

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **028995**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2018.01.31**
- (21) Номер заявки  
**201600140**
- (22) Дата подачи заявки  
**2016.02.25**
- (51) Int. Cl. *C07D 451/02* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 31/46* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)

---

(54) **СОЛЬ ТЕЗОФЕНЗИНА И ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЦЕТИЛАМИНОКИСЛОТ,  
ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ,  
СВЯЗАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ**

---

- (43) **2017.08.31**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЗАМЕРТОН ХОЛДИНГС ЛИМИТЕД  
(СУ)**
- (56) RU-C2-2167876  
WO-A1-20020102801
- (72) Изобретатель:  
**Черторижский Евгений  
Александрович, Овчинников Михаил  
Владимирович, Белов Евгений  
Юрьевич (RU)**
- (74) Представитель:  
**Баландина Л.А. (RU)**

- 
- (57) Предложена соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и способ её получения. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, включающим соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами или содержащим в качестве активных компонентов соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана с оптически активными ацетиламинокислотами в комбинации с видаглиптином, саксаглиптином, метформином или глибенкламидом, и их применению для лечения и/или предупреждения нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе и при сахарном диабете, а также к способам профилактики или лечения нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе и при сахарном диабете.

**028995**  
**B1**

**028995**  
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к медицине, в частности, к соли (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло [3.2.1]октана (тезофензина) и оптически активных ацетиламиноокислот, способу получения соли (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламиноокислот и продукту способа. Изобретение также относится к композициям и наборам для лечения и/или предупреждения ожирения, включающим соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламиноокислот в комбинации с антигипергликемическим агентом, их применению для лечения и/или предупреждения нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, и к способам профилактики или лечения нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе и при сахарном диабете.

### Уровень техники

Внимание к проблеме ожирения среди исследователей во всем мире в течение последних лет связано с ведущей ролью этой патологии как фактора риска многочисленных серьезных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых.

Многими исследователями подчеркиваются важность и первоочередность коренных изменений стиля жизни больного с ожирением, его пищевого стереотипа и режима физических нагрузок [The Eating Disorders /Ed. By A.J. Giannini, A.E. Slaby. - Springer-Verlag New York Inc., 1993, p. 283; RozinP. Towards a Psychology of food choice. Institut Danone, 1998, p. 265]. Однако с помощью только диеты и коррекции режима физических нагрузок достичь целевых антропометрических показателей или удержать их от увеличения удается далеко не всем больным.

Основными путями, на которые направлено влияние современных препаратов для терапии ожирения, являются два: уменьшение аппетита и уменьшение поступления в организм больного "лишних" калорий, в частности с жирами: С целью анорексигенного эффекта сегодня применяются препараты, влияющие на формирование ощущения насыщения в головном мозге путем увеличения уровня биогенных аминов (серотонина, норадреналина), в частности сибутрамин.

Инактивация нейромедиаторных моноаминов осуществляется главным образом по механизму обратного захвата в пресинаптические окончания. При ингибировании обратного захвата имеет место усиление физиологической активности нейромедиаторных моноаминов.

Одно из тропановых производных, тезофензин, действует путем угнетения обратного захвата серотонина, дофамина и норадреналина в структурах мозга, регулирующих чувства голода. У участников 24-недельных исследований влияния тезофензина на снижение веса удалось достичь уменьшения веса приблизительно на 10% (<http://www.tesofensine-informatfon.com/>). Однако тезофензин в высоких дозах вызывает побочные эффекты: повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений.

Сообщалось о различных путях синтеза тропановых производных (WO/1995/028401, WO/1997/30997, WO 2005/073228, WO 2009080691). В WO/1997/30997 описан, в частности, способ получения тропановых производных, включая тезофензин, в котором осуществляют реакцию соединения формулы



с гидридом натрия и соединением формулы R'-SO<sub>2</sub>, где R'= этил (этилсульфатом) с образованием тропановых производных.

При применении по отдельности препаратов против избыточного веса обычно удаётся достичь уменьшения веса приблизительно на 10%. Учитывая сложность патофизиологических проблем, связанных с избыточным весом, последние исследования фокусируются на комбинированной терапии с целью увеличения безопасности и эффективности лечения от ожирения и избыточного веса (M. Glandt, I. Raz. Present and Future: Pharmacologic Treatment of Obesity. J Obes., 2011, v. 2011: 636181; V. Hainer. Comparative Efficiency and Safety of Pharmacological Approaches to the Management of Obesity. Diabetes Care. 2011, v. 34, no. Supplement 2, pp. 349-354).

Описана фармацевтическая композиция, содержащая ингибиторы обратного захвата моноаминов, в том числе тезофензин, и сенсibilизаторы глюкозы, в том числе метформин (WO/2009/080691). Ежедневные дозы тезофензина и метформина составляют около 0,1-2 и 0,1-500 мг соответственно.

Метформин является пероральным гипогликемическим препаратом из группы бигуанидов. Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического действия у здоровых лиц; повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками; снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза, задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы; кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов (снижает содержание

общего холестерина, ЛПНП -липопротеинов низкой плотности и ТГ-триглицеридов). На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

Эффективность снижения массы тела с помощью метформина в качестве дополнения к диете у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [Teupe B., Bergis K. Prospective randomized two years clinical study comparing additional metformin treatment with reducing diet in type 2 diabetes. *Diabete Metabolisme*, 1991, v. 17, p.p. 213-17] позволила считать метформин препаратом первого выбора для сахароснижающей терапии пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Препараты сульфонилмочевины, применяемые в качестве антигипергликемических средств, имеют различную выраженность и продолжительность действия. Препараты II поколения по сравнению с производными сульфонилмочевины I поколения обладают большей активностью (в 50—100 раз превышающей активность препаратов сульфонилмочевины I поколения), что позволяет использовать их в более низких дозах и, соответственно, снижает вероятность возникновения побочных эффектов (Л.В. Недосугова, Глыбочко П.В. Актуальные проблемы в подборе эффективной сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. *Поликлиника* 4(3), 2013, стр. 21). Наиболее выраженным гипогликемическим эффектом из всех производных сульфонилмочевины обладает препарат II поколения 5-Хлор-N-(4-[N-(циклогексилкарбамоил)сульфамоил]фентил)-2-метоксибензамид (глибенкламид). Мощное гипогликемическое действие глибенкламида обусловлено тем, что он обладает наибольшим сродством к АТФ-зависимым калиевым каналам бета-клеток поджелудочной железы.

Гликлазид - второе по частоте назначения после глибенкламида пероральное гипогликемическое средство. Помимо того, что гликлазид оказывает гипогликемическое действие, он улучшает гематологические показатели, реологические свойства крови, положительно влияет на систему гемостаза и микроциркуляции; предупреждает развитие микроваскулитов, в т.ч. поражение сетчатой оболочки глаза; подавляет агрегацию тромбоцитов, значительно увеличивает индекс относительной дезагрегации, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину, а также проявляет антиоксидантные свойства.

В последние годы было установлено, что дипептидилпептидаза IV (ДПП-IV) вызывает инактивацию глюкагонподобного пептида-1 (ГЛП-1), который является основным стимулятором секреции инсулина панкреатической железой и оказывает непосредственные благоприятные воздействия на выведение глюкозы. Ингибирование ГЛП-1 может представлять собой перспективный подход к лечению таких состояний, как инсулиннезависимый сахарный диабет.

Дипептидилпептидаза IV - 4 представляет собой мембраносвязанную неклассическую сериновую аминопептидазу, которая локализуется в ряде тканей (кишечник, печень, легкие, почки), а также на Т-лимфоцитах крови (где фермент известен как CD-26). Она ответственна за метаболическое расщепление эндогенных пептидов (GLP-1 (7-36), глюкагона) *in vivo* и проявляет протеолитическую активность в отношении ряда других пептидов (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*. Полагают, что пептид GLP-1 (7-36), имеющий последовательность из 29 аминокислот и образующийся при посттрансляционном процессировании проглюкагона, проявляет различную активность *in vivo*, включая стимуляцию секреции инсулина, ингибирование секреции глюкагона, и оказывает положительное воздействие по предупреждению и лечению диабета типа II, ожирения и избыточного веса.

Ингибирование ДПП-4 IV *in vivo* увеличивает уровни эндогенного GLP-1 (7-36) и уменьшает образование его антагониста GLP-1 (9-36) и, таким образом, способствует снижению симптомов диабета.

Известны N-(замещенный глицил)-2-цианпирролидины, используемые в качестве ингибиторов ДПП-IV для лечения состояний, опосредуемых ДПП-IV, таких как инсулинозависимый сахарный диабет и ожирение (WO 98/19998, RU2251544) к которым относится вилдаглиптин, представляющий собой (S)-1-[N-(3-гидрокси-1-адамантил)глицил]пирролидин-2-карбонитрил, а также ингибиторы дипептидилпептидазы IV на основе конденсированных циклопропилпирролидинов, предлагаемые для использования при лечении диабета, в частности диабета типа II, а также гипергликемии, диабетических осложнений, гиперинсулинемии, ожирения, атеросклероза и родственных заболеваний (РФ 2286986), к которым относится саксаглиптин, представляющий собой (S)-3-гидроксиадамантилглицин-L-цис-4,5-метанопрولينнитрил.

Способы получения вилдаглиптина и его фармацевтически приемлемых солей, в частности, кислот-аддитивных солей, включая ацетат, адипат, алгинат, 4-аминоцалицилат, аспартат, бензоат, карбонат, циннамат и др., описаны в публикации WG 2007/019255.

Описано применение бета-аминотетрагидроимидазо-(1,2-А)-пиперазинов и тетрагидротриазоло-(4,3-А)пиперазинов как ингибиторов ДПП-IV для лечения и предотвращения диабета (патент ЕА 006845), в частности ситаглиптина, представляющего собой (R)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазин-7(8H)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин. Алоглиптин, представляющий собой 2-(6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензонитрил и его применение для лечения состояний, опосредуемых ДПП-IV, описаны в патентах ЕА 013427 и ЕА015735.

Ингибиторы ДПП-IV или глиптины можно применять в комбинации с одним или более антидиабетических агентов, иных, нежели ингибитор ДПП-IV, агентом против ожирения и/или липид-

модулирующим агентом (EA 201101187, EA 201101191, № 02012056372, WO 2011114271, WO 2013062902, WO 2012173877, WO 2009091663).

Фармацевтическая комбинация для ингибирования ферментативной активности ДПП-IV, может включать гетероциклическое соединение бороновой кислоты и антидиабетический или антигипергликемический агент, при этом весовое соотношение соединения и антидиабетического или антигипергликемического агента предпочтительно составляет от примерно от 0,01:1 до примерно 100:1 (патент EA 013684). Если антидиабетический агент представляет собой бигуанид, соединения применяют в весовом отношении к бигуаниду в интервале, примерно, от 0,01:1, примерно до 100:1, предпочтительно примерно от 0,1:1, примерно до 5:1.

В патенте РФ 2286986 описана фармацевтическая композиция, содержащая дополнительно к ингибиторам дипептидилпептидазы IV на основе конденсированных циклопропилпирролидинов антидиабетический агент, иной, нежели ингибитор ДПП-IV, и агент против ожирения и/или липид-модулирующий агент, причём антидиабетический агент может представлять собой пероральный антигипергликемический агент, предпочтительно, бигуанид, такой как метформин. Ингибиторы ДПП-IV применяют в весовом отношении к бигуаниду (метформин), примерно, 0,01:1-100:1, предпочтительно около 0,1:1-5:1. Метформин или его соль применяют в количествах около 500-2000 мг в день, которые можно вводить в виде разовой дозы или в виде разделенных доз один-четыре раза в день.

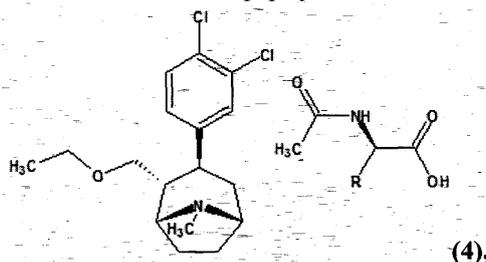
Антидиабетические лекарственные средства, содержащие ингибитор ДПП-4, в комбинации с другими антидиабетическими средствами, которые можно использовать для лечения или профилактики одного или более состояний, выбранных из группы, включающей в том числе сахарный диабет типа-1, сахарный диабет типа 2, нарушенную толерантность к глюкозе и I гипергликемию, описаны в заявке EA 201101187.

В связи с прогрессирующим характером развития сахарного диабета 2-го типа, в основе которого, с одной стороны, лежит резистентность к инсулину, а с другой - дефект секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, а также ограничениями в отношении снижения уровня гликозилированного гемоглобина любым из классов сахароснижающих препаратов, полагают, что многим больным необходима именно комбинированная сахароснижающая терапия.

Профилактика и лечение метаболических расстройств является актуальной проблемой современной фармакологии. Растущая потребность в соединениях для лечения расстройств, связанных с ожирением, которое является фактором риска многочисленных серьезных заболеваний, в том числе сахарного диабета типа 2, создаёт необходимость в создании эффективных средств, в том числе комбинированных для профилактики и лечения метаболических расстройств, в частности, для снижения веса и контроля содержания глюкозы в крови, а также необходимость в новых и более эффективных способах получения соединений по контролю избыточного веса, включая тезофензин.

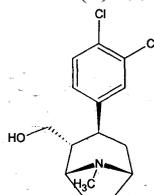
#### Сущность изобретения

Изобретение относится к соли (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана (тезофензина) и оптически активных ацетиламино кислот, которая применима для лечения состояний, связанных с избыточным весом и ожирением, и способу получения соли тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот формулы 4

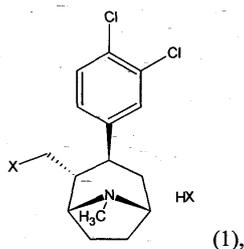


где R = H, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

Предложенный способ получения соли тезофензина и оптически активных ациламино кислот включает взаимодействие (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана формулы

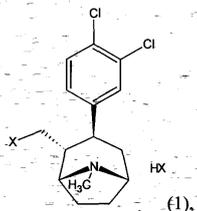


с реагентами, замещающими гидроксильную группу на галоген для образования соединения формулы I



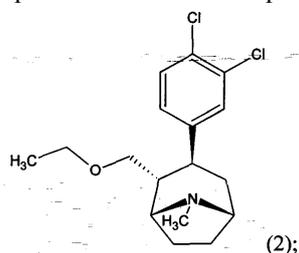
где X = Cl, Br, I;

взаимодействие соединения формулы 1

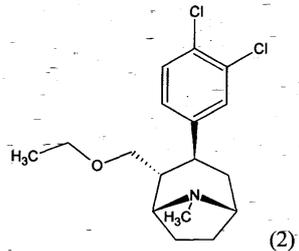


где X = Cl, Br, I

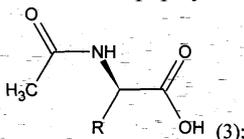
в подходящем органическом растворителе с этилатом натрия с получением соединения формулы 2



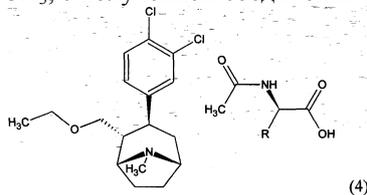
взаимодействие соединения формулы 2



с оптически активными ацетиламинокислотами формулы 3 в D или L форме



где R = H, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>(4-OH-Ph), CH<sub>2</sub>(4-Cl-Ph); CH<sub>2</sub>(4-F-Ph), CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, с получением соединения формулы 4



Реагенты, меняющие гидроксильную группу на галоген, выбирают из группы, включающей хлористый тионил SOCl<sub>2</sub>, пентахлорид фосфора PCl<sub>5</sub>, трихлорид фосфора PCl<sub>3</sub>, галогеноводороды HCl, HBr, HI. Подходящим органическим растворителем предпочтительно является абсолютный этиловый спирт.

Оптически активные ацетиламинокислоты выбирают из группы, включающей ацетилглицин, ацетилаланин, ацетилвалин, ацетиллейцин, ацетиласпарагиновую кислоту, ацетилглутаминовую кислоту, ацетилфенилаланин, ацетилтирозин, ацетил-4-хлор-фенилаланин, ацетил-4-фтор-фенилаланин, ацетилсерин, ацетилтреонин.

Согласно одному из вариантов способа реакцию (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)-тропана с реагентом, меняющим гидроксильную группу на галоген, осуществляют при 1.5-100 кратном, предпочтительно 2-10 кратном избытке реагента, при температуре в диапазоне 0-150°C, предпочтительно 50-100°C, в среде органического растворителя, предпочтительнее толуола, или в его отсутствие, с после-

дующим взаимодействием с 2-100 кратным, предпочтительно 5-10 кратным избытком этилата натрия при температуре 0-100°C, предпочтительно 50-80°C в среде подходящего органического растворителя, предпочтительно абсолютного этилового спирта.

Ещё один аспект изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного компонента соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Ещё один аспект изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных компонентов соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в комбинации с антигипергликемическим агентом, выбираемым из группы, включающей ингибиторы ДПП-IV (глиптины), бигуаниды, предпочтительно метформин, или препараты сульфонилмочевины II поколения, предпочтительно глибенкламид, в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе и с сахарным диабетом типа II, содержит соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в количестве от 0,1 до 2 мг; остальное - фармацевтически приемлемый/е носитель/и.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе и с сахарным диабетом типа II, включающая в качестве активных компонентов соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и метформин, содержит соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в количестве от 0,1 до 2 мг; метморфин или его фармацевтически приемлемую соль - от 400 до 3000 мг; и фармацевтически приемлемый/е носитель/и.

В ещё одном предпочтительном варианте фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, включающая в качестве активных компонентов соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и ингибитор дипептидилпептидазы IV, содержит соль тезофензина с оптически активными ациламинокислотами в количестве от 0,1 до 2 мг и ингибитор дипептидилпептидазы IV или его фармацевтически приемлемую соль - от 0,1 до 1000 мг; и фармацевтически приемлемый/е носитель/и.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в соответствии с настоящим изобретением, являются действенным средством для снижения веса и пригодны в лечении нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением, в том числе и при сахарном диабете типа II.

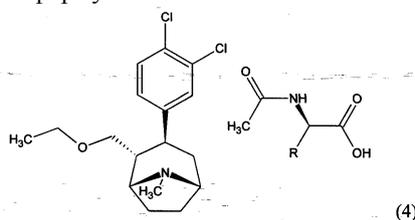
Ещё один аспект изобретения касается набора, содержащего по отдельности соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и антигипергликемический агент, выбираемый из группы, включающей ингибитор ДПП-IV (глиптин) или его соль, бигуаниды, предпочтительно метформин или его соль, или препараты сульфонилмочевины II поколения, предпочтительно глибенкламид в пероральной форме, и инструкцию по применению.

Ещё одним объектом изобретения является применение фармацевтической композиции и набора согласно изобретению для профилактики или лечения нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением, в том числе и с сахарным диабетом типа II, и регулирования уровня глюкозы в крови.

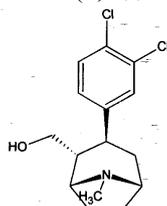
Ещё одним объектом изобретения является способ профилактики и лечения нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением, в том числе при сахарном диабете, включающий введение пациенту фармацевтической композиции или набора согласно изобретению в терапевтически эффективном количестве.

#### Подробное описание изобретения

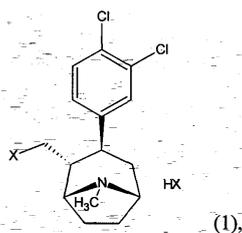
Предложенный способ получения соли тезофензина и оптически активных ациламинокислот предусматривает получение соединения формулы 4



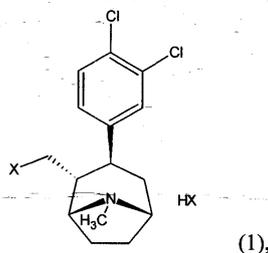
путем реакции (1R,2R,3S)-2-гидроксиэтил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана



с реагентами, замещающими гидроксильную группу на галоген с получением соединения формулы 1

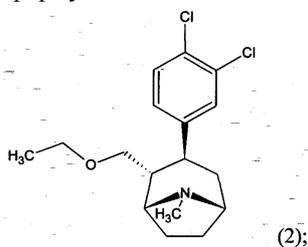


где X = Cl, Br, I; взаимодействия соединения формулы 1

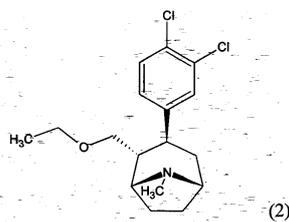


где X = Cl, Br, I,

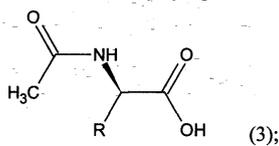
в подходящем органическом растворителе, предпочтительно в абсолютном этиловом спирте, с этилатом натрия с получением соединения формулы 2



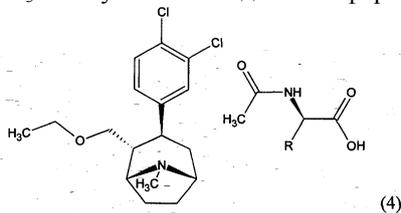
взаимодействия соединения формулы 2



с оптически активными ацетиламинокислотами формулы 3 в D или L форме

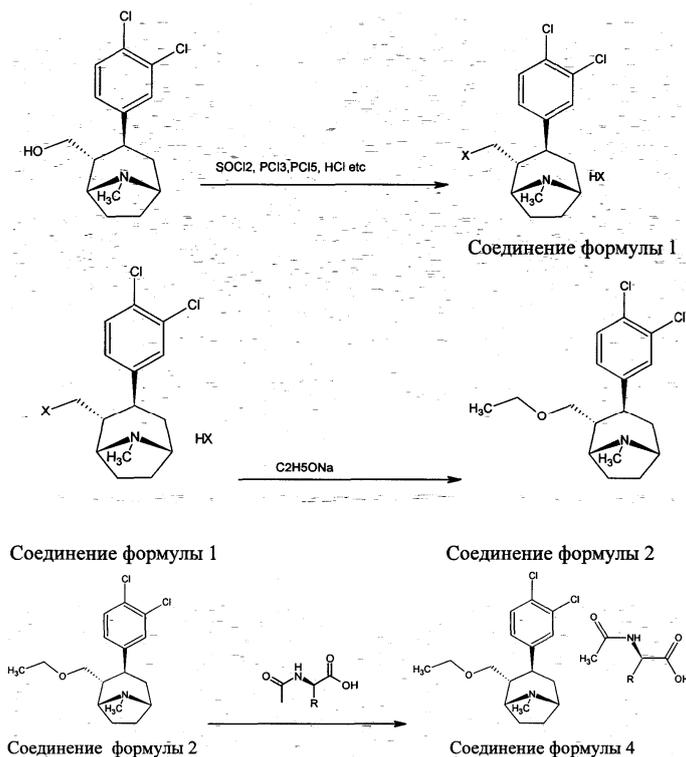


где R = H, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>(4-OH-Ph), CH<sub>2</sub>(4-Cl-Ph), CH<sub>2</sub>(4-F-Ph), CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub> с получением соединения формулы 4



Реагенты, замещающие гидроксильную группу на галоген, выбирают из группы, включающей хлористый тионил SOCl<sub>2</sub>, пентахлорид фосфора PCl<sub>5</sub>, трихлорид фосфора PCl<sub>3</sub>, галогеноводороды HCl, HBr, HI.

## Схема синтеза



Согласно одному из вариантов способа реакцию (1R,2R,3S)-2-гидрокеиметил-3-(3,4-дихлорфенил)-тропана с реагентом осуществляют при 1.5-100 кратном, предпочтительно 2-10 кратном избытке реагента; меняющего гидроксильную группу на галоген, выбираемого из группы, включающей хлористый тионил  $\text{SOCl}_2$ , пентахлорид фосфора  $\text{PCl}_5$ , трихлорид фосфора  $\text{PCl}_3$ , галогеноводороды  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HI}$ , при температуре в диапазоне 0-150°C, предпочтительно 50-100°C, в среде органического растворителя, предпочтительнее толуола, или в его отсутствие, с последующим взаимодействием с 2-100 кратным, предпочтительно 5-10 кратным избытком этилата натрия при температуре 0-100°C, предпочтительно 50-80°C в среде подходящего органического растворителя, предпочтительно, абсолютного этилового спирта.

Продукт предложенного способа представляет собой соль соединения (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабicyclo[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламино-кислот формулы 4.

При анализе фармакокинетических профилей соли тезофензина и оптически активных ацетиламино-кислот согласно изобретению на модели крыс при однократном пероральном введении в дозе 10 мг/кг крысам - самцам максимальная концентрация в плазме крови ( $E_{\max}$ ) соли тезофензина и оптически активных ациламинокислот достигалась через 1,5-2 ч и составляла в среднем от 4 до 12 нг/мл.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением, содержащая в качестве активных компонентов соль тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот в комбинации с антигипергликемическим агентом, выбираемым из группы, включающей ингибиторы ДПП-IV (глиптины) или бигуаниды, предпочтительно метформин, обладает более выраженным эффектом, который проявляется в повышении эффективности воздействия при совместном применении в составе композиции метформина, или глиптина, и соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами при избыточном весе и/или ожирении, в частности, при сахарном диабете типа II. Обнаруженный эффект совместного использования антигипергликемического агента (метформина или глиптина) и соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами позволяет усилить их терапевтическое действие и, тем самым, обеспечить профилактическую защиту и оптимизировать лечение больных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе и с сахарным диабетом типа II (примеры 4-6).

К ингибиторам ДПП-IV или глиптинам, используемым в составе фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, относятся N-(замещенный глицил)-2-цианпирролидины, используемые для лечения состояний, таких как инсулиннезависимый сахарный диабет и ожирение (WO 98/19998, RU2251544) к которым относится вилдаглиптин, представляющий собой (S)-1-[N-(3-гидрокси-1-адамантил)глицил]пирролидин-2-карбонитрил; а также ингибиторы дипептидилпептидазы IV на основе конденсированных циклопроцилпирролидинов, предлагаемые для использования при лечении диабета, в частности диабета типа II, а также гипергликемии, диабетических осложнений, гиперинсулинемии, ожирения, атеросклероза и родственных заболеваний (РФ 2286986), к которым относится саксаглиптин, представляющий собой (S)-3-гидроксиадамантилглицин-L-цис-4,5-метанопрولينнитрил. Способы получения вилдаглиптина и его фармацевтически приемлемых солей, в частности, кислотно-аддитивных со-

лей, включая ацетат, адипат, алгинат, 4-аминоацетат, аспартат, бензоат, карбонат, циннамат и др., описаны в публикации WO 2007/019255. Саксаглиптин применяют в форме гидрохлорида или монобензоата, как описано в публикации WO/2004/052850. Способы саксаглиптина описаны подробно в публикациях WO/2005/106011 и WO/2005/115982. Саксаглиптин в форме таблеток описан в публикации WO/2005/117841.

Композиции, в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выполнены в виде таблеток, капсул с использованием фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и процедур, традиционных для данной области техники, а также в виде раствора для инъекций. Кроме того, композиции могут быть выполнены в виде капель или раствора для приема внутрь, или в виде спрея назального или капель назальных, аэрозоля подъязычного или перорального, или в виде порошка, или в виде лиофилизата для приготовления готового раствора.

Перечисленные формы фармацевтических композиций получают известными методами. В соответствии с настоящим изобретением пациентам, нуждающимся в профилактике и/или лечении, композиции назначают предпочтительно для перорального применения.

Для получения фармацевтических композиций согласно изобретению используют любые фармацевтически приемлемые носители или растворители. Для перорального введения фармацевтические композиции могут принимать форму растворов, суспензий, таблеток, пилюль, капсул, порошков. Таблетки, содержащие различные наполнители, например цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция или любые другие фармацевтически приемлемые наполнители, могут также включать различные дезинтеграторы, например, крахмал, предпочтительно картофельный крахмал или тапиоку, сложные силикаты или любые другие фармацевтически приемлемые дезинтеграторы, вместе со связывающими веществами, например, поливинилпирролидоном, сахарозой, желатином, аравийской камедью и любыми другими фармацевтически приемлемыми связывающими веществами. Кроме того, часто применяются скользящие вещества, например, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк для таблетирования или любые другие фармацевтически приемлемые скользящие вещества. Композиции согласно изобретению также могут представлять собой мягкие или твердые заполненные желатиновые капсулы; предпочтительные в этом случае капсулы включают, например, лактозу или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высоким молекулярным весом. Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, заявленные композиции могут сочетаться с различными подслащивающими средствами, улучшающими вкус и запах, подкрашивающими веществами, эмульгирующими веществами и/или суспендирующими средствами, а также растворителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различными их комбинациями. Для парентерального введения могут использоваться растворы в кунжутном или арахисовом масле или в водном пропиленгликоле, так же как и стерильные водные растворы соответствующих водорастворимых солей. Такие водные растворы могут быть соответственно буферными, если необходимо, и водный растворитель сначала изотонируют с помощью достаточного количества раствора соли или глюкозы.

Ещё один аспект изобретения касается набора, содержащего по отдельности

соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в количестве от 0,1 до 2 мг и метморфин или его фармацевтически приемлемую соль от 400 до 3000 мг;

соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в количестве от 0,1 до 2 мг и ингибитор дипептидилпептидазы IV или его фармацевтически приемлемую соль от 0,1 до 500 мг;

соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в количестве от 0,1 до 2 мг и глибенкламид в количестве от 2,5 до 25 мг.

Изобретение относится также к применению вышеуказанных композиций и набора для лечения и/или предупреждения нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе при сахарном диабете типа II. Данные нарушения включают избыточный вес, ожирение, повторное увеличение веса после предшествующего его уменьшения, например после диеты, изменение компонентного состава тела, в том числе при сахарном диабете типа II, включая ожирение с индексом массы тела  $27 \text{ кг/м}^2$  и более, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок.

Предложенные способы профилактики или лечения нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, в том числе при сахарном диабете типа II, предусматривают введение фармацевтических композиций или набора согласно изобретению, содержащих соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами, или соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в комбинации с антигипергликемическим агентом, в терапевтически эффективном количестве. Например, разовая доза соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в качестве активного компонента в составе фармацевтической композиции может составлять от 0,1 до 2 мг.

Суточная доза зависит от тяжести заболевания, веса пациента и желаемого эффекта. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от переносимости и клинической эффективности. В наиболее предпочтительном варианте суточная доза соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и метформина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активных компонентов в составе фармацевтической композиции, составляет для метформина от 400 до 3000 мг и 0,1-2 мг для соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами.

Метформин или его соль, применяемые в количествах около 400-3000 мг в день, можно вводить в виде разовой дозы или в виде разделенных доз один-четыре раза в день.

Доза глиптина для взрослых предпочтительно, составляет около 0,1-1000 мг в день, это количество можно вводить в виде разовой дозы или в виде отдельных доз 1-4 раза в день. Например, предпочтительно суточная доза для вилдаглиптина в составе фармацевтической композиции согласно изобретению составляет от 10 до 150 мг, для саксаглиптина от 2,5 до 100 мг.

Суточная доза глибенкламида также подбирается индивидуально, в зависимости от возраста, степени тяжести диабета, уровня гипергликемии, и составляет в составе композиций согласно изобретению от 1,25 до 20 мг (начальная доза - от 2,5 до 5 мг/сут, максимальная суточная - от 20 до 25 мг). Влияние соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и композиции, содержащей соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и метформин, на снижение массы тела при усиленном питании было исследовано на группе из 1653 пациентов, женщин и мужчин в возрасте 35-65 лет, проявляющих признаки ожирения с индексом массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup> и признаки диабета II типа (пример 4).

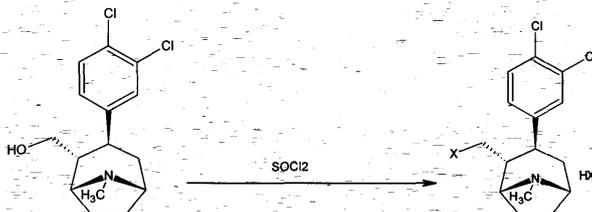
В исследовании был достоверно доказан выраженный эффект снижения веса и побочных явлений при терапии композицией согласно изобретению, содержащей соль тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот в количестве 0,1-2 мг и метформин в количестве 500-3000 мг относительно монотерапии с использованием тезофензина или метформина (табл. 1).

Совместное влияние ингибитора дипептидилпептидазы IV и соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в составе фармацевтической композиции согласно изобретению на снижение массы тела было изучено в серии клинических исследований при общем числе пациентов 2300, включая женщин и мужчин в возрасте 40-60 лет, проявляющих признаки ожирения с индексом массы тела 29,7-42,6 кг/м<sup>2</sup>, причём 10,5% из них имели признаки диабета II типа (пример 5).

В исследовании был достоверно доказан выраженный эффект снижения веса при терапии композицией согласно изобретению, содержащей ингибитор дипептидилпептидазы IV и соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами относительно монотерапии с использованием тезофензина или ингибитора дипептидилпептидазы IV (табл. 2).

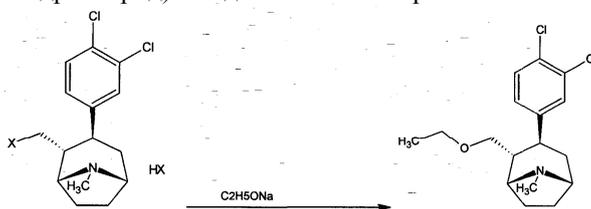
Данное изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Получение соли тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты.



Соединение формулы 1

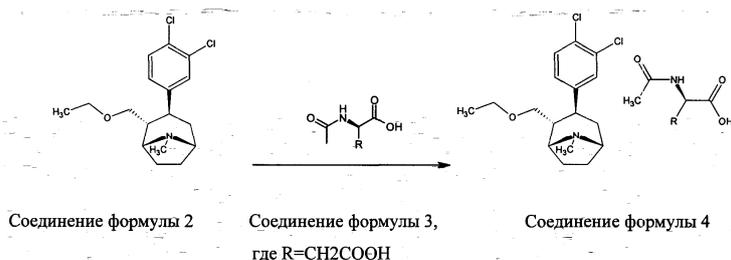
К суспензии 30 г (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана в 250 мл толуола добавляют небольшими порциями при 0°C 17,9 г свежеперегнанного хлористого тионила (SOCl<sub>2</sub>). После окончания прибавления смесь перемешивают 30 мин при этой же температуре (0°C) и затем нагревают до кипения и кипятят до окончания реакции (6-10 ч). Реакционную смесь снова охлаждают до комнатной температуры, упаривают на <sup>3</sup>/<sub>4</sub> и к остатку по каплям при перемешивании добавляют 500 мл диэтилового эфира. После выдерживания в течение ночи при +8°C выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром и сушат. Получают 33 г соединения формулы 1 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(хлорметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид) в виде желтоватых кристаллов.



Соединение формулы 1

Соединение формулы 2

К раствору 13,6 г этилата натрия в 500 мл безводного этилового спирта добавляют 35,5 г соединения формулы 1 порциями в течение 30 мин при температуре 0°C. Полученный раствор кипятят до окончания реакции (10-12 ч). После упаривают досуха, добавляют 300 мл воды. Выделившееся масло экстрагируют гексаном, органический экстракт промывают водой, 1% раствором гидроксида натрия, снова водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Высушенный экстракт упаривают досуха, получают соединение 2 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан) в виде желтого подвижного масла в количестве 31 г.

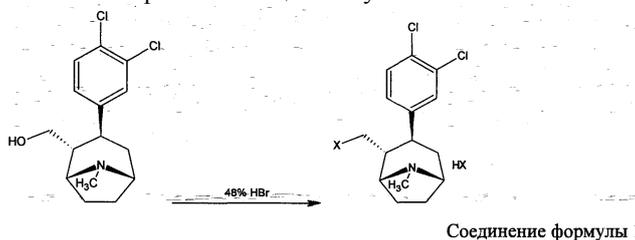


К раствору 32.8 г масла (соединение 2) в 80 мл изопропилового спирта добавляют 18 г L-ацетил-аспарагиновой кислоты, растворенной в 50 мл изопропилового спирта. Полученный раствор перемешивают 30 мин, упаривают до 1/3 изначального объема и добавляют 100 мл гексана. После выдерживания в течение ночи при +5°C выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром, гексаном и сушат. Получают 32.5 г соединения формулы 4 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабicyclo[3.2.1]октана ацетиласпартат) в виде белого кристаллического порошка.

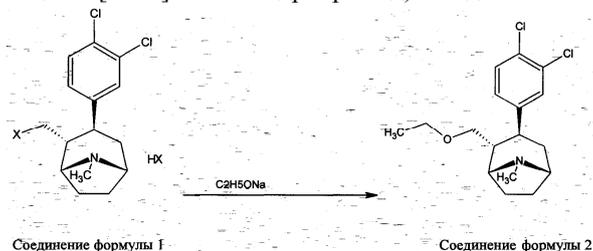
#### Спектр

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.75 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 4.3 (m, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.0-3.3 (m, 3H); 2.9 (d, 1H); 2.65 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 7H); 1.95-2.1 (m, 4H); 1.6-1.9 (m, 6H), 0.9 (t, 3H)

Пример 2. Получение соли тезофенина и ацетилглутаминовой кислоты



К 30 г (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана добавляют небольшими порциями при комнатной температуре 300 мл 48% бромисто-водородной кислоты. Смесь нагревают до кипения и кипятят 6 ч, затем отгоняют 270 мл бромисто-водородной кислоты при атмосферном давлении. Остаток соупаривают с абсолютным этанолом 2 раза (по 100 мл абсолютного этанола). К остатку добавляют 300 мл ацетона. После выдерживания в течение ночи при +8°C выпавший осадок фильтруют, промывают ацетоном и сушат. Получают 39 г соединения формулы 1 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(бромметил)-8-метил-8-азабicyclo[3.2.1]октана гидробромид) в виде желтовато-коричневых кристаллов.



К раствору 680 г этилата натрия в 3000 мл диоксана добавляют 44,4 г соединения формулы 1 порциями в течение 30 мин. Полученный раствор нагревают при 100°C до окончания реакции (10-12 ч). После упаривают досуха, добавляют 3000 мл воды. Выделившееся масло экстрагируют гексаном, органический экстракт промывают водой, 1% раствором гидроксида натрия, снова водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Высушенный экстракт упаривают досуха, получают соединение 2 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабicyclo[3.2.1]октан) в виде желтого подвижного масла в количестве 31 г.



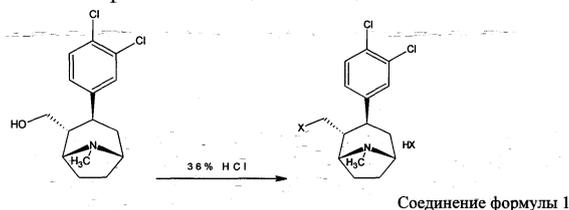
К раствору 32.8 г масла (соединение 2) в 80 мл изопропилового спирта добавляют 19 г L-ацетилглутаминовой кислоты, растворенной в 50 мл изопропилового спирта. Полученный раствор перемешивают 30 мин, упаривают до 1/3 изначального объема и добавляют 100 мл гексана. После выдерживания

вания в течение ночи при +5°C выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром, гексаном и сушат. Получают 29 г соединения формулы 4 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана ацетилглутамат) в виде белого кристаллического порошка.

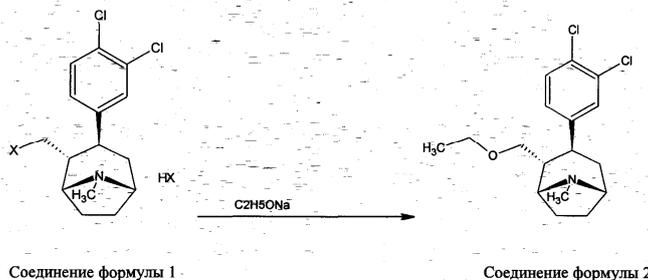
#### Спектр

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.75 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 4.3 (m, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.0-3.3 (m, 3H); 2.9 (d, 1H); 2.65 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 1.95-2.1 (m, 4H); 1,6-1.9 (m, 6H), 0.9 (t, 3H)

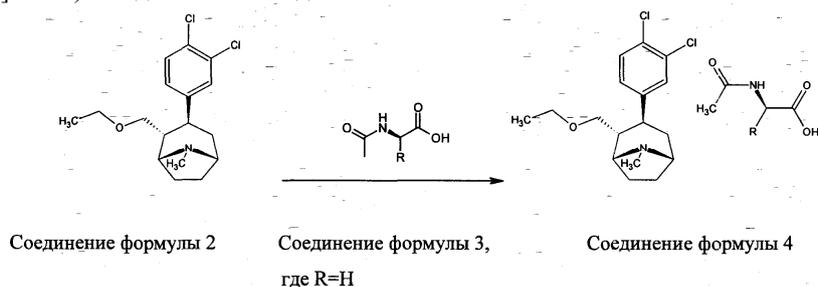
Пример 3. Получение соли тезофензина и ацетилглицина



К 30 г (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана добавляют небольшими порциями при комнатной температуре 3000 мл 36% соляной кислоты. Смесь нагревают в автоклаве при 150°C 3 ч, отгоняют 2950 мл хлористо-водородной кислоты при атмосферном давлении. Остаток соупаривают с абсолютным этанолом 2 раза (по 100 мл абсолютного этанола). К остатку добавляют 300 мл диэтилового эфира. После выдерживания в течении ночи при +8 С выпавший осадок фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Получают 31 г соединения формулы 1 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(хлорметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид) в виде желтоватых кристаллов



К раствору 68 г этилата натрия в 300 мл диметоксиэтана добавляют 35.5 г соединения формулы 1 порциями в течении 30 мин. Полученный раствор нагревают при 80°C до окончания реакции (10-12 ч). После упаривают досуха, добавляют 300 мл воды. Выделившееся масло экстрагируют гексаном, органический экстракт промывают водой, 1% раствором гидроксида натрия, снова водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Высушенный экстракт упаривают досуха, получают соединение 2 (дать наименование (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан) в виде желтого подвижного масла в количестве 24 г.



К раствору 32.8 г масла (соединение 2) в 80 мл изопропилового спирта добавляют 11.7 г L-ацетилглицина, растворенного в 50 мл изопропилового спирта. Полученный раствор перемешивают 30 мин, упаривают до 1/3 изначального объема и добавляют 100 мл гексана. После выдерживания в течении ночи при +5°C выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром, гексаном и сушат. Получают 25 г соединения формулы 4 ((1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана ацетиламиноацетат) в виде белого кристаллического порошка.

#### Спектр

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.75 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 4.4 (m, 2H); 3.75 (s, 2H); 3.0-3.3 (m, 3H); 2.9 (d, 1H); 2.65 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H); 1.95-2.1 (m, 4H); 1.6-1.9 (m, 6H), 0.9 (t, 3H)

Пример 4. Влияние композиции, содержащей соль тезофензина и оптически активных ацетиламинонокислот, и композиции, содержащей соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и метформин, на снижение массы тела.

Влияние соли тезофензина и оптически активных ацетиламинонокислот и совместное влияние метформина и соли тезофензина с оптически активными ацетиламинонокислотами на снижение массы тела

при усиленном питании было исследовано на группе из 1500 пациентов, женщин и мужчин в возрасте 35-65 лет, проявляющих признаки ожирения с индексом массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup> и признаки диабета II типа.

Индекс массы тела (ИМТ) определяется как вес человека (в килограммах), разделенный на его рост (в метрах), в квадрате. ИМТ, равное или превышающее 28, соответствует ожирению, причём ИМТ от 28 до 35 свидетельствует об ожирении легкой или средней тяжести, а ИМТ от 35 до 40 соответствует ожирению тяжелой формы. Окружность талии, превышающая 102 см у мужчин и 94 см у женщин, соответствует абдоминальному ожирению.

Исходные характеристики пациентов:

ИМТ  $36,5 \pm 7,78$ ;

масса тела  $107,55 \pm 14,5$  кг;

окружность талии  $103,46 \pm 16,7$  см.

39,8 % пациентов, принимавшие участие в клинических исследованиях, имели сопутствующие заболевания: контролируемая артериальная гипертензия 17,5%, другие сердечно-сосудистые заболевания 8,9% , сахарный диабет 14,89%. Эффективность препарата оценивалась по динамике снижения массы тела.

Для контроля безопасности фармацевтических композиций согласно изобретению и их влияния на сердечно-сосудистую систему регулярно измерялось артериальное давление и частота сердечных сокращений.

При статистической обработке полученных данных оценку относительных изменений лабораторных показателей проводили с использованием параметрического подхода - критерия Стьюдента. Все данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение.

Влияние монотерапии солью тезофензина и оптически активных ациламино кислот и комбинированной терапии с метформинном на изменение массы тела было изучено при усиленном питании: мужчины получали 3600-4000 ккал в день, женщины - 2800-3200 ккал в день. Пациенты получали фармацевтические композиции в виде набора капсул или таблеток.

Таблица 1. Влияние фармацевтической композиции, содержащей соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот, или соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот и метформин, на снижение массы тела ( $M \pm m$ )\*.

Вещество (доза, мг/сут)	Снижение веса через 24 недели, %
Тезофензина цитрат (0,25) n=50	5,2 $\pm$ 0,2
Тезофензина цитрат (0,5) n=60	8,9 $\pm$ 0,11
Тезофензина цитрат (1,0) n=80	12,1 $\pm$ 0,4
Метформина гидрохлорид (850)	2,25 $\pm$ 0,22
Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,1) n=100	4,9 $\pm$ 0,3
Соль тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,25) n=40	6,1 $\pm$ 0,23
Соль тезофензина и ацетилглицина (0,5) n=60	11,2 $\pm$ 0,35
Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (1,0) n=50	13,8 $\pm$ 0,5
Соль тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты (2,0) n=45	15,7 $\pm$ 0,37
Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,25) Метформин (500) n=55	8,1 $\pm$ 0,29
Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,25) Метформин (850)	11,1 $\pm$ 0,34

n=110	
Соль тетрофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,25) Метформин (2000) n=50	12,3±0,25
Соль тетрофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,5) Метформин (500) n=100	13,2±0,44
Соль тетрофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,5) Метформин (850) n=60	14,8±0,23
Соль тетрофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,5) Метформин (2000) n=90	15,9±0,32
Соль тетрофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,5) Метформин (3000) n=80	17,2±0,45
Соль тетрофензина и ацетилглицина (1) Метформин (500) n=45	16,1±0,54
Соль тетрофензина и ацетилглицина (1) Метформин (850) n=75	16,7±0,51
Соль тетрофензина и ацетилглицина (1) Метформин (2000) n=80	18,1±0,26
Соль тетрофензина и ацетилглицина (1) Метформин (3000) n=90	18,4±0,33
Соль тетрофензина и ацетилглицина (2) Метформин (500) n=40	14,0±0,35
Соль тетрофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (2) Метформин (850) n=80	17,2±0,44
Соль тетрофензина и ацетилглутаминовой кислоты (2) Метформин (2000) n=70	17,8±0,3
Соль тетрофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (2) Метформин (3000) n=50	18,1±0,44

\*M - среднее значение снижения веса;

M - отклонение от среднего;

P < 0.001;

n - число участников

Из данных, представленных в табл., следует, что участники контрольных групп, принимавших тетрофензин в суточной дозе 0,25, 0,5 или 1,0 мг в течение 24 недель, похудели в среднем на 5,2, 8,9 и 12,1% соответственно. Участники контрольной группы, принимавшие метформина гидрохлорид в суточной дозе 850 мг в течение 24 недель, похудели в среднем на 2,25%.

Вес участников группы, принимавшей 0,1 мг соли тезофензина с ацетиласпарагиновой кислотой; 0,25 мг соли тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты; 0,5 мг соли тезофензина и ацетилглицина; 1 мг соли тезофензина с ацетиласпарагиновой кислотой и 2 мг соли тезофензина и ацетилглицина снизился через 24 недели на 4,9; 6,1; 11,2; 13,8 и 15,7% соответственно.

Те, кто принимал композицию, содержащую 0,25 мг соли тезофензина с ацетиласпарагиновой кислотой и 500 мг метформина, в течение 24 недель, похудели в среднем на 8,1%; те, кто принимал композицию, содержащую 0,5 мг соли тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты и 500 мг метформина, похудели в среднем на 13,2%; и те, кто получал композицию в дозе 1 мг соли тезофензина и ацетилглицина и 500 мг метформина, похудели приблизительно на 16,1%.

Вес участников группы, принимавшей 0,25 мг соли тезофензина с ацетиласпарагиновой кислотой и 850 мг метформина, уменьшился в среднем на 11,1%. Те, кто принимал композицию, содержащую 0,5 мг соли тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты и 850 мг метформина, похудели приблизительно на 14,8%; и те, кто принимал композицию, содержащую 1 мг соли тезофензина и ацетилглицина и 850 мг метформина, похудели приблизительно на 16,7%.

Вес участников группы, принимавшей 0,25 мг соли тезофензина с ацетиласпарагиновой кислотой и 2000 мг метформина, снизился через 24 недели на 12,3%. Вес участников группы, принимавшей 0,5 мг соли тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты и 2000 мг метформина, снизился через 24 недели на 15,9%. Те, кто принимал композицию, содержащую 1 мг соли тезофензина и ацетилглицина и 2000 мг метформина, похудели приблизительно на 18,1%.

Вес участников группы, принимавшей 2 мг соли тезофензина с ацетиласпарагиновой кислотой и 3000 мг метформина, снизился через 24 недели на 18,1%. Вес участников группы, принимавшей 0,5 мг соли тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты и 3000 мг метформина, снизился через 24 недели на 17,21%. Те, кто принимал композицию, содержащую 1 мг соли тезофензина и ацетилглицина и 3000 мг метформина, похудели приблизительно на 18,4%.

Методом биоимпедансометрии и с помощью DEXA-сканирования было определено, что снижение веса, в основном, связано с жировой массой тела.

Побочные эффекты предложенной композиции были исследованы на здоровых добровольцах. В группах, принимавших соль тезофензина с оптически активными ациламинокислотами, наблюдалось незначительное повышение давления крови и увеличение частоты сердечных сокращений, причём такое побочное явление, как увеличение частоты сердечных сокращений являлось дозозависимым.

В контрольных группах наблюдалось увеличение как систолического, так и диастолического давления и частоты сердечных сокращений. При дозе тезофензина 1 мг приблизительно у 9,2% пациентов наблюдалось повышенное систолическое давление, и приблизительно у 3% пациентов наблюдалось повышенное диастолическое давление; приблизительно у 6,5% участников отмечено повышение частоты сердечных сокращений.

При использовании композиции согласно изобретению, содержащей соль тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами до 1,0 мг не было отмечено повышения систолического и диастолического давления крови и частоты сердечных сокращений. При дозе соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами 2 мг приблизительно у 1,5% пациентов наблюдалось повышенное диастолическое давление; приблизительно у 3,85% участников отмечено повышение частоты сердечных сокращений.

Таким образом, в результате проведённых исследований был достоверно доказан выраженный эффект относительно снижения веса и побочных явлений как при монотерапии солью тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот, так и при комбинированной терапии композицией согласно изобретению, содержащей соль тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот в количестве 0,1-2 мг и метформин в количестве 500-3000 мг, предпочтительно 0,25-1,0 мг соли тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот и 850-2000 мг метформина.

Пример 5. Влияние соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами и глиптина (вилдаглиптина или саксаглиптина) или глибенкламида в составе фармацевтической композиции согласно изобретению на снижение массы тела

Влияние вилдаглиптина или саксаглиптина при совместном применении соли тезофензина с оптически активными ацетиламинокислотами в составе фармацевтической композиции согласно изобретению на снижение массы тела было изучено в серии клинических исследований, общее число пациентов составляет 2000 женщин и мужчин в возрасте 35-52 лет, проявляющих признаки ожирения с индексом массы тела более 29 кг/м<sup>2</sup>, из которых 14% имели признаки диабета II типа.

Индекс массы тела (ИМТ) определяется как вес человека (в килограммах), разделенный на его рост (в метрах) в квадрате. ИМТ, равное или превышающее 28, соответствует ожирению, причём ИМТ от 28 до 35 свидетельствует об ожирении легкой или средней тяжести, а ИМТ от 35 до 40 соответствует ожирению тяжелой формы.

Исходные характеристики пациентов:

ИМТ  $35,50 \pm 5,5$ ;

масса тела  $112,4 \pm 16,5$  кг;

окружность талии  $108,4 \pm 16,6$  см.

27,9% пациентов, принимавшие участие в клинических исследованиях, имели сопутствующие заболевания: контролируемая артериальная гипертензия - 8,5%, другие сердечно-сосудистые заболевания - 7,8%, сахарный диабет - 10%. Эффективность препарата оценивалась по динамике снижения массы тела.

Для контроля безопасности фармацевтической композиции согласно изобретению и её влияния на сердечно-сосудистую систему регулярно измерялось артериальное давление и частота сердечных сокращений.

При статистической обработке полученных данных оценка относительных изменений лабораторных показателей проводилась с использованием параметрического подхода - критерия Стьюдента. Все данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение.

Влияние фармацевтической композиции на изменение массы тела было изучено при усиленном питании: мужчины получали 3600-4000 ккал в день, женщины 2800-3200 ккал в день. Пациенты получали фармацевтическую композицию в виде набора капсул или таблеток.

Таблица 2. Влияние фармацевтической композиции, содержащей вилдаглиптин или саксаглиптин при совместном применении с солью тезофензина и оптически активных ациламино кислот, на снижение массы тела ( $M \pm m$ )\*.

Вещество (доза, мг/сут)	Снижение веса через 24 недели, кг
Вилдаглиптин (50) n=160	1,2 $\pm$ 0,14
Саксаглиптин (10) n=140	0,75 $\pm$ 0,13
Глибенкламид (5) n=50	-
Глибенкламид (2,5) Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,5) n=40	10,1 $\pm$ 0,25
Соль тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,25) Глибенкламид (10) n=70	8,5 $\pm$ 0,7
Вилдаглиптин (100) Соль тезофензина и ацетилглицина (0,25) n=200	17,2 $\pm$ 0,45
Вилдаглиптин (50) Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,5) n=300	18,4 $\pm$ 0,35
Вилдаглиптин (10) Соль тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,5) n=110	17,3 $\pm$ 0,4
Саксаглиптин (2,5) Соль тезофензина и ацетилглицина (1,0) n=90	17,95 $\pm$ 0,5
Саксаглиптин (10) Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты (0,5) n=150	19,1 $\pm$ 0,54
Саксаглиптин (50) Соль тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты (0,25) n=250	18,3 $\pm$ 0,32

\*M - среднее значение снижения веса;

m - отклонение от среднего;

p < 0.001;

n - число участников

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что применение вилдаглиптина или саксаглиптина в виде монотерапии не оказывает существенного влияния на массу тела. В группе пациентов, принимавших в составе фармацевтической композиции согласно изобретению вилдаглиптин (10 мг/сут) и соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот (0,5 мг/сут) в течение 24 недель, наблюдалось снижение массы тела на 16,9% против 1,4% у пациентов, принимавших вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут в виде монотерапии.

Вес участников группы, принимавшей композицию, содержащую вилдаглиптин и соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в суточных дозах вилдаглиптина - 10, 50 или 100 мг и соли тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот - 0,5 и 0,25 мг, снизился через 24 недели на 17,2-18,4%. Существенное снижение массы тела наблюдается у пациентов, принимавших композицию, содержащую саксаглиптин в сочетании с солью тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот.

Глибенкламид не оказывает влияния на массу тела. Не отмечено различий в снижении массы тела между участниками группы, принимавшими в составе композиции глибенкламид в суточной дозе 2,5 мг и соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в суточной дозе 0,5 мг или глибенкламид в суточной дозе 10 мг и соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в суточной дозе 0,25 мг, и участниками группы, принимавшими соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в суточной дозе 0,5 или 0,25 мг соответственно (см. табл. 1).

Побочные эффекты предложенной композиции были исследованы на здоровых добровольцах.

Наиболее частым нежелательным явлением в ходе монотерапии вилдаглиптином, наблюдаемым у >0,15%, было головокружение.

В отличие от контроля (монотерапия вилдаглиптином в дозе 50), при использовании композиций согласно изобретению при суточной дозе вилдаглиптина 50 мг в сочетании с солью тезофензина и оптически активными ацетиламино кислотами - 0,5 мг, указанных побочных явлений отмечено не было.

Пример 6. Влияние композиции, содержащей вилдаглиптин или саксаглиптин в сочетании с солью тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот, на регулирование глюкозы в крови.

Влияние композиции согласно изобретению при суточной дозе вилдаглиптина - 50 мг или саксаглиптина - 10 мг, в сочетании с солью тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в суточной дозе 0,5 мг на регулирование уровня глюкозы в крови исследовалось на пациентах с недавно выявленным сахарным диабетом типа II, ранее не получавших лечения. Эффективность терапии композицией согласно изобретению сравнивали с эффективностью монотерапии метформином (n = 150), вилдаглиптином (n = 120) или саксаглиптином (n = 100). Результаты показали, что все препараты обеспечивали равный сахароснижающий эффект в течение 24 недель терапии: показатели ГКН (уровень глюкозы в крови натощак) достоверно улучшились у всех пациентов в среднем на 1,9 ммоль/л (p<0,001). Таким образом, в результате проведенных исследований был достоверно доказан выраженный эффект относительно снижения веса и содержания сахара в крови при использовании композиции согласно изобретению, содержащей соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот и ингибиторы ДПП-IV.

Пример 7. Приготовление композиций, содержащих в качестве активных компонентов соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот, или соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в комбинации с антигипергликемическим агентом, выбираемым из группы, включающей ингибиторы ДПП-IV (глиптины), бигуаниды, предпочтительно метформин, или препараты сульфонилмочевины II поколения, предпочтительно глибенкламид.

Гранулят получают путём предварительного смешивания активной фармацевтической субстанции, содержащей соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот или соль тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот в комбинации с антигипергликемическим агентом, выбираемым из группы, включающей ингибиторы ДПП-IV (глиптины), бигуаниды, предпочтительно метформин, или препараты сульфонилмочевины II поколения, предпочтительно глибенкламид, и вспомогательных веществ в смесителе с водным раствором повидона и грануляции с последующей сушкой гранулята и калибровкой, и капсулированием или таблетированием.

Вспомогательные вещества: магния стеарат, кроскармеллоза натрия и целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ).

Пример состава таблетки	Таблетка массовое соотношение (мг)
1. Метформина гидрохлорид	500
2. Соль тезофензина и ацетилглутаминовой кислоты	0,5
3. МКЦ	50
4. Кроскармеллоза натрия	30
5. Повидон (ПВП)	40
6. Магния стеарат	5
Пример состава таблетки	Таблетка массовое соотношение (мг)
1. Соль тезофензина и ацетиласпарагиновой кислоты	1,0
2. Вилдаглиптин	100
2. МКЦ	350
3. Кроскармеллоза натрия	30
4. Повидон (ПВП)	40
5. Магния стеарат	5

В другом варианте в качестве вспомогательных веществ используют маннит, магния стеарат и кукурузный крахмал. Смешивают активное вещество с маннитом и кукурузным крахмалом с водным раствором повидона. К высушенному гранулированному материалу добавляют стеарат магния. Из полученной смеси прессуют таблетки.

Пример состава таблетки	Таблетка массовое соотношение (мг)
1. Соль тезофензина и ацетилглицина	1
2. Саксаглиптин (гидрохлорид)	50
3. Маннит	98
3. Кукурузный крахмал	50
4. Повидон (ПВП)	15
5. Магния стеарат	2
Пример состава таблетки	Таблетка массовое соотношение (мг)
1. Соль тезофензина и ацетилглицина	1
2. Глибенкламид	10
3. Маннит	88
3. Кукурузный крахмал	40
4. Повидон (ПВП)	15
5. Магния стеарат	2

Набор включает таблетки или капсулы, которые могут содержать в одном варианте по отдельности 2,5, 0,5, 1,0 или 2,0 мг соли оптически активных ацетиламино кислот и тезофензина; 500, 850, 1000 или

2000 мг метформина; от 2,5 до 500 мг ингибитора ДПП-IV, в частности 50 или 100 мг вилдаглиптина или 2,5, 5, 50 или 100 мг саксаглиптина.

Таблетки и/или капсулы упаковывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, или в контейнер полимерный для лекарственных средств, или в банки полимерные для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению.

В одном варианте рекомендуемая начальная суточная доза приёма композиции в соответствии с изобретением может составлять 1 таблетку или капсулу, содержащую 500 или 850 мг метформина; 0,25 мг или 0,5 мг соли тезофензина и оптически активных ацетиламино кислот.

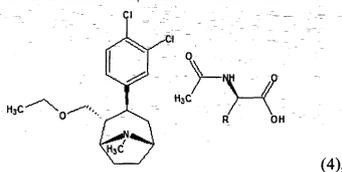
Таблетки или капсулы следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи.

Следует следить за динамикой изменения концентрации глюкозы в крови и динамикой снижения массы тела. Через две-три недели доза может быть увеличена до 2 таблеток - таблетку утром и 1 таблетку вечером.

Продолжительность лечения составляет от 6 до 12 месяцев. После 1- или 2-х месячного перерыва лечение может быть продолжено.

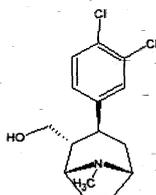
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль соединения (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабикакло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламино кислот формулы 4

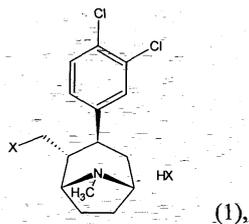


где R=H, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

2. Способ получения соли (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабикакло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламино кислот, включающий взаимодействие (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана формулы

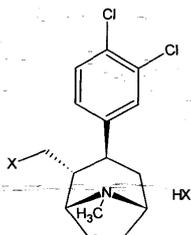


с реагентами, замещающими гидроксильную группу на галоген для образования соединения формулы 1



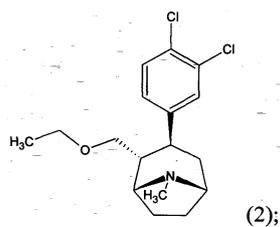
где X=Cl, Br, I;

взаимодействие соединения формулы 1

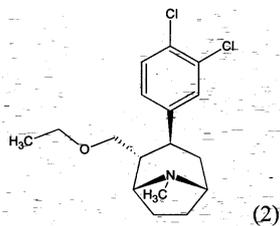


где X = Cl, Br, I,

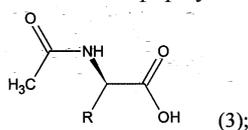
в подходящем органическом растворителе с этилатом натрия для образования соединения формулы 2



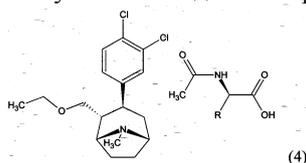
взаимодействие соединения формулы 2



с оптически активными ацетиламинокислотами формулы 3 в D- или L-форме



где R=H, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>(4-OH-Ph), CH<sub>2</sub>(4-Cl-Ph), CH<sub>2</sub>(4-F-Ph), CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub> с получением соединения формулы 4



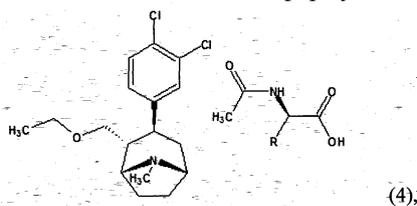
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что реакцию (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана с реагентом, замещающим гидроксильную группу на галоген, осуществляют при 1.5-100-кратном, предпочтительно 2-10-кратном избытке реагента, при температуре в диапазоне 0-150°C, предпочтительно 50-100°C, в среде органического растворителя, предпочтительно толуола, с последующим взаимодействием с 2-100-кратным, предпочтительно 5-10-кратным избытком этилата натрия при температуре 0-100°C, предпочтительно 50-80°C, в среде подходящего органического растворителя, предпочтительно абсолютного этилового спирта.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что реакцию (1R,2R,3S)-2-гидроксиметил-3-(3,4-дихлорфенил)тропана с реагентом, замещающим гидроксильную группу на галоген, осуществляют при 1.5-100-кратном, предпочтительно 2-10-кратном избытке реагента, при температуре в диапазоне 0-150°C, предпочтительно 50-100°C, в среде в отсутствие органического растворителя с последующим взаимодействием с 2-100-кратным, предпочтительно 5-10-кратным избытком этилата натрия при температуре 0-100°C, предпочтительно 50-80°C, в среде подходящего органического растворителя, предпочтительно абсолютного этилового спирта.

5. Способ по пп.2-4, отличающийся тем, что реагент, меняющий гидроксильную группу на галоген, выбирают из группы, включающей хлористый тионил SOCl<sub>2</sub>, пентахлорид фосфора PCl<sub>5</sub>, трихлорид фосфора PCl<sub>3</sub>, галогеноводороды HCl, HBr, HI.

6. Способ по пп.2-5, отличающийся тем, что оптически активные ацетиламинокислоты выбирают из группы, включающей ацетилглицин, ацетилаланин, ацетилвалин, ацетиллейцин, ацетиласпарагиновую кислоту, ацетилглутаминовую кислоту, ацетилфенилаланин, ацетилтирозин, ацетил-4-хлорфенилаланин, ацетил-4-фторфенилаланин, ацетилсерин, ацетилтреонин.

7. Соль соединения (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламинокислот формулы 4



где R=H, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, полученная способом по пп.2-6.

8. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, содержащая в качестве активного компонента соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-

дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламино-кислот по п.1 или 7 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, содержащая соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламинокислот в количестве от 0.1 до 2 мг.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, выполненная в пероральной форме.

11. Применение фармацевтической композиции по п.8 для лечения и/или профилактики нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением.

12. Способ лечения и/или профилактики нарушений, связанных с избыточным весом и/или ожирением, включающий назначение пациенту фармацевтической композиции по п.8 в терапевтически эффективном количестве.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных компонентов соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана (тезофензина) с оптически активными ацетиламинокислотами по п.1 или 7 в комбинации с метформинном или его фармацевтически приемлемой солью, глибенкламидом, вилдаглиптином или саксаглиптином в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксипиент.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, содержащая соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана и оптически активных ацетиламинокислот и метформин или его фармацевтически приемлемую соль в следующих количествах: соль тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот - от 0,1 до 2 мг; метформин - от 500 до 3000 мг.

15. Фармацевтическая композиция по пп.13, 14, выполненная в пероральной форме.

16. Набор для профилактики и лечения нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением, в пероральной форме в виде таблеток или капсул, содержащий в качестве активных компонентов соль (1R,2R,3S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана с оптически активными ацетиламинокислотами по п.1 или 7 в комбинации с метформинном или его фармацевтически приемлемой солью, глибенкламидом, вилдаглиптином или саксаглиптином и инструкцию к применению.

17. Набор по п.16, содержащий в качестве активных компонентов метформин или его фармацевтически приемлемую соль и соль тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот по отдельности в следующих количествах: соль тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот - от 0,1 до 2 мг; метформин - от 500 до 3000 мг.

18. Применение фармацевтической композиции по п.13 для профилактики и лечения нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением.

19. Применение набора по п.16 для профилактики и лечения нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением.

20. Способ профилактики и лечения нарушений, связанных с избыточным весом или ожирением, включающий введение пациенту композиции по п.13 в терапевтически эффективном количестве.

21. Способ по п.20, в котором суточная доза соли тезофензина и оптически активных ацетиламинокислот предпочтительно составляет от 0,25 до 1 мг; метформина - от 850 до 2000 мг.

