



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*A61K 31/402* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/02* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2006133457/15, 18.02.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.02.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
20.02.2004 US 60/546,229  
08.09.2004 US 60/607,902

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2008

(45) Опубликовано: 20.07.2010 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 01/34594 A1, 17.05.2001. WO 00/34241 A1, 15.06.2000. RU 2001126570 A, 27.06.2003. база данных ChemIDPlus Advanced ([найдено 08.12.2008] Найдено из Интернет: <URL: <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>) статья Vildagliptin [USAN] RN: 274901-16-5 статья «alpaAbu». ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ. - М., 2001, РЛС с.318, статья «Донепезила (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.09.2006

(86) Заявка РСТ:  
EP 2005/001729 (18.02.2005)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/079795 (01.09.2005)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
Н.В.Кузенковой

(72) Автор(ы):  
ХЬЮЗ Томас Эдуард (US)

(73) Патентообладатель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)

**(54) ИНГИБИТОРЫ DPP-IV ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

(57) Реферат:  
Предложено применение ингибитора дипептидилпептидазы IV (ингибитора DPP-IV) вильдаглиптина или его соли для получения лекарственного средства для предупреждения,

задержки прогрессирования или лечения периферических болезней, таких как периферическая нейропатия, нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти и способности к

обучению, и фармацевтическая композиция того же назначения. Показано: вильдаглиптин увеличивает стадию бодрствования и реакцию на внешние раздражители, увеличивает фазу

быстрого сна. Сочетание вильдаглиптина с донепезилом значительно улучшает нарушенную способность к обучению. 2 н. и 21 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

гидрохлорид» Руководство по медицине «THE MERCK MANUAL». - М.: Мир, 1997, т.1, с.1037-1040.

R U 2 3 9 4 5 7 0 C 2

R U 2 3 9 4 5 7 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/402* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/02* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006133457/15, 18.02.2005**  
 (24) Effective date for property rights:  
**18.02.2005**  
 (30) Priority:  
**20.02.2004 US 60/546,229**  
**08.09.2004 US 60/607,902**  
 (43) Application published: **20.05.2008**  
 (45) Date of publication: **20.07.2010 Bull. 20**  
 (85) Commencement of national phase: **20.09.2006**  
 (86) PCT application:  
**EP 2005/001729 (18.02.2005)**  
 (87) PCT publication:  
**WO 2005/079795 (01.09.2005)**  
 Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., d.10,**  
**kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.**  
**N.V.Kuzenkovej**

(72) Inventor(s):  
**Kh'JuZ Tomas Ehdvard (US)**  
 (73) Proprietor(s):  
**NOVARTIS AG (CH)**

**(54) DPP-IV INHIBITORS FOR TREATMENT OF NEURODEGENERATION AND COGNITIVE DISORDERS**

(57) Abstract:  
 FIELD: medicine.  
 SUBSTANCE: there is claimed application of dipeptidyl peptidase IV inhibitor (DPP-IV inhibitor), vildagliptin or its salt for production of medication for prevention, retardation of progress or treatment of peripheral diseases such as peripheral neuropatia, neurodegenerative disorders, cognitive disorders, as well as for improvement of memory and ability to

learn, and pharmaceutical composition for the same purpose. It is demonstrated: vildagliptin increases stage of wakefulness and response to external stimuli, increases REM sleep phase.

EFFECT: combination of vildagliptin with donepezil considerably improves disturbed ability to learn.

23 cl, 5 ex

R U 2 3 9 4 5 7 0 C 2

R U 2 3 9 4 5 7 0 C 2

Изобретение относится к применению ингибитора дипептидилпептидазы IV (ингибитора DPP-IV) или его фармацевтически приемлемой соли для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению.

Понятие «ингибитор DPP-IV» обозначает молекулу, которая подавляет ферментативную активность DPP-IV и функционально родственных ферментов, например, на 1-100% или 20-80% подавления, и особенно сохраняет активность молекул субстратов, к которым относятся, но ими не ограничиваются, глюкагоноподобный пептид-1, желудочный ингибиторный полипептид, пептид гистидин метионин, вещество P, нейропептид Y и другие молекулы, обычно содержащие остатки аланина или пролина во втором положении с аминоконца. Лечение ингибиторами DPP-IV пролонгирует длительность действия пептидных субстратов и повышает уровни их интактных сохраненных форм, что приводит к спектру биологических активностей, важных для описываемого изобретения.

DPP-IV может применяться для контроля метаболизма глюкозы, поскольку к субстратам этого фермента относятся инсулинотропные гормоны глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и желудочный ингибиторный пептид (ЖИП). ГПП-1 и ЖИП активны только в интактных формах; удаление двух N-концевых аминокислот приводит к их инактивации. *In vivo* введение синтетических ингибиторов DPP-IV предупреждает N-концевое разрушение ГПП-1 и ЖИП, что приводит к более высоким концентрациям этих гормонов в плазме, повышенной секреции инсулина и, в результате, к повышенной толерантности к глюкозе. Для этой цели исследуют способность химических соединений ингибировать ферментативную активность очищенного CD26/DPP-IV. Вкратце, активность CD26/DPP-IV измеряется *in vitro* благодаря способности этого фермента расщеплять синтетический субстрат Gly-Pro-p- нитроанилид (Gly-Pro-pNA). В результате осуществляемого DPP-IV расщепления Gly-Pro-pNA высвобождается продукт p-нитроанилид (pNA), степень появления которого прямо пропорциональна активности фермента. Подавление активности фермента специфическими ингибиторами фермента снижает разрушение pNA. Более строгое взаимодействие между ингибитором и ферментом приводит к более медленной скорости разрушения pNA. Таким образом, степень подавления скорости накопления pNA является непосредственным показателем интенсивности ферментного подавления. Накопление pNA измеряется спектрофотометром. Константа ингибирования,  $K_i$ , для каждого соединения определяется путем инкубирования определенных количеств фермента с несколькими различными концентрациями ингибитора и субстрата.

В контексте настоящего изобретения понятие «ингибитор DPP-IV» также относится к действующим метаболитам и их пролекарствам, например действующим метаболитам и пролекарствам ингибиторов DPP-IV. Понятие «метаболит» означает действующее производное ингибитора DPP-IV, образуемое в результате метаболизма ингибитора DPP-IV. Понятие «пролекарство» означает соединение, которое в результате метаболизма становится ингибитором DPP-IV или тем же метаболитом (метаболитами), в который преобразуется ингибитор DPP-IV.

Ингибиторы DPP-IV известны в данной области техники. В последующих ссылках приводятся примеры ингибиторов DPP-IV.

Предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны в приводящихся ниже заявках на патенты: WO 02053548, особенно соединения 1001-1293 и примеры 1-124, WO 02067918,

особенно соединения 1000-1278 и 2001-2159, WO 02066627, особенно описанные примеры, WO 02/068420, особенно все соединения, конкретно перечисленные в примерах I-LXIII, и описанные их соответствующие аналоги, также  
5 предпочтительными являются соединения 2(28), 2(88), 2(119), 2(136), описанные в таблице, в которой приводятся значения IC50, WO 02083128, например, в пунктах формулы изобретения 1-5, особенно соединения, описанные в примерах 1-13 и пунктах формулы изобретения 6-10, US 2003096846, особенно конкретно описанные соединения, WO 2004/037181, особенно примеры 1-33, и наиболее предпочтительно  
10 соединения, описанные в пунктах формулы изобретения 3-5, WO 0168603, особенно соединения примеров 1-109, EP1258480, особенно соединения примеров 1-60, WO 0181337, особенно примеры 1-118, WO 02083109, особенно примеры 1A-1Г, WO 030003250, особенно соединения примеров 1-166, наиболее предпочтительно 1-8, WO 03035067, особенно соединения, описанные в примерах, WO 03/035057, особенно  
15 соединения, описанные в примерах, US 2003216450, особенно примеры 1-450, WO 99/46272, особенно соединения пунктов формулы изобретения 12, 14, 15 и 17, WO 0197808, особенно соединения пункта формулы изобретения 2, WO 03002553, особенно соединения примеров 1-33, WO 01/34594, особенно соединения, описанные в примерах 1-4, WO 02051836, особенно примеры 1-712, EP1245568, особенно примеры 1-7, EP1258476, особенно примеры 1-32, US 2003087950, особенно описанные примеры, WO 02/076450, особенно примеры 1-128, WO 03000180, особенно примеры 1-162, WO 03000181, особенно примеры 1-66, WO 03004498, особенно примеры 1-33, WO 0302942, особенно примеры 1-68, US 6482844, особенно описанные примеры, WO 0155105,  
25 особенно соединения, перечисленные в примерах 1 и 2, WO 0202560, особенно примеры 1-166, WO 03004496, особенно примеры 1-103, WO 03/024965, особенно примеры 1-54, WO 0303727, особенно примеры 1-209, WO 0368757, особенно примеры 1-88, WO 03074500, особенно примеры 1-72, примеры 4.1-4.23, примеры 5.1-5.10, примеры 6.1-6.30, примеры 7.1-7.23, примеры 8.1-8.10, примеры 9.1-9.30, WO 02038541, особенно примеры 1-53, WO 02062764, особенно примеры 1-293, предпочтительно соединение примера 95 (2-{{3-(аминометил)-4-бутокси-2-неопентил-1-оксо-1,2-дигидро-6-изохинолинил}окси} ацетамидгидрохлорид), WO 02308090, особенно примеры с 1-1 по 1-109, примеры с 2-1 по 2-9, пример 3, примеры с 4-1 по 4-19, примеры с 5-1 по 5-39, примеры с 6-1 по 6-4, примеры с 7-1 по 7-10, примеры с 8-1 по 8-8, примеры с 7-1 по 7-7 на с.90, примеры с 8-1 по 8-59 на сс. 91-95, примеры с 9-1 по 9-33, примеры с 10-1 по 10-20, US 2003225102, особенно соединения 1-115, соединения примеров 1-121, предпочтительно соединения от а) до z), от aa) до az),  
35 от ba) до bz), от ca) до cz) и от da) до dk), WO 0214271, особенно примеры 1-320, и US 2003096857, WO 2004/052850, особенно конкретно описанные соединения, например, 1-42, и соединения пункта формулы изобретения 1, DE 10256264 A1, особенно описанные соединения, например, 1-181 и соединения пункта формулы 5, WO 04/076433, особенно соединения, конкретно описанные, например, перечисленные в табл.А,  
45 предпочтительно соединения, перечисленные в табл.Б, предпочтительно соединения I-XXXXVII, или соединения пунктов 6-49, WO 04/071454, особенно конкретно описанные соединения, например соединения 1-53 или соединения таблиц с Ia по If, или соединения пунктов формулы изобретения 2-55, WO 02/068420, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения I-LXIII, или продукт Beispiele I и аналоги 1-140, или продукт Beispiele 2 и аналоги 1-174, или продукт Beispiele 3 и аналог 1, или продукты Beispiele 4 и 5, или продукт Beispiele 6 и аналоги 1-5, или продукт Beispiele 7 и аналоги 1-3, или продукт Beispiele 8 и аналог 1, или  
50

продукт Beispiele 9, или продукт Beispiele 10 и аналоги 1-531, а также предпочтительные соединения пункта формулы изобретения 13, WO 03/000250, особенно конкретно описанные соединения, например соединения 1-166, предпочтительно соединения примеров 1-9, WO 03/024942, особенно конкретно описанные соединения, например, 1-59, соединения в таблице 1 (1-68), соединения пунктов формулы изобретения 6, 7, 8, 9, WO 03024965024942, особенно конкретно описанные соединения, например, 1-54, WO 03002593, особенно конкретно описанные соединения, например, соединения в табл.1 или в пунктах формулы изобретения 2-15, WO 03037327, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения в примерах 1-209 WO 03/000250, особенно соединения, например конкретно описанные соединения 1-166, предпочтительно соединения в примерах 1-9, WO 03/024942, особенно соединения, например конкретно описанные соединения 1-59, соединения таблицы 1 (1-68), соединения пунктов формулы изобретения 6, 7, 8, 9, WO 03024965024942, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения 1-54, WO 03002593, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения табл.1 или пунктов формулы изобретения 2-15, WO 03037327, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения примеров 1-209, WO 0238541, WO 0230890, WO 03/000250, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения 1-166, предпочтительно соединения примеров 1-9, WO 03/024942, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения 1-59, соединения табл.1 (1-68), соединения пунктов формулы изобретения 6, 7, 8, 9, WO 03024965, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения 1-54, WO 03002593, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения табл.1 или пунктов формулы изобретения 2-15, WO 03037327, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения примеров 1-209, WO 0238541, особенно соединения, конкретно описанные, например, соединения примеров 1-53, WO 03/002531, особенно соединения, конкретно описанные, предпочтительно соединения, перечисленные на сс.9-13, наиболее предпочтительно соединения примеров 1-46, а также предпочтительное соединение примера 9, патент US 6395767, предпочтительно соединения примеров 1-109, более предпочтительно соединение примера 60, патентная заявка US 09/788173, зарегистрированная 16 февраля 2001 (номер регистрации LA50), особенно описанные примеры, WO 99/38501, особенно описанные примеры, WO 99/46272, особенно описанные примеры, и DE 19616 486 A1, особенно val-пуг, val-тиазолидид, изолейцил-тиазолидид, изолейцил-пирролидид и фумаровые соли изолейцил-тиазолидида и изолейцил-пирролидида.

К предпочтительным ингибиторам DPP-IV также относятся специфические ингибиторы, описанные в US 6124305, US 6107317, WO 95153 09 и WO 9818763.

Опубликованная заявка на патент WO 9819998 описывает N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидины, в частности 1-[2-[5-цианопиридин-2-ил]амино]-этиламино]ацетил-2-циано-(S)-пирролидин (NVP-DPP728) и (2S)-I-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-2-пирролидинкарбонитрил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитором DPP-IV является N-пептидил-O-ароилгидроксиламин или его фармацевтически приемлемая соль. Ароилом является, например, нафтилкарбонил; или бензоил, который является незамещенным, или моно- или дизамещенным, например низшей алкоксильной группой, низшей алкильной группой, галогеном или предпочтительно нитрогруппой. Пептидная часть содержит предпочтительно две α-аминокислоты, например глицин, аланин, лейцин, фенилаланин, лизин или пролин,

из которых одна, присоединенная непосредственно к атому азота гидроксилamina, предпочтительно является пролином.

Ингибиторы DPP-IV в каждом случае в общих чертах и конкретно описаны, например, в WO 98/19998, DE 19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 03/002553, WO 9310127, WO 99/61431, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 и WO 9967279.

В каждом случае, в особенности в заявляемом соединении и в конечных продуктах приводимых примеров, сущность конечных продуктов, фармацевтические композиции и формулы изобретения включены в настоящее изобретение в виде ссылок на эти публикации.

Опубликованная заявка на патент WO 9819998 описывает N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидины, в частности 1-[2-[5-цианопиридин-2-ил]амино]-этиламино]ацетил-2-циано-(S)-пирролидин.

Предпочтительные соединения, описанные в WO 03/002553, перечислены на сс. 9-11 и включены в настоящее изобретение в виде ссылки.

Патент DE19616 486 A1 описывает val-pyr, val-тиазолидид, изолейцил-тиазолидид, изолейцил-пирролидид и фумаровые соли изолейцил-тиазолидида и изолейцил-пирролидида.

Опубликованная патентная заявка WO 0034241 и опубликованный патент US 6110949 описывают N-замещенные адамантил-амино-ацетил-2-цианопирролидины и N-(замещенный глицил)-4-цианопирролидины, соответственно. Представляющими интерес ингибиторами DPP-IV являются конкретно те, которые упоминаются в пунктах формулы изобретения 1-4. В частности, эти заявки описывают соединение 1-[[[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил]-2-циано-(S)-пирролидин (также известное под обозначением LAF237 или под названием вильдаглиптин).

В WO 9515309 описываются аминокислотные 2-цианопирролидиновые амиды в качестве ингибиторов DPP-IV, а в WO 9529691 описываются пептидильные производные двойных эфиров альфа-аминоалкилфосфоновых кислот, в частности с пролином или родственными структурами. Представляющими интерес ингибиторами DPP-IV являются конкретно те, которые упоминаются в таблицах 1-8.

В WO 01/72290 представляющими интерес ингибиторами DPP-IV являются конкретно те, которые упоминаются в примере 1 и пунктах формулы изобретения 1, 4 и 6.

В WO 01/52825 конкретно описываются (S)-1-{2-[5-цианопиридин-2-ил]амино}этил-аминоацетил)-2-цианопирролидин или (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин.

В WO 9310127 описываются сложные эфиры пролина и бороновых кислот, которые можно использовать в качестве ингибиторов DPP-IV. Представляющими интерес ингибиторами DPP-IV являются конкретно те, которые упоминаются в примерах 1-19.

Опубликованная заявка на патент WO 9925719 описывает сульфостин, ингибитор DPP-IV, получаемый культивированием микроорганизма рода Streptomyces.

В WO 9938501 описываются N-замещенные 4-8-членные гетероциклы. Представляющими интерес ингибиторами DPP-IV являются конкретно те, которые упоминаются в пунктах формулы изобретения 15-20.

В WO 9946272 описываются фосфорные соединения в качестве ингибиторов DPP-IV. Представляющими интерес ингибиторами DPP-IV являются конкретно те, которые упоминаются в пунктах формулы изобретения 1-23.

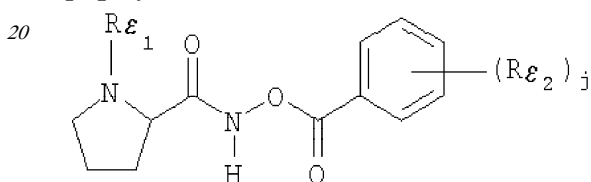
Другими предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения

формулы I, II или III, описанных в патентной заявке WO 03/057200 на сс. 14-27. Наиболее предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения, конкретно описанные на сс. 28 и 29.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитором DPP-IV является N-пептидил-О-ароилгидроксиламин или его фармацевтически приемлемая соль. Ароилом является, например, нафтилкарбонил; или бензоил, который является незамещенным, или моно- или дизамещенным, например низшей алкоксильной группой, низшей алкильной группой, галогеном или предпочтительно нитрогруппой. Пептидильная часть содержит предпочтительно две α-аминокислоты, например глицин, аланин, лейцин, фенилаланин, лизин или пролин, из которых одна, присоединенная непосредственно к атому азота гидроксиламина, предпочтительно является пролином.

Опубликованные заявки на патенты WO 9967278 и WO 9967279 описывают пролекарства DPP-IV и ингибиторы формы А-В-С, в которой С является либо стабильным, либо нестабильным ингибитором DPP-IV.

Предпочтительно N-пептидил-О-ароилгидроксиламин является соединением формулы VII



(VII)

где j обозначает 0, 1 или 2;

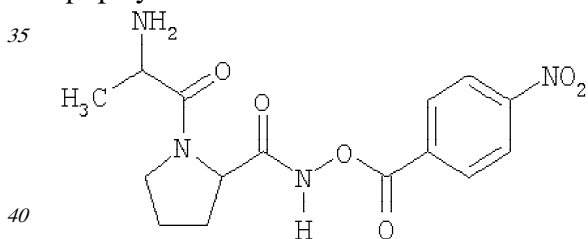
Rε<sub>1</sub> представляет боковую цепь природной аминокислоты; и

Rε<sub>2</sub> представляет низшую алкокси-группу, низшую алкильную группу, галоген или нитрогруппу;

или его фармацевтически приемлемой солью.

В весьма предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения N-пептидил-О-ароилгидроксиламин является соединением

формулы VIIa



(VIIa)

или его фармацевтически приемлемой солью.

N-пептидил-О-ароилгидроксиламины, например, формулы VII или VIIa, и их получение описаны H.U. Demuth и др. в J. Enzyme Inhibition 2, 1988, сс. 129-142, особенно на сс. 130-132.

Предпочтительно ингибиторами DPP-IV являются N-замещенные адамантиламиноацетил-2-цианопирролидины, N-(замещенный глицил)-4-цианопирролидины, N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидины, N-аминоацилтиазолидины, N-аминоацилпирролидины, L-алло-изолейцилтиазолидин, L-треоизолейцилпирролидин и L-алло-изолейцилпирролидин, 1-[2-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]этиламино]ацетил-2-циано-(S)-пирролидин и их фармацевтически приемлемые соли.

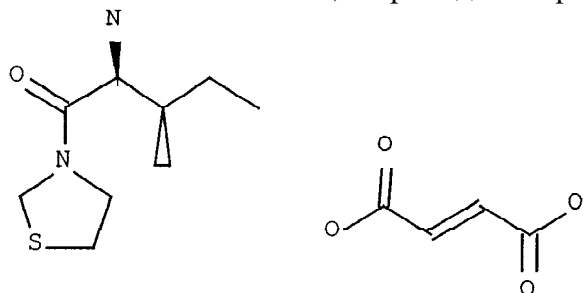
Предпочтительными являются ингибиторы DPP-IV, описанные Mona Patel и др. (Expert Opinion Investig Drugs. 12, 2003, сс. 623-633) в параграфе 5, конкретно ингибиторы P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 и другие, эта публикация упоминается в настоящем изобретении в виде ссылки, а именно описанных ингибиторов DPP-IV.

Соединение FE-999011 описано в патентной заявке WO 95/15309, с.14, под номером 18.

Другим предпочтительным ингибитором является соединение BMS-477118, описанное в WO 2001068603 или в US 6395767 (соединение в примере 60), также известное под названием (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1-оксоэтил]-2-азабицикло [3.1.0]гексан-3-карбонитрил, бензоат (1:1), которое показано в формуле М заявки на патент WO 2004/052850 на с.2, и соответствующее свободное основание, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1-оксоэтил]-2-азабицикло-[3.1.0]гексан-3-карбонитрил (M'), а также его моногидрат (M''), которые показаны в формуле М патентной заявки WO 2004/052850 на с.3. Соединение BMS-477118 также известно под названием саксаглиптин.

Другим предпочтительным ингибитором является соединение GSK23A, описанное в WO 03/002531 (пример 9), также известное под названием (2S,4S)-1-((2R)-2-амино-3-[(4-метоксибензил)сульфонил]-3-метилбутаноил)-4-фторпирролидин-2-карбонитрилгидрохлорид.

Соединение P32/98 (CAS номер: 251572-86-8), также известно под названием 3-[(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-оксопентил]тиазолидин, может применяться в виде смеси 3-[(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-оксопентил]тиазолидина и (2E)-2-бутендиоата (2:1), оно описано в WO 99/61431, а приводимая формула



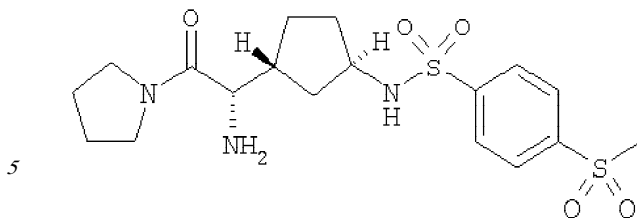
описана в WO 99/61431 и в Diabetes 47, 1998, сс.1253-1258, под названием Probiodrug, а также под названием соединения P93/01, описанного той же компанией.

Другими весьма предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения, описанные в заявке на патент WO 02/083128, например, в пунктах формулы изобретения 1-5. Наиболее предпочтительные ингибиторы DPP-IV являются соединениями, конкретно описанными в примерах 1-13 и в пунктах формулы изобретения 6-10.

Другие весьма предпочтительные ингибиторы DPP-IV являются соединениями, описанными фирмой Bristol-Myers Squibb, например саксаглиптин (BMS477118).

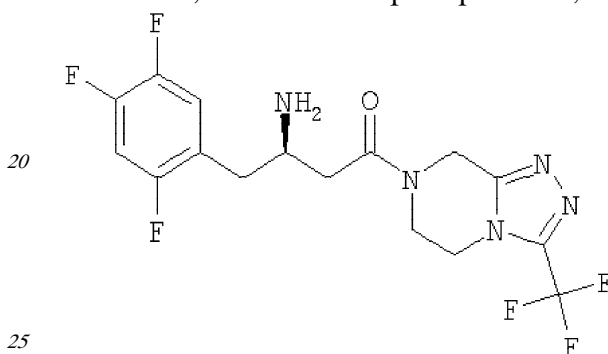
Другие весьма предпочтительные ингибиторы DPP-IV настоящего изобретения описаны в заявке на международный патент WO 02/076450 (особенно примеры 1-128), а также в работе Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14, 2004, сс.859-863), особенно соединение 1 и соединения, перечисленные в таблицах 1 и 2.

Предпочтительным соединением является соединение 21e (табл.1) формулы



10 Другие предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны в заявках на патент WO 2004/037169, особенно в примерах 1-48, и WO 02/062764, особенно описанные в примерах 1-293, также предпочтительными являются соединения 3-(аминометил)-2-изобутил-1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-6-изохинолинкарбоксамид и 2-{{3-(аминометил)-2-изобутил-4-фенил-1-оксо-1,2-дигидро-6-изохинолил}окси}ацетамид, описанные на с.7, а также в заявке на патент WO 2004/024184, особенно в приведенных примерах 1-4.

15 Другие предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны в заявке на патент WO 03/004498, особенно в примерах 1-33, наиболее предпочтительно соединение формулы



МК-0431

описанное в примере 7, а также известное под обозначением МК-0431.

30 В каждом случае, в особенности, соединения в формуле изобретения и конечные продукты в приведенных примерах, сущность конечных продуктов, фармацевтические препараты и формулы изобретения включены в настоящее изобретение в виде ссылок на эти публикации.

35 Предпочтительные ингибиторы DPP-IV также описаны в заявке на патент WO 2004/037181, особенно в примерах 1-33, наиболее предпочтительными являются соединения, описанные в пунктах формулы изобретения 3-5.

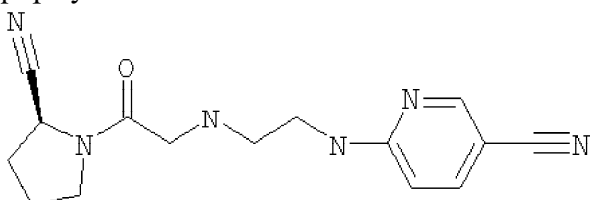
40 Предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются N-замещенные адамантиламиноацетил-2-цианопирролидины, N(замещенный глицил)-4-цианопирролидины, N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидины, N-аминоацилтиазолидины, N-аминоацилпирролидины, L-алло-изолейцилтиазолидин, L-трео-изолейцилпирролидин и L-алло-изолейцилпирролидин, 1-[2-[(5-циано-2-пиридин-2-ил)амино]этиламино]ацетил-2-циано-(S)-пирролидин, МК-431 и их фармацевтические соли.

45 Наиболее предпочтительные ингибиторы DPP-IV выбраны из [S]-1-[2-[(5-циано-2-пиридиниламино)этиламино]ацетил-2-пирролидинкарбонитрилмоногидрохлорида, (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина, L-трео-изолейцилтиазолидина (код соединения по Probiodrug: P32/98 согласно описанному выше), МК-0431, 3-(аминометил)-2-изобутил-1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-6-изохинолинкарбоксамид и 2-{{3-(аминометил)-2-изобутил-4-фенил-1-оксо-1,2-дигидро-6-изохинолил}окси}ацетамида и необязательно их фармацевтических солей.

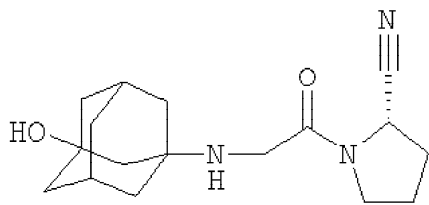
[S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиниламино)этиламино]ацетил-2-

пиролидинкарбонитрилмоногидрохлорид и (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин конкретно описаны в примере 3 в WO 98/19998 и в примере 1 в WO 00/34241, соответственно. Ингибитор DPP-IV P32/98 (см. выше) конкретно описан в Diabetes 47, 1998, сс.1253-1258. [S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиниламино)этиламино]ацетил-2-пиролидинкарбонитрилмоногидрохлорид и (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин могут быть переработаны согласно описанному на с.20 в WO 98/19998 или в WO 00/34241.

Особенно предпочтительными являются 1-{2-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]этиламино}ацетил-2-(S)-цианопирролидин (также называемый [S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиниламино)этиламино]ацетил-2-пиролидинкарбонитрилмоногидрохлоридом) формулы N



особенно в форме его дигидрохлорида и моногидрохлорида, пирролидин, 1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-циано-, (S)(также называемый (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидином, LAF237 или вилдаглиптином) формулы



а также L-трео-изолейцилтиазолидин (приведенное выше обозначение соединения по Probiodrug: P32/98), МК-0431, GSK23A, саксаглиптин, 3-(аминометил)-2-изобутил-1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-6-изохиолинкарбоксамид и 2-{[3-(аминометил)-2-изобутил-4-фенил-1-оксо-1,2-дигидро-6-изохиолил]окси}ацетамид и необязательно в каждом случае их фармацевтические соли.

DPP728 и LAF237 конкретно описаны в примере 3 патента WO 98/19998 и в примере 1 патента WO 00/34241, соответственно. Ингибитор DPP-IV P32/98 (см. выше) конкретно описан в Diabetes 47, 1998, сс.1253-1258. Соединения DPP728 и LAF237 могут быть переработаны согласно описанию на с.20 патента WO 98/19998, или в патенте WO 00/34241, или в международной патентной заявке EP 2005/000400 (номер заявки).

Каждое из веществ, описанное в указанных выше патентных документах или научных публикациях, приводится в настоящем изобретении в виде ссылки и предположительно оценивается в качестве ингибитора DPP-IV, применимого в настоящем изобретении.

Ингибитор DPP-IV, применяемый согласно настоящему изобретению в качестве единственного агента, может применяться вместе с носителем.

Носитель в контексте настоящего изобретения является инструментом (природным, синтетическим, пептидным, непептидным), например белком, который переносит определенные вещества через клеточную мембрану, в которую он погружен, и доставляет их в клетку. Различные носители (природные, синтетические, пептидные, непептидные) требуются для транспорта различных веществ, поскольку каждый предназначен для распознавания только одного вещества или группы близких

веществ.

Любые способы обнаружения, известные специалистам в данной области, могут применяться для выявления ассоциации DPP-IV с носителем, например, нанесение метки на носитель.

5 Ингибитор DPP-IV может быть пептидом или, предпочтительно, непептидной природы.

Наиболее предпочтительными являются ингибиторы DPP-IV перорального применения и их фармацевтически приемлемые соли.

10 Действующие ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению также могут применяться в виде сольвата, например гидрата, или включать другие растворители, применяемые для кристаллизации. Действующие ингредиенты также могут быть в любой кристаллической форме.

15 Неожиданно было обнаружено, что ингибиторы DPP-IV применимы для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению.

Предпочтительно нейродегенеративное расстройство выбрано из следующих состояний и заболеваний: слабоумия (например, старческого слабоумия, пресенильного слабоумия (также называемого умеренной когнитивной недостаточностью), связанного с болезнью Альцгеймера (слабоумия типа Альцгеймера)), хореи Гантингтона, поздней дискинезии, гиперкинеза, мании, болезни Паркинсона, синдрома железного Ричарда, синдрома Дауна, астенического 25 бульбарного паралича, травм нервов и мозга, сосудистого амилоидоза, кровоизлияния в мозг с амилоидозом, воспаления мозга, наследственной атаксии Фридрейха, острых расстройств сознания, особенно тех из них, у которых частично наблюдается апоптотический некроцитоз, например боковой амиотрофический склероз, глаукома и 30 особенно болезнь Альцгеймера.

Более предпочтительно нейродегенеративное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера и слабоумия, предпочтительно старческого слабоумия, умеренной когнитивной недостаточности или слабоумия типа Альцгеймера.

35 Более предпочтительно нейродегенеративным расстройством является болезнь Альцгеймера.

40 Применение ингибитора DPP-IV для лечения рассеянного склероза, мигрени, инсульта, ишемии головного мозга и болезни Паркинсона уже было описано в патентной заявке WO 03/002596, однако неожиданные преимущества и улучшенные результаты были получены при использовании в качестве ингибитора DPP-IV вильдаглиптина. Воздействие на рассеянный склероз может быть проанализировано по протоколу примера 13 в патентной заявке WO 03/002596, упоминаемой в настоящем изобретении в виде ссылки.

45 Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению вильдаглиптина или его фармацевтических солей для получения лекарственного средства для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения рассеянного склероза, мигрени, инсульта, ишемии головного мозга, ишемического поражения и болезни Паркинсона.

50 Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения, задержки прогрессирования или лечения рассеянного склероза, мигрени, инсульта, ишемии, ишемии головного мозга, ишемического поражения и болезни Паркинсона, включающему введение теплокровному животному, в том числе человеку,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества вильдаглиптина или его фармацевтических солей.

Настоящее изобретение также относится к применению вильдаглиптина или его фармацевтических солей для получения лекарственного средства для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения неспецифических периферических нейропатий или диабетических периферических нейропатий. Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения, задержки прогрессирования или лечения неспецифических периферических нейропатий или диабетических периферических нейропатий, включающему введение теплокровному животному, в том числе человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества вильдаглиптина или его фармацевтических солей.

Настоящее изобретение также предусматривает применение или способ лечения возрастного когнитивного ухудшения или умеренной когнитивной недостаточности, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора DPP-IV (предпочтительно вильдаглиптина) согласно описанному выше. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения также предусматривается способ предупреждения, задержки или прекращения какого-либо дальнейшего возрастного когнитивного ухудшения или прогрессирования умеренной когнитивной недостаточности, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора DPP-IV (предпочтительно вильдаглиптина) согласно описанному выше или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение или способ предупреждения или задержки начала развития слабоумия, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента с возрастным когнитивным ухудшением или у пациента с умеренной когнитивной недостаточностью.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения выбранным нейродегенеративным расстройством является болезнь Альцгеймера (БА). Предпочтительно для предупреждения или задержки начала развития БА у пациента с возрастным когнитивным ухудшением или с умеренной когнитивной недостаточностью. В определенном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор DPP-IV вводят пациенту с возрастным когнитивным ухудшением или с умеренной когнитивной недостаточностью, у которого также имеется один или более факторов риска развития БА, выбранный из: семейного анамнеза заболевания; генетической предрасположенности к данному заболеванию; повышенного холестерина в сыворотке; инсулиннезависимого сахарного диабета; повышенных уровней содержания в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) суммы дубильных веществ; повышенных уровней содержания в ЦСЖ фосфо-тау-белка; и пониженных уровней содержания в ЦСЖ A $\beta$ 42.

Предпочтительно когнитивное расстройство выбрано из следующих состояний и заболеваний: когнитивных осложнений, ассоциированных с шизофренией, возрастных ухудшений памяти, когнитивных нарушений, ассоциированных с психозом, когнитивных ухудшений, ассоциированных с диабетом, когнитивных нарушений, ассоциированных с перенесенным инсультом, дефектов памяти, ассоциированных с гипоксией, когнитивных нарушений и расстройств внимания, ассоциированных со старческим слабоумием, расстройств внимания, нарушений памяти, ассоциированных с умеренной когнитивной недостаточностью, ухудшенной когнитивной функции, ассоциированной со слабоумием, ухудшенной когнитивной функции, ассоциированной

с болезнью Альцгеймера, ухудшенной когнитивной функции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, ухудшенной когнитивной функции, ассоциированной с сосудистой деменцией, когнитивных нарушений, ассоциированных с опухолями мозга, болезни Пика, когнитивных нарушений, связанных с аутизмом, когнитивных  
5 нарушений после лечения электрошоком, когнитивных нарушений, ассоциированных с травмами мозга, нарушений памяти, слабоумия. К когнитивным расстройствам также относятся, но ими не ограничиваются, нарушения способности к обучению (приобретению навыков), консолидация памяти, восстановление памяти и ретенция  
10 расстройств.

Более предпочтительно когнитивное расстройство выбирается из когнитивного нарушения, ассоциированного с диабетом, нарушенной когнитивной функции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, нарушенной когнитивной функцией, ассоциированной с болезнью Паркинсона, когнитивных нарушений, ассоциированных  
15 с перенесенным инсультом, когнитивных нарушений и расстройств внимания, ассоциированных со старческим слабоумием, нарушений памяти, ассоциированных с умеренной когнитивной недостаточностью.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения когнитивное расстройство выбирается из когнитивного нарушения, ассоциированного с диабетом, нарушенной когнитивной функции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, и когнитивных нарушений, ассоциированных с перенесенным инсультом.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения когнитивное расстройство выбирается из возрастного когнитивного ухудшения.  
25 Предпочтительно понятие «возрастное» относится к пациенту в возрасте 55 лет или старше, 65 лет или старше, 75 лет или старше.

Ингибиторы DPP-IV также могут применяться для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению в целом, например,  
30 для лечения и/или предупреждения нарушения памяти в целом. Например, ингибиторы DPP-IV могут быть особенно полезны для улучшения скорости приобретения навыков и эффективны в контексте обучения и реабилитации. В предпочтительном варианте ингибиторы DPP-IV могут быть полезны для лечения нарушенной памяти или способности приобретать навыки, ассоциированных с  
35 возрастом, являющихся следствием электрошоковой терапии, или возникших в результате поражения мозга, вызванного, например, инсультом, несчастным случаем, травмой головы, гипогликемией, отравлением угарным газом, интоксикацией литием или авитаминозом.

Настоящее изобретение относится к применению ингибитора DPP-IV или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению.

В частности, настоящее изобретение относится к новому применению (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина (LAF237 или вильдаглиптина) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предупреждения, задержки прогрессирования или  
45 лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных

расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению, включающему введение теплокровному животному, в том числе человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора DPP-IV, предпочтительно вильдаглиптина.

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора DPP-IV, предпочтительно (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина (LAF237 или вильдаглиптина) формулы (I) для предупреждения и/или предупреждения нарушения памяти или способности к обучению, например, из-за действия токсического агента, травмы мозга, аневризмы мозга, возрастного ухудшения памяти, умеренной когнитивной недостаточности, эпилепсии, задержки психического развития у детей и слабоумия, являющегося следствием заболевания, например болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, СПИДа, травмы головы, болезни Гантингтона, болезни Пика, болезни Крейтцфельда-Якоба и инсульта. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть применимы для улучшения памяти у нормальных индивидуумов.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество ингибитора DPP-IV в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению.

20 Неожиданно было обнаружено, что ингибиторы DPP-IV влияют на рост невритов при нейродегенеративных заболеваниях, особенно болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Понятие «предупреждение» обозначает профилактическое введение комбинации здоровым пациентам для предупреждения развития упомянутых в настоящем изобретении состояний. Более того, понятие «предупреждение» обозначает профилактическое введение такой комбинации пациентам, находящимся на предварительной стадии состояний, подвергаемых лечению.

Понятие «задержка прогрессирования», применяемое в настоящем изобретении, обозначает введение комбинации, например комбинированного препарата или фармацевтической композиции, пациентам, находящимся на предварительной стадии состояния, подвергаемого лечению, на которой диагностируют начальную стадию соответствующего состояния.

Понятие «лечение» обозначает терапию и уход за пациентом с целью лечения заболевания, состояния или расстройства.

40 Несмотря на то, что причины могут быть разными, обычно у пациентов с нейродегенеративными расстройствами наблюдается атрофия клеток мозга, от локализованной до генерализованной, приводящая к нарушению ментальной и физической функции.

45 Состояние, опосредованное DPP-IV, предпочтительно выбрано из группы, состоящей из слабоумия, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза и глаукомы.

Наиболее предпочтительным состоянием, опосредованным DPP-IV, является слабоумие, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона.

50 Понятие «слабоумие» в контексте настоящего изобретения включает слабоумие типа болезни Альцгеймера, типа болезни Паркинсона, типа болезни Гантингтона, типа болезни Пика, типа болезни Крейтцфельда-Якоба, а также старческое слабоумие,

пресенильное слабоумие, слабоумие неясного происхождения, связанное с травмой слабоумие, связанное с инсультом слабоумие, связанное с мозговым кровоотечением слабоумие, сосудистую деменцию, а также включает острые, хронические или рецидивирующие формы.

5       Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой слабоумия. Это неврологическое расстройство поражает мозг и вызывает когнитивные проблемы, например потерю памяти, нарушение мышления, затруднение при выполнении привычных действий, нарушение ориентации во времени и пространстве,  
10       ограниченная или пониженная способность к формированию мнения, проблемы с языком, изменения настроения или поведения и личности. Пожилой возраст является самым основным фактором риска развития болезни Альцгеймера - заболевания, которое поражает 10% населения в возрасте 65 лет и 50% к 85 годам. Частично  
15       повышенный риск связан с тем, что с возрастом уязвимость клеток мозга к стрессу повышается.

      При болезни Альцгеймера фрагменты бета-амилоидного белка (A $\beta$ ) аккумулируются с формированием аномальных структур, называемых амилоидными бляшками. Для создания эффективных способов лечения болезни Альцгеймера  
20       необходимо четко представлять, почему при данном заболевании в результате нарушения химического состава и клеточной коммуникации погибают клетки мозга. Многие эксперты полагают, что ключевым моментом гибели клеток при болезни Альцгеймера является аномальный процессинг предшественника амилоидного белка (ПАБ).

25       Болезнь Паркинсона, являющейся прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы, в США болеет более миллиона человек. Характерными клиническими проявлениями данного заболевания являются снижение спонтанных движений, нарушение походки, нарушение осанки, ригидность и тремор. Болезнь  
30       Паркинсона возникает в результате дегенерации пигментированных нейронов в черной субстанции мозга, в результате чего снижается доступность допамина.

      Болезнь Паркинсона болеют и мужчины, и женщины. Частота возникновения заболевания существенно выше в возрастной группе лиц старше 50 лет, хотя  
35       проявляется тревожная тенденция роста числа заболеваний среди более молодых людей. Поскольку в данной стране и во всем мире увеличивается продолжительность жизни, число людей с болезнью Паркинсона будет увеличиваться.

      Генетически запрограммированная гибель нейронов в определенных областях мозга приводит к развитию болезни Хантингтона. Первыми симптомами болезни  
40       Хантингтона являются колебания настроения, затруднения в приобретении новых знаний или в запоминании. Большинство лекарственных средств, применяемых для лечения симптомов болезни Хантингтона, вызывают побочные эффекты, например усталость, беспокойство или чрезмерную возбудимость. В настоящее время не  
45       существует способа, позволяющего остановить или реверсировать развитие болезни Хантингтона. Поэтому имеется потребность в фармацевтическом агенте для лечения проявлений данного заболевания с менее выраженными побочными эффектами.

      Сахарный диабет, являющийся когнитивным заболеванием, связан с возрастным состоянием. В США среди людей старше 65 лет диабет распространен примерно в  
50       четыре раза чаще, чем среди более молодых членов сообщества. В США более чем у 3 миллионов людей пожилого возраста был выявлен диабет; еще у 6 миллионов имеется недиагностированный диабет или повышенная устойчивость к глюкозе (Kennу и др., 1995). Из-за сочетанного высокого распространения диабета и слабоумия среди

пожилых людей даже умеренная связь между диабетом и понижением когнитивной способности может иметь большое значение для здоровья населения. Кроме того, и сахарный диабет, и слабоумие являются сложными клиническими диагнозами, лечение которых представляет трудную задачу для врачей. Экспериментальные данные все

больше и больше подтверждают, что диабет связан с когнитивным нарушением. Кроме того, когнитивное нарушение может влиять на способность самопомощи и тем самым осложнять терапию диабета. Воздействие диабета на когнитивную функцию предположительно связано с факторами, неотделимыми от диабета (гликемия и устойчивость к инсулину), с вызванными диабетом осложнениями (инсультом) или нежелательными побочными эффектами от лечения диабета (гипогликемия). Таким образом, существует потребность в новых лекарственных средствах, которые могут обеспечить улучшенное лечение и предупреждение когнитивного поражения у пациентов с диабетом.

Болезнь Альцгеймера характеризуется многими признаками, включая когнитивные поражения и нарушения внимания. Диагностические признаки этого заболевания описаны в кн.: «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», 4-е изд. American Psychiatric Association SM-T, сс. 139-143. К диагностическим критериям болезни Альцгеймера относится развитие у пациентов большого количества когнитивных нарушений, которые проявляются в виде (1) нестойкой памяти (пониженной способности запоминать новую информацию или воспроизводить ранее усвоенную информацию) и (2) одного (или нескольких) из следующих когнитивных расстройств: (а) афазии (расстройства способности говорить и формулировать мысли), (б) апраксии (пониженной способности переносить двигательную активность, несмотря на интактную двигательную функцию), (в) агнозии (неспособность распознавать или идентифицировать объекты, несмотря на интактную сенсорную функцию) и (г) расстройства исполнительной деятельности (т.е. планирования, организации, последовательности осуществления действий, способности делать выводы). В настоящее время эти нарушения лечат ингибиторами холинэстеразы. Эти ингибиторы снижают распад ацетилхолина и за счет этого обеспечивают общее неспецифическое повышение активности холинэргической нервной системы. Поскольку эти лекарственные средства неспецифические, им свойственен широкий круг побочных эффектов. Отсюда следует потребность в новых лекарственных средствах, способных обеспечить улучшение нарушенной когнитивной активности и внимания, связанных с болезнью Альцгеймера, но без побочных эффектов, возникающих в результате неспецифической стимуляции холинэргических метаболических путей.

Двигательное расстройство связано с применением традиционных нейролептиков. Это заболевание характеризуется непроизвольными движениями, которые в большинстве случаев проявляются в виде трепетания губ и языка и/или непроизвольного подергивания рук и ног. Частота возникновения двигательного расстройства составляет примерно 5% в год среди пациентов, принимающих традиционные нейролептики. Примерно 2% больных двигательным расстройством оказываются тяжело обезображенными. В настоящее время не существует генерализованного лечения двигательного расстройства. Более того, отмена вызывающих двигательное расстройство лекарственных средств не всегда является выбором, обусловленным лежащими в основе проблемами. Следовательно, существует потребность в фармацевтическом агенте, направленном на лечение симптомов двигательного расстройства.

Пресенильное слабоумие (умеренное когнитивное нарушение) касается нарушения

памяти в большей степени, чем нарушения внимания, и, с другой стороны, не нарушает когнитивную функцию. Умеренное когнитивное нарушение отличается от старческого слабоумия тем, что умеренное когнитивное нарушение представляет более персистентную и трудную проблему потери памяти на протяжении жизни пациента. В настоящее время нет лекарственных препаратов, предназначенных для лечения умеренно выраженного когнитивного расстройства, возможно, из-за новизны идентификации данного заболевания. Поэтому существует потребность в лекарственном средстве для лечения проблем нарушения памяти, связанных с умеренной когнитивной недостаточностью.

Связанное с возрастом снижение когнитивной способности и умеренная когнитивная недостаточность (УКН) являются состояниями, при которых ослабление памяти наблюдается, но другие диагностические критерии слабоумия отсутствуют (Santacruz, Swagerty, American Family Physician, 63, 2001, сс.703-713. (См. также кн.: «The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders», Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1992, сс.64-65). В контексте настоящего изобретения связанное с возрастом снижение когнитивной способности характеризуется снижением, по меньшей мере, на протяжении четырех месяцев, предпочтительно на протяжении шести месяцев, по меньшей мере, одного из показателей: памяти и способности к обучению; внимания и сосредоточения, мышления; речи; способности осмысливать и концептуализировать зрительные образы и пространственные взаимоотношения при обучении и выполнении задач и способности отмечать более одного стандартного отклонения от уровня стандартизованного нейропсихологического тестирования, например, МЭМС (миниэкспертизы ментального статуса). В частности, может быть прогрессирующее снижение памяти. При более тяжелом состоянии умеренного когнитивного нарушения (УКН) степень нарушения памяти находится за пределом диапазона, оцениваемого в качестве нормального для пациента определенного, но при отсутствии болезни Альцгеймера (БА). Дифференциальная диагностика УКН и умеренной формы БА описана Petersen и др., Arch. Neurol., 56, 1999, сс.303-308. В этой же статье Petersen и др. описывают, что пациенты с УКН обычно испытывают прогрессирующее нарушение когнитивной способности и, во многих случаях, у них развивается БА. Дополнительная информация по дифференциальной диагностике УКН предложена Knopman и др. в Mayo Clinic Proceedings, 78, 2003, сс.1290-1308. При изучении пожилых субъектов TuokLo и др. (Arch. Neurol., 60, 2003, сс.577-582) обнаружили, что у тех, кто проявлял УКН в начале исследования, риск развития слабоумия в течение 5 лет был в три раза выше.

Grundman и др. (J. Mol. Neurosci., 19, 2002, сс.23-28) сообщают, что пониженный исходный уровень гиппокампального объема у пациентов с УКН является прогностическим индикатором для последующего развития БА.

Аналогичным образом Andreasen и др. (Acta Neurol. Scand, 107, 2003, сс.47-51) сообщают, что в целом высокие уровни в ЦСЖ тау-белка, фосфо-тау-белка и пониженные уровни в ЦСЖ A<sub>B42</sub> все ассоциированы с повышенным риском прогрессирования от УКН до БА.

Возрастное снижение когнитивной способности и умеренное когнитивное нарушение отличаются от выраженной когнитивной недостаточности, иногда возникающей из-за церебрального или системного заболевания и травм, например инсульта, контузии или крупного разобщения гипофиза.

Люди с синдромом Дауна имеют во всех клетках или, по крайней мере, в некоторых

клетках лишнюю хромосому в 21 паре хромосом. Известно, что взрослые с синдромом Дауна подвержены риску развития слабоумия типа Альцгеймера. В настоящее время нет эффективного способа лечения синдрома Дауна. Поэтому существует потребность заняться лечением слабоумия, связанного с синдромом Дауна.

5 Старческое слабоумие не является единообразным заболеванием. Однако состояния, классифицируемые под этим названием, часто включают недостаточность когнитивной способности и внимания. Обычно такая недостаточность не поддается лечению. Соответственно, существует потребность в лекарственном средстве, способном обеспечить улучшение при недостаточности когнитивной способности и 10 внимания, связанной со старческим слабоумием.

Болезнь Пикса возникает в результате медленно прогрессирующего ухудшения социальных навыков и изменений личности с проявлением симптомов, ухудшающих интеллект, память и речь. К обычным симптомам относятся потеря памяти, утрата 15 естественности поведения, затруднение мышления или сосредоточения, а также нарушение речи. В настоящее время нет специфического лечения болезни Пикса, но некоторые симптомы можно лечить холинэргическими и серотонин-усиливающими антидепрессантами. Кроме того, нейролептические лекарственные средства могут 20 облегчить симптомы пациентов с FTD, которые подвержены бредовым идеям и галлюцинациям. Таким образом, существует потребность в фармацевтическом агенте для лечения прогрессирующего ухудшения социального поведения и изменений личности, который был бы предназначен для лечения симптомов, но с меньшим проявлением побочных эффектов.

25 Травматическое поражение мозга возникает при случайном физическом повреждении головы. К симптомам травматического повреждения мозга относятся спутанность сознания и другие когнитивные расстройства. Таким образом, существует потребность в лечении симптомов спутанности сознания и других когнитивных 30 расстройств.

Опухоли мозга представляют аномальный рост ткани, развивающейся внутри черепа. Симптомами опухоли мозга являются нарушения поведения и когнитивных способностей. Для лечения опухолей применяют хирургию, радиацию и химиотерапию, но также требуются агенты для лечения сопутствующих симптомов. 35 Таким образом, существует потребность в лечении симптомов нарушения поведения и когнитивных расстройств.

Фармацевтические действия, вызванные введением представителей класса ингибиторов DPP-IV, применяемых согласно настоящему изобретению, могут быть 40 показаны, например, с помощью применения соответствующих фармакологических моделей, известных в данной области техники. Специалист в данной области техники вполне способен выбрать соответствующую модель экспериментального животного для подтверждения описанных в настоящем изобретении указанных терапевтических показаний и лечебных эффектов.

45 Фармакологическое действие соединений и комбинаций согласно настоящему изобретению при нейродегенеративном заболевании может быть установлено, например, следующим образом:

А) в экспериментах на мышах соединения в дозах от 0,01 до 100 мг/кг, более 50 предпочтительно в дозах от 0,1 до 50 мг/кг, при пероральном введении вызывают пролонгирование стадии бодрствования и повышенное реагирование на внешние раздражители,

Б) при изучении цикла сна/бодрствования у крыс с имплантированными

электродами соединения в дозах от 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно в дозах от 0,1 до 50 мг/кг, при пероральном введении увеличивают фазу быстрого сна, и

В) в экспериментах на крысах с применением меченой  $^{14}\text{C}$  дезоксиглюкозы (эксперименты основываются на публикациях: Sokoloff, *Journal of cerebral Blood flow and metabolism* 1, 1981, сс.7-36, H.E Savaki и др., *Brain research* 233, 1982, с.347; J. Mc Culloch и др., *Journal of cerebral Blood Flow and Metabolism* 1, 1981, 133-136), соединения в дозах примерно от 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно в дозах от 0,1 до 50 мг/кг, при пероральном введении увеличивают потребление меченой  $^{14}\text{C}$  дезоксиглюкозы в определенных областях мозга, особенно в лимбической системе.

В цикле сна/бодрствования у крыс с продолжительной имплантацией (метод описан J-М Vigouret и др., *J. pharmacology* 10, 1978, с.503) соединения согласно настоящему изобретению при введении в дозах от 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно в дозах от 0,1 до 50 мг/кг, (при пероральном введении) могут увеличить бодрствование за счет пролонгирования фаз возбуждения.

Кроме того, после перорального введения доз от 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно доз от 0,1 до 50 мг/кг, крысам с двусторонним поражением голубого пятна (ГП) и базального ядра Мейнерта (БЯМ), соединение согласно настоящему изобретению может значительно улучшить когнитивное действие, которое измеряется по способности избежать электрический шок, находясь в челночной коробке.

Этот способ напоминает другой способ, описанный V.Naroutunian и др. в *Brain Research* 507, 1990, сс.261-266. Самцов крыс линии OFA (массой 300 г) анестезировали пентобарбиталом и размещали в стереотаксическом приборе с верхней планкой, установленной на 5 мм выше резцов (ГП) или на 3,3 мм (БЯМ) ниже внутренней ушной линии. Повреждения наносили с помощью генератора радиочастотных повреждений при 60 с на протяжении 10 сек. Через 5 недель после обучения изучали поведение животных, используя метод, основанный на способности избежать электрический шок, находясь в челночной коробке; метод описан A.R.Dravid, A-L. Jatou и E.V.Van Deusen в *Experimental Brain Research*, приложение 13, 1986, с.249.

Настоящее изобретение также основывается на удивительном открытии, заключающемся в том, что соединения и комбинации согласно настоящему изобретению проявляют ясно выраженное защитное действие лицевых двигательных нейронов от апоптического некроцитоза; они могут применяться в дозах от 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно в дозах от 0,1 до 50 мг/кг (при подкожном введении) и ниже, введенные новорожденным крысам по схеме эксперимента, описанной Ausari и др. в *J. Neuroscience* 13, 1993, сс.4042-4053, и проявляют выраженное защитное действие пирамидальных клеток гиппокампа на протяжении 4 суток от некроцитоза, вызванного введением каиновой кислоты, которое может быть достигнуто после введения доз от 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно доз от 0,1 до 50 мг/кг (при подкожном введении) и ниже достигшим в полной мере взрослого состояния крысам по схеме эксперимента, описанной Golowitz и Paterson, *Soc, Neurosc. Abstr.* 20, 1994, 246, 113.2.

Экспериментальные крысы с моделью болезни Альцгеймера имели важное значение для понимания нейродегенеративного заболевания и дали многообещающие новые подходы к лечению.

Мутации гена предшественника амилоидного белка (ПАБ) вызывают рано начинающуюся семейную болезнь Альцгеймера (БА) путем поражения формирования амилоидного  $\beta$ -пептида ( $\text{A}\beta$ ) - основного заместителя бляшек при БА. Были получены трансгенные мыши, экспрессирующие ПАБ с мутациями в кодонах 717 и 670/671,

используя несколько нейрон-специфических промоторов для запуска экспрессии ПАБ человека с молекул кДНК. Степень патологического поражения зависит от уровней экспрессии и специфических мутаций. Двукратное превышение экспрессии ПАБ человека со шведской двойной мутацией по положению 670/671, объединенной с мутацией V717I, вызывает отложение Аβ в неокортексе и гиппокампе 18-месячных трансгенных мышей.

Трансгенные мыши линии APP23 с повышенной экспрессией одного мутантного предшественника амилоидного белка проявляют один патологический признак болезни Альцгеймера, а именно внеклеточное отложение амилоидных бляшек (Calhoun и др. Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America 96, 1999, сс.14088-14093).

У этих экспериментальных мышей линии APP23 помимо амилоидных бляшек развивается цереброваскулярное накопление амилоида β. Церебральная амилоидная ангиопатия и ассоциированные патологии у таких мышей проявляют поразительное сходство с аналогичными патологиями, наблюдаемыми у пожилых индивидуумов и у пациентов с болезнью Альцгеймера. Цереброваскулярное накопление амилоида β (ЦНА) у мышей линии APP23 приводит к потере фокальных нейронов, дистрофии синаптических пузырьков и активированию микроглии, подтверждая, что ЦНА приводит к нейродегенерации.

Трансгенные мыши линии APP23 особенно полезны для демонстрации фармакологического действия соединений и комбинаций согласно настоящему изобретению.

Примеры 2-4, приведенные в патентной заявке WO 2005009349, описывают другие протоколы для оценки активности соединений и комбинаций настоящего изобретения для лечения или предупреждения синдрома X, БА, болезни Паркинсона.

Фармакологическое действие соединений и комбинаций согласно настоящему изобретению по улучшению когнитивной функции может, например, быть оценено с применением тестов, известных специалистам в данной области, например стандартизированных психометрических тестов (например, шкалы памяти Вешлера, шкалы Вешлера для оценки интеллекта у взрослых, стандартных последовательных матриц Рэйвена, теста умственной способности взрослых Шайе-Терстона), нейропсихологических тестов (например, теста Лурия-Небраска), метакогнитивных самооценок (например, анкеты оценки памяти), тестов зрительно-пространственных фильтраций (например, фигур Поппелрейтера, распознавания часов, рисования и вычеркивания сот), тестов когнитивной фильтрации (например, мини-тестов ментального статуса Фольштейна) и тестов времени реагирования. Перечисленные выше стандартизированные тесты описаны в работе Ruoppila, I. и Suutama, T., Scand. J. Soc. Med. Suppl. 53, 1997, сс. 44-65 и служат примерами, указанная ссылка включена настоящее изобретение в своей целостности. Понятие «когнитивная функция» включает функции, оцениваемые каким-либо из таких тестов.

Клинический протокол для демонстрации положительного эффекта ингибитора DPP-4 или комбинации настоящего изобретения на течение БА описан в патентной заявке WO 2004/082706 на сс.31-37, которая включена в настоящее изобретение в виде ссылки.

Степень снижения или повреждение когнитивной способности у пациента также эффективно оценивают с регулярными интервалами до, во время или после курса лечения ингибитором DPP-IV или его фармацевтически приемлемой солью таким образом, что при этом могут быть зафиксированы изменения, например понижение

или искажение когнитивного спада. Различные нейропсихологические тесты, применяемые для этой цели, известны в данной области, например миниэкспертиза ментального статуса (МЭМС), они учитывают нормы для конкретного возраста и образования (Folstein и др., J. Psych. Res., 12, 1975, сс.196-198, Anthony и др.

5 Psychological Med., 12, 1982, сс.397-408; Cockrell и др., Psychopharmacology, 24, 1988, сс.689-692; Crum и др., J. Am. Med. Assoc., 18, 1993, сс.2386-2391. МЭМС является кратким количественным измерением когнитивного статуса взрослых. Он может применяться для поиска снижения или повреждения когнитивной способности, для  
10 оценки тяжести снижения или повреждения когнитивной способности в данный момент времени, для оценки когнитивных изменений у индивидуума с течением времени и для выявления индивидуальной реакции на лечение.

Другие стандартные тесты для оценки когнитивного состояния, например шкала для оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog), описаны Doraiswamy (Neurology, 48, 1997,  
15 сс.1511-1517) и в патентах US 20040024043 и US 6369046. Тест ADAS-cog представляет многокомпонентный инструмент для измерения когнитивного состояния, состоящего из элементов памяти, ориентации, ретенции, обоснованности, речи и праксиса. US 20040024043 также описывает in vivo тест-модель на грызунах в  
20 примере 5 и схему клинического исследования в примере 9. Другая клиническая схема исследования описана в US 6369046 (пример 1).

Другой протокол, который может быть применим in vivo для того, чтобы показать, что ингибиторы DPP-IV могут улучшать когнитивную функцию, описан EP 1310258 (примеры 5-8).

25 Патенты WO 2004004664, WO 2004004702, WO 2003101276 (примеры 1-9) или WO 2004096225 в примере 3 описывают протоколы, которые могут быть применимы для оценки преимуществ вильдаглиптина для лечения или предупреждения ишемии или ишемического повреждения.

30 Патент WO 0110867 описывает протоколы, которые могут применяться для оценки преимуществ вильдаглиптина для лечения или предупреждения инсульта.

В WO 2004006911 (в экспериментальной части), WO 0162277 (в примере 2) предусмотрены протоколы, согласно которым можно оценить преимущества вильдаглиптина для лечения или предупреждения периферических невропатий,  
35 особенно диабетических периферических невропатий. Местное применение может быть заменено пероральным введением вильдаглиптина. Периферическая сенсорная нейропатия является относительно распространенным и часто подрывающим  
здоровье осложнением сахарного диабета (Greene и др., 1990,) но ее этиология и лежащая в основе патофизиология не выяснена (Ward, 1992).

40 Упомянутые выше документы, особенно описанные тест-модели, приводятся в настоящем изобретении в виде ссылки.

Настоящее изобретение также относится к комбинации, по меньшей мере, одного ингибитора DPP-IV или его фармацевтически приемлемой соли, и, по меньшей мере,  
45 одного КОМБИНИРУЕМОГО КОМПОНЕНТА НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ, которая может быть применена для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также и для  
улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению,  
50 для лечения теплокровных животных, включая млекопитающих, особенно людей, имеющих нейродегенеративное заболевание или являющихся восприимчивыми к нейродегенеративным заболеваниям, особенно к болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона.

Наиболее удивительным является экспериментальный результат, свидетельствующий, что комбинированное введение ингибитора DPP-IV, особенно (S)-1-{2[5-цианопиридин-2-ил)амино]этиламиноацетил}-2-цианопирролидина (DPP728) или (S)-1-{(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина (LAF237), и, по  
 5 меньшей мере, одного дополнительного комбинируемого партнера настоящего изобретения приводит не только к лечебному, особенно потенцирующему или синергидному терапевтическому действию, но также к дополнительным преимуществам, вытекающим из комбинированного лечения, например  
 10 неожиданному пролонгированию эффективности, более широкому разнообразию терапевтического лечения и удивительным лечебным эффектам в отношении нейродегенеративных заболеваний и состояний, а также когнитивных расстройств, например, уже описанных выше.

Комбинируемый компонент настоящего изобретения включает, например,  
 15 лекарственные средства, принадлежащие к другим фармакологическим классам, важным для периферических и центральных дегенеративных заболеваний, например противовоспалительные лекарственные средства, антиоксидантные агенты и нейропротективные агенты (например, антагонисты рецептора глутамата),  
 20 эффективные в отношении и периферических нейропатий, и нейродегенеративных заболеваний, ингибиторы MAO, ингибиторы СОМТ, а также ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, ривастигмин (продукт Exelon)), ингибиторы бутирилхолинэстеразы, ингибиторы гамма- и бета-секретаз, ингибиторы амилоидной агрегации, агонисты или антагонисты допамина, и иммунизация, и активная  
 25 (амилоидным бета-пептидом, сопряженным или не сопряженным с адьювантами), и пассивная (специфическими антителами к амилоидному бета-пептиду), в случае болезни Альцгеймера, лекарственные средства для лечения когнитивных расстройств, например селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы, например донепезил.

К ингибиторам СОМТ, например, относятся, но ими не ограничиваются, толкапон и энтакапон.  
 30

К противовоспалительным агентам относятся, но ими не ограничиваются, напроксен натрия, диклофенак натрия, диклофенак калия, селекоксиб, сулиндак, оксапрозин, дифлунизол, этодолак, мелоксикам, ибупрофен, кетопрофен, набуметон,  
 35 рефекоксиб, метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, соли золота, RHo-D иммуноглобулин, микофенилат мофетила, циклоспорин, азатиоприн, такролимус, базиликсимаб, даклизумаб, салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, дифлунизол, сальсалат, ослазацин, сульфасалазин, ацетаминофен,  
 40 индометацин, сулиндак, мефенамовая кислота, меклофенамат натрия, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбинпрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, ампроксикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, фенилбутазон, оксифенбутазон, антипирин, аминопирин, апазон, зулейтон, ауротиоглюкоза, тиомалат натрия, ауранофин, метотрексат, колхицин, аллопуринол, пробенецид, сульфипиразон и  
 45 бензобромарон или бетаметазон и другие глюкокортикоиды.

Предпочтительно соединение, обладающее ингибирующим действием в отношении ацетилхолинэстеразы, выбрано из группы, включающей 3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-8-ил)-1-пропанонфумарат, 2,3-  
 50 дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1H-инден-1-он гидрохлорид (донепезил, продаваемый под торговой маркой ARICEPT®), (S)-3-[1-(диметиламино)этил]фенил N-этил-N-метилкарбамат (ривастигмин), 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1H-циклопента[b]хинолин (ипидакрин), 1,2,3,4-

тетрагидро-9-аминоакридинамин гидрохлорид (такрин, продаваемый под торговой маркой COGNEX®), 8-[3-[4-(диэтилкарбамоил)пиперазин-1-ил]пропил]-1,3,7-триметилксантин гидрохлорид (стакофиллин), 4а,5,9,10,11,12-гексагидро-3-метокси-11-метил-6-Н-бензофуоро[3а,3,2-ef][2]бензазепин-6-ол (галантамин), и диметил(2.2.2-трихлор-1-гидроксиэтил)фосфонат (метрифонат), эптастигмин, велнакрин, фистостигмин, икозепил, амиридин, минаприн, гуперзин, гуприн, бис-тетрагидроаминоакридин (бис-ТГА), имидазолы, 1,2,4-тиадиазолидинон, бензазепин, 4,4'-бипиридин, инденохинолиниламид, декаметониум, энрофониум, пропиридиум, фасцикулины, органофосфаты, карбаматы, имино-1,2,3,4-тетрагидроцидопент[b]индолкарбаматы, Н-пиримидин-4-ацетиланилин, 7-арилоксикумарин, пропаргиламинокарбаматы, цифрозилон NOS ингибиторы, предшественники ацетилхолина, например холин и пирролидинэдголин, или агонисты холинэргического рецептора (например, никотинового, особенно значимого, и мускаринового) и их терапевтически и фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительно антиоксиданты выбраны из витаминов С и Е, модулятором NMDA (N-метил-D-аспартата) является мемантин, ингибитор MAO выбран из разагилина, селегилина, транилципромина, ипрониазида, клоргилина, фенелзина и изокарбоксазида.

При лечении БА применяемые в настоящее время стандартные дозы такрина составляют 10 мг при четырехкратном применении в сутки, 40 мг в сутки - максимально рекомендованное количество. В настоящее время капсулы такрина применяют перорально. Стандартная доза донепезила составляет 5 мг/сутки при рекомендуемом максимуме 10 мг/сутки. В настоящее время таблетки донепезила применяют перорально.

Стандартная доза ривастигмина составляет 1,5 мг два раза в сутки при рекомендуемом максимуме 6 мг дважды в сутки. В настоящее время капсулы ривастигмина применяют перорально. Для галантамина применяемая в настоящее время стандартная доза составляет 4 мг дважды в сутки. В настоящее время таблетки галантамина применяются перорально.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения такрин вводят в дозе примерно 0,1 мг на индивидуума в сутки, предпочтительно примерно 10-150 мг на индивидуума в сутки, более предпочтительно примерно 20-60 мг на индивидуума в сутки или примерно 60-100 мг на индивидуума в сутки.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения донепезил вводят в дозе примерно 0,1-200 мг на индивидуума в сутки, предпочтительно примерно 1-100 мг на индивидуума в сутки, более предпочтительно примерно 2-30 мг на индивидуума в сутки или примерно 30-60 мг на индивидуума в сутки.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ривастигмин вводят в дозе примерно 0,1-200 мг на индивидуума в сутки, предпочтительно примерно 0,3-50 мг на индивидуума в сутки, более предпочтительно примерно 0,5-20 мг на индивидуума в сутки или примерно 20-40 мг на индивидуума в сутки.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения галантамин вводят в дозе примерно 0,1-200 мг на индивидуума в сутки, предпочтительно примерно 0,5-100 мг на индивидуума в сутки, более предпочтительно примерно 1-30 мг на индивидуума в сутки или примерно 30-60 мг на индивидуума в сутки.

Реально применяемая доза может изменяться в зависимости от потребностей пациента и тяжести подвергаемого лечению состояния. Выбор правильного дозового режима в конкретной ситуации определяется специалистом в данной области. Для удобства общая суточная доза может быть поделена и введена частями в течение 5 суток по мере необходимости.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ингибиторы холинэстеразы предпочтительно вводятся перорально.

Агонистами или антагонистами допамина, например, являются, но ими не 10 ограничиваются, леводопа, комбинации L-DOPA/карбидопа, кокаин, о-метилтирозин, резерпин, тетрабеназин, бензотропин, паргилин, мезилат фенодолпама, каберголин, прамипексол дигидрохлорид, ропинорол, амантадин гидрохлорид, селегилин гидрохлорид, карлбидопа, мезилат перголида, синемет CR или симмекел.

Комбинируемый компонент настоящего изобретения включает, например, другие 15 лекарственные средства, улучшающие когнитивную функцию, например агенты, направленные на регулирование GABA (гамма-аминомасляной кислоты), NMDA (N-метил-D-аспартат), каннабиноида, АМРА ((S)-альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), каината, фосфодиэстеразы (ФДЭ), РКА 20 (протеинкиназы А), РКС (протеинкиназы С), CREB (сАМФ-ответа элемент-связывающего белка) или ноотропных систем.

Результаты настоящих исследований показывают, что комбинация согласно 25 настоящему изобретению может применяться для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению, в частности уже упомянутых выше заболеваний.

Понятие «синергидный» означает, что лекарственные средства, применяемые 30 вместе, дают совместный эффект, который превышает сумму эффектов каждого лекарственного средства, принятого отдельно.

Понятие «потенцирование» означает повышение соответствующего 35 фармакологического действия или терапевтического действия, соответственно. Потенцирование одного компонента комбинации согласно настоящему изобретению путем совместного введения другого компонента согласно настоящему изобретению означает, что достигаемое действие больше действия, достигаемого только введением 40 одного компонента.

Структура действующих агентов, определяемая кодовыми номерами, генерическими или торговыми именами, может быть почерпнута из современного 40 издания стандартного справочника «The Merck Index» или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications). Соответствующая информация приведена в настоящем изобретении в виде ссылок. Любой специалист в данной области в полной мере способен идентифицировать действующие агенты и, на основании данных источников, также может получать и тестировать 45 фармацевтические показания и свойства с помощью стандартных тест-моделей и *in vitro*, и *in vivo*.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение 50 фармацевтической композиции, включающей в качестве действующих ингредиентов только один ингибитор DPP-IV, или в комбинации, по меньшей мере, с еще одним комбинируемым компонентом настоящего изобретения, в каждом случае в свободной форме или в форме его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления фармацевтической композиции для предупреждения, задержки прогрессирования или

лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению, особенно предпочтительных уже описанных выше состояний.

5 Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей в качестве действующих ингредиентов только один ингибитор DPP-IV, или в комбинации, по меньшей мере, с еще одним комбинируемым компонентом настоящего изобретения, в каждом случае в свободной форме или в форме его фармацевтически приемлемой соли.

10 Также объектом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, включающей в качестве действующих ингредиентов только один ингибитор DPP-IV, или в комбинации, по меньшей мере, с еще одним комбинируемым компонентом настоящего изобретения, в каждом случае в свободной форме или в форме его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления фармацевтической  
15 композиции для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению, особенно предпочтительных уже описанных выше состояний.

20 Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению, включающему введение теплокровному животному, в том числе человеку, нуждающемуся в этом, одновременно терапевтически эффективных  
25 количеств композиции, содержащей в качестве действующих ингредиентов только один ингибитор DPP-IV или в комбинации, по меньшей мере, с еще одним комбинируемым компонентом настоящего изобретения, в каждом случае в свободной форме или в форме его фармацевтически приемлемой соли.

30 Такие фармацевтические препараты предназначены для введения внутрь, например, перорального или ректального, или для парентерального введения теплокровным животным с препаратами, включающими либо только одно фармацевтическое действующее соединение, либо вместе с обычными фармацевтическими  
35 дополнительными веществами. Например, фармацевтические препараты состоят примерно на 0,1-90%, предпочтительно примерно на 1-80% из действующего соединения. Фармацевтические препараты для введения внутрь или парентерального введения, а также для окулярного введения, имеются, например, в единичных дозированных формах, например таблетках с покрытием, таблетках, капсулах или  
40 суппозиториях, а также ампулах. Их готовят способом, сущность которого известна, например, используя традиционные процессы смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. Таким образом, фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены комбинированием действующего соединения с твердыми эксципиентами, при желании  
45 гранулируя получаемую смесь, и, при желании или в случае необходимости, перерабатывая смесь или гранулят в таблетки или сердцевинки таблеток с покрытием после добавления подходящих дополнительных веществ.

50 Доза действующего соединения может зависеть от различных факторов например способа введения, вида теплокровного животного, возраста и/или индивидуального состояния.

Преимущественно нейродегенеративные заболевания распространены среди пациентов 50 лет и старше, наиболее часто - среди пациентов 65 лет и старше.

Предпочтительными дозами для тех действующих ингредиентов фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению, которые коммерчески доступны, являются конкретно терапевтически эффективные коммерчески доступные дозы.

5 Доза действующего соединения может зависеть от различных факторов, например, способа введения, вида теплокровного животного, возраста и/или индивидуального состояния.

10 Соответствующий действующий ингредиент или его фармацевтически приемлемая соль также могут применяться в форме гидрата или включать другие растворители, применяемые для кристаллизации.

Для данных показаний точная доза, безусловно, может варьировать в зависимости от применяемого соединения, способа введения и желательного лечения. Соединение может вводиться любым традиционным способом, преимущественно пероральным или отличным от него способом.

15 Обычно удовлетворительные результаты получают при введении суточной дозы в количестве примерно 0,01-100 мг/кг, более предпочтительно дозы в диапазоне 0,1-50 мг/кг.

20 Для более крупных млекопитающих показанная общая суточная доза соединения находится в диапазоне примерно 0,01-100 мг/кг и обычно вводится поделенной за 2-4 приема в сутки в единичной дозированной форме, содержащей, например, примерно от 0,1 до примерно 50 мг или 100 мг соединения в форме устойчивого высвобождения.

25 Подходящая суточная пероральная доза конкретно для вильдаглиптина составляет 1-500 мг, предпочтительно 10-100 мг, например 10 мг, или 25-100 мг, наиболее предпочтительно 50-100, например 25 мг, или 40, или 50, или 70, или 100 мг.

30 Подходящие разовые дозы для перорального введения конкретно для вильдаглиптина содержат, например, примерно 10-100 мг соединений, предпочтительно 25 мг, или 50 мг, или 100 мг. Подходящие дозы для парентерального введения конкретно для вильдаглиптина содержат, например, примерно 10-50 мг или 25-100 мг соединения, например 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

35 Подходящие разовые дозы для перорального введения конкретно для превентивного лечения содержат, например, примерно 0,5-15 мг соединений, например 1-10 мг. Подходящие дозы для парентерального введения содержат, например, примерно 0,2-30 мг соединения, например 0,3-10 мг.

Соединения могут вводиться способом, близким стандартным способом, применяемым для таких целей. Подходящие суточные дозы определенного соединения могут зависеть от ряда факторов, например, относительной мощности действия.

40 Специалист в данной области техники вполне способен определить терапевтически эффективную дозу.

50 Соединение настоящего изобретения может вводиться в виде свободного основания, или в качестве фармацевтически приемлемой кислой аддитивной соли или соли четвертичного аммония. Такие соли могут быть приготовлены традиционным способом, и они проявляют того же порядка действие, что и свободные формы. Если эти соединения имеют, например, по меньшей мере, один основной центр, они могут формировать кислые аддитивные соли. Соответствующие кислые аддитивные соли могут также быть сформированы при наличии, если это требуется, дополнительного присутствующего основного центра. Соединения, имеющие кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Например, объединяемые соединения могут быть в виде натриевой соли, в виде малеата или дигидрохлорида. Действующий ингредиент или его фармацевтически приемлемая соль

также могут применяться в форме гидрата или включать другие растворители, применяемые для кристаллизации.

Одна из задач настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции (фиксированной комбинации), включающей (i) ингибитор DPP-IV или его фармацевтически приемлемую соль и (ii), по меньшей мере, один дополнительный комбинируемый компонент настоящего изобретения и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены известным способом, и те из них, которые применимы для введения внутрь, например, перорального или ректального, и парентерального введения млекопитающим (теплокровным животным), включая человека, содержат терапевтически эффективное количество фармакологически действующего соединения, одного или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, особенно пригодными для применения внутрь или для парентерального применения.

В такой композиции компоненты (i) и (ii) могут быть введены вместе, один за другим или отдельно, в одной комбинированной единичной дозированной форме, или двух отдельных единичных дозированных формах. В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения единичная дозированная форма является фиксированной комбинацией. В фиксированной комбинации компоненты (i) и (ii) вводятся в виде галенового состава, например одной таблетки или одной инфузии.

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению, описанная выше и ниже, может применяться для одновременного или последовательного применения в любом порядке, для отдельного применения или в виде фиксированной комбинации.

При определенных обстоятельствах лекарственные средства с разными механизмами действия могут комбинироваться. Однако объективная оценка какой-либо комбинации лекарственных средств, обладающих разными механизмами действия, но действующих на схожих участках, не обязательно приводят к комбинациям с улучшенными свойствами.

Другие преимущества заключаются в том, что более низкие дозы отдельных комбинируемых лекарственных средств согласно настоящему изобретению могут быть использованы для снижения дозирования, например, не только требуемые дозы могут быть меньше, но они могут также применяться реже, или могут применяться с целью понижения частоты возникновения побочных эффектов. Это согласуется с пожеланиями и потребностями подвергаемых лечению пациентов.

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению включает «набор частей»; это понятие означает, что компоненты могут дозироваться независимо, или с применением разных фиксированных комбинаций с различными количествами соединений в разное время. Части «набора частей» затем могут, например, вводиться одновременно или с определенными интервалами, в разное время и с равными или разными интервалами времени для любой части «набора частей». Предпочтительно временные интервалы выбираются таким образом, чтобы воздействие на заболевание или состояние при комбинированном применении частей оказывается больше, чем воздействие, которое могло бы быть получено в результате применения какого-либо одного из компонентов.

Настоящее изобретение также относится к коммерческой упаковке, включающей

комбинацию согласно настоящему изобретению вместе с инструкциями по одновременному, раздельному или последовательному применению.

Терапевтически эффективное количество каждого из компонентов комбинации настоящего изобретения может вводиться одновременно или последовательно и в любом порядке, а также компоненты могут вводиться раздельно или в виде фиксированной комбинации. Например, описанный в настоящем изобретении способ лечения может включать (i) введение ингибитора DPP-IV в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и (ii) введение, по меньшей мере, одного дополнительного комбинируемого компонента настоящего изобретения, одновременно или последовательно в любом порядке, одновременно в эффективных лечебных количествах, предпочтительно в эффективных приводящих к синергизму количествах, например в суточных дозах, соответствующих соотношениям, описанным в настоящем изобретении.

Дополнительные преимущества заключаются в том, что более низкие дозы отдельных комбинируемых лекарственных средств согласно настоящему изобретению могут применяться для понижения дозы, которые, например, могут не только быть ниже, но также применяться реже, или могут применяться с целью понижения частоты возникновения побочных эффектов. Это соответствует пожеланиям и потребностям подвергаемых лечению пациентов.

Дозовый диапазон комбинации ингибитора DPP-IV и, по меньшей мере, одного применяемого дополнительного комбинируемого компонента настоящего изобретения зависит от факторов, известных специалистам в данной области, в том числе видов теплокровного животного, массы тела и возраста, природы и тяжести подвергаемого лечению состояния, способа введения и конкретного применяемого вещества. Если в настоящем изобретении не указано иначе, ингибитор DPP-IV и, по меньшей мере, один дополнительный комбинируемый компонент настоящего изобретения предпочтительно делят и вводят от 1 до 4 раз в сутки.

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано выше на примере предпочтительных вариантов его осуществления, для специалистов в данной области очевидно, что в эти варианты можно вносить различные изменения и усовершенствования в объеме приведенной ниже формулы изобретения.

Все патенты и статьи, цитируемые в настоящем описании, приводятся в виде ссылок на их сущность. В случае противоречий настоящее описание, включающее определения и интерпретации, превалирует.

Экспериментальная часть

Пример 1. Терапия для предупреждения или задержки начала развития болезни Альцгеймера

Одну таблетку вильдаглиптина массой 25 или 50 мг вводят ежедневно с водой субъектам, нуждающимся в такой терапии.

Пример 2. Терапия для предупреждения или задержки начала развития болезни Альцгеймера у субъекта, проявляющего умеренное когнитивное расстройство

Субъекта, обладающего умеренным когнитивным расстройством, идентифицируют с помощью применения МЭМС (миниэкспертизы ментального статуса) или сходной диагностической экспертизы.

Одну таблетку вильдаглиптина массой 25 или 50 мг вводят указанному субъекту ежедневно с водой. Когнитивный статус субъекта подвергают периодическому мониторингу, используя МЭМС или схожую экспертизу, а также проводят мониторинг у субъекта клинических симптомов слабоумия.

Пример 3. Лечение, предупреждение или задержка когнитивного нарушения, связанного с диабетом

Одну таблетку вильдаглиптина массой 50 мг вводят ежедневно с водой субъектам, нуждающимся в такой терапии, например пациентам с диабетом. Когнитивный статус субъекта подвергают периодическому мониторингу, используя МЭМС или схожую экспертизу

Пример 4

Улучшенный эффект вильдаглиптина или комбинированное применение вильдаглиптина с соединениями, ингибирующими холинэстеразу, при нарушениях способности к обучению исследуют на старых крысах. Приводимые ниже способы описывают набор экспериментов, используя вильдаглиптин в качестве монотерапии, или вильдаглиптин с ингибитором холинэстеразы, например донепезил.

Методы

Используют самцов крыс (в возрасте 3-27 месяцев) трансгенной линии. Старых крыс распределяют на следующие четыре группы (дозы действующего ингредиента могут быть адаптированы специалистом в данной области).

1) Контрольная группа: повторное введение таблеток плацебо.

2) Группа вильдаглиптина: повторное пероральное введение вильдаглиптина в дозе 3 мг/кг.

3) Группа ингибитора холинэстеразы: повторное пероральное введение донепезила в дозе 0,3 мг/кг.

4) Группа применения комбинации: повторное пероральное введение вильдаглиптина в дозе 3 мг/кг и донепезила в дозе 0,3 мг/кг.

В группе применения комбинации вильдаглиптин вводят через 30 мин после введения донепезила.

Тест обучения пассивному уклонению начинают проводить на 14 сутки лечения, а тест обучения водному лабиринту Морриса начинают проводить на 20 сутки лечения.

В каждый день эксперимента вильдаглиптин и/или ингибитор холинэстеразы вводят за 30 мин или за 1 ч до начала исследования, соответственно.

1. Обучение пассивному уклонению: тест обучения пассивному уклонению проводят, используя камеру, состоящую из светлых и темных отсеков. Молодых крыс (таблетки, 10 животных) и старых крыс (контрольная группа, 10 животных; группа вильдаглиптина, 10 животных; группа донепезила, 10 животных; группа применения комбинации, 10 животных) по отдельности помещают в светлый отсек и через 10 сек открывают раздвижную дверцу. После перемещения крысы в темный отсек ее оставляют там примерно на 10 сек за закрытой дверцей. Через 1-2 ч после привыкания исследуют способность к обучению.

При исследовании способности к обучению после перемещения мыши в темный отсек через решетчатый пол подают ток (0,4 миллиампера, 3 сек) и через лапки вызывают шок. Изучение задержки проводят через 24 ч после исследования способности к обучению.

В каждом исследовании измеряют длительность периода задержки с момента открытия раздвижной дверцы до тех пор, пока животное не переместится в темный отсек (пошаговая задержка).

2. Тест обучения водному лабиринту Морриса: тех же животных, которых используют в тесте обучения пассивному уклонению, подвергают обучению водному лабиринту. Однако некоторые крысы не умеют хорошо плавать в емкости с водой, поэтому их исключают из обучения водному лабиринту. Тест обучения водному

лабиринту проводят на молодых крысах (солевой раствор, 10 животных) и старых крысах (группа контроля, 9 животных; группа вильдаглиптина, 9 животных: группа донепезила, 8 животных; группа применения комбинации, 8 животных).

5 При предварительном обучении, которое проводят для обучения плаванию и мотивации к бегству из воды, проводят четыре исследования с применением водяной ванны диаметром 80 см, при проведении которых видна платформа. Со следующего дня проводят ежедневно сеанс (четыре исследования) исследования обучения с применением водяной ванны диаметром 120 см и платформой, которую опускают под  
10 воду.

#### 1. Обучение пассивному уклонению

Контрольная группа может показывать значительное снижение времени уклонения по сравнению с группой молодых животных. Соответственно тест позволяет оценить, что у старых крыс в группе вильдаглиптина и группе донепезила значительно  
15 улучшается нарушенная способность к обучению. Настоящий эксперимент может, соответственно, оценить улучшение когнитивного статуса подвергаемого лечению субъекта.

Настоящий эксперимент также может показать, что комбинация вильдаглиптина и донепезила улучшает пониженную способность к обучению у старых крыс и что этот эффект больше эффекта, наблюдаемого, когда используют только одно из лекарственных средств. Он также может показать, что комбинация обладает  
20 улучшенными результатами или преимуществами по сравнению с результатами или преимуществами от применения только одного из лекарственных средств.

#### 2. Обучение водному лабиринту

При решении задачи в водном лабиринте животные в контрольной группе могут показывать значительное пролонгирование латентного периода обнаружения платформы, погруженной в воду, по сравнению с молодыми крысами. Этот тест  
30 может соответственно оценить, что крысы в группе вильдаглиптина и группе донепезила показывают значительное улучшение нарушенной способности к обучению в водном лабиринте. Таким образом, этот тест может оценить улучшение когнитивного статуса подвергаемого лечению субъекта.

Этот тест также может показать, что комбинация вильдаглиптина и донепезила улучшает недостаточную способность к обучению в водном лабиринте у старых крыс, и что этот эффект значительнее, чем при использовании только одного лекарственного средства. Он также показывает, что комбинация приводит к  
40 улучшенным результатам или преимуществам по сравнению с результатами или преимуществами от применения только одного из лекарственных средств.

Другие тесты могут выполняться с использованием экспериментальных моделей животных, например, слабоумия, например, описанного и обобщенного в следующих публикациях: Higgins L.S., Vol. Med Today 5, 1999, сс.274-276; Borchelt D.R. и др., Brain Pathol. 8, 1998, сс.735-757 и Guenette S.Y. и др., Neurobiol. Aging 20, 1999, сс.201-211.

#### 45 Пример 5

Изучают эффекты вильдаглиптина и описанных в настоящем изобретении комбинаций на модели болезни Паркинсона у мышей. Самцам мышей линии C57/BL6 путем инъекции ежедневно на протяжении 7 суток вводят МРТР (30 мг/кг,  
50 внутрибрюшинно). Вильдаглиптин вводят один или два раза в сутки в течение 14 суток. На 28 сутки кору головного мозга удаляют, гомогенизируют в перхлорной кислоте и центрифугируют. Супернатант отбирают и анализируют на присутствие допамина и других моноаминов, например серотонина, с помощью обратно-фазовой

ВЭЖХ и электрохимического способа обнаружения. Действие в отношении болезни Паркинсона оценивают путем сопоставления с определенным соединением, например селегилином.

5

#### Формула изобретения

1. Применение вильдаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения периферических болезней таких, как периферическая нейропатия, нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению.

10

2. Применение по п.1, в котором нейродегенеративное расстройство выбрано из слабоумия, старческого слабоумия, умеренного когнитивного повреждения, слабоумия, связанного с болезнью Альцгеймера, хореи Гантингтона, поздней дискенезии, гиперкинезий, мании, болезни Паркинсона, синдрома «железного» Ричарда, синдрома Дауна, астенического бульбарного паралича, травмы нервов и мозга, сосудистого амилоидоза, кровоизлияния в мозг с амилоидозом, воспаления мозга, наследственной атаксии Фридриха, острых расстройств сознания, острых расстройств сознания с апоптическим некроцитозом, бокового амиотрофического склероза, глаукомы и болезни Альцгеймера.

15

20

3. Применение по п.1, в котором нейродегенеративное расстройство выбрано из группы, включающей болезнь Альцгеймера и слабоумие, предпочтительно старческое слабоумие, умеренное когнитивное нарушение или слабоумие типа болезни Альцгеймера.

25

4. Применение по п.1 для предупреждения или задержки начала проявления симптомов слабоумия, связанного с болезнью Альцгеймера, у пациента с возрастным снижением когнитивной способности или у пациента с умеренным когнитивным нарушением.

30

5. Применение п.1 для предупреждения или задержки начала проявления болезни Альцгеймера у пациента, страдающего от возрастного снижения когнитивной способности или умеренного когнитивного нарушения.

6. Применение по п.1, в котором когнитивное расстройство выбрано из когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, возрастных ухудшений памяти, когнитивных нарушений, связанных с психозом, когнитивных ухудшений, связанных с диабетом, когнитивных нарушений, связанных с перенесенным ударом, дефектов памяти, связанных с гипоксией, когнитивных нарушений и расстройств внимания, связанных со старческим слабоумием, расстройств, связанных с недостатком внимания, нарушений памяти, связанных с умеренной когнитивной недостаточностью, ухудшенной когнитивной функции, связанной со слабоумием, ухудшенной когнитивной функции, связанной с болезнью Альцгеймера, ухудшенной когнитивной функцией, связанной с болезнью Паркинсона, ухудшенной когнитивной функцией, связанной с сосудистым слабоумием, когнитивных нарушений, связанных с опухолями мозга, болезни Пика, когнитивных нарушений из-за аутизма, когнитивных нарушений после лечения электрошоком, когнитивных нарушений, связанных с травмами мозга, амнезийных расстройств, бредовых состояний, слабоумия.

35

40

45

7. Применение по п.1, в котором когнитивное расстройство выбрано из расстройств, связанных с приобретением навыков (нарушений способности к обучению), консолидации памяти, расстройств восстановления памяти и ретенции.

50

8. Применение по п.1, в котором когнитивное расстройство выбрано из

когнитивного нарушения, связанного с диабетом, ухудшенной когнитивной функции, связанной с болезнью Альцгеймера, ухудшенной когнитивной функцией, связанной с болезнью Паркинсона, когнитивных нарушений, связанных с перенесенным ударом, когнитивных нарушений и расстройств внимания, связанных со старческим слабоумием, нарушений памяти, связанных с умеренной когнитивной недостаточностью.

9. Применение по п.1, в котором когнитивное расстройство выбрано из когнитивного нарушения, связанного с диабетом, ухудшенной когнитивной функции, связанной с болезнью Альцгеймера, когнитивных нарушений, связанных с перенесенным ударом.

10. Применение по п.1 для улучшения скорости и потенциала обучения в контексте образования и реабилитации.

11. Применение по п.1 для лечения нарушенной памяти или способности к обучению, связанных с возрастом, являющихся следствием лечения электрошоком или результатом повреждения мозга.

12. Применение по п.1, для предупреждения, замедления или прекращения каких-либо дальнейших возрастных когнитивных ухудшений или прогрессирования умеренной когнитивной недостаточности.

13. Применение по п.1 для лечения ухудшенной памяти или способности к обучению, являющихся результатом повреждения мозга, вызванного ударом, несчастным случаем, травмой головы, гипогликемией, отравлением угарным газом, интоксикацией литием или авитаминозом.

14. Применение по п.1 для лечения и/или предупреждения ухудшения памяти.

15. Применение по п.1 для лечения и/или предупреждения ухудшения памяти из-за действия токсичного агента, травмы мозга, аневризмы мозга, возрастного ухудшения памяти, умеренной когнитивной недостаточности, эпилепсии, задержки психического развития у детей и слабоумия, являющегося следствием заболевания, например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, СПИДа, травмы головы, болезни Гантингтона, болезни Пика, болезни Крейтцфельда-Якоба и удара.

16. Применение по одному из пп.1-15, в котором вильдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным лекарственным средством, которое можно использовать для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейро-дегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или лекарственное средство для улучшения памяти.

17. Применение по п.16, в котором лекарственное средство, которое может быть применено для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или лекарственное средство для улучшения памяти, выбрано из противовоспалительных лекарственных средств, антиоксидантов, нейропротекторов, антагонистов рецептора глутамата, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, ингибиторов бутирилхолинэстеразы, ингибиторов MAO (моноаминоксидазы), агонистов или антагонистов допамина, ингибиторов гамма- и бета-секретаз, ингибиторов амилоидной агрегации, амилоидного бета-пептида, антител к амилоидному бета-пептиду, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, агентов, направленных на регулирование GABA (гамма-аминомасляной кислоты), NMDA (N-метил-D-аспартата), каннабиноида, AMPA ((S)-альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изо-ксазолпропионовой кислоты), каината, ФДЭ (фосфодиэстеразы), PKA (протеинкиназы A), PKC (протеинкиназы C), CREB (цАМФ-ответа элемент-

связывающего белка) или ноотропных систем.

18. Применение по п.16, в котором лекарственное средство, которое может быть применено для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или лекарственное средство для улучшения памяти, выбрано из донепезила, ривастигмина, ипидакрина, такрина, стакофиллина, галантамина, метрифоната, эптастигмина, велнакрина, фистостигмина, икозепила, амиридина, минаприна, гуперзина, гуприна, бис-тетрагидроаминокридина (бис-ТГА), имидазолов, 1,2,4-тиадиазолидинона, бензазепина, 4,4'-бипиридина, инденохинолиниламины, декаметониума, эдрофониума, пропидиума, фасцикулинов, органофосфатов, карбаматов, имино-1,2,3,4-тетрагидроциклопент[b]индолкарбаматов, N-пиримидин-4-ацетиланилина, 7-арилноксикумарина, пропаргиламинокарбаматов, цифрозилон, ингибиторов NOS, предшественников ацетилхолина, холина, пирролидинедхолина, агонистов холинэргического рецептора, витаминов С и Е, мемантина, разагилина, селегилина, транилципромина, ипрониазида, клоргилина, фенелзина, изокарбоксазида, толкапона и энтакапона, напроксена натрия, диклофенака натрия, диклофенака калия, селекоксиба, сулиндака, оксапрозина, дифлунизола, этодолака, мелоксикама, ибупрофена, кетопрофена, набуметона, рефекоксиба, метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина, солей золота, иммуноглобулина RHo-D, микофенилатмофетила, циклоспорина, азатиоприна, такролимуса, базиликсимаба, даклизумаба, салициловой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, дифлунизола, салсалата, олсалазина, сульфасалазина, ацетаминофена, индометацина, сулиндака, мефенамовой кислоты, меклофенамата натрия, толметина, кеторолака, диклофенака, флурбинпрофена, оксапрозина, пироксикама, мелоксикама, ампиросикама, дроксикама, пивоксикама, теноксикама, фенилбутазона, оксифенбутазона, антипирина, аминопирина, апазона, зулейтона, ауротиоглюкозы, тиомалата золота натрия, ауранофина, метотрексата, колхицина, аллопурина, пробенецида, сульфипиразона и бензобромарона или бетаметазона и других глюкокортикоидов и их фармацевтически приемлемых солей.

19. Применение по п.16, в котором лекарственное средство, которое может быть применено для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или лекарственное средство для улучшения памяти, выбрано из донепезила, такрина, ривастигмина, галантамина, витамина С, витамина Е, мемантина, разагилина, селегилина, транилципромина, ипрониазида, клоргилина, фенелзина и изокарбоксазида.

20. Фармацевтическая композиция для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения периферических болезней таких, как периферическая нейропатия, нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, а также для улучшения памяти (и кратковременной, и долговременной) и способности к обучению, включающая

а) вильдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и

б) по меньшей мере, одно лекарственное средство, которое может быть использовано для предупреждения, задержки прогрессирования или лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или лекарственное средство для улучшения памяти, в терапевтически эффективном количестве и в) по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой лекарственное средство,

которое может быть применено для предупреждения, задержки прогрессирования или  
лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или  
лекарственное средство для улучшения памяти, выбрано из противовоспалительных  
лекарственных средств, антиоксидантов, нейропротекторов, антагонистов рецептора  
5 глутамата, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, ингибиторов бутирилхолинэстеразы,  
ингибиторов МАО, агонистов или антагонистов допамина, ингибиторов гамма- и  
бета-секретаз, ингибиторов амилоидной агрегации, амилоидного бета-пептида,  
антител к амилоидному бета-пептиду, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, агентов,  
10 направленных на регулирование GABA, NMDA, каннабиноида, АМРА, каината, ФДЭ,  
РКА, РКС, CREB или ноотропных систем.

22. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой лекарственное средство,  
которое может быть применено для предупреждения, задержки прогрессирования или  
лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или  
15 лекарственное средство для улучшения памяти, выбрано из донепезила, ривастигмина,  
ипидакрина, такрина, стакофиллина, галантамина, метрифоната, эптастигмина,  
велнакрина, фистостигмина, икозепила, амиридина, минаприна, гуперзина, гуприна,  
бис-тетрагидроаминокридина (бис-ТГА), имидазолов, 1,2,4-тиадиазолидинона,  
20 бензазепина, 4,4'-бипиридина, инденохинолиниламина, декаметониума, эдрофониума,  
пропидиума, фасцикулинов, органнофосфатов, карбаматов, имино-1,2,3,4-  
тетрагидроциклопент[b]индолкарбаматов, N-пиримидин-4-ацетиланилина, 7-  
арилоксикумарина, пропаргиламинокарбаматов, цифрозилон, ингибиторов NOS (NO  
синтазы), предшественников ацетилхолина, холина, пирролидинедхолина, агонистов  
25 холинэргического рецептора, витаминов С и Е, мемантина, разагилина, селегилина,  
транилципромина, ипрониазида, клоргилина, фенелзина, изокарбоксазида, толкапона  
и энтакапона, напроксена натрия, диклофенака натрия, диклофенака калия,  
селекоксиба, сулиндака, оксапрозина, дифлунизол, этодолака, мелоксикама,  
30 ибупрофена, кетопрофена, набуметона, рефекоксиба, метотрекста, лефлуномида,  
сульфасалазина, солей золота, иммуноглобулина RHo-D, микофенилатмофетила,  
циклоспорина, азатиоприна, такролимуса, базиликсимаба, даклизумаба, салициловой  
кислоты, ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, дифлунизол, салсалата,  
олсалазина, сульфасалазина, ацетаминофена, индометацина, сулиндака, мефенамовой  
35 кислоты, меклофенамата натрия, толметина, кеторолака, диклофенака,  
флурбинпрофена, оксапрозина, пироксикама, мелоксикама, ампиросикама,  
дроксикама, пивоксикама, теноксикама, фенилбутазона, оксифенбутазона,  
антипирина, аминопирина, апазона, зулейтона, ауротиоглюкозы, тиомалата золота  
40 натрия, ауранофина, метотрекста, колхицина, аллопурина, пробенецида,  
сульфинпиразона и бензобромарона или бетаметазона и других глюкокортикоидов и  
их фармацевтически приемлемых солей.

23. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой лекарственное средство,  
которое может применяться для предупреждения, задержки прогрессирования или  
45 лечения нейродегенеративных расстройств, когнитивных расстройств, или  
лекарственное средство для улучшения памяти, выбрано из донепезила, такрина,  
ривастигмина, галантамина, витамина С, витамина Е, мемантина, разагилина,  
селегилина, транилципромина, ипрониазида, клоргилина, фенелзина и  
50 изокарбоксазида.