

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012157977/15, 06.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.06.2010 US 61/397,197

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2014 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2013(86) Заявка РСТ:
US 2011/039215 (06.06.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/156248 (15.12.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ВЕРОСАЙЕНС ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

КИНКОТТА Энтони Х. (US)(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ДИАБЕТА 2 ТИПА,
ОЖИРЕНИЯ ИЛИ ПРЕДИАБЕТА**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения пациента, страдающего метаболическим расстройством, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества терапевтического средства, увеличивающего отношение активности дофаминовых/норадренолиновых и/или серотониновых нейронов.

2. Способ лечения пациента, страдающего метаболическим расстройством, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтического средства, увеличивающего отношение активности дофаминовых/норадренолиновых и/или серотониновых нейронов, которое увеличивает отношение активности дофаминергических нейронов к активности норадренергических нейронов в центральной нервной системе или в гипоталамусе центральной нервной системы указанного пациента.

3. Способ лечения пациента, страдающего метаболическим расстройством, включающий стадии:

введения пациенту, страдающему метаболическим синдромом, диабетом 2 типа, ожирением, предиабетом, фармацевтической композиции, содержащей (1) по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует повышение активности центральных дофаминергических нейронов у указанного субъекта, и (2) по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует снижение уровня активности центральных

норадренергических и/или серотониновых нейронов у указанного субъекта.

4. Способ по п.1, 2 или 3, где метаболическое расстройство выбрано из группы, состоящей из метаболического синдрома, диабета 2 типа, ожирения, предиабета, ключевых элементов любого метаболического расстройства, устойчивости к инсулину, гиперинсулинемии, сердечно-сосудистого заболевания, повышенного уровня норадреналина в плазме, повышенного уровня связанных с сердечно-сосудистой системой воспалительных факторов или веществ, вызывающих сосудистую эндотелиальную дисфункцию, гиперлипидемию, атеросклероз, гиперфагию, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертензию и высокое кровяное давление.

5. Способ по п.4, где указанные ключевые элементы метаболического расстройства выбраны из группы, состоящей из нарушенного уровня глюкозы натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, увеличенного обхвата талии, повышенного содержания висцерального жира, повышенного уровня глюкозы в плазме натощак, повышенного уровня триглицеридов в плазме натощак, повышенного уровня свободных жирных кислот в плазме натощак, сниженного уровня липопротеинов высокой плотности в плазме натощак, повышенного систолического или диастолического кровяного давления, повышенных уровней триглицеридов или свободных жирных кислот после приема пищи, повышенного клеточного окислительного стресса или его индикаторов в плазме, повышенного гиперкоагуляционного состояния в кровотоке, артериосклероза, болезни коронарных артерий, заболевания периферических сосудов, застойной сердечной недостаточности, стеатоза печени, заболевания почек, включая почечную недостаточность, и цереброваскулярного заболевания.

6. Способ по п.1, 2 или 3, где указанное лечение включает:

a. лечение эндотелиальной дисфункции или проокислительного состояния, связанных с сердечно-сосудистым заболеванием; или

b. лечение гипертензии, сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния и проокислительного состояния одновременно; или

c. лечение по меньшей мере двух из гипертензии, сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния или проокислительного состояния одновременно; или

d. лечение по меньшей мере одного из гипертензии, сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния или проокислительного состояния.

7. Способ лечения по меньшей мере одного неметаболического расстройства у пациента, включающий стадию введения пациенту, страдающему указанным неметаболическим расстройством, терапевтически эффективного количества терапевтического средства, повышающего активность дофаминовых/норадреналиновых и/или серотониновых нейронов, причем указанное терапевтическое средство, повышающее активность дофаминовых/норадреналиновых и/или серотониновых нейронов, является эффективным для лечения указанного по меньшей мере одного неметаболического расстройства у указанного пациента.

8. Способ по п.7, где указанное неметаболическое расстройство выбрано из группы, состоящей из сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния, проокислительного состояния или эндотелиальной дисфункции.

9. Способ лечения по меньшей мере одного метаболического расстройства и по меньшей мере одного неметаболического расстройства у пациента, включающий стадию введения пациенту, страдающему указанным метаболическим расстройством и указанным неметаболическим расстройством, терапевтически эффективного количества терапевтического средства, повышающего активность дофаминовых/норадреналиновых и/или серотониновых нейронов, причем указанное терапевтическое средство, повышающее активность дофаминовых/норадреналиновых и/или серотониновых

нейронов, является эффективным для лечения указанного по меньшей мере одного метаболического расстройства и по меньшей мере одного неметаболического расстройства у указанного пациента.

10. Способ по п.9, где указанное неметаболическое расстройство выбрано из группы, состоящей из сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния, проокислительного состояния или эндотелиальной дисфункции.

11. Способ по п.9, где указанное метаболическое расстройство выбрано из группы, состоящей из устойчивости к инсулину, гипертриглицеридемии и гипертензии.

12. Способ по п.9, где указанный пациент также страдает метаболическим синдромом или диабетом 2 типа, и указанный способ также осуществляет лечение метаболического синдрома и диабета 2 типа.

13. Способ лечения по меньшей мере одного сосудистого заболевания у пациента, включающий стадию введения пациенту, страдающему указанным по меньшей мере одним сосудистым заболеванием, терапевтически эффективного количества терапевтического средства, повышающего активность дофаминовых/норадреналиновых и/или серотониновых нейронов, причем указанное терапевтическое средство, повышающее активность дофаминовых/норадреналиновых и/или серотониновых нейронов, является эффективным для лечения по меньшей мере одного сосудистого заболевания у указанного пациента.

14. Способ по п.13, где указанное сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, микрососудистого заболевания, макрососудистого заболевания, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярного заболевания, артериосклероза, инфаркта миокарда, инсульта, стенокардии и застойной сердечной недостаточности.

15. Способ по п.13, где указанный пациент также страдает одним или несколькими заболеваниями, выбранными из метаболического синдрома, эндотелиальной дисфункции или диабета 2 типа, и указанный способ также осуществляет лечение метаболического синдрома и диабета 2 типа.

16. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов происходит в нейронах, иннервирующих гипоталамус, и в самом гипоталамусе.

17. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов, выбрано из группы, состоящей из соединений ингибиторов обратного захвата дофамина, соединений, ингибирующих пресинаптический транспортер дофамина, антагонистов пресинаптических ауторецепторов дофамина; соединений, усиливающих пресинаптическое высвобождение дофамина, соединений-агонистов постсинаптических дофаминовых рецепторов, соединений, стимулирующих синтез дофамина, соединений, ингибирующих катаболизм дофамина, и их комбинаций.

18. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов, выбрано из группы, состоящей из GBR-12935, BDNF, квинпиrola, SKF38393, депренила, апоморфина, прамипексола, GBR-12909, метилфенидата, фениламинотетралинов, квинелорана, талексипола и их комбинаций.

19. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное снижение уровня активности центральных норадренергических нейронов происходит в области ствола головного мозга, что иннервирует гипоталамус, и в самом гипоталамусе.

20. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует снижение уровня активности центральных норадренергических нейронов, выбрано из группы, состоящей из соединений, блокирующих

постсинаптические норадренергические рецепторы (антагонистов), ингибиторов высвобождения норадреналина, ингибиторов синтеза норадреналина, активаторов пресинаптического обратного захвата норадреналина и активаторов катаболизма норадреналина пресинаптически и в синапсе, и их комбинаций.

21. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует снижение уровня активности центральных норадренергических нейронов, выбрано из группы, состоящей из празозина, пропранолола, клонидина, фузаровой кислоты, дофамина, феноксibenзамина, фентоламина, гуанфацина, пантетина и их комбинаций.

22. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где соотношение указанного по меньшей мере одного соединения, которое стимулирует повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов, и указанного по меньшей мере одного соединения, которое стимулирует снижение уровня активности центральных норадренергических нейронов, в указанной фармацевтической композиции находится в диапазоне от приблизительно 500:1 до 1:500 на основе массы к массе (масс.:масс.).

23. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где соотношение указанного по меньшей мере одного соединения, которое стимулирует повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов, и указанного по меньшей мере одного соединения, которое стимулирует снижение уровня активности центральных норадренергических нейронов, в указанной фармацевтической композиции находится в диапазоне от приблизительно 100:1 до 1:100 на основе массы к массе (масс.:масс.).

24. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, дополнительно включающий стадию: введения пациенту, страдающему метаболическим синдромом, диабетом 2 типа, ожирением или предиабетом, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, которое одновременно стимулирует (1) повышение уровня активности центральных (центральной нервной системы) дофаминергических нейронов и (2) снижение уровня активности центральных норадренергических и/или серотониновых нейронов.

25. Способ по п.24, где указанная фармацевтическая композиция осуществляет лечение:

а. эндотелиальной дисфункции или проокислительного состояния, ассоциированных с сердечно-сосудистым заболеванием;

или

б. гипертензии, сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния и проокислительного состояния одновременно; или

с. по меньшей мере двух из гипертензии, сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния или проокислительного состояния одновременно; или

d. по меньшей мере одного из гипертензии, сосудистого провоспалительного состояния, прокоагуляционного состояния или проокислительного состояния.

26. Способ по п.24, где указанное повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов происходит в нейронах, иннервирующих гипоталамус, и в самом гипоталамусе.

27. Способ по п.24, где указанное снижение уровня активности центральных норадренергических и/или серотониновых нейронов происходит в области ствола головного мозга, которая иннервирует гипоталамус, и в самом гипоталамусе.

28. Способ по п.24, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из модификаторов катехоламинов, агонистов гистаминовых рецепторов 1 и их комбинаций.

29. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13 где терапевтически эффективное количество терапевтического средства, увеличивающего отношение активности дофаминовых/норадреналиновых нейронов, вводят человеку в интервале времени от 04:00 до 12:00

часов.

30. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где терапевтически эффективное количество терапевтического средства, увеличивающего отношение активности дофаминовых/норадреналиновых нейронов, вводят человеку для достижения пика активности центральных дофаминергических нейронов в интервале времени от 04:00 до 12:00 часов.

31. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где указанное по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует повышение активности центральных дофаминергических нейронов, представляет собой смешанный ингибитор обратного захвата дофаминовых/норадреналиновых нейронов или смешанное средство, усиливающее высвобождение дофамина/норадреналина, применяемое вместе с одним или несколькими соединениями, которые снижают активность норадренергических нейронов.

32. Способ по п.31, где указанные соединения смешанного ингибитора обратного захвата дофаминовых/норадреналиновых нейронов или смешанного средства, усиливающего высвобождение дофамина/норадреналина, представляют собой соединения из списка из бупропиона, мазиндола, амфетамина, метилфенидата, номифензина и тезофензина.

33. Способ по п.31, где указанные одно или несколько соединений, которые снижают активность норадренергических нейронов, представляют собой агонисты дофаминовых рецепторов D2.

34. Способ по п.33, где указанный агонист дофаминовых рецепторов представляет собой соединение, родственное спорынье.

35. Способ по п.34, где указанное соединение, родственное спорынье, представляет собой бромкриптин, лизурид или тергурид.

36. Способ по п.31, где указанное одно или несколько соединений, которые снижают активность норадренергических нейронов, выбраны из группы, состоящей из соединений, блокирующих постсинаптические норадренергические рецепторы (антагонистов), ингибиторов высвобождения норадреналина, ингибиторов синтеза норадреналина, активаторов пресинаптического обратного захвата норадреналина и активаторов катаболизма норадреналина пресинаптически и в синапсе и их комбинаций.

37. Способ по пп.1, 2, 3, 7, 9 или 13, где родственное спорынье соединение агониста дофаминовых рецепторов комбинируют с одним или несколькими соединениями, которые повышают активность дофаминергических нейронов, и/или с одним или несколькими соединениями, которые снижают активность норадренергических нейронов.

38. Способ по п.17, где указанное соединение ингибитора катаболизма дофамина представляет собой ингибитор дофаминмонооксигеназы.

39. Фармацевтическая композиция, эффективная для лечения метаболического синдрома, диабета 2 типа, ожирения или предиабета, причем указанная композиция содержит:

(1) по меньшей мере один активатор активности центральных дофаминергических нейронов;

(2) по меньшей мере один ингибитор активности центральных норадренергических и/или серотониновых нейронов; и

(3) фармацевтически приемлемый носитель.

40. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанное по меньшей мере одно соединение, которое стимулирует повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов, выбрано из группы, состоящей из GBR-12935, BDNF, квинпиrola, SKF38393, депренила, апоморфина, прамипексола, GBR-12909, метилфенидата, фениламинотетралинов, и их комбинаций.

41. Фармацевтическая композиция по п.39, где указанный по меньшей мере один ингибитор активности центральных норадренергических нейронов выбран из группы,

состоящей из празозина, пропранолола, клонидина, фузаровой кислоты, дофамина, феноксibenзамина, фентоламина, гуанфацина и их комбинаций.

42. Фармацевтическая композиция по п.39, где соотношение указанного по меньшей мере одного активатора активности центральных дофаминергических нейронов, и указанного по меньшей мере одного ингибитора активности центральных норадренергических нейронов находится в диапазоне от приблизительно 500:1 до 1:500 на основе массы к массе (масс.:масс.).

43. Фармацевтическая композиция по п.39, где соотношение указанного по меньшей мере одного активатора активности центральных дофаминергических нейронов, и указанного по меньшей мере одного ингибитора активности центральных норадренергических нейронов находится в диапазоне от приблизительно 100:1 до 1:100 на основе массы к массе (масс.:масс.).

44. Фармацевтическая композиция, эффективная для лечения метаболического синдрома, диабета 2 типа, ожирения или предиабета, причем указанная композиция содержит:

по меньшей мере одно соединение, которое одновременно стимулирует (1) повышение уровня активности центральных дофаминергических нейронов, и (2) снижение уровня активности центральных норадренергических и/или серотониновых нейронов, причем указанное соединение выбрано из группы, состоящей из модификаторов катехоламинов, и

фармацевтически приемлемый носитель.

A
7
7
6
7
5
1
2
1
0
2
R U

R U
2
0
1
2
1
5
7
9
7
7
A