



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007134267/15, 14.09.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.09.2007

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2009

(45) Опубликовано: 20.07.2009 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2074179 C1, 27.02.1997. RU 2328483 C2,
27.08.2005. Химико-фармацевтический
журнал, 1995, т.29, №2, с.5-8.
Химико-фармацевтический журнал, 1995,
т.29, №1, с.51-38. Химико-фармацевтический
журнал, 1998, т.32, №1, с.30-33.

Адрес для переписки:
127473, Москва, 1-й Волконский пер., 11,
стр.2, ЗАО "Мастерклон"

(72) Автор(ы):

Демин Александр Викторович (RU),
Мартьянов Виталий Афанасьевич (RU),
Шустер Александр Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

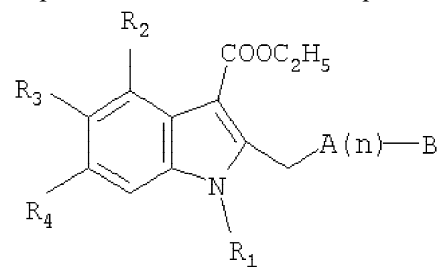
Закрытое Акционерное Общество
"Мастерклон" (RU)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ, ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ И
ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И
СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ УКАЗАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и фармацевтики и касается фармацевтической композиции, обладающей противодиабетическим, гиполипидемическим, гипогликемическим и гипохолестеринемическим действием, содержащей в качестве активной субстанции соединение общей формулы (1), способа ее получения а также способов лечения и предупреждения сахарного диабета, гиполипидемии, гипогликемии и

гипохолестеринемии. Композиция обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью. 6 н. и 7 з.п. ф-лы, 9 ил/, 6 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01)*A61K 31/4045* (2006.01)*A61K 31/405* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007134267/15, 14.09.2007**(24) Effective date for property rights:
14.09.2007(43) Application published: **20.03.2009**(45) Date of publication: **20.07.2009 Bull. 20**

Mail address:

**127473, Moskva, 1-j Volkonskij per., 11, str.2,
ZAO "Masterklon"**

(72) Inventor(s):

**Demin Aleksandr Viktorovich (RU),
Mart'janov Vitalij Afanas'evich (RU),
Shuster Aleksandr Mikhajlovich (RU)**

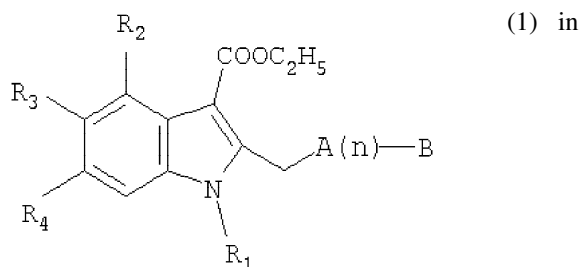
(73) Proprietor(s):

**Zakrytoe Aktsionernoe Obschestvo "Masterklon"
(RU)**(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION POSSESSING ANTIDIABETIC, HYPOLIPIDEMIC, HYPOGLYCEMIC AND CHOLESTEROL LOWERING ACTION, WAY OF ITS RECEPTION AND WAYS OF TREATMENT OF SPECIFIED DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates medicine and pharmaceuticals area and concerns a pharmaceutical composition possessing antidiabetic, hypolipidemic, hypoglycemic and cholesterol lowering action, containing a chemical combination of the general formula



quality of an active substance, a way of its reception and also ways of treatment and prevention of diabetes, hypolipidemy, hypoglycemia and hypocholesteremia. The composition possesses hypotoxicity and good acceptability.

EFFECT: development of a composition which possesses hypotoxicity and good acceptability.

13 cl, 9 dwg, 6 tbl, 6 ex

Область техники

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, обладающим противодиабетической, гипохолестеринемической, гиполипидемической и гипогликемической активностью, для приготовления лекарственных препаратов в

5 форме таблеток, гранул, капсул, суспензий, растворов или инъекций.

Предшествующий уровень техники

Сахарный диабет - заболевание, которое проявляется высоким уровнем сахара в крови по причине недостаточного воздействия инсулина. Инсулин - это гормон, выделяемый поджелудочной железой, а точнее бета-клетками островков Лангерганса.

10 При сахарном диабете инсулин или практически отсутствует (диабет I типа, или инсулинзависимый диабет), или же клетки организма недостаточно реагируют на него (диабет II типа, или инсулиннезависимый диабет). Вследствие недостаточного воздействия инсулина возникает сложное нарушение обмена веществ, повышается содержание сахара в крови (гипергликемия), сахар выводится с мочой (глюкозурия), в

15 крови появляются кислые продукты нарушенного сгорания жиров - кетоновые тела (кетонацидоз). Лечение зависит от типа диабета. Диабет I типа лечится только инсулином, который компенсирует отсутствие природного инсулина в организме. При лечении диабета II типа используются в основном антидиабетические пероральные препараты.

20 Больных сахарным диабетом в мире становится больше с каждым годом. Этому способствуют такие факторы, как увеличение численности населения земного шара, «старение» популяции, урбанизация, распространенность ожирения, низкая физическая активность и др. По прогнозам экспертов, распространенность сахарного

25 диабета во всех возрастных группах возрастет к 2030 г. с 2,8%, каковой она была в 2000 г., до 4,4%, причем наиболее высокой она будет среди городских жителей развивающихся стран. В абсолютных цифрах общее количество больных к 2030 г. увеличится с 171 млн до 366 млн человек.

Особенно важным в этой связи представляется поиск новых лекарственных средств, обладающих выраженной противодиабетической активностью, снижающих уровень

30 глюкозы в крови, обладающих гипохолестеринемическим и гиполипидемическим действием.

В настоящее время для лечения диабета применяются два типа лекарственных средств: инсулин или его заменители и пероральные противодиабетические средства. Последние делятся на несколько основных групп: производные сульфонилмочевины,

35 бигуаниды и ингибиторы альфа-глюкозидаз. Действие производных сульфонилмочевины связано, главным образом, со стимуляцией бета-клеток панкреатических островков, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Наличие в поджелудочной железе функционально активных бета-клеток является предпосылкой для проявления эффекта этих средств. Считается,

40 что они «закрывают» калиевые каналы бета-клеток, уменьшают выход калия во внеклеточное пространство и стимулируют высвобождение инсулина. Кроме того, производные сульфонилмочевины увеличивают число инсулинчувствительных рецепторов на клетках-мишенях. Однако длительное применение препаратов сульфонилмочевины приводит к истощению функции Р-клеток поджелудочной

45 железы, что сопровождается ухудшением компенсации сахарного диабета, значительной гипергликемией, которая в свою очередь усиливает имеющуюся при сахарном диабете 2 типа инсулинорезистентность (вторичная инсулинорезистентность). Лечение производными сульфонилмочевины противопоказано при: сахарном диабете 1 типа или вторичном (панкреатическом)

50 сахарном диабете, беременности и лактации (из-за тератогенного действия), хирургических вмешательствах (большие операции), тяжелых инфекциях, травмах, наличии риска тяжелых гипогликемий.

Действие бигуанидов в основном определяется угнетением глюконеогенеза в

печени (в том числе гликогенолиза) и повышением периферической утилизации глюкозы. Они также тормозят инактивирование инсулина. Бигуаниды оказывают воздействие на углеводный обмен в печени и мышцах, увеличивают утилизацию глюкозы без доступа кислорода (анаэробный гликолиз) и этим могут привести к
5 повышению уровня молочной кислоты и лактацидозу прежде всего у пациентов с сердечной недостаточностью, которым они не рекомендуются.

Ингибиторы альфа-гликозидазы тормозят расщепление поли- и олигосахаридов, уменьшая образование и всасывание глюкозы в кишечнике и предупреждая тем самым развитие постпрандиальной гипергликемии. Но при приеме часто развивается
10 диспепсия, в результате чего около 60% больных вынуждены прекращать прием лекарств в первые три года приема.

В последние годы появились также новые группы пероральных противодиабетических лекарственных средств: производные фенилаланина, особенностью действия которых является то, что они повышают чувствительность
15 тканей к эндогенному инсулину, поэтому их называют еще секретогенами инсулина; карбамоилбензойные кислоты, которые блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток панкреатических островков, вызывают их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя секрецию инсулина.

Наиболее перспективными лекарственными средствами считаются
20 тиазолидиндионы (или глитазоны), которые модулируют транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвуют в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой и мышечной тканях, а также в печени. Таким образом, глитазоны возвращают пациенту чувствительность к собственному инсулину, при этом
25 содержание глюкозы в крови и содержание триглицеридов в крови возвращаются к нормальному и таким образом исключается или, по меньшей мере, снижается необходимость в экзогенном инсулине. Глитазоны довольно хорошо переносятся и не вызывают гипогликемии, но употребление глитазонов провоцирует увеличение веса, что само по себе осложняет течение диабета. Кроме того, в последние годы появились
30 данные о том, что у больных, принимавших Авандию (относящуюся к глитазонам), на 43% повышается вероятность инфаркта миокарда, и на 64% чаще, чем у лиц, не принимавших указанное лекарство, инфаркт заканчивается летальным исходом (New England Journal of Medicine, v.356: 2457-2471).

Учитывая изложенное, поиск новых препаратов для лечения диабета остается
35 весьма актуальным.

В настоящее время помимо уже известных классов соединений, таких как производные сульфонилмочевины, производные фенилаланина, бигуаниды, тиазолидиндионы, предложено достаточно большое количество соединений, которые
40 обладают активностью в качестве противодиабетических средств. Например, производные замещенной фенилпропионовой кислоты (патент РФ №2300517 и патент РФ 2303031), производные гексагидродиазепинона (патент РФ №2301803), производные оксазоларилпропионовой (патент РФ 2303593) кислот и т.д.

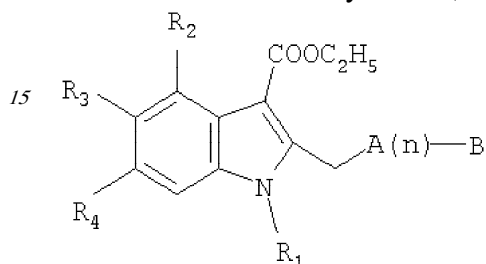
Однако, так как многие из перечисленных соединений, проявляющих противодиабетическую активность, не прошли еще клинических испытаний, а
45 следовательно, только потенциально могут быть лекарственными средствами, в качестве наиболее близкого аналога мы выбрали метформин (бигуанид), являющийся проверенным средством для лечения диабета. В частности, «Настольное руководство по сахарному диабету 2 типа», изданное Международной Федерацией диабета (IDF) в 1999 г., называет метформин первым в списке рекомендованных к применению
50 пероральных сахароснижающих средств.

Раскрытие изобретения

Техническим результатом настоящего изобретения является создание новой фармацевтической композиции на основе производных индолов, обладающей

противодиабетическим, гипохолестеринемическим и гипогликемическим действием, действием по снижению уровня липидов в крови, действием по улучшению инсулинорезистентности, которые имеет структуру, отличную от структуры традиционно используемых соединений; что позволит расширить арсенал лекарственных средств для лечения диабета. Производные индолов, предлагаемые в настоящем изобретении, помимо своего противодиабетического действия обладают низкой токсичностью и хорошей переносимостью.

Указанный результат достигается созданием фармацевтической композиции, обладающей противодиабетическим, гиполипидемическим, гипогликемическим и гипохолестеринемическим действием, для приготовления лекарственных препаратов в форме таблеток, гранул, капсул, суспензий, растворов или инъекций, содержащей в качестве активных субстанций соединения общей формулы (I):



где: R_1 представляет собой заместитель, выбранный из необязательно замещенных алкила, оксиалкила или циклоалкила; необязательно замещенного гетероцикла или необязательно замещенного арила, при этом в качестве заместителей могут использоваться низший алкил, галоген, оксиалкил, гидроксигруппа, аминогруппа или несколько из перечисленных заместителей одновременно.

R_2 - H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}'\text{R}'')_2$, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой заместитель аминогруппы, выбранный из водорода, необязательно замещенных алкена, алкила или циклоалкила, алкоксигруппы, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного арила или же R' и R'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гуанидил или необязательно замещенный азагетероцикл;

R_3 - алкоксигруппа, или OH,

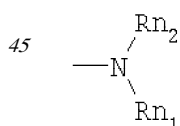
или же R_2 и R_3 образуют вместе необязательно замещенный оксазиновый цикл;

R_4 - представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, цианогруппы, NO_2 -группы, трифторметила, необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероцикла;

A - S, SO, SO_2

B - $(\text{CH}_2)_k-\text{R}_5$, где R_5 - необязательно замещенный арил, необязательно замещенный алкен, необязательно замещенный алкил или оксиалкил, необязательно замещенный гетероцикл;

или же R_5 представляет собой заместитель вида



где R_{n1} и R_{n2} определены так же, как заместители R' и R'';

$n=0-1$; $k=0-2$,

или гидраты и фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I, а также фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

Упомянутые соединения, соответствующие формуле I, в том числе их синтез и физико-химические свойства, описаны в литературе (Химико-фармацевтический

журнал, №1, 1995, с.51-53, Химико-фармацевтический журнал; №2; 1995, с.5-8, Химико-фармацевтический журнал, №1, 1998, с.565-569), а также в международной заявке PCT/RU 2007/000246. Все конечные химические соединения по настоящему изобретению получены по способам, описанным в приведенной литературе, либо могут быть получены аналогичными способами, при этом данные способы известны обычным техническим специалистам в области органической химии. Однако до настоящего времени не было известно о том, что соединения, соответствующие формуле I, проявляют противодиабетическую активность, что впервые было показано авторами данного изобретения.

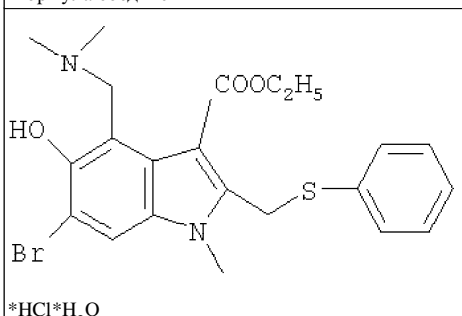
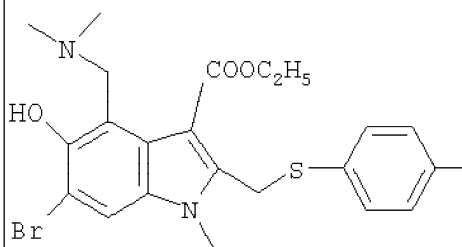
В наиболее общем варианте настоящее изобретение раскрывает фармацевтические композиции, в качестве активного компонента содержащие эффективное количество соединения общей формулы I.

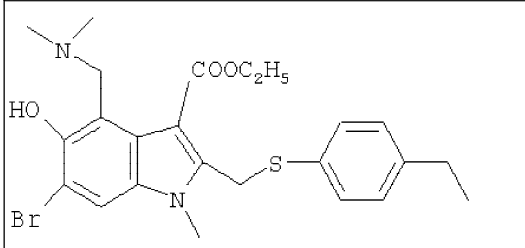
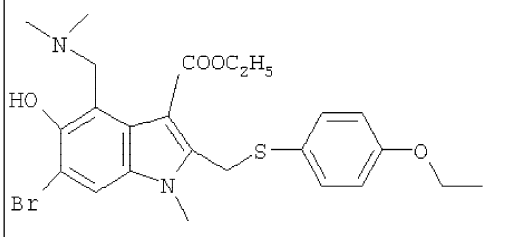
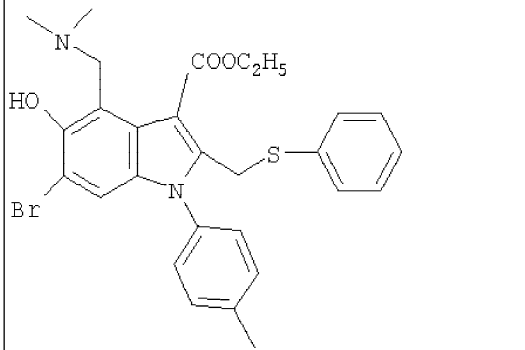
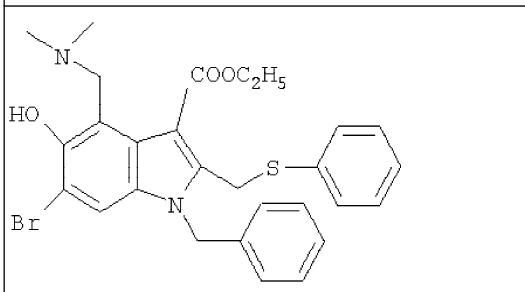
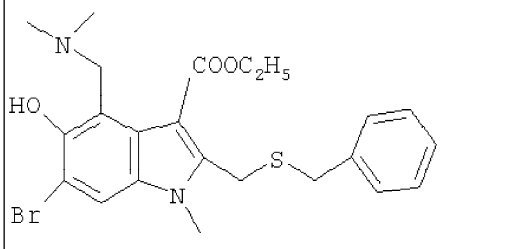
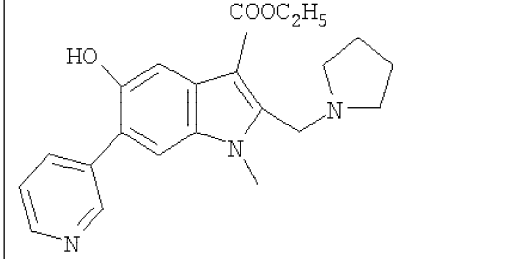
Упомянутые химические соединения могут иметь асимметрические центры, поэтому они могут существовать в виде различных энантимеров и диастереомеров.

Настоящее изобретения относится также к фармацевтическим композициям, содержащим оптические изомеры, рацематы соединений формулы I, а также их смеси. Под «рацематами» имеются в виду смеси, состоящие из равного количества пар энантимеров.

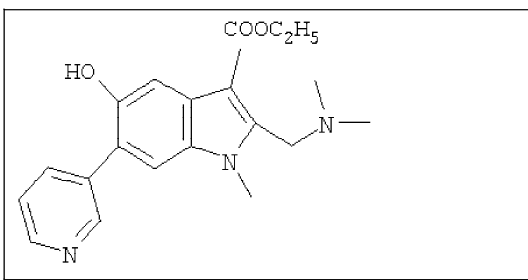
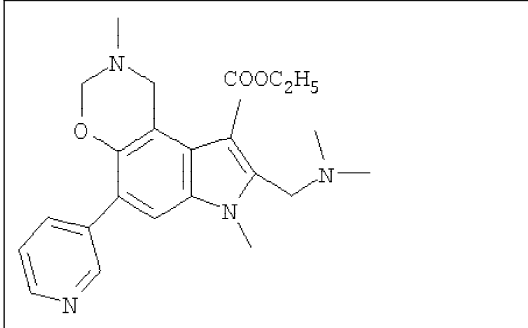
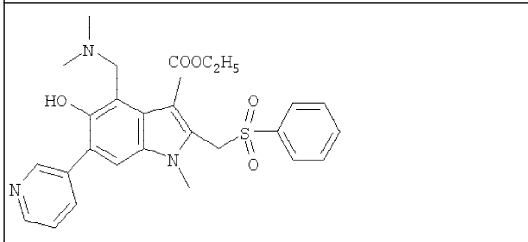
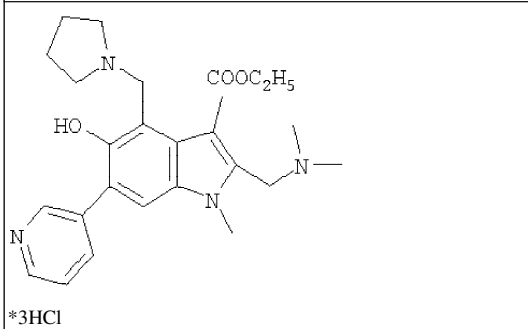
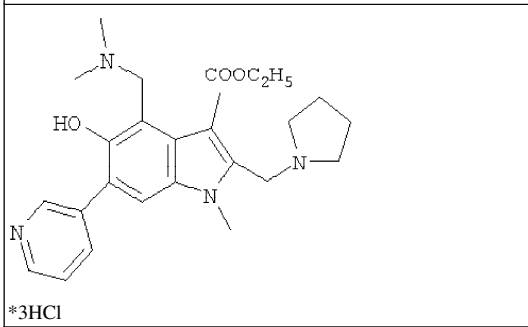
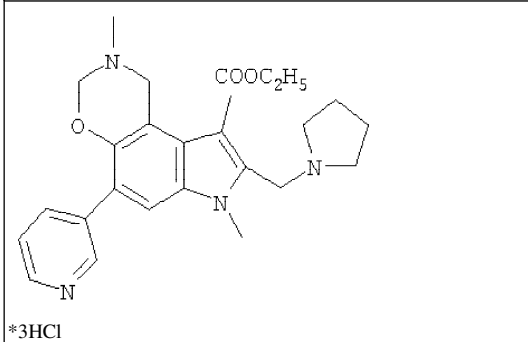
Кроме того, в объем данного изобретения также входят фармацевтические композиции, содержащие пролекарства. Согласно настоящему изобретению, пролекарствами являются производные химических соединений общей формулы I, которые сами по себе могут иметь относительно слабую активность или совсем не обладать активностью, однако после приема лекарства, в физиологических условиях (например, при метаболизме, в результате сольволиза или иным способом) могут превращаться в биологически активные формы.

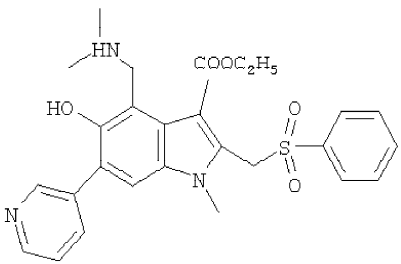
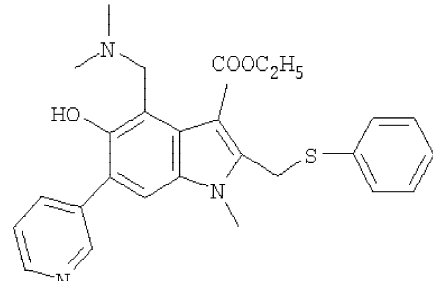
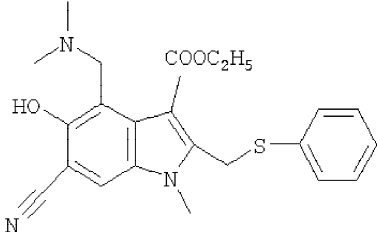
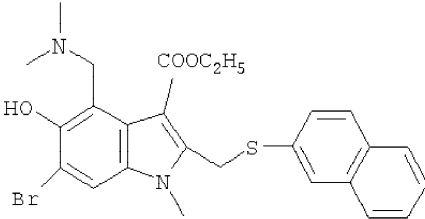
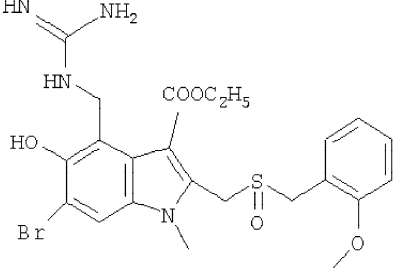
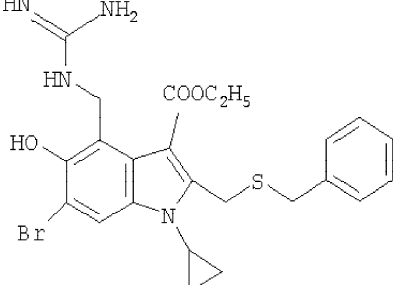
Наиболее предпочтительно использование в качестве активного компонента следующих соединений (химические формулы и краткие обозначения приведены в Таблице 1 для удобства использования в дальнейшем тексте описания и формулы изобретения):

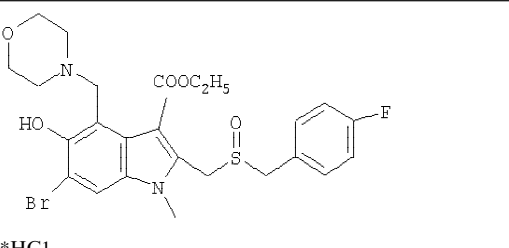
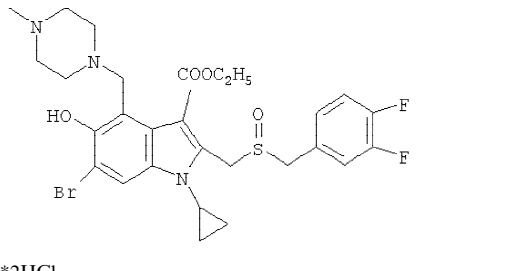
Формулы, названия и обозначения соединений согласно настоящему изобретению.		
Формула соединения	Обозначение	Химическое название
 <p>35 40 *HCl·H₂O</p>	MC-200	1-метил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдола гидрохлорид
 <p>45 50</p>	MC-201	1-метил-2-п-толуилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол

5		MC-202	1-метил-2-(п-этил)-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол
10		MC-203	1-метил-2-(п-этокси)-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол
15		MC-204	1-п-толуил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол
20			
25		MC-205	1-бензил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол
30			
35		MC-206	1-метил-2-бензилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол
40			
45		MC-207	1-метил-2-пирролидинил-1-метил-3-карбэтокси-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индол

50

<p>5</p>		<p>MC-208</p>	<p>1-метил-2-диметиламинометил-3-карбэтокси-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индол</p>
<p>10 15</p>		<p>MC-209</p>	<p>8-диметиламинометил-9-карбэтокси-2,7-диметил-5-пиридин-3-ил-1,2,3,7-тетрагидро[1,3]оксазино[5,6-е]индол</p>
<p>20</p>		<p>MC-210</p>	<p>1-метил-2-фенилсульфометил-3-карбэтокси-4-диметил аминометил-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индол</p>
<p>25 30</p>	 <p>*3HCl</p>	<p>MC-211</p>	<p>1-метил-2-диметиламинометил-3-карбэтокси-4-пиррол идинометил-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индола тригидрохлорид</p>
<p>35 40</p>	 <p>*3HCl</p>	<p>MC-212</p>	<p>1-метил-2-пирролидинометил-3-карбэтокси-4-диметил аинометил-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индола тригидрохлорид</p>
<p>45 50</p>	 <p>*3HCl</p>	<p>MC-213</p>	<p>9-карбэтокси-2,7-диметил-5-пиридин-3-ил-8-[(пирролидин-1-ил)метил]-1,2,3,7-тетрагидро[1,3]оксазино[5,6-е]индол тригидрохлорид</p>

<p>5</p>	 <p>*2HCl</p>	<p>MC-214</p>	<p>1-метил-2-фенилсульфометил-3-карбэтокси-4-метиламинометил-5-окси-6-пиридирил-3 индола дигидрохлорид</p>
<p>10 15</p>		<p>MC-215</p>	<p>1-метил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-пиридирил-3 индол</p>
<p>20 25</p>		<p>MC-216</p>	<p>1-метил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-циано индол</p>
<p>30</p>	 <p>*HCl*H₂O</p>	<p>MC-217</p>	<p>1-метил-2-β-нафтилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-бром индола гидрохлорид</p>
<p>35 40</p>	 <p>*HCl</p>	<p>MC-218</p>	<p>1-метил-2-(о-метокси)-бензилсульфоксиметил-3-карбэтокси-4-гуанидинометил-5-окси-6-броминдола гидрохлорид</p>
<p>45 50</p>		<p>MC-219</p>	<p>1-циклопропил-2-бензилтиометил-3-карбэтокси-4-гуанидинометил-5-окси-6-броминдол</p>

5		МС-220	1-метил-2-(п-фтор)-бензилсульфоксиметил-3-карбэтокси-4-морфолинометил-5-окси-6-броминдола гидрохлорид
10 15		МС-221	1-циклопропил-2-(3,4-дифтор)бензилсульфоксиметил-3-карбэтокси-4-(N-метил)пиперазинометил-5-окси-6-броминдола дигидрохлорид

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть использованы в качестве активных компонентов фармацевтических композиций для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета.

Для получения фармацевтической композиции отличительная особенность которой состоит в том, что в качестве активной субстанции используют соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты, предпочтительно смешение активной субстанции с инертными по отношению к субстанции эксципиентами, с последующим таблетированием, гранулированием, капсулированием, суспендированием, растворением или разбавлением и помещением в пригодную упаковку.

Дозировка фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента соединение формулы (I), у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма. Кроме того, эффективная доза может зависеть также от веса, возраста, пола больного и наличия сопутствующих заболеваний. Суточная доза у взрослых может составлять 10-1000 мг, предпочтительно 50-250 мг. В соответствии с указаниями врача данные препараты могут приниматься несколько раз в сутки, например от одного до пяти раз, предпочтительно от одного до трех раз.

Ниже приведены определения некоторых терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

Термин «алкил» относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до пятнадцати атомов углерода, более предпочтительно от одного до пяти атомов углерода.

Термин «оксиалкил» относится к группе RO-, в которой R представляет собой алкил. Предпочтительно (но не ограничиваясь перечисленными вариантами) использование следующих оксиалкилов: метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси.

Термин «низший алкил» или «низший оксиалкил» используют для обозначения группы, в которой углеродная часть содержит от одного до семи, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Термин «арил» означает ароматическую систему, моно- или полициклическую, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может содержать один или более заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительными вариантами являются необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный нафтил.

Термин «замещенный фенил» относится к фенильной группе, предпочтительно моно- или множественно замещенной, например моно-, ди- или тризамещенной, галогеном, гидроксигруппой, низшим алкилом или циклоалкилом, низшим оксиалкилом, аминоксигруппой, гидроксигруппой и т.д. Предпочтительными заместителями являются

5

галоген, низший алкил и/или низший оксиалкил.

Термин «замещенный нафтил» относится к нафтильной группе, предпочтительно содержащей (но не ограничиваясь ими) такие заместители, как галоген, низший алкил и/или низший алкокси.

10

Термин «гетероциклил» означает ароматическую (гетероарил) или неароматическую (алкил или алкен) циклическую систему, которая может быть как моно- так и полициклической, включающую от 3 до 14 атомов углерода, преимущественно от 5 до 6 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом - азот, кислород или серу, что может подчеркиваться добавлением соответствующей приставки «аза», «окса» или «тия» перед гетероциклилом. Гетероциклил может содержать один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительными гетероциклилами являются морфолин, пиперазин, пиперидин, пирролидин, тиазолидин, тетрагидрофуран и др.

15

20

Термин «гетероарил» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или больше атомов углерода замещены гетероатомом или гетероатомами, такими как азот, сера или кислород. Гетероарил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Предпочтительными гетероарилами являются фуранил, тиенил, пиридил, пирозинил, пиримидинил, тиазолил, пиразоллил, фуразанил, триазоллил.

25

30

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает в достаточной степени нетоксичные органические и неорганические соли обычно применяемых для этих целей кислот и оснований. В частности, такие соли могут быть получены исходя из свободного основания заявленного соединения и соответствующей органической или неорганической кислоты. Наиболее предпочтительными вариантами солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, мезилаты, тозилаты, цитраты, бензолсульфонаты и т.д. (Более подробное описание свойств таких солей можно найти в "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19.).

35

Термин «фармацевтически приемлемые соли» также включает фармацевтически приемлемые сольваты, предпочтительно гидраты.

40

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение формулы I и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлимых и фармакологически совместимых носителей, наполнителей, вспомогательных средств, растворителей или разбавителей, средств доставки, консервантов, стабилизаторов и прочих целевых добавок, как это показано, например, в «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (2nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994). В качестве эксципиентов могут использоваться также увлажнители, эмульгаторы, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, регуляторы пролонгированной доставки (например, моностеарат алюминия и желатин), суспендирующие агенты (например, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтиленсорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, а также смеси этих веществ), такие наполнители как лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция; измельчители, такие как крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты; антибактериальные и противогрибковые агенты (например, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота).

50

Композиции, предназначенные для инъекционного введения, могут также включать изотонические агенты, например сахар, хлорид натрия и т.п. В качестве подходящих

носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки могут использоваться вода, этанол, различные полиспирты, а также вода-спирт, растительные масла и инъекционные органические сложные эфиры (например, этилолеат).

Указанные эксципиенты могут использоваться в комбинации с другими активными ингредиентами при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов, например аллергических реакций.

Фармацевтическая композиция может применяться для перорального, сублингвального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения. Пригодные стандартные формы введения включают таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки, растворы или суспензии, аэрозоли, имплантаты, капли, свечи, мази.

Изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. Гипогликемическая активность препаратов.

Изменение уровня глюкозы в крови является главным показателем эффективности лечения диабета. Поэтому данный параметр позволяет оценить активность группы препаратов и выбрать наиболее перспективные соединения для дальнейшей работы.

Фармацевтические композиции для определения противодиабетической активности имели следующий состав: активное соединение - 1 г; крахмал картофельный - 1 г; вода - 100 мл.

Сравнение противодиабетической активности препаратов проводили на стандартной модели аллоксанового диабета с использованием в качестве препарата сравнения метформина. Аллоксановый диабет вызывали однократным подкожным введением водного раствора аллоксангидрата (фирма ICN Biomedicals, США) в дозе 150 мг/кг голодавшим в течение суток крысам массой 180-200 г. Исследовались следующие группы животных: интактные; нелеченые крысы с диабетом; животные с диабетом, получавшие ежедневно в течение 23 дней препарат метморфин (200 мг/кг) производства фирмы «Польфа-Кутно А/О»; группы животных с диабетом, получавших ежедневно в течение 20 дней фармацевтические композиции, указанного выше состава, содержащие в качестве активных компонентов соединения по настоящему изобретению: МС-200 - МС-221. Препараты вводились внутрижелудочно 1 раз в день в крахмальном геле в дозировке 50 мг/кг веса крысы.

Дозы экспериментальных препаратов были подобраны с учетом предполагаемой терапевтической дозы для человека и заранее определенных величин их токсических доз (LD_{50} изучаемых веществ приблизительно составляло 500-1000 мг/кг). Доза метформина была экстраполирована для крыс с терапевтической для человека.

Введение препаратов начинали на третий день после введения аллоксана, когда уровень глюкозы крови повысился по сравнению с контролем приблизительно в 3 раза. Каждая группа содержала по 20 животных обоего пола. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Результаты определения уровня глюкозы в крови крыс с диабетом			Таблица 2
Обозначение соединения	Содержание глюкозы, ммоль/л, через 10 дней	Содержание глюкозы, ммоль/л, через 20 дней	
МС-200	5,6±0,2	5,4±0,3	
МС-201	6,4±0,4	6,2±0,3	
МС-202	7,3±0,5	7,0±0,4	
МС-203	6,3±0,2	6,1±0,3	
МС-204	6,4±0,3	6,2±0,3	
МС-205	8,4±0,6	8,1±0,5	
МС-206	11,2±0,7	10,8±0,6	
МС-207	5,5±0,2	5,0±0,3	
МС-208	9,8±0,4	9,5±0,4	
МС-209	5,6±0,3	5,4±0,5	
МС-210	5,4±0,2	5,3±0,3	
МС-211	5,0±0,2	4,8±0,2	

MC-212	5,2±0,3	5,1±0,3
MC-213	5,8±0,4	5,5±0,3
MC-214	10,2±0,8	9,9±0,7
MC-215	5,6±0,2	5,4±0,3
MC-216	8,4±0,4	8,1±0,4
5 MC-217	5,2±0,2	4,8±0,3
MC-218	7,2±0,4	7,1±0,4
MC-219	9,3±0,6	9,0±0,5
MC-220	5,9±0,2	5,8±0,2
MC-221	7,3±0,4	7,2±0,4
10 Метформин	6,6±0,3	6,4±0,3
Интактные крысы	4,5±0,2	4,2±0,2
Нелеченые крысы с диабетом	16,2±0,6	18,6±1,2

На основании полученных данных нами были выбраны несколько активных соединений для более детального анализа.

15 Пример 2. Противодиабетическая, гиполипидемическая и гипохолестеринемическая активность фармацевтических композиций, содержащих в качестве активных субстанций одно из соединений общей формулы I.

Фармацевтические композиции для определения противодиабетической активности имели такой же состав, как и в Примере 1.

20 Сравнение противодиабетической активности препаратов проводили на стандартной модели аллоксанового диабета, описанной в Примере 1, с использованием в качестве препарата сравнения метформина.

25 В ходе эксперимента фиксировали общее состояние животных, потребление воды, массу тела, уровни глюкозы, общих липидов, триглицеридов, холестерина сыворотки крови и гликозилированного гемоглобина по общепринятым методам (Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. Меньшикова В.В. - М.: Медицина, 1987 г.). Интегральные показатели, показатели углеводного и липидного обмена у белых крыс с экспериментальным диабетом представлены в таблицах 3, 4, 5, 6.

30 Таблица №3

Показатели	Интактные	Диабет	Диабет + метморфин	Диабет + MC-217	Диабет + MC-200
Через 10 дней					
Процент живых крыс	100	70	100	100	100
Масса тела, г	180±5	185±10	185±5	190±10	180±5
35 Суточное потребление воды, мл	15±1	45±2	25±3*	25±5*	20±3*
Глюкоза, ммоль/л	4.5±0.3	16.2±0.5	6.6±0.3*	5.2±0.2*	5.6±0.2*
Через 20 дней					
Процент живых крыс	100	50	80	100	75
Масса тела, г	195±10	165±10	180±5	185±10	182±10
40 Суточное потребление воды, мл	17±2	55±2	20±3*	22±5*	24±6*
Глюкоза, ммоль/л	4.2±0.2	18.6±1.2	6.4±0.2*	4.8±0.1*	5.4±0.3*

45 Таблица №4

Показатели	Интактные	Диабет	Диабет + метморфин	Диабет + MC-217	Диабет + MC-200
Через 10 дней					
Холестерин, ммоль/л	1.4±0.3	7.2±0.2	2.6±0.3*	2.4±0.2*	2.7±0.4*
Общие липиды, г/л	10.2±0.3	17.4±1.2	10.6±0.6*	10.4±0.5*	10.2±0.5*
Триглицериды, ммоль/л	2.5±0.2	2.8±0.4	2.6±0.1	2.3±0.2	2.5±0.2
β-липопротеиды, г/л	2.0±0.3	4.5±0.1	2.2±0.3*	2.1±0.2*	2.0±0.2*
50 Гликозилированный гемоглобин, моль%	4.5±0.5	8.4±0.2	5.1±0.1*	5.2±0.2*	6.2±0.3*
Через 20 дней					
Холестерин,	1.2±0.2	7.6±0.3	1.7±0.3*	1.4±	1.5±0.2*

Показатели	Интактные	Диабет	Диабет + метморфин	Диабет + МС-217	Диабет + МС-200
ммоль/л				0.2*	
Общие липиды, г/л	10.1±0.3	18.5±1.3	11.6±1.2*	10.2±0.3*	10.6±1.0*
Триглицериды, ммоль/л	2.5±0.2	2.9±0.4	1.6±0.1	1.5±0.2	1.5±0.2
β-липопротеиды, г/л	2.0±0.3	4.5±0.2	2.2±0.3*	2.1±0.2*	2.1±0.3*
Гликозилированный гемоглобин, моль %	4.5±0.5	12.5±0.3	6.2±0.2*	4.9±0.3*	6.5±0.5*

*- достоверное отличие от группы нелеченых животных (p<0.05)

Таблица №5

Показатели	Интактные	Диабет	Диабет + метморфин	Диабет+ МС-207	Диабет+ МС-213
Через 10 дней					
Процент живых крыс	100	70	100	100	90
Масса тела, г	181±5	185±10	185±5	186±10	185±5
Суточное потребление воды, мл	15±1	45±2	25±3	24±5*	26±5*
Глюкоза, ммоль/л	4.3±0.3	16.5±0.5	6.4±0.3*	5.5±0.3	5.8±0.3*
Через 20 дней					
Процент живых крыс	100	50	80	90	75
Масса тела, г	196±9	168±10	180±5	182±10	183±10
Суточное потребление воды, мл	16±2	52±2	19±3*	20±5*	25±6*
Глюкоза, ммоль/л	4.2±0.2	18.5±1.0	6.3±0.2*	5.0±0.2*	5.5±0.3*

Таблица №6

Показатели	Интактные	Диабет	Диабет + метморфин	Диабет + МС-207	Диабет + МС-213
Через 10 дней					
Холестерин, ммоль/л	1.5±0.3	7.0±0.2	2.4±0.3*	2.5±0.3*	2.7±0.5*
Через 20 дней					
Через 10 дней					
Показатели	Интактные	Диабет	Диабет + метморфин	Диабет + МС-207	Диабет + МС-213
Общие липиды, г/л	10.1±0.3	17.5±1.2	10.5±0.5	10.2±0.5*	10.5±0.5*
Триглицериды, ммоль/л	2.5±0.3	2.7±0.3	2.6±0.1*	2.5±0.2*	2.5±0.3
β-липопротеиды, г/л	1.9±0.3	4.8±0.2	2.2±0.4*	2.0±0.2*	2.2±0.2*
Гликозилированный гемоглобин, моль %	5.0±0.5	8.3±0.2	5.0±0.1*	5.1±0.3*	6.4±0.3*
Через 20 дней					
Холестерин, ммоль/л	1.3±0.2	8.0±0.3	1.6±0.3*	1.5±0.2*	1.5±0.2*
Общие липиды, г/л	10.1±0.3	18.5±1.3	11.5±1.0	10.2±0.3*	10.4±1.0*
Триглицериды, ммоль/л	2.5±0.3	2.9±0.4	1.6±0.2	1.8±0.2*	1.7±0.2
β-липопротеиды, г/л	2.0±0.3	4.5±0.2	2.2±0.4*	2.1±0.2*	2.1±0.2*
Гликозилированный гемоглобин, моль %	5.0±0.5	12.5±0.3	6.1±0.2*	5.0±0.3*	6.2±0.5*

* - достоверное отличие от группы нелеченых животных (p<0.05)

Результаты свидетельствуют о том, что все изученные препараты оказывают выраженное лечебное действие при диабете средней тяжести, причем эффективность препаратов сравнима и даже в ряде случаев превышает эффективность метформина. У всех животных, получавших препараты, отмечались снижение уровня глюкозы в крови, нормализация показателей липидного обмена. Это подтверждается и данными гистологического исследования поджелудочной железы.

Пример 3. Гистологические исследования поджелудочной железы.

Проводили исследование гистологического строения поджелудочной железы экспериментальных животных при окрашивании срезов гематоксилин-эозином и альдегидфуксином с использованием стандартных методов. Данные представлены на фиг.1-9.

Описание фигур

Фиг.1 Аллоксановый диабет у крысы. 10-е сутки. Нарушение строения островков

Лангерганса. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 40×7.

Фиг.2 Аллоксановый диабет у крысы. 10-е сутки. Разрушение островка Лангерганса. Лизис клеток и уменьшение количества ядер. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 40×7.

5 Фиг.3 Нормальное строение островка Лангерганса поджелудочной железы интактной крысы. 10-й день. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 40×7.

Фиг.4 Нормальное строение островка Лангерганса поджелудочной железы интактной крысы. 20-й день. Окраска альдегидфуксин. Ув. 20×7.

10 Фиг.5 Восстановление островка Лангерганса поджелудочной железы подопытной крысы через 20 дней лечения метформин. Увеличение количества ядер и клеток. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 40×7.

Фиг.6 Восстановление островка Лангерганса поджелудочной железы подопытной крысы через 20 дней лечения препаратом МС-200. Увеличение количества ядер и клеток. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 40×7.

15 Фиг.7 Восстановление островка Лангерганса поджелудочной железы подопытной крысы через 20 дней лечения препаратом МС-217. Увеличение количества ядер и клеток. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 40×7.

20 Фиг.8 Восстановление островка Лангерганса поджелудочной железы подопытной крысы через 20 дней лечения метформин. Увеличение количества ядер и клеток. Окраска альдегидфуксин. Ув. 20×7.

Фиг.9 Восстановление островка Лангерганса поджелудочной железы подопытной крысы через 20 дней лечения препаратом МС-217. Заметное увеличение размеров самого островка, количества ядер и синтезирующих инсулин клеток. Окраска альдегидфуксин. Ув. 20×7.

25 Пример 4. Получение фармацевтической композиции для приготовления таблетной массы.

30 Готовят смесь, состоящую из 0,5 кг соединения МС-200; 2,26 кг крахмала картофельного; 5,5 г поливинилпирролидона; 11,5 г метилцеллюлозы; 7 г кальция стеарата; 0,10 г кислоты стеариновой. Полученную после перемешивания массу используют для таблетирования.

Согласно изобретению аналогичным образом получают фармацевтические композиции в виде таблеток, содержащих в качестве активного ингредиента другие соединения.

35 Пример 5. Получение фармацевтической композиции для приготовления капсул, содержащих 100 мг активного вещества.

Тщательно смешивают 100 г соединения МС-217; 28 г крахмала картофельного; 59 г микрокристаллической целлюлозы; 2 г диоксида кремния; 9 г коллидона 25; 2 г стеарата кальция. Приготовленную порошкообразную смесь упаковывают по 200 мг в желатиновые капсулы подходящего размера.

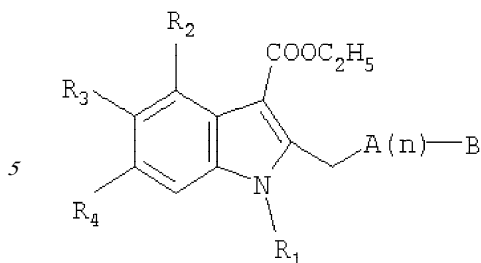
40 Пример 6. Приготовление фармацевтической композиции для инъекций.

К 100 мл готового раствора 0,9% хлорида натрия при перемешивании добавляют 1 г соединения МС-212. Полученный раствор отфильтровывают. Готовый продукт ампулируют и используют для внутримышечных и внутривенных инъекций.

45 **Формула изобретения**

1. Фармацевтическая композиция, обладающая противодиабетическим, гиполипидемическим, гипогликемическим и гипохолестеринемическим действием, отличающаяся тем, что в качестве активной субстанции она содержит эффективное количество соединения общей формулы (I):

50



где R_1 представляет собой заместитель, выбранный из необязательно замещенных:
 10 алкила, оксиалкила или циклоалкила; необязательно замещенного арила, при этом в качестве заместителей могут использоваться низший алкил, галоген, оксиалкил, гидроксигруппа, аминогруппа или несколько из перечисленных заместителей одновременно;

R_2 - H, $-CH_2N(R'R'')_2$, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой
 15 заместитель аминогруппы, выбранный из водорода, необязательно замещенных алкена, алкила или же R' и R'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гуанидил или необязательно замещенный азаетероцикл;

R_3 - алкоксигруппа, или OH,

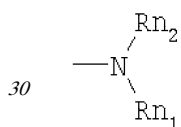
или же R_2 и R_3 образуют вместе необязательно замещенный оксазиновый цикл;

20 R_4 представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, циано-группы, NO_2 -группы, трифторметила, пиридила;

A - S, SO, SO_2

25 B- $(CH_2)_k-R_5$, где R_5 - необязательно замещенный арил, необязательно замещенный алкил или оксиалкил;

или же R_5 представляет собой заместитель вида



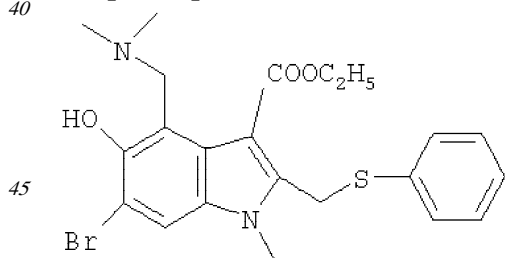
где R_{n1} и R_{n2} определены также, как заместители R' и R'' ;

$n=0-1$; $k=0-2$,

или гидраты и/или фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I, а
 35 также фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного компонента

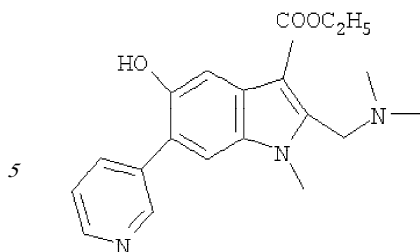
1-метил-2-фенилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдола
 40 гидрохлорид:



*HCl*H₂O

3. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного
 50 компонента

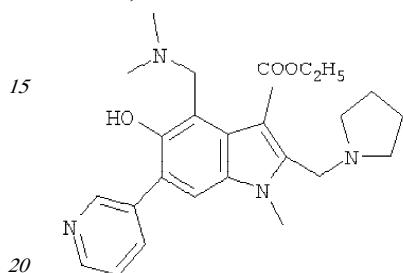
1-метил-2-пирролидинил-1-метил-3-карбэтокси-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индол



или его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

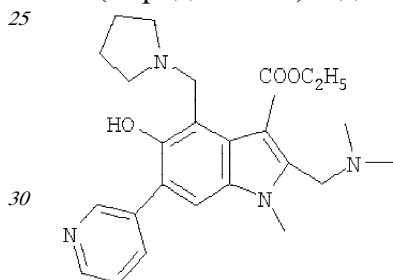
10 4. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного компонента

1-метил-2-пирролидинометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индол



или его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

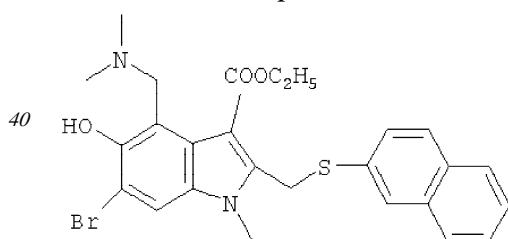
25 5. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного компонента 1-метил-2-диметиламинометил-3-карбэтокси-4-пирролидинометил-5-окси-6-(пиридин-3-ил)индол



или его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

35 6. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного компонента

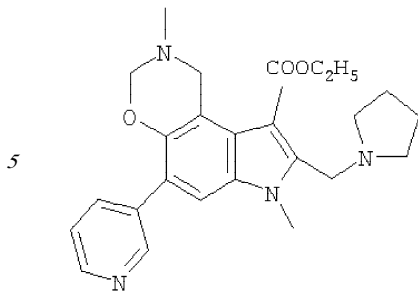
1-метил-2-В-нафтилтиометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол



или его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

45 7. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного компонента 9-карбэтокси-2,7-диметил-5-пиридин-3-ил-8-[(пирролидин-1ил)метил]-1,2,3,7-тетрагидро[1,3]оксазино[5,6-е]индол

50



10 или его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

8. Способ получения фармацевтической композиции по п.1 смешением активной субстанции с инертными по отношению к активной субстанции наполнителями и/или разбавителями с последующим таблетированием, гранулированием, капсулированием, суспендированием, растворением или разбавлением и помещением в пригодную

15 упаковку, отличающийся тем, что в качестве активной субстанции используют соединение формулы I или его рацематы или оптические изомеры, или фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

9. Способ лечения и предупреждения развития сахарного диабета путем введения пациенту фармацевтической композиции по п.1.

10. Способ лечения и предупреждения гиполипидемии путем введения пациенту фармацевтической композиции по п.1.

11. Способ лечения и предупреждения гипогликемии путем введения пациенту фармацевтической композиции по п.1.

12. Способ лечения и предупреждения гипохолестеринемических расстройств путем введения пациенту фармацевтической композиции по п.1.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активного компонента соединение, выбранное из следующей группы:

1-метил-2-фенилсульфометил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол или

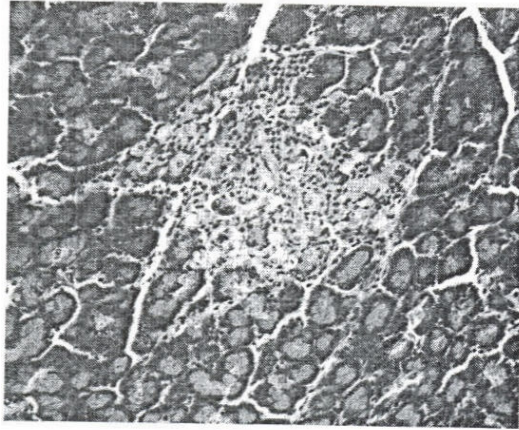
1-метил-2-фенилсульфоксиметил-3-карбэтокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол, или 1-метил-2-фенилсульфометил-3-карбэтокси-5-окси-6-броминдол, или 1-метил-2-фенилсульфоксиметил-3-карбэтокси-5-окси-6-броминдол, или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

35

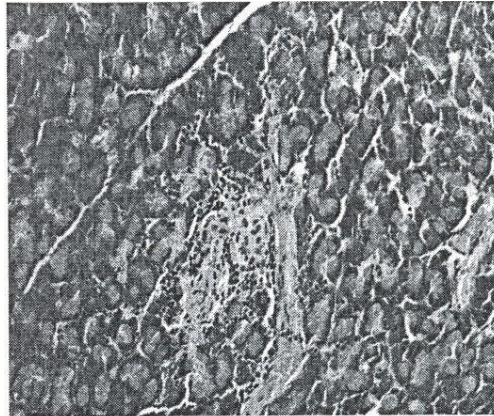
40

45

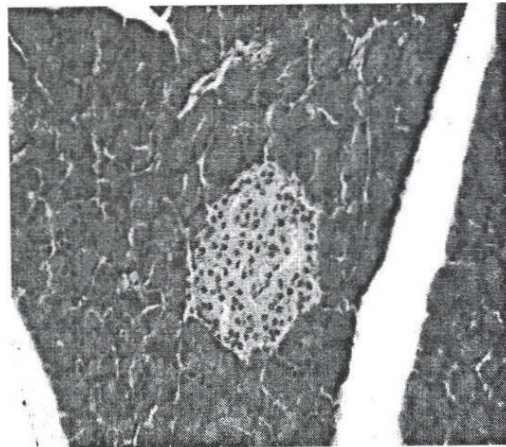
50



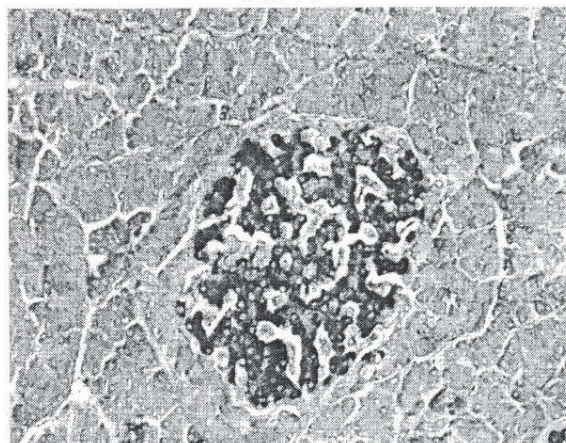
Фиг.1



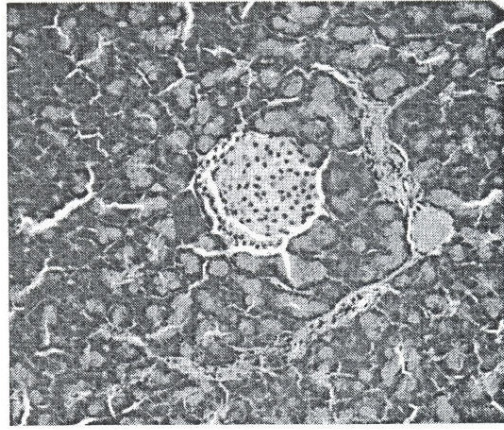
Фиг.2



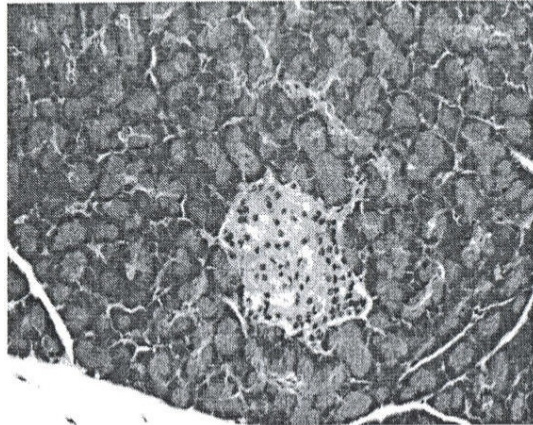
Фиг. 3



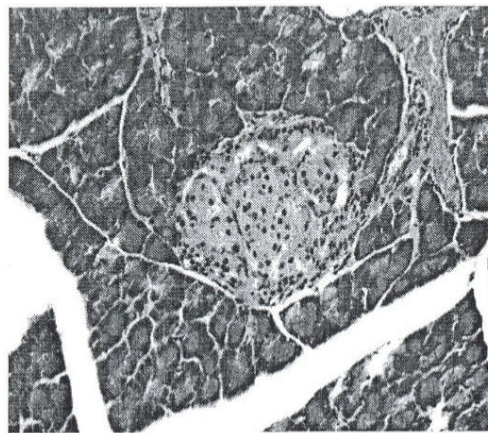
Фиг.4



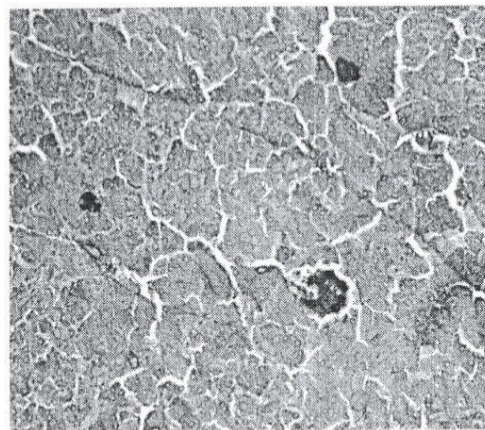
Фиг.5



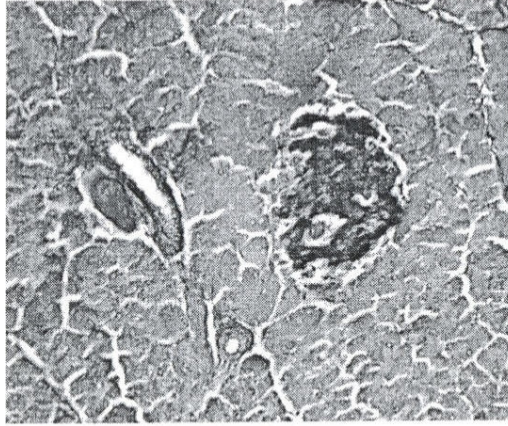
Фиг.6



Фиг.7



Фиг. 8



Фиг.9