарного диабета, которые являются известными как лекарственные препараты, предназначенные для человека, такие, как глипизид (сульфонилмочевина), работают у небольшой части кошек, но эти препараты могут быть совершенно неэффективными, если поджелудочная железа не работает. Более того, в некоторых исследованиях глипизид и другие пероральные гипогликемические лекарственные средства были продемонстрированы как такие, которые вызывают побочные эффекты такие, как рвота и желтуха, и повреждают поджелудочную железу еще больше, что приводит к уменьшению шансов ремиссии от диабета для кошек. Они также были продемонстрированы как такие, которые вызывают повреждение печени. Даже более низкая эффективность была показана для других групп соединений, т.е. меглитинидов, бигуанидов, тиазолидиндионов и ингибиторов α-глюкозидазы (Palm C.A. и др., *Vet Clin Small Anim* 2013, 43: 407-415).

Золотым стандартом для лечения диабетических кошек в настоящее время считается инъекции инсулина. Тем не менее, кошки, как известно, непредсказуемы в своем ответе на экзогенный инсулин. Ни один тип инсулина не является обычно эффективным для поддержания контроля гликемии даже при введении два раза в сутки. Даже при строгом соблюдении требований со стороны владельца контроль часто является слабым, и возникают общие вторичные проблемы. Многие владельцы считают невозможным достичь приемлемых уровней соблюдения, так как синхронизация приема пищи и введения инсулина невозможна в большинстве случаев. В конечном счете, много кошек с сахарным диабетом подвергаются эвтаназии по причине болезни.

Факторы, регулирующие соблюдение требований пациентом и владельцем, также являются весьма различными. У кошек пероральное введение, например, является еще более желательным, чем у человека.

Лечение, которое бы позволило строго соблюдать требования и, следовательно, улучшить гликемический контроль по сравнению с существующими в настоящее время способами лечения на основе инсулина, поможет ослабить прогрессирование заболевания и отсрочить или предотвратить наступление осложнений у многих животных.

Кроме того, даже тогда, когда диабетические кошки подвергаются агрессивному лечению с помощью инсулина и достигается клиническая ремиссия, это также не обязательно нормализует секрецию инсулина, функции бета-клеток поджелудочной железы и/или резистентность к инсулину. Кошки остаются склонными к новому началу диабета. Было бы желательно иметь способ лечения сахарного диабета у представителей кошачьих, который в большей степени улучшает, например, резистентность к инсулину и функции бета-клеток поджелудочной железы Reusch C.E. и др., *Schweizer Archiv fuer Tierheilkunde* 2011, 153811): 495-500).

Таким образом, все еще существует особая потребность в эффективных, безопасных и приемлемых способах лечения метаболических расстройств, в том числе диабета, у представителей кошачьих.

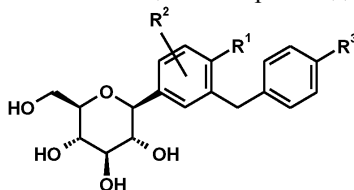
Раскрытие изобретения

Краткое изложение сущности

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что ингибирование SGLT2 является эффективным и безопасным в лечении и/или предотвращении метаболических расстройств у представителей кошачьих.

Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает использование одного или более ингибито-

ров SGLT2 или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм в лечении и/или предотвращении метаболического расстройства у животного семейства кошачьих, где указанный один или более ингибиторов SGLT2 является глюкопиранозил-замещенным производным бензола общей формулы (1)



где R¹ обозначает циано, Cl или метил;

R² обозначает H, метил, метокси или гидроксил; и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор.-бутил, изобутил, трет.-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксилэтил, гидроксиметил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфонил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсиллил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано,

где одна или более групп гидроксила группы β-D-глюкопиранозила необязательно дополнительно ацилированы с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈алкил)карбонила, (C₁₋₁₈алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃алкил)карбонила,

где такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся при дозе от 0,01 до 5,0 мг/кг веса тела в сутки.

Дополнительные аспекты изобретения определяются ниже, а также в пунктах формулы изобретения.

Фармацевтически приемлемая форма одного или более ингибиторов SGLT2 может представлять собой кристаллический комплекс между одним или более ингибиторами SGLT2 и одной или более аминокислотами такими, как пролин.

В соответствии с изобретением один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемая форма могут обеспечиваться, например, для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения.

Один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемая форма может вводиться в дозировках от 0,1 до 3,0 мг/кг веса тела в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг веса тела в сутки. Таким образом, один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемая форма, могут быть приготовлены для введения от 0,1 до 3,0 мг/кг веса тела в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг веса тела в сутки.

Один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемая форма, предпочтительно вводятся только один раз в сутки.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемую форму, для применения в соответствии с изобретением, как раскрыто в данной заявке.

В примерах, которые обеспечиваются в данной заявке, терапевтические и/или профилактические преимущества, в основе которых лежит ингибирование SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением, демонстрируются экспериментально. Экспериментальные данные, раскрытые в данной заявке, являются предназначенными для иллюстрации изобретения, но не такими, которые оказывают ограничительный эффект на объем защиты, как определяется в данной заявке ниже и в формуле изобретения.

В частности, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением преимущественным образом приводит к снижению резистентности к инсулину у подвергнутых лечению представителей кошачьих с инсулинорезистентностью. То есть, аналогично, использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением преимущественным образом приводит к повышенной чувствительности к инсулину у подвергнутых лечению представителей кошачьих с резистентностью к инсулину. Чувствительность к инсулину может быть подсчитана с помощью различных упрощенных индексов, например, в процессе теста толерантности к глюкозе в виде модифицированного индекса Бельфиоре (1/log(ΔAUC-глюкоза*ΔAUC-инсулин)).

Изобретение, таким образом, позволяет улучшить лечение и/или предотвращение диабета, в частности, сахарного диабета типа 2, у представителей кошачьих.

Использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением

преимущественным образом приводит к уменьшенным отклонениям уровня инсулина, например, как измеряется с помощью внутривенного теста толерантности к глюкозе (ivGTT), или после потребления любой формы глюкозы, например, потребления пищи с высоким содержанием углеводов (резкое постпрандиальное повышение уровня инсулина) или после индуцированного стрессом повышения уровня глюкозы в крови. В частности, использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с изобретением преимущественным образом также приводит к сниженной второй фазе секреции инсулина, например, как измеряется в процессе ivGTT, или после потребления любой другой формы глюкозы, например, после еды.

Использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением преимущественным образом также приводит к снижению уровней неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови или к улучшенному устранению неэстерифицированных жирных кислот из русла крови, например, как измеряется в процессе ivGTT, или после потребления любой другой формы повышения уровня инсулина в крови.

Использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, в общем случае приводит к улучшенной толерантности к глюкозе, т.е. снижает интолерантность к глюкозе.

Отклонение уровня глюкозы при осуществлении теста на толерантность к инсулину (ivITT) у представителей кошачьих, которых подвергают лечению в соответствии с изобретением, является предпочтительно также улучшенным по сравнению с животным, которого не подвергали лечению.

Использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением преимущественным образом также приводит к снижению уровня жира организма, уровней лептина в крови и/или коэффициента дыхательного газообмена (RER). Изобретение также является связанным с эффектами, направленными против ожирения, и может, в частности, предпочтительно предотвращать набор веса тела и/или приводит к снижению массы тела у представителей кошачьих. В одном аспекте изобретение, таким образом, позволяет контролировать ожирение и/или связанные с ожирением метаболические расстройства у представителей кошачьих.

Эффекты применений в соответствии с настоящим изобретением (т.е. упомянутые выше предпочтительные влияния на резистентность/чувствительность к инсулину, изменение уровня инсулина, вторую фазу секреции инсулина, толерантность к глюкозе, устранение неэстерифицированных жирных кислот, жир организма, уровни лептина в крови, значения RER и/или массу тела) являются также предпочтительными в том, что они позволяют осуществлять субклиническое лечение, например, лечение преддиабетического состояния у представителей кошачьих. Они, таким образом, обеспечивают возможность предотвращать или отсрочить начало сахарного диабета у представителей кошачьих. В частности, они дают возможность предотвращать или отсрочить развитие определенных метаболических расстройств, симптомов или состояний, как описывается в данной заявке (таких, как гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе, резистентность к инсулину, патологическое изменение уровня инсулина или уровня глюкозы, высокие уровни неэстерифицированных жирных кислот или лептина в крови, ожирение и/или потеря функции бета-клеток поджелудочной железы) при сахарном диабете, в частности, при сахарном диабете типа 2, у представителей кошачьих.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что применение одного или более ингибиторов SGLT2, является эффективным только против метаболических расстройств, т.е. если желательное использование одного или более ингибиторов SGLT2, у представителя кошачьих обеспечивает монотерапию (т.е. отдельную терапию; т.е. никакие другие лекарственные средства не вводятся животному для лечения или предотвращения того же метаболического расстройства). Изобретение также обеспечивает возможность комбинационной терапии при использовании другого лекарственного средства (например, дополнительного инсулин-сенситизирующего лекарственного средства или инсулина как такового).

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что неожиданно было обнаружено, что использование одного или более ингибиторов SGLT2, является эффективным только против метаболических расстройств, т.е. если желательное использование одного или более ингибиторов SGLT2, у представителя кошачьих обеспечивает монотерапию (т.е. отдельную терапию; т.е. тогда, когда никакие другие лекарственные средства не вводятся животному для лечения или предотвращения того же метаболического расстройства). Данное изобретение также обеспечивает возможность замены инсулинотерапии у представителей кошачьих, или комбинационной терапии при использовании инсулина или другого лекарственного средства (например, гипогликемического лекарственного средства). Такая комбинация преимущественным образом приводит к снижению дозы и/или частоты, с которой вводится инсулин или другое лекарственное средство (например, гипогликемическое лекарственное средство), по сравнению с терапией представителя кошачьих при использовании инсулина или другого лекарственного средства. Наиболее предпочтительно, когда представитель кошачьих может постепенно снизить дозу инсулина или другого лекарственного средства. Таким образом, достигается клиническая ремиссия.

Таким образом, применение одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением, обеспечивает улучшенное лечение и/или предотвращение метаболических заболеваний,

как раскрыто в данной заявке, включая диабет и/или преддиабет, у представителей кошачьих.

Эффекты применения одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением (например, описанное выше благоприятное влияния на резистентность/чувствительность к инсулину, отклонение уровня инсулина, вторую фазу секреции инсулина, толерантность к глюкозе, устранение неэстерифицированных жирных кислот, жир организма, уровни лептина в крови, значения RER, массы тела и/или гипергликемию) могут относиться к тому же или сравниваемому представителю кошачьих перед введением одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением, и/или относится к сравниваемому представителю кошачьих, который не получал указанного лечения (например, группа плацебо). В любом случае, когда делают сравнение, то оно может быть сделано после определенного периода лечения, который составляет, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней; 10 дней, 14 дней; 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель; 1, 2, 3 или 4 месяца. Предпочтительно период лечения составляет 4 недели. Альтернативно, период лечения может составлять 6 или 8 недель. Альтернативно, период лечения может составлять 8 недель или более, например, 8-16 недель.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что один или более ингибиторов SGLT2, может эффективно вводиться представителю кошачьих перорально. Кроме того, один или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться только один раз в сутки. Эти преимущества позволяют лучшим образом соблюдать режим животному, которого подвергают лечению, и его владельцу. Это приводит к лучшему гликемическому контролю расстройств (например, диабета), для лечения которых представители кошачьих подвергаются лечению с помощью инсулина. В общем случае, использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, помогает ослабить (т.е. отсрочить или предотвратить) развитие метаболических расстройств и отсрочить или предотвратить начало метаболических расстройств (например, диабета) и его осложнений у представителей кошачьих.

В соответствии с этим настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, которые включают один или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с изобретением для применения в лечении и/или предотвращении метаболических расстройств у представителей кошачьих.

Изобретение также обеспечивает способы лечения и/или предотвращения метаболических расстройств у представителей кошачьих, которые включают введение представителю кошачьих, который нуждается в таком лечении и/или предотвращении, эффективной дозы одного или более ингибиторов SGLT2, как описывается в данной заявке.

Предпочтительно, использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением не вызывает гипогликемии.

Эффекты применения одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением (например, упомянутые выше предпочтительные эффекты на резистентность/чувствительность к инсулину, отклонение уровня инсулина, вторую фазу секреции инсулина, толерантность к глюкозе, устранение неэстерифицированных жирных кислот, жир организма, уровни лептина в крови, значения RER, массу тела и/или гипергликемию) могут относиться к тому же или сравниваемому представителю кошачьих перед введением одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением, и/или могут относиться к сравниваемому представителю кошачьих, который получал стандартное лечение при использовании инсулина (например, контрольная группа) или не получал лечения.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что один или более ингибиторов SGLT2, могут эффективно вводиться представителю кошачьих перорально, например, в жидкой форме. Кроме того, один или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться только один раз в сутки. Эти преимущества позволяют осуществлять оптимальное дозирование и соблюдение режима животным, которое подвергается лечению, и владельцем.

В общем случае, использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением может, таким образом, ослаблять, отсрочить или предотвращать развитие метаболического расстройства, например, метаболических расстройств, раскрытых в данной заявке, или может замедлить или предотвратить начало метаболического расстройства и его осложнений у представителей кошачьих.

Определения

Все значения и концентрации, представленные в данной заявке, могут иметь присущую им вариативность, которая является приемлемой в биологической науке, в пределах погрешности $\pm 10\%$. Термин "приблизительно" также относится к этой приемлемой вариации.

Эффекты лечения, раскрытые в данной заявке (такие, как увеличение, уменьшение, избыток, продление, повышение, снижение, улучшение, задержка, патологические уровни или любое другое изменение или отклонение по отношению к эталону/контролю), могут наблюдаться при статистической значимости $p < 0,05$, предпочтительно $< 0,01$.

Когда делается ссылка в настоящей заявке на отклонение (например, увеличение, уменьшение, избыток, продление, повышение, снижение, улучшение, задержка, патологические уровни или любое другое изменение или отклонение по отношению к контролю), отклонение может составлять, например, 5% или более, в частности, 10% или более, более предпочтительно 15% или более, более предпочтительно 20% или более, более предпочтительно 30% или более, более предпочтительно 40% или более, или, в

частности, 50% или более, по отношению к соответствующим контрольным значениям, если не указано иное. Как правило, отклонение будет составлять, по крайней мере, 10%, т.е. 10% или более. Отклонение может также составлять 20%. Отклонение может также составлять 30%. Отклонение может также составлять 40%. Соответствующее контрольное значение может быть получено из группы контрольных животных, которых подвергают лечению с помощью плацебо вместо одного или более ингибиторов SGLT2, или группы животных, которых не подвергают лечению.

В данной заявке, например, отклонение инсулина или отклонение глюкозы обозначает изменение концентрации или уровня в крови в течение периода времени. Величина отклонений, например, отклонений инсулина или отклонений глюкозы, может быть выражена в виде значений площади под кривой (AUC).

В данном описании термины "активное вещество" или "активный ингредиент" включают один или более ингибиторов SGLT2, или их любые фармацевтически приемлемые формы (например, пролекарственную форму или кристаллическую форму) для использования в соответствии с настоящим изобретением. В случае комбинации с одним или дополнительным активным соединением, термин "активный ингредиент" или "активное вещество" также может включать в себя дополнительное активное соединение.

В данной заявке, выражение "ассоциированный с", в частности, охватывает выражение "вызванный чем-либо".

В данной заявке ivGTT относится к внутривенному тесту толерантности к глюкозе. В ivGTT может типично использоваться 0,8 г декстрозы на кг веса тела.

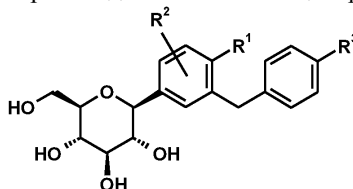
В данной заявке ivITT относится к внутривенному тесту толерантности к инсулину. В ivITT может типично использоваться 0,05 ед. инсулина на кг массы тела.

Ингибиторы SGLT2.

Ингибиторы SGLT2 для применения в соответствии с изобретением включают, но не ограничены такими, как глюкопиранозил-замещенные производные бензола, например, как описывается 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, WO 2009/022020 или WO 2009/022008.

Кроме того, один или более ингибиторов SGLT2 для применения в соответствии с изобретением могут быть выбраны из группы, которая состоит из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых форм:

(1) глюкопиранозил-замещенная производная бензола общей формулы (1)



где R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

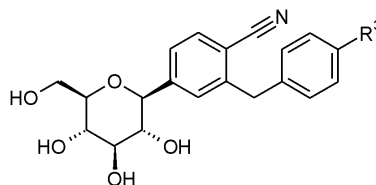
R² обозначает H, метил, метокси или гидроксиль (наиболее предпочтительно H) и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксиль, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

где R³ является предпочтительно выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R³ представляет собой циклопропил, или ее производная, где одна или более групп гидроксиль группы β-D-глюкопиранозила являются ацилированными с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈алкил)карбонила, (C₁₋₁₈алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃алкил)карбонила.

Предпочтительные ингибиторы SGLT2 представляют собой глюкопиранозил-замещенные производные бензола. Необязательно, одна или более групп гидроксиль группы глюкопиранозила в таком одном или более ингибиторов SGLT2 могут быть ацилированы с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈алкил)карбонила, (C₁₋₁₈алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃алкил)карбонила.

Более предпочтительными являются производные глюкопиранозил-замещенного бензонитрила формулы (1), как раскрыто в данной заявке выше. Еще более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (18):



где R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксиэтил, гидроксиметил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано (где R³ является предпочтительно выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R³ наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производная, где одна или более групп гидроксила группы β-D-гликопиранозила являются ацилированными с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈алкил)карбонила, (C₁₋₁₈алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃алкил)карбонила.

Метаболические расстройства.

Метаболическое расстройство может представлять собой диабет, преддиабет, ожирение и/или любое расстройство, заболевание, состояние или симптом, связанный с одним или несколькими из этих расстройств. В частности, нарушение обмена веществ может представлять собой гипергликемию, резистентность к инсулину, диабет и/или печеночный липидоз. Дополнительные соответствующие метаболические расстройства включают гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, кетоз (в частности, кетоацидоз), гиперлипидемию, повышенные уровни жирных кислот и/или глицерина в крови, синдром X (метаболический синдром), атеросклероз, воспаление поджелудочной железы, воспаление жировой ткани и/или потерю функции бета-клеток поджелудочной железы.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой диабет. В данной заявке диабет может представлять собой преддиабет, сахарный диабет типа 1 или сахарный диабет типа 2. В частности, диабет может представлять собой сахарный диабет типа 2. В некоторых воплощениях диабет может быть ассоциирован с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой гипергликемию. В данной заявке гипергликемия может быть ассоциирована с диабетом, например, с сахарным диабетом типа 2. В некоторых воплощениях гипергликемия может быть ассоциирована с ожирением. Гипергликемия может быть хронической.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой резистентность к инсулину. В данной заявке резистентность к инсулину может быть ассоциированной с диабетом, например, с сахарным диабетом типа 2. В некоторых воплощениях резистентность к инсулину может быть ассоциированной с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой нарушенную толерантность к глюкозе (IGT). В данной заявке нарушенная толерантность к глюкозе может быть ассоциированной с диабетом, например, сахарным диабетом типа 2. В некоторых воплощениях нарушенная толерантность к глюкозе может быть ассоциированной с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой гиперинсулинемию. В данной заявке гиперинсулинемия может быть ассоциированной с диабетом, например, сахарным диабетом типа 2. В некоторых воплощениях гиперинсулинемия может быть ассоциированной с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой одно или более из гипергликемии, резистентности к инсулину и печеночного липидоза. В некоторых воплощениях метаболическое расстройство является выбранным из гипергликемии и резистентности к инсулину.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой одно или более из гиперинсулинемии, нарушенной толерантности к глюкозе, гипергликемии и резистентности к инсулину.

В некоторых воплощениях животное из семейства кошачьих страдает ожирением. Например, в соответствии с изобретением одно или более метаболических расстройств, выбранных из гипергликемии, резистентности к инсулину и печеночного липидоза, могут подвергаться лечению и/или предотвращаться у страдающего от ожирения животного семейства кошачьих. Кроме того, например, гиперинсулинемия и/или нарушенная толерантность к глюкозе могут подвергаться лечению и/или предотвращаться у страдающего от ожирения животного семейства кошачьих. Кроме того, одно или более расстройств, выбранных из кетоза (в частности, кетоацидоза), гиперлипидемии, повышенных уровней жирных кислот и/или глицерина, синдрома X (метаболического синдрома), атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, воспаления адипозной ткани и потери функции бета-клеток поджелудочной железы, могут под-

вергаться лечению и/или предотвращению у страдающего от ожирения животного семейства кошачьих.

В некоторых воплощениях животное из отряда кошачьих страдает от диабета, например, от сахарного диабета типа 2. Например, в соответствии с изобретением одно или более метаболических расстройств, выбранных из группы гипергликемии, резистентности к инсулину и печеночного липидоза, могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства кошачьих, которое страдает от диабета, например, от сахарного диабета типа 2. Кроме того, например, гиперинсулинемия и/или нарушенная толерантность к глюкозе могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства кошачьих, которое страдает от диабета, например, от сахарного диабета типа 2. Кроме того, одно или более расстройств, выбранных из кетоза (в частности, кетоацидоза), гиперлипидемии, повышенных уровней жирных кислот и/или глицерина, синдрома X (метаболического синдрома), атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, воспаления адипозной ткани и потери функции бета-клеток поджелудочной железы, могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства кошачьих, которое страдает от диабета, например, от сахарного диабета типа 2.

В некоторых воплощениях животное из семейства кошачьих страдает от ожирения и страдает от диабета, например, от сахарного диабета типа 2. В некоторых воплощениях животное семейства кошачьих страдает от диабета, например, от сахарного диабета типа 2, но не от ожирения. В некоторых воплощениях представитель кошачьих страдает от ожирения, но не страдает от диабета.

Настоящее изобретение также обеспечивает использование одного или более ингибиторов SGLT2, для лечения и/или предотвращения дегенерации бета-клеток поджелудочной железы. Например, путем увеличения массы бета-клеток поджелудочной железы, и/или улучшения и/или восстановления функциональности (т.е. секреции инсулина) бета-клеток поджелудочной железы у животного семейства кошачьих.

Кетоз представляет собой состояние повышенного уровня кетоновых тел в организме. Кетоацидоз может быть описан как тип метаболического ацидоза, который вызывается высокими концентрациями кетоновых тел, образующихся при распаде жирных кислот и при дезаминировании аминокислот. Два общих кетона, которые образуются в организме человека, представляют собой ацетоуксусную кислоту и β -оксипутират. У кошек, в основном, обнаружено три кетона: ацетоуксусная кислота, бета-оксипутират и пировиноградная кислота. Кетоацидоз может вызывать запах при дыхании субъекта. Это происходит из-за ацетона, прямого побочного продукта спонтанного разложения ацетоуксусной кислоты.

Кетоацидоз представляет собой крайнюю и неконтролируемую форму кетоза. Кетоз также является нормальной реакцией на длительное голодание. При кетоацидозе организм не в состоянии адекватно регулировать выработку кетона, в частности, путем выработки ацетил-СоА, вызывая, таким образом, такое серьезное накопление кетокилот, что рН крови значительно снижается, т.е. избыток кетоновых тел может значительно подкислять кровь. В крайних случаях кетоацидоз может привести к летальному исходу.

Кетоацидоз может возникать тогда, когда организм производит высокие уровни кетоновых тел путем метаболизма жирных кислот (кетоз), и инсулин в достаточной мере не замедляет эту выработку (например, из-за резистентности к инсулину/пониженной чувствительности к инсулину). Присутствие высоких уровней сахара в крови (гипергликемия), вызванное отсутствием инсулина, может привести к дальнейшему повышению кислотности крови. У здоровых индивидуумов это, как правило, не происходит потому, что поджелудочная железа вырабатывает инсулин в ответ на повышение уровня кетонов/сахара в крови.

Кетоацидоз является наиболее распространенным при запущенном сахарном диабете, когда печень расщепляет жир и белки в ответ на предполагаемую потребность дыхательного субстрата.

Преддиабет у животных семейства кошачьих характеризуется гиперинсулинемией, резистентностью к инсулину в органах-мишенях, нарушением толерантности к глюкозе, включая, например, измененный инсулиновый ответ на гликемический вызов, а также, например, индуцированный стрессом. Преддиабет также часто связан с ожирением. Преддиабет также может быть связан с перемежающейся гипергликемией.

Диабет типа 2 у животных семейства кошачьих характеризуется как снижением выработки инсулина, так и резистентностью к инсулину в органах-мишенях. Сокращение выработки инсулина может, например, быть обусловлено накоплением амилоида в бета-клетках, токсичностью глюкозы и/или инфекцией поджелудочной железы. Дефект в функции бета-клеток обычно прогрессирует, и у некоторых животных семейства кошачьих приводит к полной потере секреции инсулина. Генетические факторы, глюкозостероиды, прогестерон или отсутствие физических упражнений и ожирение представляют собой возможные причины резистентности к инсулину. Например, у здоровых кошек, чувствительность к инсулину снижается на 50% после того, как вес увеличивается на > 40%. Считается, что кошки с диабетом имеют в основном диабет типа 2, на основе того факта, что большинство кошек с диабетом имеют островковый амилоид, который был назван отличительной чертой сахарного диабета типа 2.

Считается, что только существенное меньшинство кошек имеют вторичную форму сахарного диабета.

Клинические признаки сахарного диабета, которые наблюдаются у животных семейства кошачьих,

включают полидипсию, полиурию, потерю веса и/или полифагию. У кошек анорексия чаще описывается как полифагия. Патогномичным для сахарного диабета у кошек является стопоходящая позиция (слабость задних ног, плюсны касаются земли, когда кошка ходит). Это вызвано диабетической нейропатией.

Кроме того, особенно релевантные клинические признаки сахарного диабета у животных семейства кошачьих в контексте настоящего изобретения представляют собой гипергликемию и глюкозурию. Гипергликемия у животного семейства кошачьих (например, у кошки) определяется как значения глюкозы в плазме крови, выше нормальных значений (3,9-8,3 ммоль/л или 70-150 мг/дл), например, 8 ммоль/л или более или 150 мг/дл или более глюкозы в плазме крови. Глюкозурия у животного семейства кошачьих (например, у кошки) определяется как уровень глюкозы в моче выше нормальных значений (0-2 ммоль/л или 36 мг/дл). Почечный порог достигается при концентрации глюкозы в крови около 11-17 ммоль/л или от 200 до 300 мг/дл.

Диагноз сахарного диабета у животных семейства кошачьих может в качестве альтернативы быть основан на трех критериях, например, следующих:

- (1) измерений концентрации глюкозы в крови натощак > 250 мг/дл;
- (2) глюкозурии, как это определено выше; а также
- (3) одного или нескольких из следующих: полиурия, полидипсия, полифагия, потеря веса, несмотря на хороший аппетит, или кетонурия (без признаков тяжелого кетоацидоза).

В дополнение к вышеупомянутым критериям диагностики и для того, чтобы поддержать их, дополнительные тесты могут включать в гематологический, биохимический анализ крови, рентген и/или УЗИ брюшной полости.

Предпочтительно, когда использование одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением позволяет поддерживать и/или установить нормальные или почти нормальные концентрации глюкозы в крови. Тем не менее, в отличие от терапии человека, это не считается всегда необходимым для животных с диабетом, и, следовательно, не всегда представляет собой цель лечения в соответствии с настоящим изобретением. В соответствии с изобретением концентрация глюкозы в крови также может поддерживаться на уровне, например, от 5,5 до 16,6 ммоль/л или от 100 до 300 мг/дл. Для животных семейства кошачьих это часто будет удовлетворительным.

Одна из целей лечения преддиабета или диабета у животных семейства кошачьих в соответствии с настоящим изобретением, может заключаться в устранении владельцами видимых признаков (например, вялости, полиурии, полидипсии, потери веса, полифагии и т.д.), которые возникают вторично по отношению к гипергликемии у животных, не подвергнутых лечению. Дополнительные цели лечения или эффекты лечения могут представлять собой один или несколько из любых преимущественных эффектов изобретения, раскрытых в настоящем документе, в том числе, но, не ограничиваясь каким-либо одним или несколькими из улучшенной толерантности к глюкозе, повышенной чувствительности к инсулину, снижения резистентности к инсулину, улучшенного отклонения уровня глюкозы в ivITT, улучшенного отклонения уровня инсулина в ivGTT или перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT), снижения второй фазы секреции инсулина, пониженного содержания жира тела, массы тела и/или уровня лептина в крови, сниженного коэффициента дыхательного газообмена (RER) и/или отсутствия увеличения веса в случае ожирения животного.

Диабетическая ремиссия используется у кошек, когда достигается нормальная (или близкая к нормальной) концентрация глюкозы в крови, клинические признаки улучшаются, а введение инсулина может быть отменено или может не использоваться в течение, по крайней мере, четырех недель подряд. Тем не менее, жизнеспособность бета-клеток поджелудочной железы может не полностью восстанавливаться. Использование одного или более ингибиторов SGLT2, и, таким образом, снижение концентраций глюкозы в крови, а также улучшение резистентности к инсулину и функции бета-клеток поджелудочной железы, предположительно имеет решающее значение для достижения и поддержания ремиссии диабета у животного семейства кошачьих.

Резистентность к инсулину может быть описана как состояние, при котором нормальное количество инсулина является недостаточным для получения нормального ответа на инсулин от жировых, мышечных и печеночных клеток. Резистентность к инсулину в жировых клетках снижает эффект инсулина и приводит к повышенному гидролизу запасных триглицеридов при отсутствии мер, которые либо увеличивают чувствительность к инсулину, либо обеспечивают дополнительный инсулин. Увеличение мобилизации запасных липидов в этих клетках повышает уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Резистентность к инсулину в мышечных клетках снижает поглощение глюкозы (и, таким образом, локальное хранение глюкозы в виде гликогена), в то время как резистентность к инсулину в клетках печени приводит к нарушению синтеза гликогена и неспособности подавить выработку глюкозы. Повышенные уровни жирных кислот в крови, сниженное поглощение глюкозы мышцами и увеличенная выработка печеночной глюкозы могут способствовать повышенному уровню глюкозы в крови (гипергликемии).

Суррогатные показатели чувствительности к инсулину могут быть рассчитаны в соответствии с QUICKI (количественный индекс контроля чувствительности к инсулину: $1/\log(\text{глюкоза} \cdot \text{инсулин})$) для базового уровня в крови. Для динамических исследований, например, может быть использовано опреде-

ления модифицированного индекса Бельфиоре теста на толерантность к глюкозе ($1/\log((\Delta AUC\text{-глюкоза} * (\Delta AUC\text{-инсулин})))$).

Резистентность к инсулину может присутствовать в ассоциации с ожирением, висцеральным ожирением, гипертензией и дислипидемией, связанных с повышенным уровнем триглицеридов, небольших компактных частиц липопротеинов низкой плотности (sdLDL) и сниженными уровнями HDL холестерина. Что касается висцерального ожирения, то множество доказательств у людей предполагает две прочные связи с резистентностью к инсулину. Во-первых, в отличие от подкожной жировой ткани, висцеральные жировые клетки вырабатывают значительные количества провоспалительных цитокинов таких, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) и интерлейкин-1 и -6 и т.д. На многочисленных экспериментальных моделях эти провоспалительные цитокины глубоко нарушали нормальное действие инсулина в жировых и мышечных клетках, и они могут представлять собой основной фактор возникновения резистентности к инсулину всего организма, что наблюдается у пациентов-людей с висцеральным ожирением. Подобно этому, у животных из семейства кошачьих чрезмерные жировые отложения способствуют низкой степени системного воспаления. Причина подавляющего большинства случаев резистентности к инсулину остается неизвестной. Существует явный наследственный компонент. Тем не менее, существует ряд некоторых оснований подозревать, что резистентность к инсулину является связанной с высоким содержанием углеводов в кормах. Воспаление также, по всей вероятности, является вовлеченным в возникновение резистентности к инсулину.

Гиперинсулинемию можно охарактеризовать как состояние, при котором существуют избыточные уровни, т.е. такие, которые превышают приблизительно на 35 пмоль/л базовый уровень или приблизительно 200 пмоль/л, например, при гликемической нагрузке (например, при ivGTT или стрессе), инсулина, циркулирующего в крови. Как уже упоминалось, он обычно присутствует в случаях резистентности к инсулину, и может быть следствием этого у животных семейства кошачьих.

Нарушенная толерантность к глюкозе может быть описана как состояние, при котором ответ после гликемической нагрузки, например, после принятия пищи или после теста с нагрузкой (тест на толерантность к глюкозе) или после индуцированного стрессом повышения концентрации глюкозы в крови, гликемический пик отклонения глюкозы является более высоким и/или продолжительность отклонения уровня глюкозы затягивается.

Дислипидемия или гиперлипидемия представляют собой наличие повышенных или аномальных уровней липидов и/или липопротеинов в крови. Нарушения профиля липидов и липопротеинов рассматриваются как в высокой степени поддающийся модификациям фактор риска развития сердечнососудистых заболеваний, обусловленных воздействием холестерина. Глицерин представляет собой предшественник для синтеза триацилглицеролов (триглицеридов) и фосфолипидов в печени и жировой ткани. Когда организм использует накопленный жир в качестве источника энергии, глицерин и жирные кислоты попадают в кровоток после гидролиза триглицеридов. Компонент глицерина может быть превращен в глюкозу в печени и обеспечивает энергию для клеточного метаболизма. Нормальные уровни свободных жирных кислот в крови домашнего животного (такого, как кошка) представляют собой концентрации триглицеридов от 50 до 100 мг/дл (от 0,6 до 1,2 ммоль/л). Нормальные уровни холестерина в крови составляют, например, от 70 до 150 мг/дл для кошки.

Дисадипокинемию можно охарактеризовать как состояние, при котором уровень циркулирующих в плазме крови биологически активных веществ, которые вырабатываются в жировой ткани и действуют аутокринным/паракринным или эндокринным образом, имеет отклонения. Например, повышение уровня лептина и/или снижение уровня адипонектина.

Субклиническое воспаление или системное воспаление, в частности, низкая степень системного воспаления, характеризуется увеличением экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов таких, как фактор некроза опухоли-альфа и/или более низкой экспрессией и секрецией противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-10 и/или их соответствующих рецепторов.

Ожирение может быть описано как медицинское состояние, при котором избыток жира накапливается в той мере, в какой это может оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека, что приводит к уменьшению продолжительности жизни. У тучных кошек, например, встречается оценка упитанности в баллах (BCS), которая составляет более 6 (из 9).

Метаболические расстройства, которые подвергаются лечению и/или предотвращению в соответствии с изобретением включают синдром X (метаболический синдром). Это расстройство может быть описано как сочетание медицинских расстройств, которые повышают риск развития сердечнососудистых заболеваний и диабета. Метаболический синдром также является известным как метаболический синдром X (метаболический синдром), синдром X (метаболический синдром), синдром резистентности к инсулину, синдром Ривена и CHAOS (как аббревиатура для ишемической болезни сердца, гипертонии, атеросклероза, ожирения и инсульта).

Точные механизмы сложных путей метаболического синдрома еще до конца не известны. Патобиология является чрезвычайно сложной и лишь частично выясненной. Большинство пациентов представляют собой людей старшего возраста, страдающих ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни.

ни и имеющих некоторую степень резистентности к инсулину. Наиболее важными факторами по порядку являются: (1) избыточный вес и ожирение, (2) генетика, (3) старение и (4) малоподвижный образ жизни, т.е. низкая физическая активность и избыточное потребление калорий.

Еще один фактор риска представляет собой сахарный диабет. По крайней мере, у людей, значительное большинство (~75%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушенной толерантностью к глюкозе (IGT) имеют метаболический синдром.

Патофизиология обычно характеризуется развитием висцерального жира, после чего адипоциты (жировые клетки) висцерального жира повышают уровни TNF-альфа в плазме крови и изменяют уровни ряда других веществ (например, адипонектина, резистина, PAI-1). TNF-альфа, как было показано, не только вызывает выработку воспалительных цитокинов, но, возможно, запускает клеточную сигнальную систему путем взаимодействия с рецептором TNF-альфа, что может привести к резистентности к инсулину.

Существующая в настоящее время терапия первого ряда представляет собой изменение образа жизни (например, ограничение калорийности и физическая активность). Однако часто является необходимым медикаментозное лечение. Индивидуальные расстройства, способствующие метаболическому синдрому, могут подвергаться лечению отдельно. Диуретики и ингибиторы АСЕ, могут использоваться для лечения гипертензии. Препараты на основе холестерина могут использоваться для снижения уровней ЛПНП холестерина и триглицеридов, если они повышены, и повышать уровни ЛПВП, если они являются низкими. Такое лечение может комбинироваться с использованием одного или более ингибиторов SGLT2, в соответствии с настоящим изобретением.

Метаболические расстройства, которые подвергаются лечению и/или предотвращению в соответствии с изобретением, включают воспаление поджелудочной железы (панкреатит). Это расстройство может возникать либо в острой форме, либо в хронической форме. Хронический панкреатит может происходить с или без стеатореи и/или с или без сахарного диабета.

Панкреатит может быть вызван гипертриглицеридемией (в частности, когда значения триглицерида превышают 1500 мг/дл (16 ммоль/л), гиперкальциемией, вирусной инфекцией, травмами, васкулитом (т.е. воспалением малых кровеносных сосудов в поджелудочной железе) и может представлять собой аутоиммунный панкреатит.

Нарушения обмена веществ, в частности, дислипидемия и повышенные уровни триглицеридов в сыворотке крови являются факторами риска для развития панкреатита, и таким образом, могут рассматриваться в соответствии с настоящим изобретением совместно с панкреатитом. В соответствии с этим, настоящее изобретение также относится к предотвращению панкреатита.

Метаболические расстройства, которые подвергаются лечению и/или предотвращению в соответствии с изобретением, включают воспаления адипозной ткани (панникулит), которые представляют собой группу расстройств, характеризующихся воспалением адипозной ткани.

Панникулит может возникать в любой жировой ткани (кожной и/или висцеральной). Он может быть диагностирован на основе глубокой биопсии кожи, и может быть дополнительно классифицирован при использовании гистологических характеристик на основе расположения воспалительных клеток (в пределах жировых долек или в перегородках, которые их разделяют) и на основе наличия или отсутствия васкулита. Панникулит также может быть классифицирован на основании наличия или отсутствия системных симптомов.

Болезни обмена веществ, в частности, панкреатит, являются факторами риска для развития панникулита и, таким образом, могут рассматриваться в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с панникулитом. В соответствии с этим, настоящее изобретение также относится к профилактике панникулита.

Представители кошачьих.

В данной заявке представитель кошачьих представляет собой члена семейства Felidae (т.е. кошачьих). Такое животное, может, таким образом, принадлежать либо к подсемейству Felinae, либо к подсемейству Pantherinae. Термин животное из семейства кошачьих охватывает термин кошка, например, домашняя кошка. Термин домашняя кошка охватывает термины *Felis catus* и *Felis silvestris catus*.

Фармацевтически приемлемые формы.

В данной заявке, ссылки на ингибиторы SGLT2 и/или их применение в соответствии с изобретением охватывают фармацевтически приемлемые формы ингибиторов SGLT2, если не указано иное.

В соответствии с изобретением любая может использоваться фармацевтически приемлемая форма ингибитора SGLT2, например, формулы (1), предпочтительно формулы (18). Например, может использоваться кристаллическая форма. Пролекарственные формы также могут охватываться настоящим изобретением.

Пролекарственные формы могут включать, например, эстеры и/или гидраты. Термин пролекарственная форма также предназначен для включения любого ковалентно связанного носителя, который высвобождает активное соединение в соответствии с изобретением в естественных условиях, когда пролекарственную форму вводят субъекту, который представляет собой млекопитающего. Пролекарственные формы соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем модификации

функциональных групп, присутствующих в соединении в соответствии с изобретением таким образом, что модификации расщепляются, либо при использовании традиционного способа, либо *in vivo*, с образованием исходного соединения в соответствии с изобретением.

Кристаллические формы для использования в соответствии с настоящим изобретением включают в себя комплекс ингибитора SGLT2 с одной или несколькими аминокислотами (смотри, например, WO 2014/016381). Аминокислота для такого применения может быть природной аминокислотой. Аминокислота может представлять собой протеогенную аминокислоту (включая L-гидроксипролин), или непротеогенную аминокислоту. Аминокислота может быть D- или L-аминокислотой. В некоторых предпочтительных воплощениях аминокислота представляет собой пролин (L-пролин и/или D-пролин, предпочтительно L-пролин). Таким образом, в данной заявке раскрывается кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами с ингибитором SGLT2, например, кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами и замещенной глюкопиранозилом бензольной производной ингибитора SGLT2, предпочтительно ингибитора SGLT2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18).

Кроме того, в данной заявке раскрывается использование одного или более кристаллических комплексов, как определено в данной заявке выше или ниже, для получения фармацевтической композиции, которая является приемлемой для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, которые могут подвергаться влиянию путем ингибирования натрий-зависимого котранспортера глюкозы SGLT, предпочтительно SGLT2. Кроме того, в данной заявке раскрывается использование одного или более кристаллических комплексов, как определено выше или ниже в данной заявке, для получения фармацевтической композиции для ингибирования натрий-зависимого котранспортера глюкозы SGLT2.

Кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами (например, пролином, предпочтительно L-пролином) и ингибитором SGLT2, представляет собой предпочтительную фармацевтически приемлемую форму ингибитора SGLT2 для применения в соответствии с настоящим изобретением. В частности, кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами (например, пролином, предпочтительно L-пролином) и замещенной глюкопиранозилом бензольной производной ингибитора SGLT2, предпочтительно ингибитора SGLT2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18), представляет собой предпочтительную фармацевтически приемлемую форму ингибитора SGLT2 для применения в соответствии с настоящим изобретением. Кроме того, в данной заявке раскрывается способ получения одного или более кристаллических комплексов, как определено в данной заявке выше и ниже, где указанный способ включает следующие этапы:

(а) получение раствора ингибитора SGLT2 (например, замещенной глюкопиранозилом бензольной производной или ингибитора SGLT2 формулы (1), предпочтительно формулы (18)) и одной или более природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей;

(б) выдерживание раствора для осаждения из него кристаллического комплекса;

(в) удаление осадка из раствора; и

(г) высушивание осадка, необязательно, до удаления любого избытка указанного растворителя или смеси растворителей.

Определенная фармацевтическая активность является основным требованием, которое должно быть выполнено с помощью фармацевтически активного агента перед тем, как он будет одобрен в качестве лекарственного средства на рынке. Тем не менее, существует целый ряд дополнительных требований, которым должен соответствовать фармацевтически активный агент. Эти требования основаны на различных параметрах, которые связаны с природой самого активного вещества. Без ограничения, примеры таких параметров представляют собой стабильность активного агента при различных условиях окружающей среды, его стабильность в процессе производства фармацевтического препарата и стабильность активного агента в заключительных лекарственных композициях. Фармацевтически активное вещество, используемое для получения фармацевтических композиций, должно быть как можно более чистым, и его стабильность при длительном хранении должна быть гарантирована при различных условиях окружающей среды. Это является очень важным для того, чтобы предотвратить использование фармацевтических композиций, которые содержат в дополнение к фактическому активному веществу, например, продукты их распада. В таких случаях содержание активного вещества в лекарственном средстве может быть меньшим, чем указано.

Равномерное распределение лекарственного средства в композиции является критическим фактором, в частности, тогда, когда лекарственное средство должно вводиться в низких дозах. Для того, чтобы обеспечить равномерное распределение, размер частиц активного вещества может быть уменьшен до приемлемого уровня, например, путем измельчения. Поскольку следует избегать, насколько это возможно, распада фармацевтически активного вещества в качестве побочного эффекта измельчения (или микронизации), несмотря на жесткие условия, необходимые во время процесса, является существенным, чтобы активное вещество было весьма стабильным в течение процесса измельчения. Только тогда, когда активное вещество является достаточно стабильным во время процесса измельчения, можно получать гомогенный фармацевтический препарат, который всегда содержит воспроизводимым образом заданное количество активного вещества.

Другая проблема, которая может возникнуть в процессе измельчения для получения требуемого фармацевтического препарата, представляет собой ввод энергии, вызванный этим процессом, и напряжение на поверхности кристаллов. Это может в некоторых случаях приводить к полиморфным изменениям, аморфизации или к изменению кристаллической решетки. Поскольку фармацевтическое качество фармацевтической рецептуры требует, чтобы активное вещество всегда имело одну и ту же кристаллическую морфологию, стабильность и свойства кристаллического активного вещества также подвергаются строгим требованиям с этой точки зрения.

Стабильность фармацевтически активного вещества также имеет важное значение в фармацевтических композициях для определения срока годности конкретного лекарственного средства; срок годности представляет собой период времени, в течение которого лекарственное средство можно вводить без какого-либо риска. Поэтому высокая стабильность лекарственного средства в указанных выше фармацевтических композициях при различных условиях хранения является дополнительным преимуществом для пациента и производителя.

Поглощение влаги уменьшает содержание фармацевтически активного вещества в результате увеличенного веса, вызванного поглощением воды. Фармацевтические композиции, которые имеют тенденцию к поглощению влаги, должны быть защищены от влаги во время хранения, например, путем добавления подходящих осушителей или путем хранения лекарственного средства в среде, где он защищен от влаги. Поэтому предпочтительно, чтобы фармацевтически активное вещество было в лучшем случае слегка гигроскопичным.

Кроме того, наличие четко определенной кристаллической формы позволяет производить очистку лекарственного вещества путем перекристаллизации.

Помимо требований, указанных выше, следует, как правило, иметь в виду, что любое изменение в твердом состоянии фармацевтической композиции, которое является способным улучшить его физическую и химическую стабильность, обеспечивает значительное преимущество по сравнению с менее стабильными формами того же лекарственного средства.

Кристаллический комплекс между природной аминокислотой и ингибитором SGLT2 (например, замещенной глюкопиранозилом бензольной производной или ингибитором SGLT2 формулы (1) или формулы (18)), удовлетворяет важные требования, указанные в данной заявке выше.

Предпочтительно природная аминокислота присутствует либо в своей (D) или (L) энантиомерной форме, наиболее предпочтительно в виде (L) энантиомера.

Кроме того, являются предпочтительными такие кристаллические комплексы в соответствии с настоящим изобретением, которые образуются между ингибитором SGLT2 (например, формулы (1), предпочтительно формулы (18)) и одной природной аминокислотой, наиболее предпочтительно между соединением и (L) энантиомером природной аминокислоты.

Предпочтительные аминокислоты в соответствии с данным изобретением являются выбранными из группы, которая состоит из фенилаланина и пролина, в частности, (L)-пролина и (L)-фенилаланина.

В соответствии с предпочтительным воплощением кристаллический комплекс характеризуется тем, что природная аминокислота представляет собой пролин, в частности, (L)-пролин.

Предпочтительно, когда молярное соотношение ингибитора SGLT2 (например, формулы (1), предпочтительно формулы (18)) и природной аминокислоты находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:3; более предпочтительно от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 1:1,5, даже более предпочтительно от приблизительно 1,2:1 до приблизительно 1:1,2, наиболее предпочтительно приблизительно 1:1. В этом случае такой вариант реализации называется как "комплекс (1:1)" или "1:1 комплекс".

Таким образом, предпочтительный кристаллический комплекс в соответствии с данным изобретением представляет собой комплекс (1:1) между указанным ингибитором SGLT2 (например, таким формулы (1), предпочтительно формулы (18)) и пролином; в частности, указанным ингибитором SGLT2 и L-пролином.

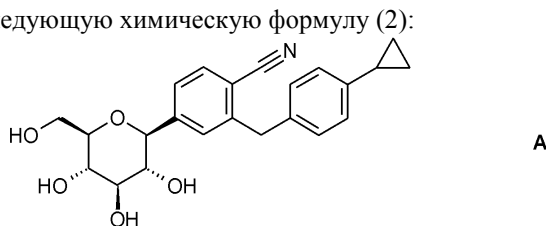
В соответствии с предпочтительным воплощением кристаллический комплекс, в частности, 1:1 комплекс указанного ингибитора SGLT2 с L-пролином, представляет собой гидрат.

Предпочтительно, когда молярное соотношение кристаллического комплекса и воды находится в диапазоне от приблизительно 1:0 до 1:3; более предпочтительно от приблизительно 1:0 до 1:2, даже более предпочтительно от приблизительно 1:0,5 до 1:1,5, наиболее предпочтительно от приблизительно 1:0,8 до 1:1,2, в частности, приблизительно 1:1.

Кристаллический комплекс указанного ингибитора SGLT2 с пролином, в частности, с L-пролином и водой, может быть идентифицирован и отличается от других кристаллических форм в соответствии со своими характерными порошковыми рентгеновскими дифрактограммами (XRPD).

Например, кристаллический комплекс соединения А с L-пролином предпочтительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая включает пики при 20,28, 21,14 и 21,64° 2 θ ($\pm 0,1^\circ$ 2 θ), где указанную порошковую рентгеновскую дифрактограмму получают при использовании CuK α 1 излучения.

Соединение А имеет следующую химическую формулу (2):



В частности, указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма включает пики при 4,99, 20,28, 21,14, 21,64 и 23,23° 2 Θ ($\pm 0,1^\circ$ 2 Θ).

В частности, указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма включает пики при 4,99, 17,61, 17,77, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 и 27,66° 2 Θ ($\pm 0,1^\circ$ 2 Θ), где указанную порошковую рентгеновскую дифрактограмму получают при использовании CuK α 1 излучения.

Даже более конкретно, указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма включает пики при 4,99, 15,12, 17,61, 17,77, 18,17, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 и 27,66° 2 Θ ($\pm 0,1^\circ$ 2 Θ), где указанную порошковую рентгеновскую дифрактограмму получают при использовании CuK α 1 излучения.

Даже более конкретно, кристаллический комплекс соединения А и L-пролина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной при использовании CuK α 1 излучения, которая включает пики при градусах 2 Θ ($\pm 0,1^\circ$ 2 Θ), как представлено в табл. 1.

Таблица 1

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического комплекса соединения А и L-пролина (приведены только пики вплоть до 30° в 2 Θ):

| 2 Θ [°] | d-параметр [Å] | Интенсивность I/I ₀ [%] |
|-------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 4,99 | 17,68 | 39 |
| 7,01 | 12,61 | 6 |
| 8,25 | 10,70 | 11 |
| 9,95 | 8,88 | 12 |
| 13,15 | 6,73 | 30 |
| 13,33 | 6,64 | 10 |
| 14,08 | 6,28 | 4 |
| 15,12 | 5,85 | 32 |
| 16,40 | 5,40 | 12 |
| 16,49 | 5,37 | 13 |
| 17,11 | 5,18 | 6 |
| 17,61 | 5,03 | 32 |
| 17,77 | 4,99 | 35 |
| 18,17 | 4,88 | 32 |
| 18,32 | 4,84 | 28 |
| 18,72 | 4,74 | 8 |
| 19,16 | 4,63 | 30 |
| 19,96 | 4,45 | 26 |
| 20,28 | 4,37 | 56 |
| 20,60 | 4,31 | 7 |
| 21,14 | 4,20 | 84 |
| 21,64 | 4,10 | 100 |
| 22,33 | 3,98 | 15 |
| 23,23 | 3,83 | 41 |
| 24,06 | 3,70 | 4 |
| 24,51 | 3,63 | 15 |
| 24,93 | 3,57 | 26 |
| 25,89 | 3,44 | 23 |
| 26,21 | 3,40 | 11 |
| 26,84 | 3,32 | 8 |
| 27,66 | 3,22 | 38 |
| 27,96 | 3,19 | 9 |
| 28,26 | 3,16 | 5 |
| 28,44 | 3,14 | 6 |
| 28,75 | 3,10 | 6 |
| 29,18 | 3,06 | 19 |

Даже более специфически, указанный кристаллический комплекс характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной при использовании CuK α 1 излучения, которая включает пики при градусах 2 Θ ($\pm 0,1^\circ$ 2 Θ , как показано на фиг. 11).

Кроме того, указанный кристаллический комплекс соединения А с L-пролином характеризуется точкой плавления выше 89°C, в частности, в диапазоне от приблизительно 89°C до приблизительно 115°C, более предпочтительно в диапазоне от приблизительно 89°C до приблизительно 110°C (определя-

ется с помощью DSC; оценивается как температура начала разложения; скорость нагревания 10 К/мин). Можно наблюдать, что этот кристаллический комплекс плавится при дегидратации. Полученная DSC кривая представлена на фиг. 12.

Указанный кристаллический комплекс соединения А с L-пролином показывает потерю веса при термогравиметрическом определении (TG). Наблюдаемая потеря веса указывает на то, что кристаллическая форма содержит воду, которая может быть связана с помощью адсорбции и/или может быть частью кристаллической решетки, т.е. кристаллическая форма может присутствовать в виде кристаллического гидрата. Содержание воды в кристаллической форме находится в интервале от 0 до примерно 10% по весу, в частности, от 0 до примерно 5% по весу, еще более предпочтительно, от примерно 1,5 до примерно 5% по весу. Пунктирная линия на фиг. 2 изображает потерю веса от 2,8 до 3,8% воды. Из наблюдаемой потери веса может быть оценена стехиометрия, близкая к моногидрату.

Указанный кристаллический комплекс имеет следующие преимущественные физико-химические свойства, которые являются полезными в приготовлении фармацевтической композиции. В частности, кристаллический комплекс имеет высокую физическую и химическую стабильность при различных условиях окружающей среды и в процессе производства лекарственного средства. Например, кристаллы можно получить в такой форме и с таким размером частиц, которые являются особенно приемлемыми в способе получения твердых фармацевтических препаратов. Кроме того, кристаллы обладают высокой механической прочностью, что позволяет осуществлять измельчение кристаллов. Кроме того, кристаллический комплекс не проявляет высокой склонности к поглощению влаги и является химически устойчивым, то есть, кристаллический комплекс позволяет получать твердую фармацевтическую композицию с длительным сроком хранения. С другой стороны, кристаллический комплекс имеет благоприятно высокую растворимость в широком диапазоне pH, что является предпочтительным для получения твердых фармацевтических препаратов для перорального введения.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы могут быть получены при использовании STOE - STADI P-дифрактометра в трансмиссионном режиме, оснащенного датчиком, чувствительным к перемещению (OED) и Cu-анодом в качестве источника рентгеновских лучей (CuK α 1 излучение, $\lambda=1,54056$ Å, 40 кВ, 40 мА). В табл. 1 значения " 2Θ [°]" означают угол дифракции в градусах, а значения " d [Å]" обозначают указанные расстояния в Å между плоскостями решетки. Интенсивность, показанная на фиг. 11, приведена в импульсах за секунду.

Для того чтобы учесть ошибку эксперимента, описанные выше значения 2Θ величины следует считать точными до $\pm 0,1^\circ 2\Theta$, в частности, $\pm 0,05^\circ 2\Theta$. Иными словами, при оценке, является ли данный образец кристаллов соединения А в кристаллической форме в соответствии с описанными выше 2Θ значениями, 2Θ значение, которое экспериментально наблюдали для образца, должно считаться идентичным с характерным значением, описанным выше, если оно находится в пределах $\pm 0,1^\circ 2\Theta$ характерного значения, в частности, если оно находится в пределах $\pm 0,05^\circ 2\Theta$ характерного значения.

Точка плавления определяется с помощью ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) при использовании DSC 821 (Mettler Toledo). Потеря веса определяется с помощью термальной гравиметрии (TG) при использовании TGA 851 (Mettler Toledo).

Также в данной заявке раскрывается способ получения кристаллического комплекса, как определено в данной заявке выше и в данной заявке ниже, где указанный способ включает следующие этапы:

- (а) получение раствора ингибитора SGLT2, как описывается в данной заявке (например, соединения А или другого ингибитора SGLT2, описанного в данной заявке) и одной или более природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей;
- (б) выдерживание раствора для осаждения из него кристаллического комплекса;
- (в) удаление осадка из раствора; и
- (г) высушивание осадка, необязательно, до удаления любого избытка указанного растворителя или смеси растворителей.

В соответствии с этапом (а) получают раствор ингибитора SGLT2 (например, соединения А или другого ингибитора SGLT2, описанного в данной заявке) и одной или более природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей. Предпочтительно, раствор является насыщенным или, по крайней мере, почти насыщенным или даже перенасыщенным в отношении кристаллического комплекса. На этапе (а) ингибитор SGLT2 может растворяться в растворе, который включает одну или более природных аминокислот, или одна или более природных аминокислот могут быть растворены в растворе, который включает ингибитор SGLT2. В соответствии с альтернативной процедурой ингибитор SGLT2 растворяют в растворителе или смеси растворителей с получением первого раствора, а одну или более природных аминокислот растворяют в растворе или смеси растворителей с получением второго раствора. После этого указанный первый раствор и указанный второй раствор соединяют с получением раствора в соответствии с этапом (а).

Предпочтительно, когда молярное соотношение природной аминокислоты и ингибитора SGLT2 (например, соединения А или любого другого ингибитора SGLT2, описанного в данной заявке) в растворе соответствует молярному соотношению природной аминокислоты и ингибитора SGLT2 в кристалли-

ческом комплексе, который получают. Таким образом, предпочтительное молярное соотношение находится в диапазоне от приблизительно 1:2 до 3:1; наиболее предпочтительно приблизительно 1:1.

Приемлемые растворители предпочтительно выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алканолов, воды, этилацетатов, ацетонитрилов, ацетонов, диэтилового эфира, тетрагидрофурана и смеси двух или более этих растворителей.

Более предпочтительные растворители являются выбранными из группы, состоящей из метанола, этанола, изопропанола, воды и смеси двух или более этих растворителей, в частности, смеси одного или нескольких из указанных органических растворителей с водой.

Особенно предпочтительные растворители выбирают из группы, состоящей из этанола, изопропанола, воды и смеси этанола и/или изопропилового спирта с водой.

В случае смеси воды и одного или более C_{1-4} алканолов, в частности, метанола, этанола и/или изопропанола, наиболее предпочтительно этанола, предпочтительное соотношение объемов воды и алканола находится в диапазоне от приблизительно 99:1 до 1:99; более предпочтительно от приблизительно 50:1 до 1:80; еще более предпочтительно приблизительно от 10:1 до 1:60.

Предпочтительно этап (а) осуществляют приблизительно при комнатной температуре (около 20°C) или при повышенной температуре приблизительно до температуры кипения используемого растворителя или смеси растворителей.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления исходный материал ингибитора SGLT2 (например, соединения А или любого другого ингибитора SGLT2, описанного в данной заявке) и/или одной или нескольких природных аминокислот и/или растворителя и смеси растворителей содержит количество H_2O , которое, по крайней мере, является необходимым для образования гидрата ингибитора SGLT2; в частности, по крайней мере, 1 моль, предпочтительно, по крайней мере, 1,5 моля воды на моль ингибитора SGLT2. Еще более предпочтительно, когда количество воды составляет, по крайней мере, 2 моля воды на моль ингибитора SGLT2. Это означает, что либо исходный материал ингибитора SGLT2 (например, соединение А), либо одна или более природных аминокислот, либо указанный растворитель, либо смеси растворителей, либо указанные соединения и/или растворителей в комбинации содержат количество H_2O , такое, как указано выше. Например, если исходный материал ингибитора SGLT2 (например, соединение А) или природная аминокислота на стадии (а) содержит достаточное количество воды, как указано выше, то содержание воды в растворителе(ях) не является обязательным.

Для того чтобы уменьшить растворимость кристаллического комплекса в соответствии с данным изобретением в растворе, на этапе (а) и/или на этапе (б) может быть добавлен один или несколько антирастворителей, предпочтительно в процессе этапа (а) или в начале этапа (б). Вода является примером приемлемого антирастворителя. Количество антирастворителя предпочтительно выбирают так, чтобы получить пересыщенный или насыщенный раствор по отношению к кристаллическому комплексу.

На этапе (б) раствор выдерживается в течение периода времени, достаточного для получения осадка, т.е. кристаллического комплекса. Температура раствора на этапе (б) примерно является такой же или ниже, чем на этапе (а). При выдерживании температура раствора предпочтительно снижена, предпочтительно до температуры в диапазоне от 20 до 0°C или даже ниже. Этап (б) можно осуществлять с перемешиванием или без перемешивания. Как известно специалисту в данной области техники, с помощью периода времени и отличия температур на этапе (б) можно контролировать размер, форму и качество получаемых кристаллов. Кроме того, кристаллизация может быть индуцирована с помощью способов, которые являются известными в данной области техники, например, с помощью механических средств, таких как царапанье или трение контактной поверхности реакционной емкости, например, с помощью стеклянной палочки. Необязательно, (почти) насыщенный или перенасыщенный раствор может быть инокулирован затравочными кристаллами.

На этапе (в) растворитель(и) может(могут) быть удален(ы) из осадка известными способами такими, как, например, фильтрование, фильтрованием с отсасыванием, декантация и центрифугирование.

На этапе (г) избыток растворителя(ей) удаляется из осадка с помощью способов, известных специалисту в данной области техники, таких, как, например, путем снижения парциального давления растворителя(ей), предпочтительно в вакууме и/или при нагревании выше температуры приблизительно 20°C, предпочтительно в интервале температур ниже 100°C, еще более предпочтительно, ниже 85°C.

Соединение А может быть синтезировано способами, как специфически и/или в общем описано или приведено в международной заявке WO 2007/128749, которая является включенной в данное описание в качестве ссылки, во всей своей полноте, и/или примерах, раскрытых в настоящем описании ниже. Биологические свойства соединения А также могут быть исследованы так, как описано в публикации WO 2007/128749.

Кристаллический комплекс, как описано в данной заявке, предпочтительно используют в качестве активного лекарственного вещества в существенно чистом виде, т.е. существенно свободным от других кристаллических форм ингибитора SGLT2 (например, соединения А). Тем не менее, настоящее изобретение также охватывает кристаллический комплекс в смеси с другой кристаллической формой или формами. Если активное лекарственное вещество представляет собой смесь кристаллических форм, то является предпочтительным, чтобы вещество содержало, по крайней мере, 50% по весу, еще более предпоч-

тительно, по крайней мере, 90% по весу, наиболее предпочтительно, по крайней мере, 95% по весу кристаллического комплекса, как описано в настоящей заявке.

Ввиду своей способности ингибировать активность SGLT, кристаллический комплекс в соответствии с изобретением является приемлемым для использования в лечении и/или профилактическом лечении состояний или заболеваний, которые могут подвергаться влиянию путем ингибирования SGLT, в частности, активности SGLT-2, в частности, нарушений обмена веществ, как описано в настоящей заявке. Кристаллический комплекс в соответствии с изобретением также является приемлемым для получения фармацевтических композиций для лечения и/или профилактического лечения состояний или заболеваний, которые могут подвергаться влиянию со стороны ингибирования SGLT, в частности, активности SGLT-2, в частности, нарушений обмена веществ, как описано в данной заявке. Кристаллический комплекс, как описано в данной заявке (в частности, соединения А с природной аминокислотой, например, пролином, в частности, L-пролином) также является приемлемым для использования в лечении животных из семейства кошачьих.

Фармацевтические композиции и рецептуры.

Ингибиторы SGLT2 для применения в соответствии с изобретением могут быть получены в виде фармацевтических композиций. Они могут быть получены в виде твердых или жидких композиций. В любом случае, они предпочтительно являются приготовленными для перорального введения, предпочтительно в жидкой форме для перорального введения. Ингибиторы SGLT2 могут, тем не менее, также быть получены, например, для парентерального введения.

Твердые лекарственные формы включают таблетки, гранулированные формы, а также другие твердые формы такие, как суппозитории. Среди твердых форм таблетки и гранулированные формы являются предпочтительными.

Фармацевтические композиции в рамках понимания настоящего изобретения могут содержать ингибитор SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением и один или более наполнителей. Любой инертный наполнитель, который позволяет осуществлять или поддерживает предполагаемый лечебный эффект, может быть использован. Такие наполнители доступны специалисту в данной области техники. Полезные наполнители представляют собой, например антиадгезивные агенты (используются для уменьшения адгезии между порошком (гранулами) и гранями пуансона и тем самым предотвращают прилипание к таблетующим пуансонам), связующие агенты (раствор связующих веществ или сухие связующие агенты, которые удерживают ингредиенты вместе), покрытия (для защиты ингредиентов таблетки от повреждения влагой воздуха и делают большие или неприятные на вкус таблетки более легкими для проглатывания), дезинтегрирующие агенты (для того, чтобы позволить таблеткам ломаться при разведении), наполнители, разбавители, ароматизаторы, красители, глиданты (регуляторы потока для того, чтобы содействовать течению порошка за счет снижения трения между частицами и сцепления), смазочные материалы (для предотвращения слипания ингредиентов вместе и прилипания к таблетующим пуансонам или аппарату для наполнения капсул), консерванты, сорбенты, подсластители и т.д.

Лекарственные формы в соответствии с изобретением, например, твердые композиции, могут содержать носители и/или дезинтегрирующие агенты, выбранные из группы сахаров и сахарных спиртов, например, маннита, лактозы, крахмала, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и производных целлюлозы, например, метилцеллюлозы и тому подобных им.

Производственные процедуры для препаратов, пригодных для животным из семейства кошачьих известны специалистам в данной области, так и для твердых композиций включают, например, прямое прессование, сухое гранулирование и влажное гранулирование. В процессе прямого прессования, активный ингредиент и все другие наполнители, помещают вместе в устройство для прессования, который непосредственно применяется для прессования таблеток из этого материала. Полученные таблетки могут быть покрыты оболочкой после этого для того, чтобы защитить их от физического и/или химического воздействия, например, с помощью материала, известного из уровня техники.

Единичная форма для введения, например, единичная жидкая дозированная форма или единичная твердая композиция, например, таблетка, может содержать от 0,1 до 10 мг, или, например, от 0,3 до 1 мг, от 1 до 3 мг, от 3 до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или, например, от 5 до 2000 мг, от 5 до 1500 мг, от 10 до 1500 мг, от 10 до 1000 мг, или 10-500 мг ингибитора SGLT2 для использования в соответствии с настоящим изобретением. Как будет понятно специалисту в данной области техники, содержание ингибитора SGLT2 в твердой композиции или любой рецептуре, как описано в данной заявке, для введения животному из семейства кошачьих может быть увеличено или уменьшено, как является приемлемым, в зависимости от веса тела животного из семейства кошачьих, которого подвергают лечению.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для использования в соответствии с настоящим изобретением предназначена для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения. В частности, пероральное введение облегчается с помощью вспомогательных веществ, которые изменяют запах и/или тактильные свойства фармацевтической композиции для предполагаемого пациента, например, как описано в данной заявке.

Когда ингибитор SGLT2 для использования в соответствии с настоящим изобретением рецептирован для перорального введения, то является предпочтительным, чтобы наполнители придавали свойства,

например, вкусовые и/или способность к разжевыванию, которые делают композицию пригодной для введения животному из семейства кошачьих.

Кроме того, предпочтительными являются жидкие композиции. Жидкие препараты могут представлять собой, например, растворы, сиропы или суспензии. Они могут быть введены непосредственно кошке или могут быть смешаны с пищей и/или питьем (например, питьевой водой и т.п.) для кошки. Одно из преимуществ жидкой лекарственной формы (по аналогии с рецептурой в гранулированной форме), является то, что такая лекарственная форма обеспечивает точное дозирование. Например, ингибитор SGLT2 можно дозировать точно в соответствии с весом тела животного из семейства кошачьих. Типичные составы жидких композиций являются известными специалистам в данной области техники.

Дозирование и введение.

Практикующий специалист в данной области может определить подходящие дозы для применения в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительные дозирующие единицы включают мг/кг, т.е. мг ингибитора SGLT2 на единицу веса тела животного из семейства кошачьих. Ингибитор SGLT2 в соответствии с изобретением может, например, быть введен в дозе 0,01-5 мг/кг в сутки, например, 0,01-4 мг/кг, например, 0,01-3 мг/кг, например, 0,01-2 мг/кг, например, 0,01-1,5 мг/кг, например, 0,01-1 мг/кг, например, 0,01-0,75 мг/кг, например, 0,01-0,5 мг/кг, например, 0,01-0,4 мг/кг, например, 0,01-0,4 мг/кг в сутки; или от 0,1 до 3,0 мг/кг в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг в сутки. В другом предпочтительном варианте осуществления доза составляет 0,02-0,5 мг/кг в сутки, более предпочтительно 0,03-0,4 мг/кг в сутки, например, 0,03-0,3 мг/кг в сутки.

Практикующий специалист в данной области техники способен подготовить ингибитор SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением для введения в желаемой дозе.

Предпочтительно, когда в соответствии с изобретением ингибитор SGLT2 вводят не более трех раз в сутки, более предпочтительно не более чем два раза в сутки, наиболее предпочтительно только один раз в сутки. Частота введения может быть адаптирована к типичной частоте кормления кошки.

В соответствии с изобретением ингибитор SGLT2 можно вводить таким образом, чтобы достичь соответствующей концентрации ингибиторов SGLT2 в плазме крови (например, максимальной концентрации в плазме крови или концентрации в плазме крови через определенный период времени, например, через 4, 8, 12 или 24 ч после перорального введения, предпочтительно через приблизительно 8 ч после перорального введения). Например, для соединения А концентрация в плазме крови (например, максимальная концентрация в плазме крови или концентрации в плазме крови через определенный период времени после перорального введения) может быть в пределах от 2 до 4000 нМ, например, от 20 до 3000 или, например, от 40 до 2000 нМ.

Предпочтительно, после введения и времени, необходимого для ингибитора SGLT2, чтобы достичь кровяного русла, такие уровни сохраняются в крови в течение временного интервала, по крайней мере, 12 ч, более предпочтительно, по крайней мере, 18 ч, наиболее предпочтительно, по крайней мере, 24 ч.

В соответствии с изобретением ингибитор SGLT2 предпочтительно вводят перорально в жидкой или твердой форме. Ингибитор SGLT2 можно вводить непосредственно в ротовую полость животных (например, с помощью шприца, предпочтительно шприца, градуированного в соответствии с весом тела) или вместе с пищей или питьем для животного (например, с питьевой водой или тому подобное), в каждом случае, предпочтительно в жидкой форме. Тем не менее, ингибитор SGLT2 может, также быть введен, например, парентерально или любым другим способом введения, например, ректально.

Ингибитор SGLT2 может использоваться отдельно или в комбинации с другим лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов SGLT2, предпочтительно соединение А, используют в комбинации с одним или несколькими другими гипогликемическими пероральными препаратами. Когда ингибитор SGLT2 используется в сочетании с дополнительным препаратом, то ингибитор SGLT2 и любые дополнительные лекарственные средства могут быть введены одновременно, последовательно (в любом порядке), и/или в соответствии с определенными временными интервалами режима приема лекарственного средства. В таких вариантах осуществления, когда дополнительное лекарственное средство для комбинированного введения с ингибитором SGLT2 не вводится одновременно с ингибитором SGLT2, ингибитор SGLT2 и какое-либо дополнительное лекарственное средство, предпочтительно вводят в течение периода, по крайней мере, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 4 месяца, 6 месяцев или дольше, например, в течение 12 месяцев или более.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SGLT2 (вне зависимости от того, используют ли его отдельно или в комбинации с другим лекарственным средством) не используется в комбинации с 1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-[3-(R)-аминопиперидин-1-ил]ксантином или его фармацевтически приемлемой солью, т.е. животное из семейства кошачьих не подвергается лечению с помощью указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SGLT2 не используется в комбинации с ингибитором DPP-IV, т.е. животное из семейства кошачьих не подвергается лечению с помощью ингибитора DPP-IV.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SGLT2 используют в качестве монотерапии, т.е. в качестве отдельной терапии, т.е. ни один другой препарат не вводят кошке для лечения или профилактики одного и того же метаболического расстройства, т.е. метаболического

расстройства, для которого вводят ингибитор SGLT2. Например, ни один другой препарат не вводят кошке для лечения или профилактики одного и того же метаболического расстройства в течение периода времени, по крайней мере, 2, 3 или 4 недели до и после введения ингибитора SGLT2.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 показывает корреляцию между уровнем соединения А в плазме крови и экскрецией глюкозы из мочи, приведенной к креатинину (глюк/креат). Таковая представляет собой однозначную логарифмическо-линейную взаимосвязь.

Фиг. 2 показывает профили уровня глюкозы в крови и секреции инсулина во внутривенном тесте толерантности к глюкозе (ivGTT) кошек с нормальным весом в соответствии с Hoening (Mol Cell Endocrinol 2002, 197(1-2): 221-229) (iv GTT [lg/kg]) и у кошек с резистентностью к инсулину и ожирением перед (пунктирная линия - перед исследованием, "до") и по прошествии 4 недель лечения при использовании соединения А (сплошная линия). Повышенная и пролонгированная вторая фаза секреции у кошек с резистентностью к инсулину и ожирением, используемая в данном исследовании, была значительно улучшенной с помощью лечения при использовании соединения А.

Фиг. 3 значения показывают площади под кривой (AUC) для инсулина в крови и индекс чувствительности для суррогатного инсулина (взаимосвязь инсулина и глюкозы в крови, как выражается с помощью модифицированного индекса Бельфиоре) у кошек с резистентностью к инсулину во время внутривенного теста на толерантность к глюкозе (ivGTT) до ("до") и после и через 4 недели лечения ("после") при использовании соединения А или его носителя ("контроль"). Лечение при использовании соединения А приводит к значительному снижению AUC инсулина (панель А), а также значительно улучшенной чувствительности к инсулину (панель В).

Фиг. 4 показывает временные показатели концентрации глюкозы в крови [ммоль/л] после введения инсулина кошкам с резистентностью к инсулину в процессе внутривенного теста на толерантность к инсулину (ivITT) до (пунктирная линия - перед исследованием, "до") и по прошествии 4 недель лечения при использовании соединения А (сплошная линия при использовании соединения А или его носителя ("контроль")). У животных, которые не подвергались лечению (контроль), чувствительность к инсулину (IS) снижалась на протяжении всего периода исследования (панель А). Для сравнения, лечение при использовании соединения А сопровождалось значительным улучшением IS (панель В).

Фиг. 5 показывает временные показатели уровней неэстерифицированной жирной кислоты (NEFA) в крови [мэкв./л] после введения инсулина кошкам с резистентностью к инсулину в процессе ivITT до (пунктирная линия - перед исследованием, "до") и по прошествии 4 недель лечения при использовании соединения А (сплошная линия) при использовании соединения А или его носителя ("контроль"). У животных, которые не подвергались лечению (контроль), устранение NEFA значительно ухудшалось (панель А), в то время как оно значительно улучшалось при лечении при использовании соединения А (панель В).

Фиг. 6 показывает концентрации лептина в крови, которые значительно снижались в процессе исследования у кошек, которых подвергали лечению.

Фиг. 7 показывает снижение коэффициента дыхательного газообмена (RER) (что свидетельствует о повышенном использовании липидов) у животных, которых подвергали лечению, как измеряется с помощью непрямой калориметрии.

Фиг. 8 показывает, что уровни β -гидроксубутирата в крови (β -НВ/ВНВ) повышались через 4 недели лечения при использовании соединения А.

Фиг. 9 показывает позитивную корреляцию между изменением концентрации лептина в крови и изменением значения RER перед лечением и через 4 недели после лечения с помощью соединения А или носителя (контроль).

Фиг. 10 показывает негативную корреляцию между уровнями β -гидроксубутирата в крови (β -НВ/ВНВ) и значением RER через 4 недели после лечения с помощью соединения А.

Фиг. 11 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму характерной партии кристаллического комплекса соединения А с L-пролином (1:1).

Фиг. 12 показывает диаграмму DSC/TG характерной партии кристаллического комплекса соединения А с L-пролином (1:1).

Фиг. 13 показывает среднее значение показателя глюкозы в крови из 9-часовой кривой показателя глюкозы в день визита.

Фиг. 14 показывает уровень сывороточного фруктозамина в день визита.

Фиг. 15 предварительные данные, полученные для четырех кошек, демонстрируют, что концентрации инсулина натощак повышались по сравнению с одновременным снижением среднего значения показателя глюкозы (из 9-часовой кривой показателя глюкозы) в день 7 по сравнению с днем 1. Впоследствии концентрации инсулина достигали уровня плато, что может объясняться уже почти нормализованной концентрацией глюкозы. Это демонстрирует нормальную физиологическую ситуацию у голодных животных: когда уровень глюкозы находится в пределах нормального диапазона (голодное состояние), больше не ожидается присутствия никакого повышения концентраций инсулина. Эти предварительные

данные, полученные из показателей инсулина натошак от четырех кошек, поддерживают заявленные показания "потеря функции бета-клеток поджелудочной железы" и "ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно ремиссия диабета", поскольку это демонстрирует повышение концентраций инсулина и снижение концентраций глюкозы до нормальных значений и, таким образом, отражает возвращение к нормальному физиологическому ответу.

Примеры

Приведенные далее примеры показывают полезное терапевтическое влияние на гликемический контроль и/или резистентность к инсулину и т.д., путем применения одно или более ингибиторов SGLT2 у представителей кошачьих, в соответствии с настоящим изобретением. Эти примеры являются предназначенными для иллюстрации изобретения более подробно без какого-либо ограничения объема пунктов формулы.

Пример 1. Фармакокинетика (PK)/фармакодинамика (PD) однократной пероральной дозы соединения А у кошек.

Соединение А вводили кошкам после ночного периода голодания. Группы (n=3 на группу) получали однократно перорально либо один носитель (вода), либо носитель, содержащий ингибитор SGLT2 в форме соединения А при дозе 0,01, 0,1 и 1 мг/кг. Измерения PK/PD осуществляли до дня 4 после однократного введения соединения А или его носителя.

Таблица 2

Фармакокинетические данные, однократная доза (0,01/0,1/1,0 мг/кг)

| Параметр | | 0,01 мг/кг | 0,1 мг/кг | 1,0 мг/кг |
|-----------------------------------|------------------|------------|-----------|-----------|
| t _{max} [час.] | среднее значение | 1 | 1,3 | 1 |
| C _{max} [нмоль/л] | среднее значение | 9 | 77 | 1173 |
| AUC _{0→∞} [нмоль·час./л] | среднее значение | 30 | 358 | 5379 |
| T _{1/2} [час.] | среднее значение | 1,2 | 2,9 | 5,4 |

Фармакодинамические данные.

Значительное повышение концентрации глюкозы в моче было очевидным при дозах > 0,01 мг/кг уже через 8 ч после введения (средние значения показателей группы: контроли - 1,4 ммоль/л; 0,01 мг/кг - 1,4 ммоль/л; 0,1 мг/кг - 46,1 ммоль/л; 1 мг/кг - 239,3 ммоль/л) и было постоянным в течение 24 ч.

Ни одна из трех доз соединения А не изменяла уровень глюкозы в крови у кошек по сравнению с нормальными референтными значениями.

Ни одна из трех доз соединения А не изменяла функцию почек у кошек. Повышения уровня экскреции глюкозы с мочой является очевидным образом зависимой от дозы и концентрации соединения в плазме крови (логарифмически-линейная корреляция), как показано на фиг. 1.

Пример 2. Влияние соединения А на концентрацию глюкозы в моче и крови после повторяемого введения доз у кошек.

Соединение А вводили кошкам после ночного периода голодания. Группы (n=3 на группу) получали один раз в сутки перорально либо один носитель (PillPocket®), либо носитель, содержащий ингибитор SGLT2 (сухое соединение), при дозе 1 и 3 мг/кг в течение трех последующих дней. Измеряли концентрацию глюкозы в моче и в крови.

Значительное повышение концентрации глюкозы в моче было очевидным при обеих дозах уже через 8 ч после введения. Максимальная концентрация в моче в дальнейшем не повышалась после повторного введения доз и была подобной таковой при дозах, которые составляли 1 и 3 мг/кг (средние значения - 281 ммоль/л и 209 ммоль/л, соответственно).

Ни одна из доз соединения А не изменяла уровень глюкозы в крови у кошек по сравнению с нормальными референтными значениями.

В отношении экскреции глюкозы с мочой, то ее оценивали с помощью показателя ED₅₀, который составлял < 1мг/кг.

Пример 3. Влияние соединения А на концентрацию глюкозы в моче и крови после повторяемого введения доз у кошек.

Соединение А вводили нормогликемическим кошкам с ожирением, которые имели беспрепятственный доступ к еде. Группы (n=6 на группу) получали один раз в сутки перорально либо один носитель (желатиновые капсулы), либо носитель, содержащий ингибитор SGLT2 (сухое соединение), при дозе 1 мг/кг в течение 4 недель. Измеряли концентрацию глюкозы в моче и в крови.

Концентрации глюкозы в моче существенно повышались в конце исследования - контроли - 0,6 ммоль/л; 1 мг/кг - 489 ммоль/л.

Не наблюдали никаких изменений уровня глюкозы в крови.

Пример 4. Лечение преддиабета: предотвращение проявления диабета типа 2 у кошек.

Эффективность ингибирования SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением при лечении преддиабета, характеризующегося патологическим уровнем глюкозы натошак и/или нарушенной толе-

рантностью к глюкозе и/или резистентностью к инсулину, может быть проверена с помощью клинических исследований. В исследованиях в течение более короткого или более длительного периода времени (например, 2-4 недели или 1-2 года) успех лечения проверялся путем определения значений концентрации глюкозы натощак и/или значений концентрации глюкозы после приема пищи, или после теста с нагрузкой (пероральный тест на толерантность к глюкозе или тест на толерантность к пище после приема определенной еды), после окончания периода терапии для исследования и сравнения их с величинами перед началом исследования и/или с такими для группы плацебо. Кроме того, значение концентрации фруктозамина может быть определено до и после терапии и подвергаться сравнению с начальным значением и/или со значением для группы плацебо. Значительное снижение уровней глюкозы натощак или после еды и/или уровней фруктозамина демонстрирует эффективность лечения преддиабета. Кроме того, значительное уменьшение числа пациентов, у которых развивается проявление сахарного диабета 2 типа при лечении с использованием фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением, по сравнению с другой формой лечения, демонстрирует свою эффективность в предотвращении перехода от преддиабета до проявления диабета.

Пример 5. Лечение преддиабета: улучшение резистентности к инсулину у кошек.

Приведенный ниже пример показывает положительный эффект соединения А в отношении резистентности к инсулину у кошек с ожирением. Соединение А вводили нормогликемическим кошкам с резистентностью к инсулину и ожирением, которые имели беспрепятственный доступ к еде. Группы (N=6 на группу) получали один раз в день перорально либо только носитель (желатиновые капсулы), либо носитель, содержащий ингибитор SGLT2 (сухое соединение), в дозе 1 мг/кг в течение 4-х недель. Следующие эксперименты были проведены до начала лечения и в конце 4-недельного периода лечения примерно через 24 ч после последнего введения соединения/носителя.

Внутривенный тест на толерантность к глюкозе (ivITT, 0,8 г/кг декстрозы) проводили на кошках после ночного периода голодания. Кровь брали катетером через яремную вену. Образцы крови брали через -5, 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 мин после применения глюкозы.

Колебания концентраций глюкозы и инсулина подвергали количественной оценке путем расчета базовой линии AUC, скорректированной для глюкозы. Внутривенный тест толерантности к инсулину (ivITT, 0,05 ед./кг обычного инсулина) проводили на кошках после ночного периода голодания. Кровь брали катетером через яремную вену. Образцы крови брали через -5, 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 мин после применения глюкозы.

Колебания уровня глюкозы и неэтерифицированных жирных кислот (NEFA) количественно оценивали путем расчета базовой линии AUC, скорректированной для глюкозы и NEFA.

Значимость различий средних значений между группами оценивали путем повторных двухфакторных измерений (время и лечение) ANOVA и при использовании апостериорных множественных сравнений с контролем или соответствующими исходными показателями.

Колебания уровней глюкозы во время ivGTT не изменялись на протяжении периода исследования или по причине лечения. Колебания инсулина не изменялось на протяжении периода исследования у контрольных кошек, но значительно снижалось у кошек, которых подвергали лечению, по сравнению с показателями базовой линии ($p < 0,05$).

Как показано на фиг. 2, по сравнению с кошками, у которых нет ожирения, у тучных кошек, которых использовали в настоящем исследовании, профиль секреции инсулина демонстрировал сниженную первую фазу, а также повышенную и более длительную вторую фазу. Как показано на панели В фиг. 2, лечение при использовании соединения А приводило к значительному улучшению второй фазы профиля секреции инсулина.

Чувствительность к инсулину была значительно повышена у кошек, которых подвергали лечению, по сравнению со значениями базовой линии ($p < 0,05$). Это было продемонстрировано путем подсчета отношения между глюкозой и инсулином при использовании модифицированного индекса Бельфиоре ($1/\log(\Delta AUC_{\text{глюк}} * \Delta AUC_{\text{инс}})$).

Значения площади под кривой значения инсулина в крови и соотношение инсулина крови к глюкозе в крови, как представлено с помощью модифицированного индекса Бельфиоре для чувствительности к инсулину у кошек с резистентностью к инсулину во время внутривенного теста на толерантность к глюкозе (ivGTT) до ("pre") и после ("post") 4 недель лечения при использовании соединения А или его носителя ("контроль") показаны на фиг. 3.

Колебания концентрации глюкозы во время ivITT значительно ухудшилось в течение всего периода исследования у контрольных животных ($p < 0,05$) (см. фиг. 4, панель А). Это было сходно с устранением NEFA (см. фиг. 5, панель А). В противоположность этому, у кошек, которых подвергали лечению с помощью соединения А, кривая глюкозы не менялась на протяжении всего периода исследования (см. фиг. 4, панель В), а устранение NEFA было значительно улучшено путем лечения при использовании соединения А ($p < 0,01$; см. фиг. 5, панель В).

Эти данные указывают на то, что у тучных кошек резистентность к инсулину значительно улучшилась после проведения 4-недельного лечения с помощью соединения А. Поскольку резистентность к инсулину является характерным признаком преддиабета, эти данные убедительно свидетельствуют о том,

что соединение А является способным к лечению преддиабета у животных семейства кошачьих.

В клинических исследованиях у диабетических кошек, которых подвергали лечению в течение различных промежутков времени (например, от 2 недель до 12 месяцев) успех улучшения резистентности к инсулину может быть проверен с помощью измерения базовой линии уровня глюкозы в крови, фруктозамина в крови и инсулина в крови, с последующим мониторингом развития эти уровней у отдельных кошек на протяжении всего периода исследования. Кроме того, показатели глюкозы и инсулина после приема пищи или после исследования с нагрузкой (тест на толерантность к глюкозе или тест на толерантность к инсулину) после окончания периода терапии для исследования можно сравнить с величинами перед началом исследования и/или с показателями диабетических кошек, которые подвергались лечению с помощью других лекарственных средств.

Пример 6. Лечение диабета типа 2 у кошек.

Лечение кошек с сахарным диабетом 2 типа с помощью фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, в дополнение к получению резкого улучшения метаболизма глюкозы, предотвращает ухудшение обмена веществ в долгосрочной перспективе. Это можно наблюдать, если кошки подвергаются лечению в течение более короткого или более длительного периода времени, например, 2-4 недели или от 3 месяцев до 1 года, при использовании фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, и сравнивать с метаболизмом до лечения или с кошками, которых подвергали лечению с помощью инсулина или других снижающих уровень сахара лекарственных средств. Имеется подтверждение терапевтического успеха, если среднесуточный уровень глюкозы и уровень фруктозамина в крови снижаются по сравнению с уровнем до начала лечения. Дополнительное подтверждение терапевтического успеха получают, если значительно меньший процент кошек, подвергнутых лечению с помощью фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с кошками, которые были подвергнуты лечению с помощью других лекарственных препаратов, претерпевает кратковременное ухудшение в метаболизме глюкозы (например, гипер- или гипогликемия).

Пример 7. Улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы.

В клинических исследованиях у диабетических кошек, подвергшихся лечению в течение различных промежутков времени (например, от 4 недель до 12 месяцев), успех лечения проверялся с помощью измерения базового уровня глюкозы в крови, фруктозамина крови и уровня инсулина в крови и соответствующего соотношения между параметрами для индивидуальной кошки. Кроме того, например, стимуляция аргинином может быть использована для проверки способности бета-клеток поджелудочной железы к секреции инсулина.

Значительное повышение уровня инсулина в крови (либо до начала лечения, либо после стимуляции аргинином) в процессе или в конце исследования по сравнению с исходным значением или по сравнению с группой плацебо, или группой, получавшей другую терапию, доказывает эффективность фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, в улучшении функции бета-клеток поджелудочной железы у диабетических кошек (фиг. 15).

Пример 8. Ремиссия диабета.

В клинических исследованиях у диабетических кошек, подвергшихся лечению в течение более длительного периода времени (например, от 3 месяцев до 1 года), успех лечения проверялся с помощью измерения базового уровня глюкозы в крови, фруктозамина в крови и уровня инсулина в крови и соответствующего соотношения между параметрами для индивидуальной кошки. Имеется подтверждение терапевтического успеха, если лабораторные показатели снижаются по сравнению с уровнем до лечения без необходимости инъекций инсулина (фиг. 15).

В случае, если соединение А используют в комбинации, например, с инсулином или другими препаратами, эффективно уменьшающими гипергликемию, животному из семейства кошачьих можно отметить введение инсулина или другого лекарственного средства, но при этом все еще обеспечивать гликемический контроль в нормальных пределах.

Наиболее предпочтительно, когда животному из семейства кошачьих отменяют введение соединения А.

Пример 9. Снижение гипергликемии.

В клинических исследованиях у диабетических кошек, которые подвергались лечению в течение различных промежутков времени (например, от 1 дня до 12 месяцев), успех лечения у кошек с гипергликемией проверялся путем определения уровня глюкозы в крови или уровня фруктозамина в крови. Значительное снижение этих значений во время исследования или в его конце по сравнению с исходным значением или по сравнению с группой плацебо, или группой, получавшей другую терапию, доказывает эффективность фармацевтической композиции в соответствии с изобретением в уменьшении гипергликемии у кошек.

Пример 10. Состав тела и снижение жира в организме.

Следующий пример показывает положительное влияние соединения А у тучных кошек. Соединение А вводили кошкам, которые страдают ожирением, имеющим беспрепятственный доступ к еде. Группы (N=6 на группу) перорально получали один раз в день либо только носитель (желатиновые капсулы), либо носитель, содержащий ингибитор SGLT2 (сухое соединение) в дозе 1 мг/кг в течение 4-х недель.

Следующие эксперименты были проведены до начала лечения и в конце 4-недельного периода лечения примерно через 24 ч после последнего введения соединения/носителя. Как показано на фиг. 6, концентрации лептина в крови значительно уменьшались в течение периода исследования у кошек, которых подвергали лечению (средние значения: до: 2482 пмоль/л, после: 2213 пмоль/л, $p < 0,05$).

Непрямая калориметрия показывает влияние лечения на энергетический метаболизм. Коэффициент дыхательного газообмена (RER; соотношение между количеством выдыхаемого CO_2 и вдыхаемого O_2 , см. фиг. 7) показывает значимо повышенный метаболизм жирных кислот (использование липидов) у подвергнутых лечению животных (средние значения RER: 0,749 до лечения, 0,728 после лечения; $p < 0,01$).

Повышенное использование липидов также имело отражение в увеличенных концентрациях β -гидроксибутирата в крови (β -НВ/ВНВ), как показано на фиг. 8. Повышение концентраций β -гидроксибутирата не превышало нормальных контрольных значений.

Эти изменения в соответствующих данных на протяжении всего исследования показывают значимую корреляцию и свидетельствуют о том, что лечение демонстрирует благотворное влияние на состав тела.

Таким образом, данные показывают положительную корреляцию между изменением концентрации лептина в крови и изменением RER до и после 4 недель лечения с помощью соединения А (фиг. 9), а также отрицательную корреляцию между уровнями β -оксибутирата в крови (β -НВ/ВНВ) и RER (фиг. 10).

Параметры печени были неизменными, и никакие кетоны не было обнаружено в моче. Таким образом, сдвиг метаболизма липидов и углеводов находится в пределах нормальных физиологических диапазонов.

Как следствие этого, 4-недельное лечение у кошек с ожирением ясно показало, что дислипидокинемия была улучшена, и кроме того, сдвиг использования метаболического субстрата от глюкозы к липидам представляет собой явное преимущество в лечении тучных кошек. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что соединение А может лечить преддиабет у животных из семейства кошачьих.

Пример 11. Пилотное клиническое исследование соединения А на кошках с диабетом, принадлежащих клиентам.

Следующие данные были получены на 4 диабетических кошках, которые предполагаемо подвергались лечению при пероральном введении 1 мг/кг один раз в день соединения А в течение 28 дней. Диагноз сахарного диабета был сделан на основании содержания глюкозы в крови > 250 мг/дл (13,9 ммоль/л) при скрининге, либо глюкозурии, либо сывроточного фруктозамина ≥ 400 мкмоль/л, и сохранении, по крайней мере, одного клинического состояния/симптома, соответствующего сахарному диабету [вялость, полиурия, полидипсия, полифагия, потеря веса и/или стопоходящее положение задних ног (диабетическая полинейропатия)].

Результаты показали, что среднее значение (фиг. 13) глюкозы в крови, как показано на кривой содержания глюкозы в крови в течение 9 ч, значительно снижалось у всех 4 кошек по сравнению с базовой линией к концу исследования. Снижение присутствовало уже на 7-й день, и неожиданно было выявлено в такой степени, которая была сравнимой с долгосрочной терапией инсулином. Для сравнения, сопоставимого снижения среднего уровня глюкозы в крови не наблюдалось у 14 кошек, получавших Ветсулин® до 14-ого дня (NADA 141-236, Freedom of Information Summary, Vetsulin). Уровень фруктозамина в сывротке крови подтвердил этот хороший гликемический контроль и также снижался до уровня ниже 350 мкмоль/л (отличный контроль в соответствии с лабораторными правилами интерпретации) у всех кошек на 28-й день (фиг. 14). В противоположность этому, средний уровень фруктозамина в сывротке крови для кошек, которых подвергали лечению Ветсулином, составлял 546 на 30-й день, и оставался повышенным до значения 462 на 60-й день (NADA 141-236, Freedom of Information Summary, Vetsulin).

Все кошки показали улучшение, по крайней мере, одного клинического состояния/симптома, и 3 из 4 кошек показали улучшение, по крайней мере, 3 клинических состояний/симптомов по оценке владельца. По оценке исследователя, все кошки улучшили общий контроль диабета. Экскреция глюкозы с мочой была снижена у всех кошек к концу исследования. Не было зарегистрировано гипогликемии (определяется как уровень глюкозы в крови менее 70 мг/дл).

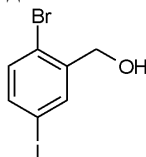
В заключение, эти данные показывают, что соединение А может быть использовано для лечения кошек с диабетом при использовании пероральной терапии один раз в день, сравнимой с долгосрочной инсулинотерапией два раза в день.

Пример 12. Получение 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола (соединение А).

Следующий пример синтеза служит для иллюстрации способа получения 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола (соединение А). Также описывается способ получения его кристаллического комплекса с L-пролином. Это следует рассматривать лишь в качестве возможного способа, описанного в качестве примера, без ограничения объема настоящего изобретения. Термины "комнатная температура" и "температура окружающей среды" используются как взаимозаменяемые и обозначают температуру приблизительно 20°C. Используются следующие сокращения:

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

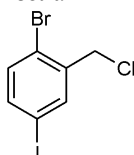
Получение 4-бром-3-гидроксиметил-1-иодбензола



Оксалил хлорид (13,0 мл) прибавляли к охлажденному на льду раствору 2-бromo-5-иодбензойной кислоты (49,5 г) в CH_2Cl_2 (200 мл). Прибавляли ДМФ (0,2 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Потом раствор концентрировали при сниженном давлении, и остаток растворяли в ТГФ (100 мл). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и прибавляли частями LiBH_4 (3,4 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили с помощью ТГФ и обрабатывали 0,1 М хлористоводородной кислоты. Потом органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали растворитель при сниженном давлении с получением сырьевого продукта.

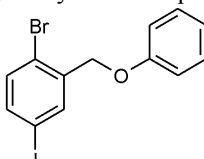
Выход: 47,0 г (99% от теоретического).

Получение 4-бromo-3-хлорметил-1-иодбензола



Тионилхлорид (13 мл) прибавляли к суспензии 4-бromo-3-гидроксиметил-1-иодбензола (47,0 г) в дихлорметане (100 мл), содержащем ДМФ (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Потом растворитель и избыток реагента удаляли при сниженном давлении. Остаток растирали с метанолом и высушивали.

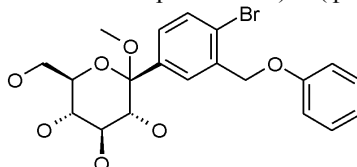
Выход: 41,0 г (82% от теоретического) Получение 4-бromo-1-иод-3-феноксиметил-бензола



Фенол (13 г), растворенный в 4 М растворе KOH (60 мл), прибавляли к 4-бromo-3-хлорметил-1-иодбензолу (41,0 г), растворенному в ацетоне (50 мл). Прибавляли NaI (0,5 г), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Потом прибавляли воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали растворитель при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат 19:1).

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

Получение 1-бromo-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола

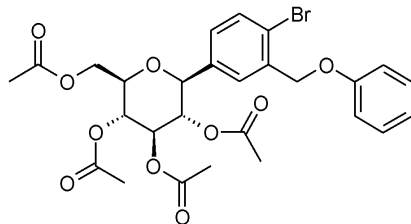


2 М раствор $i\text{PrMgCl}$ в ТГФ (11 мл) прибавляли к сухому LiCl (0,47 г), суспендированному в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не растворялся весь LiCl . Этот раствор прибавляли по каплям к раствору 4-бromo-1-иод-3-феноксиметилбензола (8,0 г) в тетрагидрофуране (40 мл), охлажденном до -60°C в атмосфере аргона. Раствор нагревали до -40°C , а потом прибавляли 2,3,4,6-тетраakis-O-(триметилсилил)-D-глюкопиранон (10,7 г, 90% чистоты) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученный раствор нагревали до -5°C на охлаждающей бане и перемешивали в течение дополнительных 30 мин при этой температуре. Прибавляли водный раствор NH_4Cl , и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при сниженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (80 мл) и обрабатывали метансульфоново́й кислотой (0,6 мл) с получением исключительно более стабильного аномера. После перемешивания реакционного раствора при $35-40^\circ\text{C}$ в течение ночи раствор нейтрализовали с помощью твердого NaHCO_3 , и метанол удаляли при сниженном давлении. Остаток разводили с помо-

шью водного раствора NaHCO_3 , и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, и выпаривали растворитель с получением сырьевого продукта, который подвергали восстановлению без дополнительной очистки.

Выход: 7,8 г (93% от теоретического).

Получение 1-бromo-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола

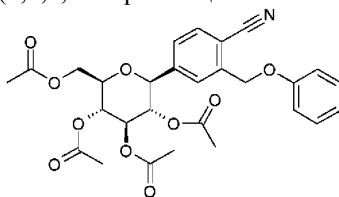


Трифторид диэтилэтерат бора (4,9 мл) прибавляли к раствору 1-бromo-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола (8,7 г) и триэтилсилана (9,1 мл) в дихлорметане (35 мл) и ацетонитриле (50 мл), охлажденных до -20°C при такой скорости, чтобы температура поддерживалась ниже -10°C . Полученный раствор нагревали до 0°C в течение периода времени 1,5 ч и потом обрабатывали с помощью водного раствор гидрокарбоната натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, удаляли органический растворитель, и остаток экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель. Остаток перенесли в дихлорметан (50 мл) и последовательно прибавляли к раствору пиридин (9,4 мл), уксусный ангидрид (9,3 мл) и 4-диметиламинопиридин (0,5 г). Раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре и потом разводили дихлорметаном. Этот раствор дважды промывали с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и высушивали над сульфатом натрия. После этого удаляли растворитель, остаток перекристаллизовывали из этанола для получения продукта в виде бесцветного твердого вещества.

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

Массовый спектр (ESI⁺): $m/z=610/612$ (Br) $[M+NH_4]^+$.

Получение 2-(феноксиметил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрила



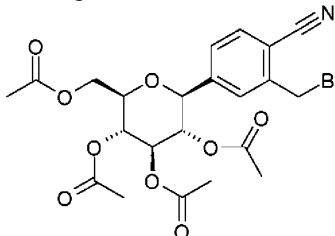
Через колбу с загруженными цианидом цинка (1,0 г), цинком (30 мг), $\text{Pd}_2(\text{дибензилиденацетон})_3\text{-CHCl}_3$ (141 мг) и тетрафторборатом три-трет.-бутилфосфонием (111 мг) пропускали аргон. Потом прибавляли раствор 1-бromo-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола (5,4 г) в NMP (12 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После разведения с помощью этилацетата, смесь фильтровали, и фильтрат промывали водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушивали (сульфат натрия), и удаляли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из этанола.

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

Массовый спектр (ESI⁺): $m/z=557$ $[M+NH_4]^+$.

Альтернативно, соединение, описанное выше, синтезировали, используя в качестве исходного соединения 1-бromo-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензол при использовании цианида меди (I) (2 эквивалента) в NMP при 210°C .

Получение 2-бромометил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрила



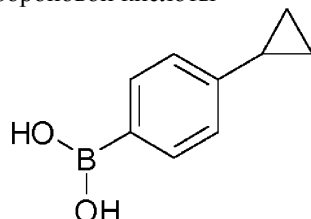
33%-ный раствор бромисто-водородной кислоты в уксусной кислоте (15 мл) прибавляли к раствору 2-феноксиметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрила (0,71 г) и уксусного ангидрида (0,12 мл) в уксусной кислоте (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 6 ч и потом охлаждали на ледяной бане. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью охлажденного водного раствора карбоната калия, и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при сниженном давлении. Остаток переносили в смесь этилацетат/циклогексан (1:5), и преципитат отделяли пу-

тем фильтрования и высушивали при 50°C с получением чистого продукта.

Выход: 0,52 г (75% от теоретического)

Массовый спектр (ESI⁺): m/z=543/545 (Br) [M+NH₄]⁺.

Получение 4-циклопропилфенилбороновой кислоты

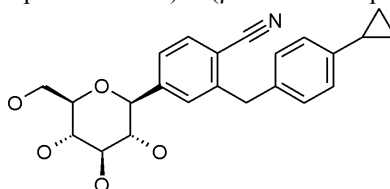


2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (14,5 мл) прибавляли по каплям к 1-бromo-4-циклопропилбензолу (5,92 г), растворенному в ТГФ (14 мл) и толуоле (50 мл), и охлаждали до температуры -70°C. Полученный раствор перемешивали при -70°C в течение 30 мин перед прибавлением триизопропибората (8,5 мл). Раствор нагревали до -20°C и потом обрабатывали при использовании 4 М водной хлористоводородной кислоты (15,5 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата и высушивали объединенные органические фазы (сульфат натрия). Выпаривали растворитель, и остаток промывали при использовании смеси этера и циклогексана с получением продукта в виде бесцветного твердого вещества.

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

Массовый спектр (ESI⁻): m/z=207 (Cl) [M+HCOO]⁻.

Получение 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола



В наполненную аргоном колбу вносили 2-бромометил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрил (1,60 г), 4-циклопропил-фенилбороновую кислоту (1,0 г), карбонат калия (1,85 г) и дегазированную смесь 3:1 ацетона и воды (22 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, предварительно охлажденную на ледяной бане. Потом прибавляли дихлорид палладия (30 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Потом смесь разводили с помощью насыщенного солевого раствора и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при сниженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и обрабатывали 4 М водным раствором гидроксида калия (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и потом нейтрализовали с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Метанол выпаривали, и остаток разводили с помощью насыщенного солевого раствора и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 1:0 → 8:1).

Выход: 0,91 г (76% от теоретического).

Массовый спектр (ESI⁺): m/z=413 [M+NH₄]⁺.

Получение кристаллического комплекса (1:1) соединения А с L-пролином

L-пролин (0,34 г), растворенный в 2,1 мл смеси этанола и воды (объемное соотношение 10:1), прибавляли к раствору 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (1,17 г, полученного так, как описано выше), растворенного в 2 мл этанола. Полученный раствор оставляли для отстаивания при комнатной температуре. Приблизительно через 16 ч кристаллический комплекс изолировали в виде белых кристаллов путем фильтрования. В случае необходимости, кристаллизация может быть инициирована, например, путем царапания стеклянной палочкой или металлическим шпателем, или путем внесения затравочных кристаллов. Оставшийся растворитель удаляли путем хранения кристаллов при слегка повышенной температуре (от 30 до 50°C) в условиях вакуума в течение приблизительно 4 ч до получения 1,27 г кристаллического 1:1 комплекса L-пролина и 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола.

Получали несколько партий кристаллического комплекса в соответствии с описанным выше способом получения. Профили рентгеновской порошковой дифракции совпадали. Точки плавления определяли с помощью DSC и оценивали как температуру начала разложения. Примерами точек плавления приблизительно составляли 89, 90, 92, 101 и 110°C. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, как представлено в табл. 1 и как показано на фиг. 11, DSC и TG диаграммы на фиг. 12 соответствуют партии с точкой плавления приблизительно 90°C.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического комплекса соединения А и L-пролина (пики вплоть до 30° в 2Θ) обеспечивается выше в табл. 1.

Пример 13. Рецептуры.

Являются описанными несколько примеров рецептур, в которых термин "активное вещество" обозначает ингибитор SGLT2 или его фармацевтически приемлемую форму, например, пролекарственную форму или кристаллическую форму, для применения в соответствии с изобретением. В случае комбинации с одним или несколькими дополнительными активными веществами, термин "активное вещество" может также включать дополнительное активное вещество.

Таблетки, содержащие 100 мг активного вещества

Состав:

1 таблетка содержит:

| | |
|---------------------|----------|
| активное вещество | 100,0 мг |
| лактоза | 80,0 мг |
| кукурузный крахмал | 34,0 мг |
| поливинилпирролидон | 4,0 мг |
| стеарат магния | 2,0 мг |
| <hr/> | |
| | 220,0 мг |

Способ получения:

Активное вещество, лактозу и крахмал смешивали вместе и равномерно смачивали при использовании водного раствора поливинилпирролидона. После этого увлажненную композицию подвергали просеиванию (размер сита 2,0 мм) и высушивали во многоярусном устройстве для высушивания при температуре 50°C, после чего вновь подвергали просеиванию (размер сита 1,5 мм) и прибавляли лубрикант. Заключительную смесь подвергали прессованию с получением таблеток.

Вес таблетки: 220 мг

Диаметр: 10 мм, двухплоскостная, ограниченная с обеих сторон и с выемкой на одной стороне.

Таблетки, содержащие 150 мг активного вещества

Состав: 1

таблетка содержит:

| | |
|-----------------------------|----------|
| активное вещество | 150,0 мг |
| лактоза в виде порошка | 89,0 мг |
| кукурузный крахмал | 40,0 мг |
| коллоидная двуокись кремния | 10,0 мг |
| поливинилпирролидон | 10,0 мг |
| стеарат магния | 1,0 мг |
| <hr/> | |
| | 300,0 мг |

Получение:

Активное вещество, смешанное с лактозой, кукурузным крахмалом и двуокисью кремния, увлажняли с помощью 20% водного раствора поливинилпирролидона и пропускали через сито с размером ячейки 1,5 мм. Гранулы, высушенные при 45°C, пропускали через такое же сито снова и смешивали с указанным количеством стеарата магния. Таблетки прессовали из смеси.

Вес таблетки: 300 мг

Матрица: 10 мм, плоская

Твердые желатиновые капсулы, содержащие 150 мг активного вещества

Состав:

1 капсула содержит:

| | |
|------------------------------------|-------------------------|
| активное вещество | 150,0 мг |
| кукурузный крахмал (высушенный) | приблизительно 180,0 мг |
| лактоза (порошковая) | приблизительно 87,0 мг |
| стеарат магния | 3,0 мг |
| <hr/> | |
| | приблизительно 420,0 мг |

Получение:

Активное вещество смешивали с наполнителями, пропускали через сито с размером отверстия 0,75 мм и гомогенно смешивали при использовании приемлемого оборудования. Полученную смесь упаковывали в твердые желатиновые капсулы с размером 1.

Заполненная капсула: приблизительно 320 мг

Оболочка капсулы: твердая желатиновая капсула с размером 1.

Суппозитории, содержащие 150 мг активного вещества

Состав:

1 суппозиторий содержит:

| | |
|------------------------|----------|
| активное вещество | 150,0 мг |
| полиэтиленгликоль 1500 | 550,0 мг |
| полиэтиленгликоль 6000 | 460,0 мг |
| полиоксиэтилен сорбит | 840,0 мг |
| моностеарат | |

2000,0 мг

Получение:

После того, как масса суппозитория была расплавлена, активное вещество гомогенно распределяли в данной смеси, и расплавленную смесь заливали в охлажденные формы.

Ампулы, содержащие 10 мг активного вещества

Состав:

| | |
|--|--------------------------|
| активное вещество | 10,0 мг |
| 0,01 N хлористоводородная кислота/NaCl | в необходимом количестве |
| бидистиллированная вода | до 2,0 мл |

Получение:

Активное вещество растворяли в необходимом количестве 0,01 N HCl, придавали изотоничность раствору при использовании известной соли, стерильно фильтровали и переносили в ампулы на 2 мл.

Ампулы, содержащие 50 мг активного вещества

Состав:

| | |
|--|--------------------------|
| активное вещество | 50,0 мг |
| 0,01 N хлористоводородная кислота/NaCl | в необходимом количестве |
| бидистиллированная вода | до 2,0 мл |

Получение:

Активное вещество растворяли в необходимом количестве 0,01 N HCl, придавали изотоничность раствору при использовании известной соли, стерильно фильтровали и переносили в ампулы на 10 мл.

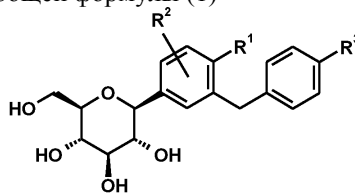
Ссылки

- 1) Curry и др., Comp Biochem Physiol. 1982. 72A(2): 333-338;
- 2) EP 1213296;
- 3) EP 1354888;
- 4) EP 1344780;
- 5) EP 1489089;
- 6) Hoenig, Mol Cell Endocrinol 2002, 197(1-2): 221-229;
- 7) Hoenig и др., Am J Physiol, 2011, 301(6):R1798-1807;
- 8) NADA 141-236 Freedom of Information Vetsulin;
- 9) Palm C.A. и др., Vet Clin Small Anim 2013, 43: 407-415;
- 10) Reusch C.E. и др., Schweizer Archiv fuer Tierheilkunde 2011, 153(11): 495-500;
- 11) Tanaka и др., Vet Res Commun. 2005, 29(6):477-485;
- 12) Verbrugghe и др., Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(2): 172-182;
- 13) WO 01/27128;
- 14) WO 03/099836;
- 15) WO 2004/007517;
- 16) WO 2004/080990;
- 17) WO 2005/012326;
- 18) WO 2005/092877;
- 19) WO 2006/034489;
- 20) WO 2006/064033;
- 21) WO 2006/117359;
- 22) WO 2006/117360;
- 23) WO 2006/120208;
- 24) WO 2007/025943;
- 25) WO 2007/028814;
- 26) WO 2007/031548;
- 27) WO 2007/093610;
- 28) WO 2007/114475;

- 29) WO 2007/128749;
 30) WO 2007/140191;
 31) WO 2008/002824;
 32) WO 2008/013280;
 33) WO 2008/042688;
 34) WO 2008/049923;
 35) WO 2008/055870;
 36) WO 2008/055940;
 37) WO 2008/069327;
 38) WO 2008/116179;
 39) WO 2009/014970;
 40) WO 2009/022008;
 41) WO 2009/022020;
 42) WO 2009/035969;
 43) WO 2010/023594;
 44) WO 2011/039107;
 45) WO 2011/039108;
 46) WO 2011/117295;
 47) WO 2014/016381.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение одного или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм для лечения и/или предотвращения метаболического расстройства у животного семейства кошачьих, где указанный один или более ингибиторов SGLT2 является глюкопиранозил-замещенным производным бензола общей формулы (1)



где R¹ обозначает циано, Cl или метил;

R² обозначает H, метил, метокси или гидроксил; и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксилэтил, гидроксиметил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано,

где одна или более групп гидроксила группы β-D-глюкопиранозила необязательно дополнительно ацилированы с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈алкил)карбонила, (C₁₋₁₈алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃алкил)карбонила,

где такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся при дозе от 0,01 до 5,0 мг/кг веса тела в сутки.

2. Применение по п.1, где метаболическое расстройство представляет собой одно или более, выбранных из группы, которая состоит из: кетоацидоза, преддиабета, сахарного диабета типа 1 или типа 2, резистентности к инсулину, ожирения, гипергликемии, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, слабо выраженного системного воспаления, печеночного липидоза, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии, и/или синдрома X (метаболического синдрома), и/или потери функции бета-клеток поджелудочной железы, и/или где достигается и/или поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно ремиссия диабета.

3. Применение по любому из пп.1 и 2, где метаболическое расстройство представляет собой преддиабет, сахарный диабет типа 1 или сахарный диабет типа 2 и/или клинические состояния, ассоциированные с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или сахарным диабетом типа 2, предпочтительно преддиабетом или сахарным диабетом типа 2, и/или клинические состояния, ассоциированные с преддиабетом или сахарным диабетом типа 2.

4. Применение по п.3, где указанное клиническое состояние представляет собой одно или более из

состояний, выбранных из кетоацидоза, резистентности к инсулину, ожирения, гипергликемии, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, слабо выраженного системного воспаления, печеночного липидоза, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии, и/или синдрома X (метаболического синдрома), и/или потери функции бета-клеток поджелудочной железы, и/или ремиссии диабета.

5. Применение по любому из пп.2-4, где указанные кетоацидоз, резистентность к инсулину, ожирение, гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, дислипидемия, дисадипокинемия, субклиническое воспаление, системное воспаление, слабо выраженное системное воспаление, печеночный липидоз, атеросклероз, воспаление поджелудочной железы, нейропатия, и/или синдром X (метаболический синдром), и/или потеря функции бета-клеток поджелудочной железы, и/или ремиссия диабета являются ассоциированными с диабетом, предпочтительно с преддиабетом или сахарным диабетом типа 2.

6. Применение по любому из пп.1-5, где животное из семейства кошачьих страдает от ожирения.

7. Применение по любому из пп.1-6, где животное из семейства кошачьих страдает от диабета, предпочтительно преддиабета или сахарного диабета типа 2.

8. Применение по любому из пп.1-7, где животное из семейства кошачьих представляет собой кошку.

9. Применение по любому из пп.1-8, где фармацевтически приемлемая кристаллическая форма представляет собой кристаллический комплекс между одним или более ингибиторами SGLT2 и одной или более аминокислотами, предпочтительно пролином, более предпочтительно L-пролином.

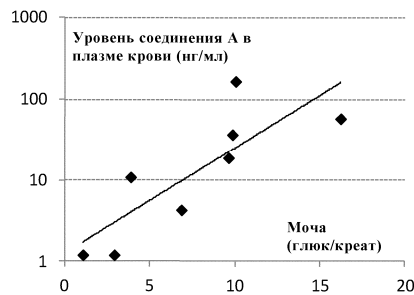
10. Применение по любому из пп.1-9, где такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся перорально или парентерально, предпочтительно перорально.

11. Применение по любому из пп.1-10, где такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся при дозе от 0,01 до 3,0 веса тела в сутки, предпочтительно от 0,1 до 3,0 мг/кг веса тела в сутки, более предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, наиболее предпочтительно от 0,3 до 1,0 мг/кг веса тела в сутки.

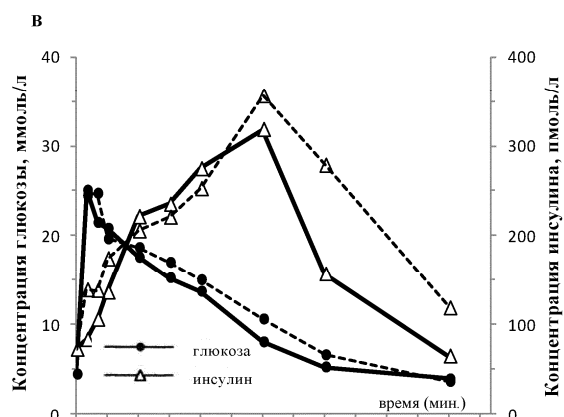
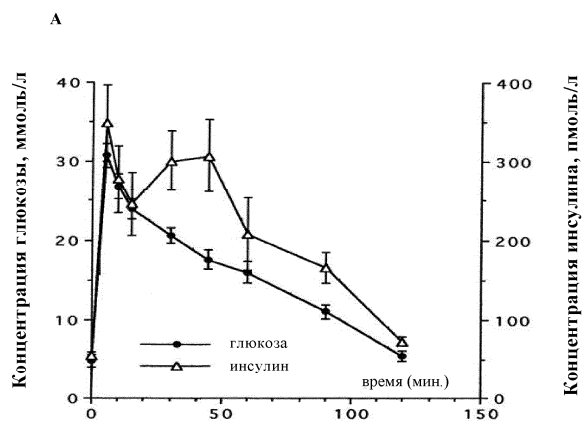
12. Применение по любому из пп.1-11, где такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся только один раз в сутки.

13. Применение по любому из пп.1-12, где такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся в комбинации с инсулином.

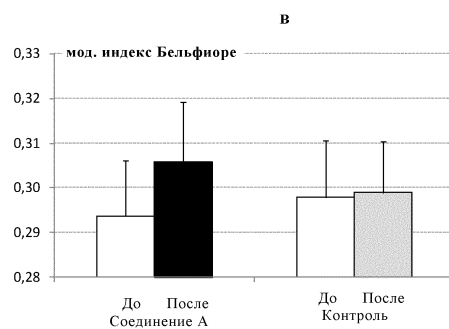
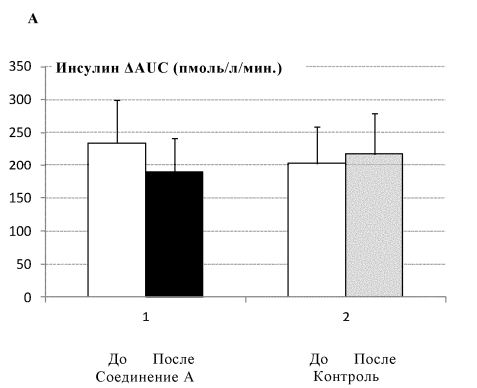
14. Применение фармацевтической композиции, которая включает один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы общей формулы (1) по п.1 для лечения и/или предотвращения метаболического расстройства у животного семейства кошачьих по любому из пп.1-13.



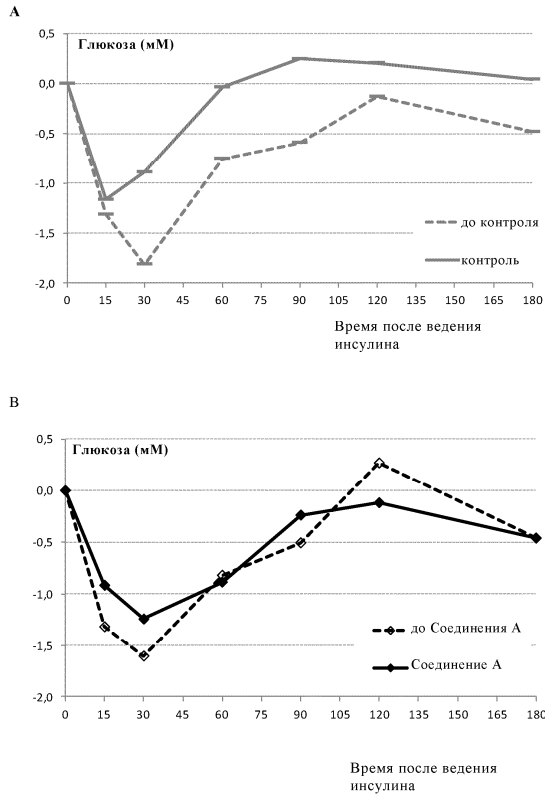
Фиг. 1



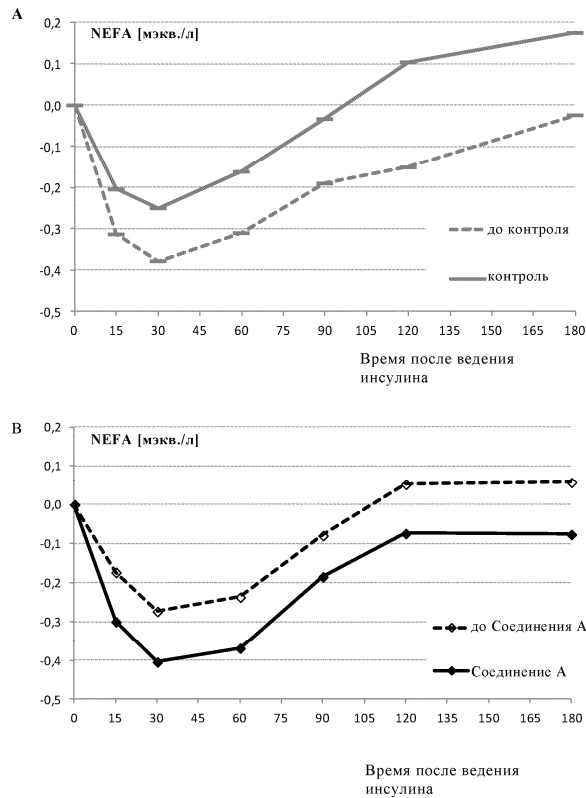
Фиг. 2



Фиг. 3

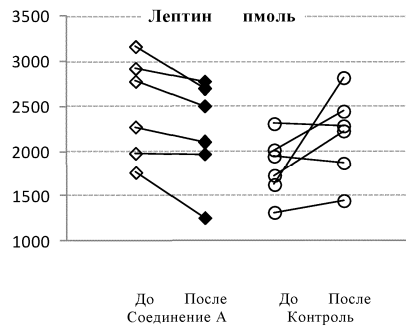


Фиг. 4

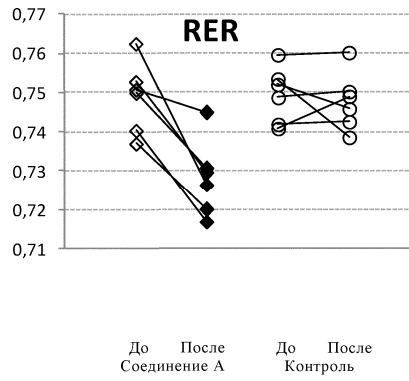


Фиг. 5

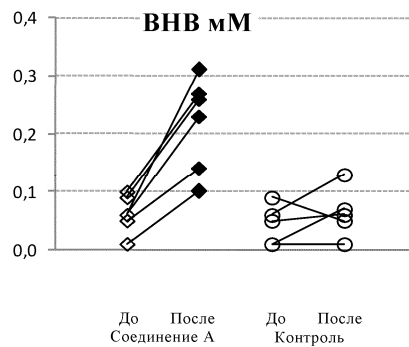
043941



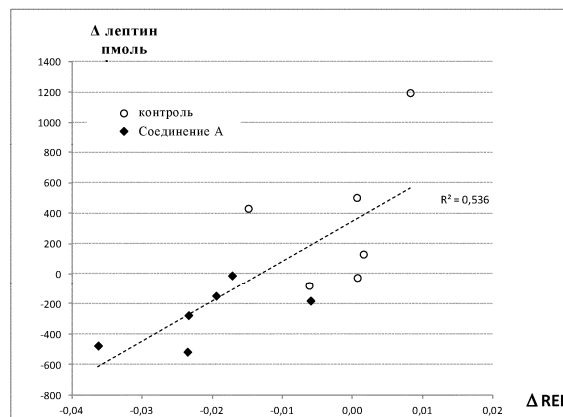
Фиг. 6



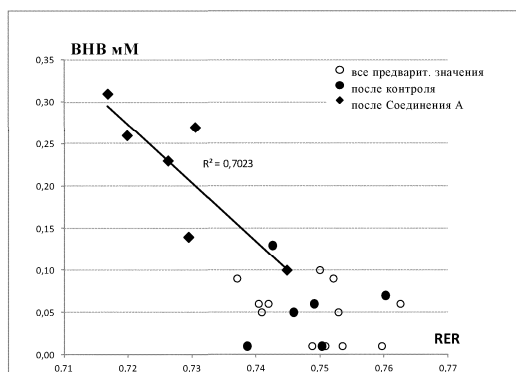
Фиг. 7



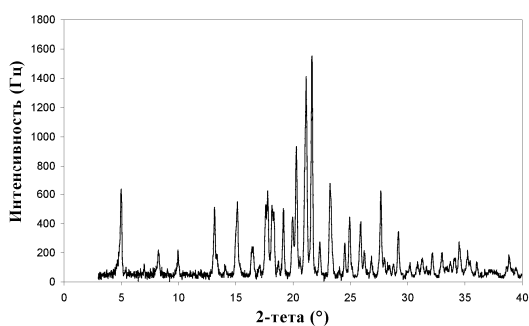
Фиг. 8



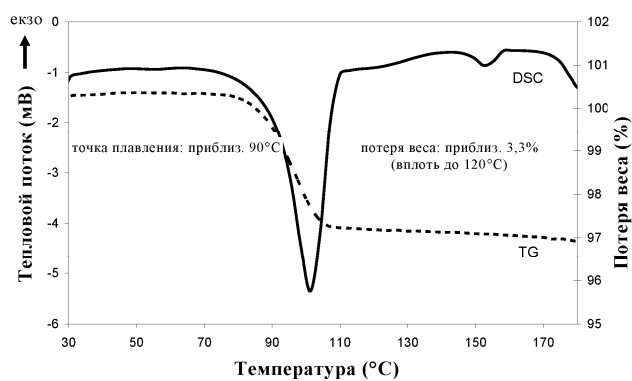
Фиг. 9



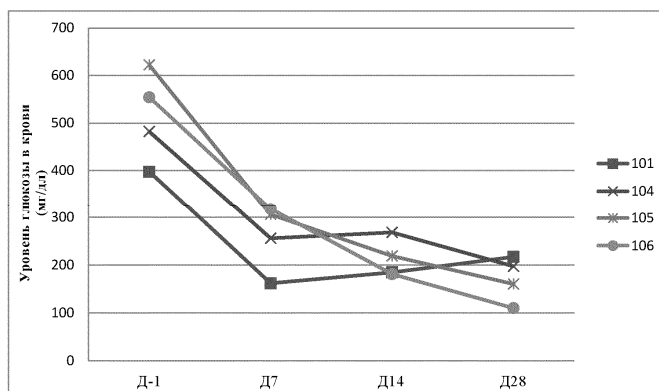
Фиг. 10



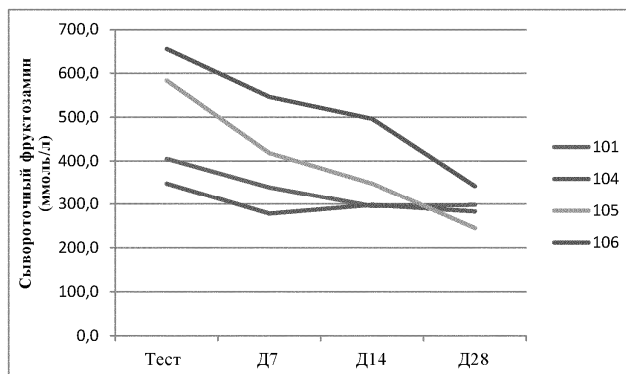
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15

