

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 093

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2002 - 2453

(22) Přihlášeno: 19.06.1996

(30) Právo přednosti:
20.06.1995 JP 1995/153500

(40) Zveřejněno: 15.01.1997

(Věstník č. 1/1997)

(47) Uděleno: 29.05.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.07.2003
(Věstník č. 7/2003)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 45/06
A 61 K 31/4439
A 61 K 31/155
A 61 P 3/10

(73) Majitel patentu:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka, JP;

(72) Původce vynálezu:

Ikeda Hitoshi, Osaka, JP;
Sohda Takashi, Osaka, JP;
Odaka Hiroyuki, Hyogo, JP;

(74) Zástupce:

Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Nad Ohradou 3, Praha
3, 13000;

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický přípravek

(57) Anotace:

Farmaceutický přípravek obsahuje posilovač citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem. Použití posilovače citlivosti na inzulín s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem, pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení diabetických pacientů.

CZ 292093 B6

Farmaceutický přípravek

Oblast techniky

Předložený vynález se vztahuje k farmaceutickému přípravku zahrnujícímu posilovač citlivosti na inzulín v kombinaci s antidiabetickým přípravkem lišícím se od uvedeného posilovače v mechanismu působení.

Dosavadní stav techniky

V současné době je patologie diabetu stále více a více prozkoumána a souběžně byly vyvinuty specifické léky pro odpovídající patologické stavy. Současně se objevuje jeden po druhém řada léků s novým mechanismem působení.

Posilovače citlivosti na inzulín jsou též známy jako deblokátory rezistence vůči inzulínu, protože působí na normalizaci funkce oslabeného inzulínového receptoru, a získávají mnoho pozornosti v těchto letech.

Z hlediska takovýchto posilovačů citlivosti na inzulín byly vyvinuty velmi užitečné sloučeniny, jako pioglitazon [Fujita a spol., Diabetes, 32, 804–810, 1983, JP–A S55 (1980)–22 636 (EP–A 8 203), JP–A S61(1986)–267 580 (EP–A 193 566)]. Pioglitazon obnovuje poškozenou funkci inzulínového receptoru k normalizaci nervové distribuce přenašečů glukózy v buňkách, základní enzymové systémy spojené s glykometabolismem, jako je glukokináza, a enzymové systémy spojené s metabolismem lipidů, jako je lipoproteinlipáza. Výsledkem je odblokování inzulínové rezistence ke zlepšení glukózy tolerance a snížení plazmatické koncentrace neutrálních lipidů a volných mastných kyselin. Protože tyto účinky pioglitazonu jsou poměrně stupňovité a riziko vedlejších účinků při dlouhodobém podávání je také nízké, je tato látka užitečná pro obézní pacienty, o nichž lze předpokládat, že jsou vysoce rezistentní vůči inzulínu.

Rovněž o posilovačích citlivosti na inzulín jako CS–045, derivátech thiazolidindionu a substituovaných derivátech thiazolidindionu bylo uvedeno, že jsou užitečné v kombinaci s inzulínem [JP–A H4(1992)–66 579, JP–A H4(1992)–69 383, JP–A H5(1993)–202 042]. Ovšem farmaceutické přípravky se specifickou kombinací předloženého vynálezu jsou neznámé.

Diabetes je chronická choroba s různými patologickými příznaky a je doprovázena poruchami metabolismu lipidů a poruchami oběhu a rovněž poruchami glykometabolismu. Následky diabetu směřují k vývoji působícímu v mnoha případech různé komplikace. Tedy je nezbytné zvolit vhodný lék pro převládající stupeň choroby v každém individuálním případě. Ovšem tento výběr je často obtížný v klinických podmínkách, neboť prosté užívání každého individuálního léku nemusí přinášet dostatečné efekty na některé stavy choroby a jsou zde různé problémy, jako jsou vedlejší účinky, které jsou způsobovány vzrůstající dávkou nebo dlouhodobým podáváním.

Podstata vynálezu

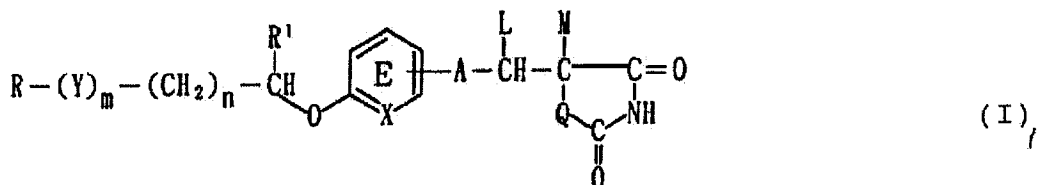
Z hlediska výše uvedeného stavu techniky vynálezci předloženého vynálezu provedli mnoho výzkumů k vývoji antidiabetik, která nebudou skutečně způsobovat nepříznivé reakce dokonce při dlouhodobém podávání a mohou být účinná pro velké stavy diabetické populace. Následně objevili, že výše uvedený předmět může být dosažen použitím posilovače citlivosti na inzulín, takového jako je lék popsán výše, v kombinaci s jiným antidiabetikem, který má odlišný mechanismus účinku než uvedený posilovač a souhlasně dokončuje předložený vynález.

Předložený vynález se tedy týká:

1) farmaceutického přípravku, který obsahuje posilovač citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem,

5

2) farmaceutického přípravku podle 1), kde posilovačem citlivosti na inzulín je sloučenina, která má vzorec I:



10

kde R představuje popřípadě substituovanou uhlovodíkovou nebo heterocyklickou skupinu; Y představuje skupinu představenou $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})$ nebo $-\text{NR}^3-$ (kde R^3 je popřípadě substituovaná alkylová skupina); m je 0 nebo 1; n je 0, 1 nebo 2; X je CH nebo N; A je vazba nebo dvojnásobná C_{1-7} alifatická uhlovodíková skupina; Q je atom kyslíku nebo atom síry; R^1 je vodíkový atom nebo alkylová skupina; kruh E může mít popřípadě spojeny s R^1 do cyklu; L a M jsou vodíkové atomy, nebo L a M mohou být popřípadě vzájemně spojeny za vzniku vazby; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl;

15

3) farmaceutického přípravku podle 2), kde sloučeninou představenou vzorcem I je pioglitazon;

20

4) farmaceutického přípravku podle 1), který je určen pro profylaxi nebo léčení diabetu.

Podrobný popis vynálezu

25

Termín „posilovač citlivosti na inzulín“, jak je používán v této specifikaci, znamená jakékoli a všechny lékové substance, které obnovují oslabenou funkci inzulínového receptoru k odblokování inzulínové rezistence a následně zvyšují citlivost na inzulín. Jako příklady posilovačů citlivosti na inzulín mohou být uvedeny sloučeniny vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Vyloučen je troglitazon.

30

Ve vzorci I jako uhlovodíková skupina, v popřípadě substituované uhlovodíkové skupině označené R, se uvádějí alifatické uhlovodíkové skupiny, alicyklické uhlovodíkové skupiny, alicyklicko-alifatické uhlovodíkové skupiny, aromatickoalifatické uhlovodíkové skupiny a aromatické uhlovodíkové skupiny. Počet uhlíkových atomů v těchto uhlovodíkových skupinách je výhodně 1 až 14.

35

Alifatické uhlovodíkové skupiny jsou výrazně ty, které mají 1 až 8 atomů uhlíku. Jako alifatické uhlovodíkové skupiny se uvádí C_{1-8} nasycené uhlovodíkové skupiny (např. alkylová skupina), což se dokládá skupinami methylovou, ethylovou, propylovou, izopropylovou, butylovou, izobutylovou, sek-butylovou, terc-butylovou, pentylovou, izopentylovou, neopentylovou, terc-pentylovou, hexylovou, izohexylovou, heptylovou a oktylovou, a C_{2-8} nenasycené alifatické uhlovodíkové skupiny (např. alkenylová skupina, alkadienylová skupina, alkinylová skupina, alkadiinylová skupina), což se dokládá skupinami vinylovou, 1-propenylovou, 2-propenylovou, 1-butenylovou, 2-butenylovou, 3-butenylovou, 2-methyl-1-propenylovou, 1-pentylovou, 2-pentylovou, 3-pentylovou, 4-pentylovou, 3-methyl-2-butenylovou, 1-hexenylovou, 3-hexenylovou, 2,4-hexadienylovou, 5-hexenylovou, 1-heptenylovou, 1-oktenylovou, ethinylovou, 1-propinylovou, 2-propinylovou, 1-butinylovou, 2-butinylovou, 3-butinylovou, 1-pentinylovou, 2-pentinylovou, 3-pentinylovou, 4-pentinylovou, 1-hexinylovou, 3-hexinylovou, 2,4-hexadiinylovou, 5-hexinylovou, 1-heptinylovou a 1-oktinylovou.

40

45

Alicyklické uhlovodíkové skupiny jsou výhodně ty, které mají 3 až 7 atomů. Jako alicyklické uhlovodíkové skupiny se uvádí C_{3-7} nasycené alicyklické uhlovodíkové skupiny (např. cykloalkylová skupina), což se dokládá skupinou cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou a cykloheptylovou, a C_{5-7} nenasyčené alicyklické uhlovodíkové skupiny (t.j. cykloalkenylová skupina, cykloalkadienylová skupina), což se dokládá skupinou 1-cyklopentylovou, 2-cyklopentylovou, 3-cyklopentylovou, 2-cyklopentylovou, 3-cyklopentylovou, 1-cyklohexylovou, 2-cyklohexylovou, 3-cyklohexylovou, 1-cykloheptylovou, 2-cykloheptylovou, 3-cykloheptylovou a 2,4-cykloheptadienylovou.

Jako alicyklickoalifatické uhlovodíkové skupiny se uvádějí ty, které vznikají kombinací výše uvedených alicyklických uhlovodíkových skupin s alifatickými uhlovodíkovými skupinami (např. cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina), ty, které mají 4 až 9 atomů uhlíku, což se dokládá skupinou cyklopropylmetylovou, cyklopropylethylovou, cyklobutylmetylovou, cyklopentylmetylovou, 2-cyklopentylmetylovou, 3-cyklopentylmetylovou, cyklohexylmetylovou, 2-cyklohexylmetylovou, 3-cyklohexylmetylovou, cyklohexylethylovou, cyklohexylpropylovou, cykloheptylmetylovou a cykloheptylethylovou.

Aromatické alifatické uhlovodíkové skupiny jsou výhodně ty, které mají 7 až 13 atomů uhlíku (např. aralkylová skupina). Jako aromatické alifatické uhlovodíkové skupiny se uvádějí C_{7-9} fenylylalkylové skupiny, což se dokládá skupinou benzylovou, fenylethylovou, 1-fenylethylovou, 3-fenylpropylovou, 2-fenylpropylovou a 1-fenylpropylovou, a C_{11-13} naftylalkylové skupiny, které se dokládají skupinou α -naftylmetylovou, α -naftylethylovou, β -naftylmetylovou a β -naftylethylovou.

Jako aromatické uhlovodíkové skupiny se uvádějí ty, které mají 6 až 14 atomů uhlíku, což se dokládá skupinou fenylovou, naftylovou (α -naftylovou, β -naftylovou).

Ve vzorci I jako heterocyklická skupina, v popřípadě substituované heterocyklické skupině označené R, se uvádí například 5- až 7-členné heterocyklické skupiny obsahující jako členek kruhu 1 až 4 heteroatomy zvolené z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku, a kondenzovanou cyklickou skupinu. Jako kondenzovaný cyklus se uvádí například ty 5- až 7-členné heterocyklické skupiny kondenzované s 6-členným kruhem obsahujícím jeden až dva atomy dusíku, benzenovým kruhem nebo 5-členným kruhem obsahujícím jeden atom síry.

Příklady těchto heterocyklických skupin zahrnují 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrazinyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, izothiazolyl, izoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, tetrazol-5-yl, benzimidazol-2-yl, indol-3-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl a benzopyranyl. Mezi nimi je výhodná skupina pyridylová, oxazolylová a thiazolylová.

Ve vzorci I uhlovodíková skupina a heterocyklická skupina znázorněná R může popřípadě mít 1 až 5, výhodně 1 až 3, substituenty v kterékoliv substituovatelné poloze. Příklady takových substituentů zahrnují alifatickou uhlovodíkovou skupinu, alicyklickou uhlovodíkovou skupinu, arylovou skupinu, aromatickou heterocyklickou skupinu, nearomatickou heterocyklickou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, popřípadě substituovanou aminoskupinu, popřípadě substituovanou acylovou skupinu, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou thiolovou skupinu, popřípadě esterifikovanou karboxylovou skupinu, amidinovou skupinu, karbamoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, sulfoskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu a nitrososkupinu.

Příklady alifatických uhlovodíkových skupin zahrnují C_{1-15} alifatické uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, což se dokládá alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou a alkinylovou skupinou.

5 Výhodné příklady alkylové skupiny zahrnují C_{1-10} alkylové skupiny, jako jsou skupiny methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, *sek*-butylová, *terc*-butylová, pentylová, izopentylová, neopentylová, *terc*-pentylová, 1-ethylpropylová, hexylová, izohexylová, 1,1-dimethylbutylová, 2,2-dimethylbutylová, 3,3-dimethylbutylová, 2-ethylbutylová, hexylová, pentylová, oktylová, nonylová a decylová.

10 Výhodné příklady alkenylové skupiny zahrnují C_{2-10} alkenylové skupiny jako je vinylová, allylová, izopropenylová, 1-propenylová, 2-methyl-1-propenylová, 1-butenylová, 2-butenylová, 3-butenylová, 2-ethyl-1-butenylová, 3-methyl-2-butenylová, 1-pentenylová, 2-pentenylová, 3-pentenylová, 1-hexenylová, 2-hexenylová, 3-hexenylová, 4-hexenylová a 5-hexenylová skupina.

15 Výhodné příklady alkinylové skupiny zahrnují C_{2-10} alkinylové skupiny jako je ethinylová, 1-propinylová, 2-propinylová, 1-butinylová, 2-butinylová, 3-butinylová, 1-pentinylová, 2-pentinylová, 3-pentinylová, 4-pentinylová, 1-hexinylová, 2-hexinylová, 3-hexinylová, 4-hexinylová a 5-hexinylová skupina.

Jako alicyklická uhlovodíková skupina se uvádí C_{3-12} nasycené nebo nenasycené alicyklické uhlovodíkové skupiny, což se dokládá cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou a cykloalkadienylovou skupinou.

25 Výhodné příklady cykloalkylových skupin zahrnují C_{3-10} cykloalkylové skupiny jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, bicyklo[2.2.1]heptylová, bicyklo[2.2.2]oktylová, bicyklo[3.2.1]oktylová, bicyklo[3.2.2]nonylová, bicyklo[3.3.1]nonylová, bicyklo[4.2.1]nonylová a bicyklo[4.3.1]decylová skupina.

30 Výhodné příklady cykloalkenylové skupiny zahrnují C_{3-10} cykloalkenylové skupiny jako je 2-cyklopenten-1-ylová, 3-cyklopenten-1-ylová, 2-cyklohexen-1-ylová a 3-cyklohexen-1-ylová skupina.

35 Výhodné příklady cykloalkadienylové skupiny zahrnují C_{4-10} cykloalkadienylové skupiny jako je 2,4-cyklopentadien-1-ylová, 2,4-cyklohexadien-1-ylová a 2,5-cyklohexadien-1-ylová skupina.

40 Výhodné příklady arylové skupiny zahrnují C_{6-14} arylové skupiny jako je fenylová, naftylová (1-naftylová, 2-naftylová), anthrylová, fenant hrylová a acenaftylenová skupina.

45 Výhodné příklady aromatické heterocyklické skupiny zahrnují aromatické monocyklické heterocyklické skupiny jako je furylová, thienylová, pyrrolylová, oxazolylová, izoxazolylová, thiazolylová, izothiazolylová, imidazolylová, pyrazolylová, 1,2,3-oxadiazolylová, 1,2,4-oxadiazolylová, 1,3,4-oxadiazolylová, furazanylová, 1,2,3-thiadiazolylová, 1,2,4-thiadiazolylová, 1,3,4-thiadiazolylová, 1,2,3-triazolylová, 1,2,4-triazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová, pyrazinylová a triazinylová skupina; a aromatické kondenzované heterocyklické skupiny jako je benzofuranylová, izobenzofuranylová, benzo[b]thienylová, indolylová, izoindolylová, 1H-indazolylová, benzimidazolylová, benzoxazolylová, 1,2-benzizoxazolylová, benzthiazolylová, 1,2-benzizothiazolylová, 1H-benztriazolylová, chinolylová, izochinolylová, cinnolinolylová, chinazolinolylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, naftyridinylová, purinylová, pteridinylová, karbazolylová, α -karbolinylová, β -karbolinylová, γ -karbolinylová, akridinylová, fenoxazinylová, fenothiazinylová, fenazinylová, fenoxathiinylová, thianthrenylová, fenant ridinylová, fenant hrolinylová, indolizinylová, pyrrol[1,2-b]pyridazinylová, pyrazolo[1,5-

a]pyridylová, imidazo[1,2-a]pyridylová, imidazo[1,5-a]pyridylová, imidazo[1,2-b]pyridazylo-
vá, imidazo[1,2-a]pyrimidinylová, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridylová a 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyri-
dazylo-
vá skupina.

- 5 Výhodné příklady nearomatické heterocyklické skupiny zahrnují skupinu oxiranylovou, azetidinylovou, oxetanylovou, thietanylovou, pyrrolidinylovou, tetrahydrofurylovou, thiolanylo-
vou, piperidylovou, tetrahydropyranylovou, morfolinylovou, thiomorfolinylovou, piperazinylo-
vou, pyrrolidino, piperidino, morfolino a thiomorfolino.

- 10 Příklady halogenového atomu zahrnují fluor, chlor, brom a jod.

Jako substituovaná aminoskupina v popřípadě substituované aminoskupině se uvádí N-
monosubstituovaná aminoskupina a N,N-disubstituovaná aminoskupina. Příklady substituova-
ných aminoskupin zahrnují aminoskupiny, které mají jeden nebo dva substituenty vybrané
15 z C₁₋₁₀ alkylové skupiny, C₂₋₁₀ alkenylové skupiny, C₂₋₁₀ alkinylové skupiny, aromatické skupiny,
heterocyklické skupiny a C₁₋₁₀ acylové skupiny (např. methylamino, dimethylamino, ethylamino,
diethylamino, dibutylamino, diallylamino, cyklohexylamino, fenylamino, N-methyl-N-
fenylamino, acetylamino, propionylamino, benzoylamino a nikotinoylamino).

- 20 Jako acylová skupina se uvádí C₁₋₁₃ acylové skupiny, jako je C₁₋₁₀ alkanoylová skupina,
C₃₋₁₀ alkenoylová skupina, C₄₋₁₀ cykloalkanoylová skupina, C₄₋₁₀ cykloalkenoylová skupina a
C₆₋₁₂ aromatická karbonylová skupina.

Výhodné příklady C₁₋₁₀ alkanoylové skupiny zahrnují skupinu formylovou, acetylovou,
25 propionylovou, butyrylovou, izobutyrylovou, valerylovou, izovalerylovou, pivaloylovou, hexa-
noylovou, heptanoylovou a oktanoylovou. Výhodné příklady C₃₋₁₀ alkenoylové skupiny zahrnují
skupinu akryloylovou, methakryloylovou, krotonoylovou a izokrotonoylovou. Výhodné příklady
C₄₋₁₀ cykloalkanoylové skupiny zahrnují skupinu cyklobutankarbonylovou, cyklopentankarbo-
nylovou, cyklohexankarbonylovou a cykloheptankarbonylovou. Výhodné příklady
30 C₄₋₁₀ cykloalkenoylové skupiny zahrnují skupinu 2-cyklohexenkarbonylovou. Výhodné příklady
C₆₋₁₂ aromatické karbonylové skupiny zahrnují skupinu benzoylovou, naftylovou a nikotinoylo-
vou.

- Jako substituent v substituované acylové skupině se uvádí např. C₁₋₃ alkylová skupina,
35 C₁₋₃ alkoxylová skupina, atom halogenu (např. chlor, fluor, brom atd.), nitroskupina, hydroxylová
skupina a aminoskupina.

Jako substituovaná hydroxylová skupina v popřípadě substituované hydroxylové skupině se
uvádí například alkoxylová skupina, cykloalkoxylová skupina, alkenyloxylová skupina, cyklo-
40 alkenyloxylová skupina, aralkyloxylová skupina, acyloxylová skupina a aryloxylová skupina.

Výhodné příklady alkoxylové skupiny zahrnují C₁₋₁₀ alkoxylové skupiny, jako je skupina
methoxylová, ethoxylová, propoxylová, izopropoxylová, butoxylová, izobutoxylová, sek-
butoxylová, *terc*-butoxylová, pentyloxylová, izopentyloxylová, neopentyloxylová, hexyloxylová,
45 heptyloxylová a nonyloxylová. Výhodné příklady cykloalkoxylové skupiny zahrnují
C₃₋₁₀ cykloalkoxylové skupiny, jako je skupina cyklobutyloxylová, cyklopentyloxylová a
cyklohexyloxylová. Výhodné příklady alkenyloxylové skupiny zahrnují C₂₋₁₀ alkenyloxylové
skupiny, jako je skupina allyloxylová, krotilyloxylová, 2-pentyloxylová a 3-hexenyloxylová.
Výhodné příklady cykloalkenyloxylové skupiny zahrnují C₃₋₁₀ cykloalkenyloxylové skupiny,
50 jako je skupina 2-cyklopentenyloxylová a 2-cyklohexenyloxylová. Výhodné příklady aralkyl-
oxylové skupiny zahrnují C₇₋₁₀ aryloxylové skupiny, jako je fenyl-C₁₋₄ alkyloxylová skupina
(např. benzyloxylová nebo fenethyloxylová). Výhodné příklady acyloxylové skupiny zahrnují C₂₋₁₃
acyloxylovou skupinu, výhodněji C₂₋₄ alkanoyloxylové skupiny (např. acetyloxylová,
propionyloxylová, butyryloxylová a izobutyryloxylová). Výhodné příklady aryloxylové skupiny
55 zahrnují C₆₋₁₄ aryloxylové skupiny, jako je skupina fenoylová a naftyloxylová. Aryloxylová

skupina může mít popřípadě jeden nebo dva substituenty, jako je atom halogenu (např. chlor, fluor, brom). Příklady substituované aryloxylové skupiny zahrnují 4-chlorfenyloxylovou skupinu.

5 Jako substituovaná thiolová skupina v popřípadě substituované thiolové skupině se uvádí alkylthioskupina, cykloalkylthioskupina, alkenylthioskupina, cykloalkenylthioskupina, aralkylthioskupina, acylthioskupina a arylthioskupina.

Výhodné příklady alkylthioskupiny zahrnují C_{1-10} alkylthioskupiny, jako je methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, izopropylthioskupina, butylthioskupina, izobutylthioskupina, *sek*-butylthioskupina, *terc*-butylthioskupina, pentylthioskupina, izopentylthioskupina, neopentylthioskupina, hexylthioskupina, heptylthioskupina a nonylthioskupina. Výhodné příklady cykloalkylthioskupiny zahrnují C_{3-10} cykloalkylthioskupiny, jako je cyklobutylthioskupina, cyklopentylthioskupina a cyklohexylthioskupina. Výhodné příklady alkenylthioskupiny zahrnují C_{2-10} alkenylthioskupiny, jako je allylthioskupina, krotylthioskupina, 2-pentenylthioskupina a 3-hexenylthioskupina. Výhodné příklady cykloalkenylthioskupiny zahrnují C_{3-10} cykloalkenylthioskupiny, jako je 2-cyklopentenylthioskupina a 2-cyklohexenylthioskupina. Výhodné příklady aralkylthioskupiny zahrnují C_{7-10} aralkylthioskupiny, jako je fenyl- C_{1-14} -alkylthioskupina (např. benzylthioskupina a fenethylthioskupina). Výhodné příklady acylthioskupiny zahrnují C_{2-13} acylthioskupinu, výhodněji C_{2-4} alkanoylthioskupiny (např. acetylthioskupina, propionylthioskupina, butyrylthioskupina a izobutyrylthioskupina).

Výhodné příklady arylthioskupiny zahrnují C_{6-14} arylthioskupiny, jako je fenylthioskupina a naftylthioskupina. Arylthioskupina může mít popřípadě jeden nebo dva substituenty, jako je atom halogenu (např. chlor, fluor, brom). Příklady substituované arylthioskupiny zahrnují 4-chlorfenylthioskupinu.

Jako popřípadě esterifikovaná karboxylová skupina se uvádí například alkoxykarboxylová skupina, aralkyloxykarboxylová skupina a aryloxykarboxylová skupina.

30 Výhodné příklady alkoxykarboxylové skupiny zahrnují C_{2-5} alkoxykarboxylové skupiny, jako je methoxykarboxylová, ethoxykarboxylová, propoxykarboxylová a butoxykarboxylová skupina. Výhodné příklady aralkyloxykarboxylové skupiny zahrnují C_{8-10} aralkyloxykarboxylové skupiny, jako je benzyloxykarboxylová skupina. Výhodné příklady aryloxykarboxylové skupiny zahrnují C_{7-15} aryloxykarboxylové skupiny, jako je fenoxycarboxylová a p-tolyloxykarboxylová skupina.

35 Mezisubstituenty uhlovodíkové skupiny a heterocyklické skupiny označených R jsou výhodné C_{1-10} alkylové skupiny, aromatické heterocyklické skupiny a C_{6-14} arylové skupiny, zvláště výhodné jsou C_{1-3} alkylové skupiny, skupina furylová, thienylová, fenyllová a naftyllová.

40 Ve vzorci I mohou substituenty uhlovodíkové skupiny a heterocyklické skupiny, které představuje R, pokud se jedná o alicyklickou uhlovodíkovou skupinu, arylovou skupinu, aromatickou heterocyklickou skupinu nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu, mít jeden nebo více, výhodně 1 až 3, vhodných substituentů. Příklady těchto substituentů zahrnují C_{1-6} alkylové skupiny, C_{2-6} alkenylové skupiny, C_{2-6} alkinylové skupiny, C_{3-7} cykloalkylové skupiny, C_{6-14} arylové skupiny, aromatické heterocyklické skupiny (např. thienylová, furylová, pyridylová, oxazolylová a thiazolylová skupina), nearomatické heterocyklické skupiny (např. tetrahydrofurylovou, morfolinovou, thiomorfolinovou, pyrrolidino a piperazino skupinu), C_{7-9} aralkylové skupiny, aminoskupinu, N-mono- C_{1-4} -aminoskupiny, N,N-di- C_{1-4} alkylaminoskupiny, C_{2-8} acylaminoskupiny (např. acetylaminová, propionylaminová a benzoylaminoskupina), amidinovou skupinu, C_{2-8} acylovou skupinu (např. C_{2-8} alkanoylové skupiny), karbamoylovou skupinu, N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoylové skupiny, N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylové skupiny, sulfamoylovou skupinu, N-mono- C_{1-4} alkylsulfamoylové skupiny, N,N-di- C_{1-4} alkylsulfamoylové skupiny, karboxylovou skupinu, C_{2-8} alkoxykarboxylové skupiny, hydroxylovou skupinu, C_{1-4} alkoxylové skupiny, C_{2-5} alkenyloxylové skupiny, C_{3-7} cykloalkyloxylové skupiny, C_{7-9} aralkoxylové skupiny, C_{6-14} aryloxylové skupiny, merkaptoskupinu, C_{1-4} alkylthioskupiny,

C₇₋₉ aralkylthioskupiny, C₆₋₁₄ arylthioskupiny, sulfoskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, nitroskupinu, nitrososkupinu a atom halogenu.

5 Ve vzorci I je R výhodně popřípadě substituovaná heterocyklická skupina. R je výhodněji pyridylová, oxazolylová nebo thiazolylová skupina, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vybranými z C₁₋₃ alkylové skupiny, furylové skupiny, thienylové skupiny, fenylové skupiny a naftylové skupiny.

10 Ve vzorci I Y je –CO–, –CH(OH)– nebo –NR³– (kde R³ je popřípadě substituovaná alkylová skupina), výhodně –CH(OH)– nebo –NR³–. Jako alkylová skupina v popřípadě substituované alkylové skupině označené R³ se uvádí například C₁₋₄ alkylové skupiny, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, *sek*-butylová a *t*-butylová skupina. Příklady substituentů zahrnují halogen (např. fluor, chlor, brom a jod), C₁₋₄ alkoxylové skupiny (např. methoxylová, ethoxylová, propoxylová, butoxylová, izobutoxylová, *sek*-butoxylová a *terc*-butoxylová skupina), hydroxylovou skupinu, nitroskupinu a C₁₋₄ acylové skupiny (např. formylová, acetylová a propionylová skupina).

Symbol m je 0 nebo 1, výhodně 0.

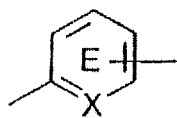
20 Symbol n je 0, 1 nebo 2, výhodně 0 nebo 1.

X je CH nebo N, výhodně CH.

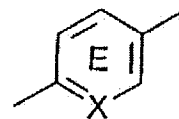
25 Ve vzorci I A je vazba nebo C₁₋₇ dvojjazná alifatická uhlovodíková skupina. Alifatická uhlovodíková skupina může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, může být nasycena nebo nenasyčena. Specifické příklady alifatické uhlovodíkové skupiny zahrnují nasycené skupiny [např. –CH₂–, –CH(CH₃)–, –(CH₂)₂–, –CH(CH₂H₅)–, –(CH₂)₃–, –(CH₂)₄–, –(CH₂)₅–, –(CH₂)₆– a –(CH₂)₇] a nenasyčené skupiny [např. –CH=CH–, –C(CH₃)=CH–, –CH=CH–CH₂–, –C(C₂H₅)=CH–, –CH₂–CH=CH–CH₂–, –CH₂CH₂–CH=CH–CH₂–, –CH=CH–CH=CH–CH₂– a –CH=CH–CH=CH–CH=CH–CH₂–]. A je výhodně vazba nebo C₁₋₄ dvojjazné alifatické uhlovodíkové skupiny, výhodné alifatické uhlovodíkové skupiny jsou nasycené. A je výhodněji vazba nebo –(CH₂)₂–.

35 Alkylová skupina označená R¹ je v podstatě stejná jako alkylová skupina ve výše uvedené R³. R¹ je výhodně atom vodíku.

Ve vzorci I částečný vzorec:



výhodně představuje
vzorec:

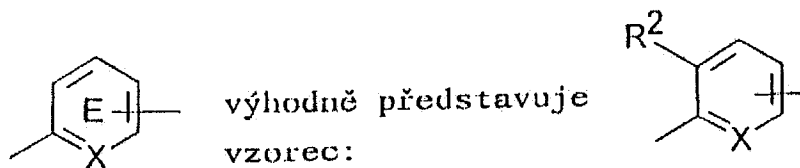


40

Kruh E má 1 až 4 substituenty v jakékoliv substituovatelné poloze. Příklady takových substituentů zahrnují alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinu, atom halogenu, popřípadě substituovanou acylovou skupinu a popřípadě substituovanou aminoskupinu. Tyto substituenty mají v podstatě stejný význam jako ty, které byly zavedeny jako substituenty uhlovodíkové skupiny a heterocyklické skupiny označené R.

45

Kruh E, zvláště částečný vzorec:



5

kde R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinu, atom halogenu, popřípadě substituovanou acylovou skupinu, nitroskupinu nebo popřípadě substituovanou aminoskupinu.

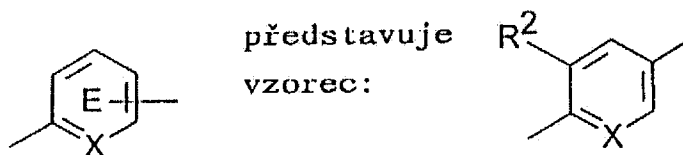
- 10 Jako alkylová skupina, popřípadě substituovaná hydroxylová skupina, atom halogenu, popřípadě substituovaná acylová skupina a popřípadě substituovaná aminoskupina představovaná R^2 se uvádí ty, které byly popsány jako substituenty uhlovodíkové skupiny a heterocyklické skupiny označené R. R^2 je výhodně atom vodíku, popřípadě substituovaná hydroxylová skupina nebo atom halogenu, výhodněji vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná hydroxylová skupina, zvláště výhodně vodíkový atom nebo C_{1-4} alkoxylová skupina.
- 15

Ve vzorci I L a M jsou vodíkové atomy nebo popřípadě mohou být vzájemně spojeny za vzniku vazby. L a M jsou výhodně atom vodíku.

- 20 Ve sloučeninách, kde L a M jsou vzájemně spojeny za vzniku vazby, existují (E)- a (Z)-izomery relativně ke dvojné vazbě v poloze 5 azolidindionového kruhu.

- A ve sloučeninách, kde L a M jsou atomy vodíku, existují (R)- a (S)- optické izomery dané asymetrickým uhlíkem v poloze 5 azolidindionového kruhu. Sloučeniny zahrnují tyto (R)- a (S)-optické izomery a racemické izomery.
- 25

- Výhodné příklady sloučenin daných vzorcem I zahrnují ty, v nichž R je pyridylová, oxazolylová nebo thiazolylová skupina, které popřípadě mají 1 až 3 substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího C_{1-3} alkylovou, furylovou, thienylovou, fenylovou a naftylovou skupinu; m je 0; n je 0 nebo 1; X je CH; A je vazba nebo $-(CH_2)_2-$; R^1 je vodíkový atom; kruh E, zvláště částečný vzorec:
- 30



- 35 a R^2 je vodíkový atom nebo C_{1-4} alkoxylová skupina; a obě L a M jsou vodíkové atomy.

Výhodné příklady sloučeniny dané vzorcem I zahrnují

- (1) sloučeninu jako je 5-[4-[2-(3-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidindion; 5-[4-[2-(4-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidindion; 5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidindion (generický název: pioglitazon); a 5-[4-[2-(6-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidindion;
- 40
- (2) (R)-(+)-5-[3-[4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]-3-methoxyfenyl]propyl]-2,4-oxazolidindion;
- 45

Sloučenina daná vzorcem I je zvláště výhodně pioglitazon.

Farmaceuticky akceptovatelná sůl sloučeniny dané vzorcem I je doložena solemi s anorganickými bázemi, solemi s organickými bázemi, solemi s anorganickými kyselinami, solemi s organickými kyselinami a solemi s bazickými nebo kyselými aminokyselinami.

5

Výhodné příklady solí s anorganickými bázemi zahrnují soli s alkalickými kovy jako sodík, draslík, atd., soli s kovy alkalických zemin jako je vápník, hořčík, atd., a soli s hliníkem, amoniakem, atd.

10

Výhodné příklady solí s organickými bázemi zahrnují soli s trimethylaminem, triethylaminem, pyridinem, pikolinem, ethanolaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, dicyklohexylaminem, N,N-dibenzylethylendiaminem, atd.

15

Výhodné příklady solí s anorganickými kyselinami zahrnují soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, atd.

20

Výhodné příklady solí s organickými kyselinami zahrnují soli s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou trifluoroctvou, kyselinou fumarovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, atd.

25

Výhodné příklady solí s bazickými aminokyselinami zahrnují soli s argininem, lysinem, ornithinem, atd. a výhodné příklady solí s kyselými aminokyselinami zahrnují soli s kyselinou asparagovou, kyselinou glutamovou, atd.

30

Farmakologicky přijatelná sůl sloučeniny dané vzorcem I je výhodně sůl s anorganickou kyselinou, výhodněji sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Zvláště pioglitazon je výhodně užíván ve formě solí s kyselinou chlorovodíkovou.

35

Sloučeniny představené vzorcem I nebo jejich sůl mohou být vyrobeny v souhlasu s, například, způsoby popsanými v JPA S55 (1980)–22 636 (EP–A 8203), JPA S60 (1985)–208 980 (EP–A 155 845), JPA S61 (1986)–286 376 (EP–A 208 420), JPA S61 (1986)–85 372 (EP–A 177 353), JPA S61 (1986)–286 580 (EP–A 193 256), JPA H5 (1993)–86 057 (WO 92/18 501), JPA H7 (1995)–82 269 (EP–A 605 228), JPA H7 (1995)–101 945 (EP–A 612 743), EP–A 643 050, EP–A 710 659, atd. nebo způsoby jim analogickými.

40

Posilovače citlivosti na inzulin zahrnují 5-[[[3,4-dihydro-2-(fenylmethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)methyl]-2,4-thiazolidindion (generický název: englitazon) nebo jeho sodnou sůl;

5-[[[4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion (generický název: darglitazon/CP-86325) nebo jeho sodnou sůl;

45

5-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethyl)benzofuran-5-ylmethyl]-2,4-oxazolidindion (CP-92768);

5-(2-naftylsulfonyl)-2,4-thiazolidindion (AZ-31637);

4-[(2-naftyl)methyl]-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid (AY-30711); a

50

5-[[[4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion (BRL-49653), atd. dodatečně ke sloučeninám zde uvedeným.

V předložené přihlášce příklady léků, které se používají v kombinaci s výše uvedeným posilovačem citlivosti na inzulin, zahrnují biguanid.

Biguanidy jsou léky, které mají účinek stimulace anaerobní glykolýzy, vzrůstu citlivosti na inzulin v periferních tkáních, inhibice absorpce glukózy ze střev, potlačení hepatické glukoneogeneze a inhibice oxidace mastných kyselin. Příklady biguanidů zahrnují fenformin, metformin, buformin atd.

Farmaceutický přípravek zahrnující posilovač citlivosti na inzulin, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem, se podle předloženého vynálezu může používat smísením buď jednotlivých účinných složek dohromady nebo nezávisle s fyziologicky přijatelným nosičem, excipientem, pojivem, ředidlem, atd. a je podávána směs nebo směsi buď orálně nebo neorálně jako farmaceutický přípravek. Jsou-li aktivní složky připraveny nezávisle, odpovídající přípravky mohou být v čas potřeby přimíseny za použití ředidla nebo podobně a podávány nebo mohou být podávány nezávisle jeden na druhém, buď současně nebo v časovém rozložení témuž subjektu.

Léková forma pro uvedený farmaceutický přípravek zahrnuje takové orální lékové formy jako granule, prášky, tablety, kapsle, sirupy, emulze, suspenze, atd. nebo takové neorální lékové formy jako injekce (například subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intraperitoneální injekce), kapací infuze, externí aplikační formy (například nosní sprejové přípravky, transdermální přípravky, masti, atd.) a čípky (například rektální a vaginální čípky).

Tyto lékové formy mohou být vyráběny známými způsoby běžně používanými ve farmaceutických postupech. Specifické výrobní postupy jsou jak následují.

K výrobě orálních lékových forem, excipient (například laktóza, sacharóza, škrob, mannitol, atd.), bobtnadlo (například uhlíčitán vápenatý, vápenná sůl karboxymethylcelulózy, atd.), pojivo (například α -škrob, arabská guma, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylcelulóza, atd.), a lubrikant (například talek, stearan hořečnatý, polyethylenglykol 6000, atd.), například, jsou přidány k aktivní složce nebo složkám a vzniklý přípravek je lisován. Je-li to nezbytné, lisovaný produkt se potahuje známým postupem pro maskování chuti nebo pro střevní rozpouštění nebo protrahované uvolnění. Potahový materiál, který může být užít, zahrnuje například ethylcelulózu, hydroxymethylcelulózu, polyoxyethylenglykol, acetoftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a Eudragit (Rohm & Haas, Německo, methakrylátový-akrylátový kopolymer).

Injekce mohou být typicky vyráběny následujícím postupem. Aktivní složka nebo složky jsou rozpuštěny, suspendovány nebo emulgovány ve vodném vehikulu (například destilovaná voda, fyziologický roztok, Ringersův roztok, atd.) nebo olejovém vehikulu (například rostlinný olej jako olivový olej, sezamový olej, bavlníkový olej, kukuřičný olej, atd. nebo propylenglykol) společně s dispergantem (například Tween 80 (Atlas Powder, USA), HCO 60 (Nikko Chemicals), polyethylenglykol, karboxymethylcelulóza, alginát sodný, atd.), konzervantem (například methyl p-hydroxybenzoát, propyl p-hydroxybenzoát, benzylalkohol, chlorbutanol, fenol, atd.), izotonizačním činidlem (například chlorid sodný, glycerol, sorbitol, glukóza, inverzní cukr, atd.) a jinými aditivami. Je-li požadováno, může být také přidán solubilizátor (například salicylan sodný, octan sodný, atd.), stabilizátor (například lidský sérový albumin), uklidňující činidlo (například benzalkonium chlorid, hydrochlorid prokainu, atd.) a jiná aditiva.

Léková forma pro externí aplikace může být vyráběna zpracováním aktivní složky nebo složek do tuhého, polotuhého nebo kapalného přípravku. K výrobě tuhého přípravku například se do prášků zpracuje aktivní složka nebo složky, buď jak jsou nebo ve směsi s excipientem (například laktóza, mannitol, škrob, mikrokrytalická celulóza, sacharóza, atd.) zahušťovadlem (například přírodní pryskyřice, deriváty celulózy, akrylové polymery, atd.), atd. Kapalný přípravek může být vyráběn v podstatě stejným způsobem jako výše uvedené injekce. Polotuhý přípravek je výhodně poskytován ve formě vodných nebo olejových gelů nebo formě masti. Tyto přípravky mohou popřípadě obsahovat činidla řídící pH (například kyselina uhličitá, kyselina fosforečná, kyselina

citronová, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, atd.), a konzervanty (například estery kyseliny p-hydroxybenzoové, chlorbutanol, benzalkonium chlorid, atd.) mezi jinými aditivy.

Čípky mohou být vyráběny zpracováním aktivní složky nebo složek do olejového nebo vodného přípravku, buď tuhého, polotuhého nebo kapalného. Olejnatý základ, který může být použit, obsahuje například glyceridy vyšších mastných kyselin [například kakaové máslo, Witepsols (Dynamit–Nobel), atd.], mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem [například Migriols (Dynamit–Nobel), atd.], rostlinné oleje (například sezamový olej, sójový olej, bavlníkový olej, atd.). Ve vodě rozpustný základ obsahuje například polyethylenglykoly, propylenglykol, atd. Hydrofilní základ obsahuje například přírodní pryskyřice, deriváty celulózy, vinylové polymery, akrylové polymery, atd.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mají nízkou toxicitu a mohou je bezpečně užívat savci (například lidé, myši, krysy, králíci, psi, kočky, skot, koně, prasata, opice).

Dávkování farmaceutického přípravku podle předloženého vynálezu může být přiměřeně určeno s odkazem na dávky doporučené pro odpovídající aktivní složky a může být vybráno podle příjemce, věku a tělesné hmotnosti příjemce, stávajícího klinického stavu, doby podávání, lékové formy, způsobu podávání a kombinace aktivních složek, mezi jinými faktory. Například dávkování posilovače citlivosti na inzulín pro dospělého může být zvoleno z klinického rozmezí orálních dávek od 0,01 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti (výhodně 0,05 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji 0,05 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti) nebo klinického rozmezí parenterálních dávek 0,005 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti (výhodně 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji 0,01 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti). Jiná aktivní složka nebo složky, které mají odlišné způsoby účinku pro použití v kombinaci, mohou být užity v rozmezích dávek zvolených odvoláním se na odpovídající doporučená rozmezí klinických dávek. Výhodná frekvence podávání je 1 až 3krát denně.

Poměry aktivních složek ve farmaceutickém přípravku předloženého vynálezu mohou být přiměřeně zvoleny podle příjemce, věku a tělesné hmotnosti příjemce, současného klinického stavu, doby podávání, lékové formy, způsobu podávání a kombinace aktivních složek, mezi jinými faktory. Když například sloučenina daná vzorcem I nebo její farmakologicky přijatelná sůl (například pioglitazon), který je posilovačem citlivosti na inzulín, a voglibóza, která je inhibíto-rem α -glukosidázy, jsou podávány v kombinaci lidskému subjektu, voglibóza se užívá v poměru obvykle asi 0,0001 až 0,2 hmotnostních částic a výhodně asi 0,001 až 0,02 hmotnostních částí v poměru k 1 hmotnostní části sloučeniny nebo její soli.

Farmaceutický přípravek předloženého vynálezu prokazuje značný synergický efekt v porovnání s podáváním některé aktivní složky samotné. Například porovnání s případy, ve kterých byla každá z těchto aktivních složek podávána diabetickým Wistar tučným krysám s genetickou obezitou, podávání těchto aktivních složek v kombinaci vedlo ke značnému zlepšení jak hyperglykemie, tak i redukované toleranci glukózy. Tedy farmaceutický přípravek předloženého vynálezu snižuje krevní glukózu u diabetiků účinněji než v případě s podáváním každé složky léku samostatně, a proto může být užit výhodně pro profylaxi a léčení diabetických komplikací.

Navíc farmaceutický přípravek předloženého vynálezu vyvíjí dostatečnou účinnost se sníženými dávkami v porovnání s podáváním jakékoliv aktivní složky samotné, proto vedlejší účinky odpovídajících složek (například gastrointestinální poruchy jako diarea, atd.) mohou být sníženy.

Příklady provedení vynálezu

Následující experimentální příklad je pouze pro ilustraci předloženého vynálezu v dalších podrobnostech, ale nijak neurčuje rozsah vynálezu.

Experimentální příklad

Účinky hydrochloridu pioglitazonu v kombinaci s metforminem na krysy

- 5 Samčí Wistar tučné krysy, geneticky obézní a diabetické krysy, staré 31 týdnů, byly rozděleny do 4 skupin po šesti krysách.

V první skupině (dále označované jako skupina A) se perorálně podávalo 0,5 % hmotn. vodné suspenze methylcelulózy po dobu 15 dnů. Tato skupina se považovala za kontrolní.

10

Ve druhé skupině (dále označované jako skupina B) se perorálně podával pioglitazonhydrochlorid v 0,5 % hmotn. vodné suspenze methylcelulózy v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 15 dnů.

15

Ve třetí skupině (dále označované jako skupina C) se perorálně podával metformin v 0,5 % hmotn. vodné suspenze methylcelulózy v dávce 300 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 15 dnů.

20

Ve čtvrté skupině (dále označované jako skupina D) se perorálně podával pioglitazonhydrochlorid v 0,5 % hmotn. vodné suspenze methylcelulózy v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 15 dnů. Současně se perorálně podával metformin v 0,5 % hmotn. vodné suspenze methylcelulózy v dávce 300 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 15 dnů.

25

Odebrala se krev z ocasní žíly krys ve skupině A, B, C a D ve dni 14. Použitím plazmy separované z krve, byla enzymaticky stanovena koncentrace glukózy použitím Hitachi 7070 (Hitachi Ind. Ltd.)

Oproti tomu byly krysy ve skupině A, B, C a D zváženy před a 15 dnů po podávání. Pak se spočítal hmotnostní přírůstek každé krysy.

30

Výsledky byly vyjádřeny jako průměr (střední hodnota) \pm standardní odchylka (SD) pro každou skupinu (n=6) a statistický rozdíl mezi průměry každé skupiny se analyzoval Dunnettovým testem, což je uvedeno v tabulce 1 a tabulce 2.

35

Tabulka 1

Skupina	Plazmatická glukóza (mg/dl)
A (kontrola)	391,43 \pm 25,79
B (Pioglitazonhydrochlorid)	224,05 \pm 48,75**
C (Metformin)	305,43 \pm 52,11**
D (Pioglitazonhydrochlorid + Metformin)	149,88 \pm 29,98**

** : P<0,01 vs. kontrolní skupina.

40

Tabulka 2

Skupina	Vzrůst tělesné hmotnosti (g/15 dnů)
A (Kontrola)	8,0 \pm 76
B (Pioglitazonhydrochlorid)	72,5 \pm 11,3**
C (Metformin)	20,6 \pm 4,7*
D (Pioglitazonhydrochlorid + Metformin)	58,1 \pm 7,8**

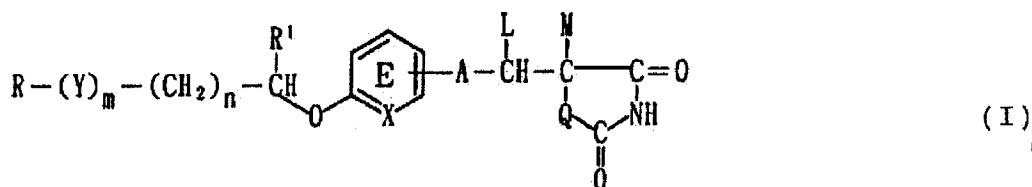
*: P<0,05, **: P<0,01 vs. kontrolní skupina.

Farmaceutický přípravek podle předloženého vynálezu prokazuje silný potlačující účinek na diabetickou hyperglykémii a je užitečný pro profylaxi a léčení diabetu. Navíc farmaceutický přípravek je užitečný pro profylaxi a léčení diabetických komplikací jako je diabetická neuropatie, nefropatie, retinopatie, makroangiopatie a osteopenie. Dále vhodným výběrem druhů složek léků, způsobu podávání, dávkování atd. podle klinického stavu lze předpokládat stabilní hypoglykemickou účinnost v dlouhodobé terapii s extrémně nízkým nebezpečím vedlejších účinků.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje posilovač citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem.

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že posilovačem citlivosti na inzulín je sloučenina představená vzorcem I:



kde R představuje

1) C₁₋₁₄ uhlovodíkovou skupinu,

2) 5- až 7-člennou heterocyklickou skupinu obsahující 1 až 4 heteroatomy, jako složky kruhu, zvolené z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku, která může být kondenzována se 6-členným kruhem obsahujícím jeden nebo dva atomy dusíku, benzenovým kruhem nebo 5-členným kruhem obsahujícím jeden atom síry;

každá skupina může mít 1 až 5 substituentů vybraných ze skupiny složené z

1) C₁₋₁₅ alifatické uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

2) C₃₋₁₂ nasycené nebo nenasycené alicyklické uhlovodíkové skupiny,

3) C₆₋₁₄ arylové skupiny,

4) aromatické heterocyklické skupiny vybrané ze souboru složeného ze skupin furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, izothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, benzofuranyl, izobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, izoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzoizoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzoizothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, chinolyl, izochinolyl, cinnolyl, chinazolyl, chinoxalyl, ftalazinyl, naftyridinyl, purinyl, pteridinyl, karbazolyl, α-karbolinyl, β-karbolinyl, τ-karbolinyl, akridinyl, fenoxazinyl, fenothiazinyl, fenazinyl, fenoxathiinyl, thianthrenyl, fenanthridinyl, fenanthrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo-

- [1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl a 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl,
- 5) nearomatické heterocyklické skupiny vybrané ze souboru složeného ze skupin oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, pyrrolidino, piperidino, morfolino a thiomorfolino,
- 6) atomu halogenu,
- 7) nitroskupiny,
- 8) aminoskupiny, která může mít jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny C_{1-10} alkylové, C_{2-10} alkenylové, C_{2-10} alkinyllové, aromatické, heterocyklické a C_{1-10} acylové,
- 9) C_{1-13} acylové skupiny, která může mít substituenty vybrané ze souboru složeného ze skupin C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, atomu halogenu, nitro, hydroxyl a amino,
- 10) hydroxylové skupiny, C_{1-10} alkoxykupiny, C_{3-10} cykloalkoxykupiny, C_{2-10} alkenyloxykupiny, C_{3-10} cykloalkenyloxykupiny, C_{7-10} aralkyloxykupiny, C_{2-13} acyloxykupiny nebo C_{6-14} aryloxykupiny mající jeden nebo dva atomy halogenu,
- 11) thiolové skupiny, C_{1-10} alkylthioskupiny, C_{3-10} cykloalkylthioskupiny, C_{2-10} alkenylthioskupiny, C_{3-10} cykloalkenylthioskupiny, C_{7-10} aralkylthioskupiny, C_{2-13} acylthioskupiny nebo C_{6-14} arylthioskupiny mající jeden nebo dva atomy halogenu,
- 12) karboxylové skupiny, C_{2-5} alkoxykarbonylové skupiny, C_{8-10} aralkyloxykarbonylové skupiny nebo C_{7-15} aryloxykarbonylové skupiny,
- 13) amidinové skupiny,
- 14) karbamoylové skupiny,
- 15) sulfamoylové skupiny,
- 16) sulfoskupiny,
- 17) kyanoskupiny,
- 18) azidoskupiny a
- 19) nitroskupiny;
- přičemž shora uvedené skupiny v 2), 3), 4) a 5) mohou mít 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny složené z C_{1-6} alkylové skupiny, C_{2-6} alkenylové skupiny, C_{2-6} alkinyllové skupiny, C_{3-7} cykloalkylové skupiny, C_{6-14} arylové skupiny, aromatické heterocyklické skupiny zvolené ze souboru složeného z thienylu, furylu, pyridylu, oxazolylu a thiazolylu, nearomatické heterocyklické skupiny zvolené ze souboru složeného z tetrahydrofurylu, morfolino, thiomorfolino, piperidino, pyrrolidino a piperazino, C_{7-9} aralkylové skupiny, aminoskupiny, N-mono- C_{1-4} alkylamino skupiny, N,N-di- C_{1-4} alkylamino skupiny, C_{2-8} acylamino skupiny, amidino skupiny, C_{2-8} acylové skupiny, karbamoylové skupiny, N-mono- C_{1-4} alkylkarbamoylové skupiny, N,N-di- C_{1-4} alkylkarbamoylové skupiny, sulfamoylové skupiny, N-mono- C_{1-4} alkylsulfamoylové skupiny, N,N-di- C_{1-4} alkylsulfamoylové skupiny, karboxylové skupiny, C_{2-8} alkoxykarbonylové skupiny, hydroxylové skupiny, C_{1-4} alkoxylové skupiny, C_{2-5} alkenyloxylové skupiny, C_{3-7} cykloalkoxylové skupiny, C_{7-9} aralkyloxylové skupiny, C_{6-14} aryloxylové skupiny,

merkaptoskupiny, C₁₋₄ alkylthioskupiny, C₇₋₉ aralkylthioskupiny, C₆₋₁₄ arylthioskupiny, sulfo-
skupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, nitroskupiny, nitrososkupiny a atomu halogenu;

Y představuje skupinu představovanou –CO–, –CH(OH)–, nebo –NR³– (kde R³ představuje C₁₋₄
5 alkylovou skupinu, která může mít substituenty vybrané ze skupiny složená z halogenu,
C₁₋₄ alkoxykupiny, hydroxylové skupiny, nitroskupiny a C₁₋₄ acylové skupiny);

m je 0 nebo 1;

10 n je 0, 1 nebo 2;

X představuje CH nebo N;

A představuje vazbu nebo C₁₋₇ dvojjaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinu;

15

Q představuje atom kyslíku nebo atom síry;

R¹ představuje atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu;

20 kruh E může mít popřípadě další 1 až 4 substituenty zvolené ze skupiny složené z

1) C₁₋₁₀ alkylové skupiny,

2) hydroxylové skupiny, C₁₋₁₀ alkoxylové skupiny, C₃₋₁₀ cykloalkyloxyskupiny, C₂₋₁₀ alkenyl-
25 oxyskupiny, C₃₋₁₀cykloalkenylloxyskupiny, C₇₋₁₀ aralkyloxyskupiny, C₂₋₁₃ acyloxyskupiny nebo
C₆₋₁₄ aryloxyskupiny mající jeden nebo dva atomy halogenu,

3) atomu halogenu,

30 4) C₁₋₁₃ acylové skupiny, která může mít substituent zvolený ze skupiny složené z C₁₋₃ alkylové
skupiny, C₁₋₃alkoxykupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, hydroxylové skupiny a amino-
skupiny,

35 5) aminoskupiny, která může mít jeden nebo dva substituenty zvolené z C₁₋₁₀ alkylové skupiny,
C₂₋₁₀ alkenylové skupiny, C₂₋₁₀ alkinylové skupiny, aromatické skupiny, heterocyklické skupiny
a C₁₋₁₀ acylové skupiny, a substituenty mohou být popřípadě spojeny s R¹ za tvorby kruhu;

L a M představuje každý jednotlivě atom vodíku, nebo L a M mohou být popřípadě spojeny
jeden se druhým za vzniku vazby;

40

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R je popřípadě
45 substituovaná 5– až 7–členná heterocyklická skupina obsahující 1 až 4 heteroatomy jako složky
kruhu, zvolené z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku, která může být kondenzována se 6–
členným kruhem obsahujícím jeden nebo dva atomy dusíku, benzenovým kruhem nebo 5–
členným kruhem obsahujícím jeden atom síry;

příčemž heterocyklická skupina může mít 1 až 5 substituentů vybraných ze skupin uvedených
50 v nároku 2, bodech 1) až 19).

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že m je 0.

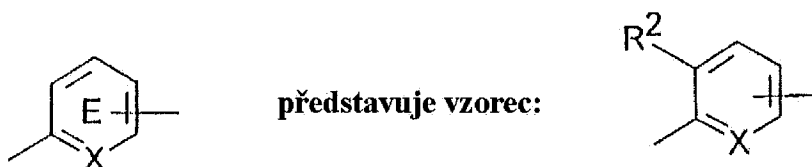
5. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že X je CH.

55

6. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R^1 je atom vodíku.

7. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že částečný vzorec:

5



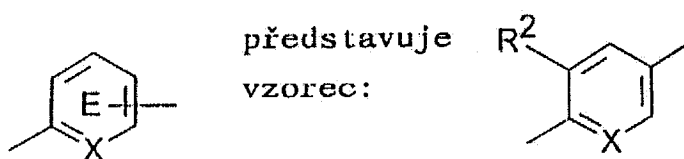
10 kde R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinu, atom halogenu, popřípadě substituovanou acylovou skupinu, nitroskupinu nebo popřípadě substituovanou aminoskupinu, přičemž jsou tyto skupiny vymezeny v nároku 2 jako substituenty kruhu E.

8. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že L a M jsou atom vodíku.

15

9. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R je pyridylová, oxazolylová nebo thiazolylová skupina, která má popřípadě 1 až 3 substituenty vybrané z C_{1-3} alkylové, furylové, thienylové, fenylové nebo naftylové skupiny; m je 0; n je 0 nebo 1; X je CH; A je vazba nebo $-(CH_2)_2-$; R^1 je atom vodíku; částečný vzorec:

20



a R^2 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkoxylová skupina; a obě L a M jsou atomy vodíku.

25 10. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že posilovačem citlivosti na inzulín je pioglitazon nebo jeho hydrochlorid.

11. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že posilovačem citlivosti na inzulín je BRL-49653.

30

12. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je biguanid vybrán z fenforminu, metforminu a buforminu.

13. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že biguanid je metformin.

35

14. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, pro profylaxi nebo léčení diabetu.

15. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, pro profylaxi nebo léčení diabetických komplikací.

40

16. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, pro profylaxi nebo léčení glykometabolických poruch.

17. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, pro profylaxi nebo léčení lipidometabolických poruch.

45

18. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, pro výrobu farmaceutického přípravku pro snížení množství biguanidu, který se podává diabetickému pacientovi.
- 5 19. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, pro výrobu farmaceutického přípravku pro snížení vedlejšího účinku biguanidu, který se podává diabetickému pacientovi.
- 10 20. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení diabetu nebo diabetických komplikací, který se použije v kombinaci s biguanidem.
- 15 21. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení diabetu nebo diabetických komplikací.
- 20 22. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení glykometabolických poruch, který se použije v kombinaci s biguanidem.
- 25 23. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem, pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení glykometabolických poruch.
- 30 24. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení lipidometabolických poruch, který se použije v kombinaci s biguanidem.
- 35 25. Použití posilovače citlivosti na inzulín, s vyloučením troglitazonu, v kombinaci s biguanidem, pro výrobu farmaceutického přípravku pro profylaxi nebo léčení lipidometabolických poruch.
- 40 26. Použití podle kteréhokoliv z nároků 18 až 25, přičemž posilovačem citlivosti na inzulín je pioglitazon nebo jeho hydrochlorid.
27. Použití podle kteréhokoliv z nároků 18 až 25, přičemž posilovačem citlivosti na inzulín je BRL-49653.

Konec dokumentu
