



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2009102932/15, 28.06.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**28.06.2007**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**30.06.2006 GB 0613162.7**(43) Дата публикации заявки: **10.08.2010** Бюл. № 22(45) Опубликовано: **20.04.2012** Бюл. № 11(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **WO 03082859 A1, 09.10.2003. US**  
**2003069424 A1, 10.04.2003. WO 2006092255 A1,**  
**08.09.2006. WO 2007107318 A1, 27.09.2007.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **30.01.2009**(86) Заявка РСТ:  
**EP 2007/005746 (28.06.2007)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2008/000484 (03.01.2008)**

Адрес для переписки:

**101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,  
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.  
Веселицкой, рег. № 0011**

(72) Автор(ы):

**ВАГНЕР Юрген (CH),  
ЭВЕНУ Жан-Пьер (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

**НОВАРТИС АГ (CH)****(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ РКС ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ДИАБЕТОМ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине. Применение 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил] пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения, профилактики или замедления развития осложнений, вызванных диабетом - нефропатии, невропатии или кардиомиопатии. Способ лечения или профилактики диабетической нефропатии, невропатии или кардиомиопатии, или замедления их развития, который заключается во введении

эффективного количества 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил] пиррол-2,5-диона, или его фармацевтически приемлемых солей субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения или профилактики осложнений, вызванных диабетом, и включает 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил] пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемые соли в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей, где осложнение выбирают из нефропатии, невропатии или кардиомиопатии.

Фармацевтическая комбинация включает а) первый агент, который выбирают из 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей, и б) по крайней мере один активный ингредиент, который выбирают из группы, включающей соединение, повышающее уровень ЛПВП, соединение  $\delta$ -PPAR, агонист  $\gamma$ -PPAR неглитазонового типа, антигипертензивный агент, модулятор абсорбции холестерина, аналог или миметик аро-А1, ингибитор ренина, ингибитор тромбина, ингибитор альдостерона, агонист GLP-1, антагонист глюкагонового рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агент против ожирения, ингибитор агрегации тромбоцитов, агонист PPAR типа, просклеротический фактор роста или их фармацевтически приемлемые соли. Способ лечения или профилактики диабета или осложнений, вызванных диабетом, или замедления их развития, который заключается в совместном введении, например, одновременно или последовательно,

терапевтически эффективного количества 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей, и второго лекарственного средства, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, где второе лекарственное средство выбирают из группы, включающей соединение, повышающее уровень ЛПВП, противодиабетический агент, антигипертензивный агент, модулятор абсорбции холестерина, аналог или миметик аро-А1, ингибитор ренина, ингибитор тромбина, ингибитор альдостерона, агонист GLP-1, антагонист глюкагонового рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агент против ожирения, ингибитор агрегации тромбоцитов, агонист PPAR, ингибитор DPP-IV, просклеротический фактор роста или их фармацевтически приемлемые соли. Группа изобретений обеспечивает повышение эффективности лечения, профилактики или замедления развития осложнений диабета. 5 н. и 3 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 5/00** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009102932/15, 28.06.2007**

(24) Effective date for property rights:  
**28.06.2007**

Priority:

(30) Priority:  
**30.06.2006 GB 0613162.7**

(43) Application published: **10.08.2010 Bull. 22**

(45) Date of publication: **20.04.2012 Bull. 11**

(85) Commencement of national phase: **30.01.2009**

(86) PCT application:  
**EP 2007/005746 (28.06.2007)**

(87) PCT publication:  
**WO 2008/000484 (03.01.2008)**

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.  
15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,  
reg. № 0011**

(72) Inventor(s):

**VAGNER Jurgen (CH),  
EhVENU Zhan-P'er (FR)**

(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH)**

**(54) USE OF RKS INHIBITORS IN DIABETES RELATED COMPLICATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine. 1. Using 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrole-2,5-dione or its pharmaceutically acceptable salts for preparing a drug for treating, preventing or arresting the developing diabetes-related complications - nephropathy, neuropathy or cardiomyopathy. The method of treating or preventing diabetic nephropathy, neuropathy or cardiomyopathy, or arresting the development consisting in introducing an effective amount of 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrole-2,5-dione, or its pharmaceutically acceptable salts in a subject in need thereof. A pharmaceutical composition for treating or preventing the diabetes-related complications contains 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrole-2,5-

dione or its pharmaceutically acceptable salts mixed with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers wherein the complication is specified in nephropathy, neuropathy or cardiomyopathy. The pharmaceutical composition contains a) a first agent which is specified in 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrole-2,5-dione or its pharmaceutically acceptable salts, and b) at least one active ingredient which is specified in a group consisting of one compound increasing HDL level, a  $\delta$ -PPAR compound, a non-glitazone  $\gamma$ -PPAR agonist, an antihypertensive agent, a cholesterol absorption modulator, an apo-A1 analogue or mimetic, a rennin inhibitor, a thrombin inhibitor, an aldosterone inhibitor, a GLP-1 agonist, a glucagon receptor antagonist, a cannabinoid receptor 1 antagonist, an antiobesity agent, a thrombocyte aggregation inhibitor, a PPAR agonist, a prosclerotic growth factor or their pharmaceutically acceptable salts.

The method of treating or preventing diabetes or the diabetes-related complications, or arresting the development which consists in the combined introduction e.g. simultaneously or sequentially, of the therapeutically effective amount of 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrole-2,5-dione or its pharmaceutically acceptable salts, and the second drug into the subject in need thereof wherein the second drug is specified in a group consisting of a compound increasing HDL level, an antidiabetic agent, an antihypertensive agent, a cholesterol absorption modulator, an apo-A1

analogue or mimetic, a rennin inhibitor, a thrombin inhibitor, an aldosterone inhibitor, a GLP-1 agonist, a glucagon receptor antagonist, a cannabinoid receptor 1 antagonist, an antiobesity agent, a thrombocyte aggregation inhibitor, a PPAR agonist, a DPP-IV inhibitor, a pro-sclerotic growth factor or their pharmaceutically acceptable salts.

EFFECT: group of invention provides higher clinical and preventative effectiveness, delayed development of the diabetes-related complications.

8 cl

R U 2 4 4 7 8 9 2 C 2

R U 2 4 4 7 8 9 2 C 2

В настоящем изобретении предлагается новое применение ингибитора РКС при лечении или профилактике диабетических нарушений или осложнений, таких как нефропатия и кардиомиопатия.

5 Сердечные и почечные нарушения при диабете являются основными причинами смертности и заболеваемости, однако основные процессы в клетках, которые ускоряют их развитие, остаются неизученными. Полагают, что исходное патологическое изменение вызвано метаболическими эффектами, такими как гипергликемия, приводящими к адаптивным изменениям гемодинамических  
10 процессов, которые сопровождаются повышенным продуцированным факторов роста и провоспалительных медиаторов, что приводит к воспалению, гипоксии и повышенному отложению внеклеточного матрикса (ВКМ).

15 Диабетическая нефропатия характеризуется прогрессирующим гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, которые сопровождаются протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что приводит к конечной стадии почечной недостаточности. Диабетическая кардиомиопатия на ранних стадиях характеризуется аномальной диастолической функцией, сопровождающейся незначительными аномалиями систолической функции, которая  
20 связана со сниженной функцией продольных волокон. Гистологические исследования ткани сердца пациентов с диагнозом диабета свидетельствуют о повышенных отложениях внеклеточной матрицы, в основном фибриллярного коллагена, и гипертрофии миокарда.

25 Несмотря на многочисленные способы лечения или профилактики диабета и его осложнений у большинства пациентов-диабетиков наблюдается прогрессирование нефропатии и кардиомиопатии и, следовательно, существует необходимость в разработке эффективного и безопасного лечения указанных осложнений.

30 В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что ингибиторы протеинкиназы С (РКС), описанные в данном контексте, можно использовать для профилактики или лечения диабетических нарушений или осложнений, прежде всего, нарушений или осложнений, вызванных сахарным диабетом, таких как диабетическая нефропатия и кардиомиопатия.

35 В настоящем изобретении предлагается применение ингибиторов РКС для профилактики, лечения или замедления развития диабетических нарушений или осложнений, таких как нефропатия, кардиомиопатия или невропатия, при этом ингибиторы РКС выбирают из группы, включающей 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион (соединение А), 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион (соединение В) и 3-[3-(4,7-  
40 диазаспиро[2.5]окт-7-ил)изохинолин-1-ил]-4-(7-метил-1Н-индол-3-ил)пиррол-2,5-дион (соединение С).

Согласно настоящему изобретению соединения А, В и С используют в форме свободных оснований или в форме фармацевтически приемлемых солей.

45 Наиболее предпочтительным является соединение А, и еще более предпочтительным является ацетат соединения А.

Соединения А, В и С являются известными и способы их получения описаны, например, в патенте US №6645970 или EP 1490355 A1. Соли соединений А, В и С получают по стандартным методикам и проявляют аналогичную активность по  
50 сравнению с активностью свободных соединений.

В ряде вариантов осуществления настоящего изобретения предлагаются также:

1. Способ лечения, профилактики или замедления развития осложнений диабета,

как описано в данном контексте, при этом указанный способ заключается во введении пациенту, страдающему от указанных осложнений, терапевтически эффективного количества соединения А, В, С или их солей, при этом наиболее предпочтительными являются соединение А или его ацетат.

5 Термин «осложнения, вызванные диабетом», использованный в данном контексте, означает, без ограничения перечисленным, гипергликемию, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину, нарушенный метаболизм глюкозы, состояния нарушенной толерантности к инсулину (IGT), состояния нарушенного уровня глюкозы в плазме  
10 натошак, ожирение, диабетическую нефропатию, гломерулосклероз, диабетическую невропатию, диабетическую кардиомиопатию и синдром X, а также конечную стадию почечного заболевания.

В настоящем изобретении предпочтительно предлагается способ лечения, профилактики или замедления развития осложнений, вызванных диабетом, который  
15 заключается во введении пациенту, страдающему от указанных осложнений, терапевтически эффективного количества соединения А или его соли, например его ацетата, при этом осложнения, вызванные диабетом, описаны в данном контексте.

Например, в настоящем изобретении предлагается способ лечения, профилактики или замедления развития диабетической нефропатии, диабетической кардиомиопатии или диабетической невропатии, предпочтительно диабетической нефропатии, который  
20 заключается во введении пациенту, страдающему от указанных осложнений, терапевтически эффективного количества соединения А, соединения В или его соли, например соединения А или его соли, например соединения А или его ацетата.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения, профилактики или замедления развития гипергликемии, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, гломерулосклероза, диабетической кардиомиопатии и конечной стадии почечного заболевания, который заключается во введении пациенту,  
30 страдающему от указанных осложнений, терапевтически эффективного количества соединения С или его соли, например его ацетата.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается:

2. Соединение А, соединение В, соединение С или их фармацевтически приемлемые соли для применения согласно способу по п.1,

35 3. Соединение А, соединение В, соединение С или их фармацевтически приемлемые соли для применения при получении фармацевтической композиции, предназначенной для применения согласно способу по п.1,

4. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения согласно  
40 способу по п.1, включающая соединение А, соединение В, соединение С или их фармацевтически приемлемые соли, и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

В предпочтительном варианте предлагается применение соединения А в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, например в форме его ацетата,  
45 для лечения или профилактики осложнения, вызванного диабетом, как описано выше, например диабетической нефропатии, диабетической невропатии или диабетической кардиомиопатии, предпочтительно диабетической нефропатии.

В другом предпочтительном варианте предлагается применение соединения С в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, например в форме его ацетата, для лечения или профилактики диабетической кардиомиопатии.

Применимость соединения А, В или С для лечения осложнений, вызванных диабетом, как описано в данном контексте, можно продемонстрировать как с

использованием модельных животных, так и в ходе клинических испытаний, например, согласно способам, описанным в данном контексте.

А. Связывающую аффинность соединений А, В и С в отношении индивидуальных рецепторов РКС человека можно оценивать методом анализа РКС. Указанный анализ 5 проводят по стандартным методикам (например, как описано в статье D.Geiges и др., Biochem. Pharmacol., т.53, сс.865-875 (1997)), например, как описано в патенте EP 1337527 A1, содержание которого в отношении анализа протеинкиназы С включено в данное описание в качестве ссылки.

10 Б. Анализ in vivo

Крысы Ren-2 (например, как описано в статье D.J.Kelly и др., Kidney Int., т.54, сс.343-352 (1998))

15 Действие соединения А, В или С на осложнения, вызванные диабетом, исследовали с использованием трансгенных крыс (mRen-2)<sup>27</sup> (крысы Ren-2), которые являются моделью гипертензии и многих других структурных и функциональных характеристик диабетической нефропатии человека, при этом диабет вызывали стрептозотоцином, что приводило к развитию прогрессирующего заболевания со множеством 20 структурных, функциональных и молекулярных характеристик диабетической нефропатии человека. Развитие указанного заболевания связано с увеличением уровня почечного и сердечного факторов роста и отложений внеклеточной матрикса.

25 Действие соединений по настоящему изобретению на диабетическую нефропатию можно оценивать на модели крыс Ren-2, как описано в статье D.J.Kelley и др., Diabetes, т.52, сс.512-518 (февраль 2003). Диабет вызывают инъекцией стрептозотоцина в дозе 55 мг/кг. Всем крысам с вызванным диабетом вводили инсулин (изофан человека) в дозе 2 ед./сут для увеличения массы тела и снижения смертности. Период анализа составлял 16 недель для крыс Ren-2 при исследовании прогрессирующих почечного и 30 сердечного заболеваний. Крыс рандомизировали по следующим группам:

30 Группа 1: недиабетические крысы Ren-2, лекарственное средство не вводили

Группа 2: недиабетические крысы Ren-2, соединение С

Группа 3: недиабетические крысы Ren-2, соединение А

Группа 4: диабетические крысы Ren-2,

35 Группа 5: диабетические крысы Ren-2, вводили лекарственное средство, соединение С, доза 1

Группа 6: диабетические крысы Ren-2, вводили лекарственное средство, соединение А, доза 1

40 Группа 7: диабетические крысы Ren-2, вводили лекарственное средство, соединение С, доза 2

Группа 8: диабетические крысы Ren-2, вводили лекарственное средство, соединение А, доза 2

по 20 крыс в группе (160 крыс)

а) Клинические параметры

45 Серийные измерения кровяного давления (4, 8, 12, 16 недель), гликемический контроль (еженедельно), измерения уровня HbA1c (конечный параметр) и оценку клинических параметров проводили через стандартные интервалы времени для испытаний на модели животных.

50 б) Почечная функция (первичные конечные параметры)

Серийные измерения почечной функции проводили при определении уровней креатинина и мочевины в плазме (с использованием автоанализатора), альбуминурии (радиоиммунный анализ) и СКФ (моноимпульсный изотопный метод обследования)

по стандартным методикам для испытаний на животных.

в) Структура почек (вторичные конечные параметры). Животных забивали (через 16 недель после развития диабета), вырезали левую почку и фиксировали в формалине. Проводили следующие морфологические измерения:

Три микрон-парафиновых среза проявляли шифф-йодной кислотой, гематоксилином, эозином и трифхромом Массона, и полученные срезы исследовали методом оптической микроскопии (ОМ) для измерения гломерулярного объема, индексов гломерулосклеротических и тубулоинтерстициальных патологических изменений и гипертрофии сердца. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием анализа «авидин-биотин» и определяли:

1. Коллаген типа I, III и IV для оценки степени отложений матрикса,
2. TGF- $\beta$  и фосфо-Smad 2 для оценки модуляции профибротических факторов роста и их активности.

Пространственное распределение и количественное определение иммуногистохимических параметров оценивали методом визуализации изображений, что позволяло получить информацию о типе клеток и локализации развития заболевания. Для определения состояния клеточного цикла использовали иммунолокализацию фактора TUNEL (апоптоз) и ядерного антигена пролиферации клеток PCNA.

г) Молекулярная биология

Правую почку быстро замораживали в жидком азоте и использовали для молекулярно-биологических исследований. Специфические изменения в тканях и клетках можно оценивать с использованием количественного иммуногистохимического анализа изображений и ПЦР в реальном времени (ABI Prism 7700, фирмы Perkin Elmer Biosystem, Foster City, CA) с использованием набора TaqMan. Указанный анализ ПЦР известен специалистам в данной области техники.

При введении соединения А, соединения В или соединения С внутривенным способом в дозе от 0,1 до 10 мг/кг наблюдается благоприятный эффект на осложнения после диабета.

В. Клинические испытания

Клинические испытания проводили двойным слепым рандомизированным методом в параллельных группах с участием субъектов, страдающих от сахарного диабета типа 2, у которых заболевание не поддается лечению только диетой.

В данные испытания включали субъектов с диагнозом сахарный диабет типа 2, у которых нормальный уровень гликемии (HbA<sub>1c</sub> менее 6,8%) не достигается при соблюдении диеты. Эффект в отношении уровня гликемии при введении соединений А, В и С в данном испытании определяли через 24 недели, при этом в качестве контроля использовали группу пациентов, которым вводили плацебо, и все пациенты соблюдали диету, аналогичную диете перед испытанием. Измерение уровня гликемии проводили по маркерным конечным параметрам, установленным для контроля лечения диабета. Величина HbA<sub>1c</sub> является единственным наиболее надежным параметром для контроля уровня гликемии (см. статью D. Goldstein и др., Tests of Glycemia in Diabetes, Diabetes Care, т.18, №6, сс.896-909 (1995)) и является первичным параметром ответной реакции, который использовали в данном испытании.

Поскольку степень гликозилирования гемоглобина зависит от концентрации глюкозы в момент формирования каждого эритроцита, то уровень HbA<sub>1c</sub> позволяет оценивать средний уровень глюкозы в крови в течение трех предшествующих месяцев.

Перед началом лечения двойным слепым методом в течение 24 недель субъектам

вводили плацебо в течение 4 недель перед завтраком, обедом и ужином (период I).

Затем субъектов распределяли на 4 группы для исследования двойным слепым методом в течение 24 недель (период II), как показано в таблице ниже:

5	Плацебо**
	Плацебо*
	Соединение А 10 мг*
	Соединение А 10 мг**
	* Введение перед завтраком, обедом и ужином
10	** Введение только 1 раз в сут во время завтрака

В каждую группу лечения рандомизировали приблизительно по 100 субъектов. Общая продолжительность испытаний, включающая предварительный период для каждого субъекта, составляла 28 недель. Статистический анализ проводили с использованием стандартных методов.

Субъекту рекомендовали не принимать утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства или не завтракать в день визита к врачу согласно схеме испытаний. Утреннюю дозу вводил медицинский персонал после отбора натошак всех образцов для лабораторного анализа и завершения всех запланированных процедур. Визиты к врачу согласно схеме испытаний назначали с интервалами в 2 недели в течение периода I, и с интервалами от 4 до 8 недель в течение периода II. Субъекты не принимали пищи по крайней мере в течение 7 ч перед каждым визитом к врачу. Все образцы крови для лабораторных анализов отбирали от 7:00 до 10:00 утра. Все испытания проводили согласно инструкциям по надлежащей лабораторной практике (Good Laboratory Practice) по стандартным методикам.

Уровень HbA<sub>1C</sub> измеряли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ЖХВР) и ионообменной хроматографии на анализаторе Bio-Rad Diamat. Если на хроматограммах наблюдались пики измененных форм гемоглобина или продуктов дегградации гемоглобина, то использовали дополнительной метод аффинной хроматографии.

Определяли также следующие параметры: уровень глюкозы в крови натошак (FPG), уровень липидов натошак (общие липиды, холестерин ЛПВП (липопротеин высокой плотности) и ЛПНП (липопротеин низкой плотности) и триглицериды), а также масса тела. FPG определяли с использованием гексокиназы, а холестерин ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда, если содержание триглицеридов составляло менее 400 мг/мл (4,5 ммоль/л).

Различные параметры, описанные выше для испытаний, можно модифицировать, например, для оптимизации доз лекарственных средств для определенных заболеваний или показаний, описанных в данном контексте, в связи с проблемами переносимости в ходе испытаний или для упрощения метода испытаний и получения аналогичных или идентичных результатов. Например, данные клинические испытания можно проводить с участием различных популяций субъектов, например субъекты с диагнозом сахарный диабет типа 2, у которых уровень нормогликемии (HbA<sub>1C</sub> менее 6,8%) только при соблюдении диеты, субъекты, страдающие от других заболеваний, в отличие от сахарного диабета, например, других метаболических нарушений, или субъекты, которых включали в испытания по другим критериям, таким как возраст или пол, можно также уменьшать число субъектов, например, от 70 до 100 субъектов в составе группы, продолжительность предварительного периода введения плацебо (период I) также можно изменять, т.е. увеличивать, уменьшать или

исключать, схему визитов к врачу можно увеличивать, например, каждые 10, 12 или 14 недель, можно изменять методику обследования при визите к врачу, например, необходимость отбора образцов крови для лабораторных анализов в интервале от 7:00 до 10:00 утра, уровень HbA<sub>1C</sub> можно определять другим способом, или можно  
5 исключить определение одного или более описанных выше параметров в ходе испытаний, например FPG или уровень липидов натощак, или включить другие параметры (см. ниже).

В ходе испытаний можно определять другие параметры, например, с  
10 использованием других методов анализа, которые могут включать анализ жидкостей организма для количественной оценки параметров, таких как описано ниже, и которые можно использовать, например, для оценки переносимости вводимых активных ингредиентов: определение гематокрита и гемоглобина, числа тромбоцитов, числа эритроцитов, общего и дифференциального числа лейкоцитов (базофилы,  
15 эозинофилы, лимфоциты, моноциты, сегментированные нейтрофилы и общие нейтрофилы), определение альбумина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (сывороточной глутаминпируваттрансаминазы), аспаргатаминотрансферазы (сывороточной глутаминоксалоацетаттрансаминазы), азота мочевины в крови или мочевины в крови, бикарбоната, кальция, хлорида, общей креатинфосфокиназы (СРК), изоферментной фракции креатинфосфокиназы в мышцах и мозге (если наблюдается повышенный уровень СРК), прямого билирубина,  
20 креатинина,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, калия, натрия, общего билирубина, общего белка и мочевой кислоты в крови, определение билирубина, глюкозы, кетонов, рН, белка в моче и плотности мочи у субъектов, определение массы  
25 тела, кровяного давления (систолического и диастолического через 3 мин после пребывания в сидячем состоянии) и пульсации лучевой артерии (через 3 мин после пребывания в сидячем состоянии).

30 Результаты исследований свидетельствуют о том, что соединения А, В и С можно использовать для профилактики и предпочтительно для лечения сахарного диабета типа 2 и вызванных им осложнений.

Согласно настоящему изобретению соединения А, В или С можно вводить любым  
35 стандартным способом, прежде всего энтеральным способом, например пероральным способом, например в форме таблеток или капсул, или парентеральным способом, например, в форме растворов или суспензий для инъекций, местным способом, например, в форме лосьонов или гелей, или назальным способом или в форме суппозиторийев.

40 Фармацевтические композиции, включающие соединения А, В или С в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемых солей в комбинации по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем получают по стандартным методикам смешивания с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Стандартные лекарственные формы для перорального введения  
45 содержат, например, приблизительно от 0,1 мг до приблизительно 500 мг активного вещества.

Суточные дозы, необходимые для осуществления способа по настоящему изобретению, изменяются в зависимости, например, от природы используемого  
50 соединения, организма конкретного субъекта, способа введения, тяжести состояния, предназначенного для лечения. Суточная доза для перорального введения крупным млекопитающим, например человеку, составляет приблизительно от 0,5 мг до приблизительно 2000 мг активного ингредиента, например соединения А, В или С,

которые вводят стандартным способом, например в виде разделенных доз до 4 раз в сут или в форме с замедленным высвобождением.

Соединение А или В, предпочтительно соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде отдельного ингредиента или в комбинации по крайней мере с одним активным ингредиентом, который выбирают из группы, включающей:

- (1) агонист PPAR,
- (2) соединения, повышающие уровень ЛПВП,
- (3) противодиабетические агенты, как указано в данном контексте,
- (4) антигипертензивный агент,
- (5) модулятор абсорбции холестерина,
- (6) аналоги и миметики апо-А1,
- (7) ингибиторы ренина,
- (8) ингибиторы тромбина,
- (9) ингибиторы альдостерона,
- (10) агонисты GLP-1,
- (11) антагонисты рецептора глюкагона,
- (12) антагонисты каннабиноидного рецептора 1,
- (13) агенты против ожирения,
- (14) ингибиторы агрегации тромбоцитов,
- (15) ингибиторы DPP-IV, и
- (16) просклеротические факторы роста

или в каждом случае в виде их фармацевтически приемлемых солей и необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение С или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации по крайней мере с одним активным ингредиентом, который выбирают из группы, включающей:

- (1) соединения, повышающие уровень ЛПВП,
- (2) антигипертензивный агент,
- (3) модулятор абсорбции холестерина,
- (4) аналоги и миметики апо-А1,
- (5) ингибиторы ренина,
- (6) ингибиторы тромбина,
- (7) ингибиторы альдостерона,
- (8) антагонисты рецептора глюкагона,
- (9) антагонисты каннабиноидного рецептора 1,
- (10) агенты против ожирения,
- (11) ингибиторы агрегации тромбоцитов,
- (12) ингибиторы DPP-IV, и
- (13) просклеротические факторы роста

или в каждом случае в виде их фармацевтически приемлемых солей и необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.

Термин «агонисты PPAR» означает, без ограничения перечисленным, селективные  $\alpha$ -агонисты PPAR,  $\gamma$ -агонисты PPAR или  $\delta$ -агонисты PPAR или двойные  $\alpha/\gamma$ -агонисты и двойные  $\alpha/\delta$ -агонисты.

Селективные  $\alpha$ -агонисты PPAR включают агонисты, описанные в заявке US 2005/32224, опубликованной 16 марта 2006, № публикации WO 06/029349.

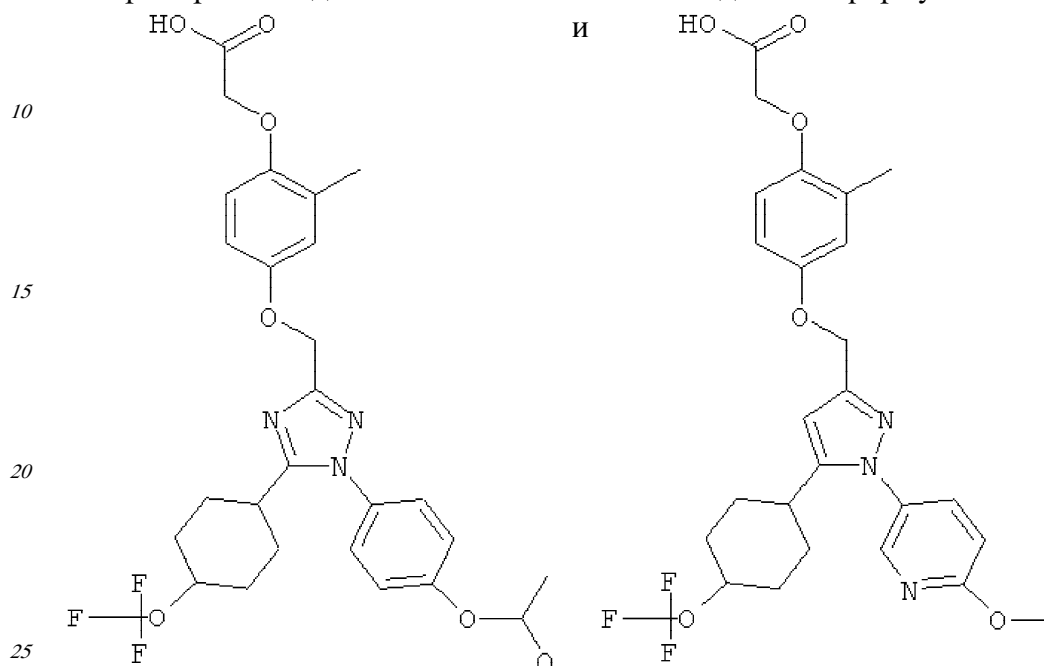
$\alpha/\gamma$ -Агонисты PPAR двойного действия включают агонисты, описанные в заявке PCT/EP 02/13025, опубликованной 30 мая 2003, № публикации WO 03/043985, прежде

всего соединение 19, описанное в примере 4 (соединение 4-19)

Антидиабетические соединения включают  $\delta$ -соединения PPAR, усилители чувствительности к инсулину, которые восстанавливают нарушенную функцию инсулинового рецептора с целью снижения резистентности к инсулину и

соответственно увеличивают чувствительность к инсулину.

Примеры  $\delta$ -соединений PPAR включают соединения формулы:



Соответствующим усилителем чувствительности к инсулину является, например, соответствующее гипогликемическое производное тиазолидиндиона (глитазон).

Соответствующим глитазоном является, например, (S)-((3,4-дигидро-2-(фенилметил)-2Н-1-бензопиран-6-ил)метилтиазолидин-2,4-дион (энглитазон), 5-{{4-(3-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)-1-оксопропил)фенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (дарглитазон), 5-{{4-(1-метилциклогексил)метокси}фенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (циглитазон), 5-{{4-(2-(1-индолил)этоксифенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (продукт DRF2189), 5-{{4-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксифенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (продукт VM-13.1246), 5-(2-нафтилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион (продукт AY-31637), бис{4-[(2,4-диоксо-5-тиазолидинил)метил]фенил}метан (продукт YM268), 5-{{4-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)-2-гидроксиэтоксифенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (продукт AD-5075), 5-{{4-(1-фенил-1-циклопропанкарбониламино)бензил}тиазолидин-2,4-дион (продукт DN-108), 5-{{4-(2-(2,3-дигидроиндол-1-ил)этоксифенил}метил}тиазолидин-2,4-дион, 5-{{3-(4-хлорфенил)-2-пропинил}-5-фенилсульфонил}тиазолидин-2,4-дион, 5-{{3-(4-хлорфенил)-2-пропинил}-5-(4-фторфенилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион, 5-{{4-(2-(метил-2-пиридиниламино)этоксифенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (розиглитазон), 5-{{4-(2-(5-этил-2-пиридил)этоксифенил}метил}тиазолидин-2,4-дион(пиоглитазон), 5-{{4-((3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензопиран-2-ил)метокси)фенил}метил}тиазолидин-2,4-дион (троглитазон), 5-{{6-(2-фторбензилокси)нафталин-2-илметил}тиазолидин-2,4-дион (продукт MCC555), 5-{{2-(2-нафтил)бензоксазол-5-ил}метил}тиазолидин-2,4-дион (продукт T-174) и 5-(2,4-диоксотиазолидин-5-илметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамид (продукт KRP297). Предпочтительными являются пиоглитазон, розиглитазон и троглитазон.

Противодиабетические агенты включают  $\gamma$ -агонисты PPAR неглитазонового типа, прежде всего аналоги N-(2-бензоилфенил)-L-тирозина, например продукт GI-262570 и JTT501.

5 Антигипертензивные агенты включают ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (ингибиторы АКФ), ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (ингибиторы НЭП), ингибиторы эндотелинконвертирующего фермента (ингибиторы ЭКФ), и антагонисты рецептора ангиотензина II (AT<sub>1</sub>), необязательно в комбинации с диуретиком, например 10 продуктом Co-Diovan®. Приостановка ферментативной деградации ангиотезина I до ангиотензина II в присутствии ингибиторов АКФ является перспективным способом регуляции кровяного давления, и таким образом является перспективным подходом к лечению застойной сердечной недостаточности.

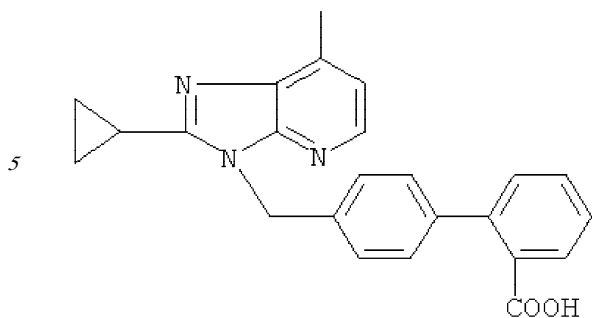
15 Класс ингибиторов АКФ включает соединения различной структуры. Например, такой класс включает соединения, которые выбирают из группы, включающей алацеприл (как описано в патенте EP 7477), беназеприл (как описано в патенте EP 72352), беназеприлат (как описано в патенте EP 72352), каптоприл (как описано в патенте US 4105776), церонаприл (как описано в патенте EP 229520), цилазарил (как описано в патенте EP 94095), делаприл (как описано в патенте EP 51391), эналаприл (как описано в патенте EP 12401), энаприлат (как описано в патенте EP 12401), фозиноприл (как описано в патенте EP 53902), имидаприл (как описано в патенте EP 95163), лизиноприл (как описано в патенте EP 12401), мовелтиприл (как описано в патенте ZA 82/3779), периндоприл (как описано в патенте EP 49658), хинаприл (как описано в патенте EP 49605), рамиприл (как описано в патенте EP 79022), спираприл (как описано в патенте EP 50800), темокаприл (как описано в патенте EP 161801), трандолаприл (как описано в патенте EP 551927) и мозксиприл, или в каждом случае их фармацевтически приемлемые соли.

30 Предпочтительными ингибиторами АКФ являются коммерческие препараты, наиболее предпочтительными являются беназеприл и эналаприл.

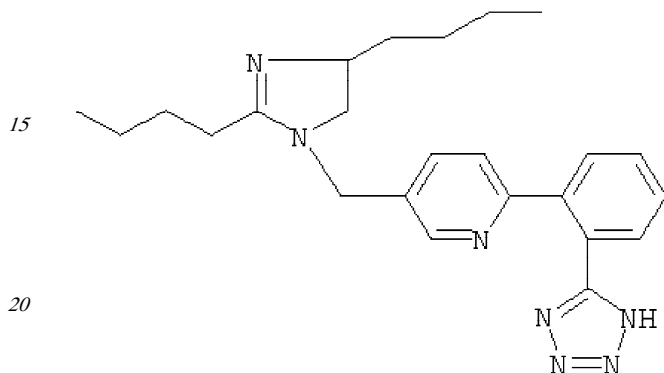
В настоящем изобретении предлагаются также соответствующие стереоизомеры и соответствующие кристаллогидраты, например сольваты и полиморфные формы, которые описаны в данном контексте, и по возможности, все фармацевтически 35 приемлемые соли указанных соединений.

Соединения, предназначенные для комбинации, можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых солей. Если такие соединения содержат, например, по крайней мере одну основную группу, то они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Соответствующие кислотно-аддитивные соли можно получать, при 40 необходимости, если соединения содержат еще одну дополнительную основную группу. Соединения, содержащие кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями.

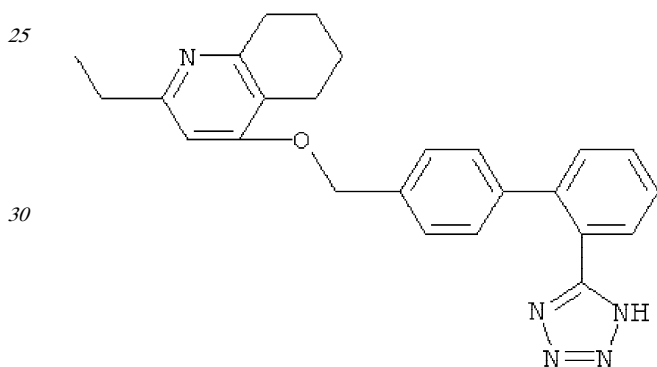
45 Класс антагонистов рецептора AT<sub>1</sub> включает соединения различной структуры, наиболее предпочтительно непептидной природы. Примеры таких соединений включают соединения, которые выбирают из группы, включающей валсартан (как описано в патенте EP 443983), лозартан (как описано в патенте EP 253310), кандесартан (как описано в патенте 459136), эпросартан (как описано в патенте EP 403159), ирбесартан (как описано в патенте EP 454511), олмесартан (как описано в патенте EP 503785), тазосартан (как описано в патенте EP 539086), телмисартан (как описано в патенте EP 522314), соединение E-4177 формулы



соединение SC-52458 формулы



соединение ZD-8731 формулы



или в каждом случае их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными антагонистами рецептора  $AT_1$  являются коммерческие продукты, наиболее предпочтительными являются продукты Diovan® и Co-Diovan® или их фармацевтически приемлемые соли.

40 Класс блокаторов кальциевых каналов (БКК) предпочтительно включает дигидропиридины (ДНР) и соединения другой структуры, такие как БКК типа дилтиазема и верапамила

45 БКК, использованные в указанной комбинации, предпочтительно являются производные ДНР, которые выбирают из группы, включающей амлодипин, фелодипин, риозидин, исрадипин, лацидипин, никардипин, нифедипин, нигулдипин, нилудипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин и нивалдипин, или предпочтительно не являются производными ДНР, которые выбирают из группы, включающей  
50 флунаризин, прениламин, дилтиазем, фендилин, галлопамил, мибефрадил, анипамил, тиапамил и верапамил, и в каждом случае фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. Все указанные БКК используют для лечения, например, в качестве антигипертензивных, противостенокардических и противоаритмических лекарственных средств.

Предпочтительные БКК включают амлодипин, дилтиазем, исрадипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин и верапамил, или в зависимости от конкретного БКК, их фармацевтически приемлемые соли. Наиболее предпочтительным производным DHP является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, прежде всего его безилат. Наиболее предпочтительным производным другой структуры является верапамил или его фармацевтически приемлемая соль, прежде всего его гидрохлорид.

Диуретиком является, например, производное тиазида, которое выбирают из группы, включающей хлортиазид, гидрохлортиазид, метилхлортиазид, амилорид, триамтерен и хлорталидон. Наиболее предпочтительным является гидрохлортиазид.

$\beta$ -Блокаторы, пригодные для применения по настоящему изобретению, включают  $\beta$ -адренергические блокирующие агенты ( $\beta$ -блокаторы), которые конкурируют с эпинефрином за связывание с  $\beta$ -адренергическими рецепторами и влияют на действие эпинефрина. Предпочтительные  $\beta$ -блокаторы являются селективными в отношении  $\beta$ -адренергического рецептора по сравнению с  $\alpha$ -адренергическими рецепторами и таким образом не оказывают значительный  $\alpha$ -блокирующий эффект. Пригодные  $\beta$ -блокаторы включают соединения, которые выбирают из группы, включающей ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, картеолол, карведилол, эсмолол, лабеталол, метопролол, надолол, окспренолол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол, соталол и тимолол. Если  $\beta$ -блокатор является кислотным или основным соединением или иным способом образует фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, то такие формы включены в объем настоящего изобретения, и следует понимать, что соединения можно вводить в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, такой как гидролизующийся в физиологических условиях и приемлемый сложный эфир. Например, метопролол обычно вводят в форме тартрата, пропранолол вводят в форме гидрохлорида и т.п.

Ингибиторы НЭП по настоящему изобретению включают соединения, описанные в патентах US №№5223516 и 4610816, включенных в настоящее описание в качестве ссылок, прежде всего N-[N-[1(S)-карбокси-3-фенилпропил]-(S)-фенилаланил]-(S)-изосерин и N-[N-[(1S)-карбокси-2-фенил)этил]-(S)-фенилаланил- $\beta$ -аланин, соединения, описанные в патенте US №4929641, прежде всего N-[2(S)-меркаптометил-3-(2-метилфенил)пропионил]метионин, соединение SQ 28603 (N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]- $\beta$ -аланин), описанное в заявке на выдачу патента Южной Африки 84/0670, соединение UK 69578 (цис-4-[[[1-[2-карбокси-3-(2-метоксиэтокси)пропил]циклопентил]карбонил]амино]циклогексанкарбоновую кислоту) и ее активный энантиомер(ы), тиорфан и его энантиомеры, ретротиторфан, фосфорамидон и соединение SQ 29072 (7-[[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]амино]гептановую кислоту). Пригодными также являются любые пролекарственные формы перечисленных выше ингибиторов НЭП, например соединения, в которых одна или более карбоксильных групп этерифицированы.

Ингибиторы НЭП по настоящему изобретению включают также соединения, описанные в патенте US №5217996, прежде всего этиловый эфир N-(3-карбокси-1-оксопропил)-(4S)-пара-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты, соединения, описанные в патенте EP 00342850, прежде всего (S)-цис-4-[1-[2-(5-инданилоксикарбонил)-3-(2-метоксиэтокси)пропил]-1-циклопентанкарбоксамидо]-1-циклогексанкарбоновую кислоту, соединения, описанные в патенте GB 02218983, прежде всего 3-(1-[6-эндо-гидроксиметилбицикло[2,2,1]гептан-2-экзо-карбамоил]циклопентил)-2-(2-метоксиэтил)пропановую кислоту, соединения, описанные в

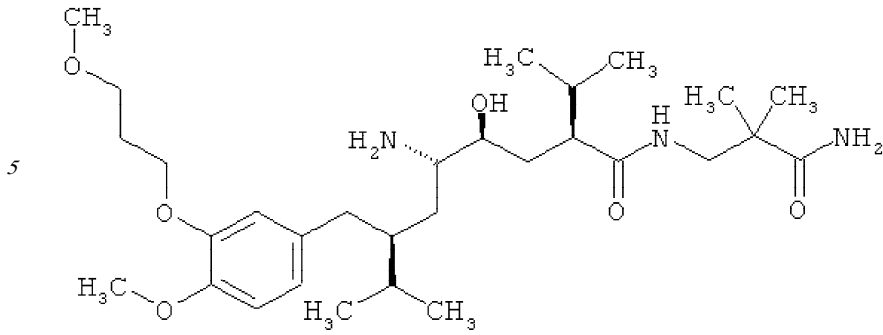
заявке WO 92/14706, прежде всего метиловый эфир N-(1-(3-(N-трет-  
 бутоксикарбонил-(S)-пролиамино)-2(S)-трет-  
 бутоксикарбонилпропил)циклопентанкарбонил)-O-бензил-(S)-серина, соединения,  
 описанные в патенте EP 00343911, соединения, описанные в патенте JP 06234754,  
 5 соединения, описанные в патенте EP, 00361365, прежде всего 4-[[2-(меркаптометил)-1-  
 оксо-3-фенилпропил]амино]бензойную кислоту, соединения, описанные в заявке WO  
 90/09374, прежде всего 3-[1-(цис-4-карбоксихарбонил-цис-3-бутилциклогексил-г-1-  
 карбамоил)циклопентил]-28-(2-метоксиэтоксиметил)пропановую кислоту, соединения,  
 10 описанные в патенте JP 07157459, прежде всего N-((2S)-2-(4-бифенилметил)-4-  
 карбокси-5-фенилвалерил)глицин, соединения, описанные в заявке WO 94/15908,  
 прежде всего 1N-(1-(N-гидроксикарбамоилметил)-1-циклопентанкарбонил)-L-  
 фенилаланин, соединения, описанные в патенте U.S. №5273990, прежде всего (S)-(2-  
 бифенил-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)этиламино)метилфосфоновую кислоту, соединения,  
 15 описанные в патенте U.S. №5294632, прежде всего (S)-5-(N-(2-(фосфонометиламино)-3-  
 (4-бифенил)пропионил)-2-аминоэтил)тетразол, соединения, описанные в патенте U.S.  
 №5250522, прежде всего 3-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-[дифеноксифосфинил)метил]-L-аланил-  
 β-аланин,, соединения, описанные в патенте EP 00636621, прежде всего N-(2-  
 20 карбокси-4-тиенил)-3-меркапто-2-бензилпропанамид, соединения, описанные в  
 заявке WO 93/09101, прежде всего 2-(2-меркаптометил-S-фенилпропионамидо)тиазол-4-  
 илкарбоновую кислоту, соединения, описанные в патенте EP 00590442, прежде  
 всего ((L)-(I)-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)карбонил)-2-фенилметил)-L-  
 фенилаланил)-β-аланин, N-[N-(L)-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]  
 25 карбонил]-2-фенилэтил]-L-фенилаланил)-(R)-аланин, N-[N-(L)-1-карбокси-2-  
 фенилэтил]-L-фенилаланил)-(R)-аланин, этиловый эфир N-[2-ацетилтиометил-3-(2-  
 метилфенил)пропионил]метионина, N-[2-меркаптометил-3-(2-метилфенил)пропионил]  
 метионин, N-[2(S)-меркаптометил-3-(2-метилфенил)пропаноил]-S-изосерин, N-(S)-[3-  
 30 меркапто-2-(2-метилфенил)пропионил]-S-2-метокси-(R)-аланин, N-[1-[[1-(S)-  
 бензилоксикарбонил-3-фенилпропил]амино]циклопентилкарбонил]-S-изосерин, N-[1-  
 [[1-(S)-карбонил-3-фенилпропил]амино]циклопентилкарбонил]-S-изосерин, 1,1'-  
 [дитиобис-[2(8)-(2-метилбензил)-1-оксо-3,1-пропандиил]]-бис-(S)-изосерин, 1,1'-  
 [дитиобис-[2(S)-(2-метилбензил)-1-оксо-3,1-пропандиил]]-бис-(S)-метионин, N-(3-  
 35 фенил-2-(меркаптометил)пропионил)-S-4-(метилмеркапто)метионин, N-[2-  
 ацетилтиометил-3-фенилпропионил]-3-аминобензойную кислоту, N-[2-  
 меркаптометил-3-фенилпропионил]-3-аминобензойную кислоту, N-[1-(2-карбокси-4-  
 фенилбутил)циклопентанкарбонил]-S-изосерин, этиловый эфир N-[1-  
 40 (ацетилтиометил)циклопентанкарбонил]-S-метионина, 3(S)-[2-(ацетилтиометил)-S-  
 фенилпропионил]амино-ε-капролактамы и соединения, описанные в заявке WO 93/10773,  
 прежде всего этиловый эфир N-(2-ацетилтиометил-3-(2-  
 метилфенил)пропионил)метионина.

Ингибиторы ЭКФ включают соединение SLV306.

45 Аналоги и миметики Аро-А1 включают 18-членный пептид D4F,  
 последовательность ID №5 (патент US №6664230, поданный 16 декабря 2003).

Ингибиторы ренина включают, например, пептидные ингибиторы ренина и  
 предпочтительно непептидные ингибиторы ренина.

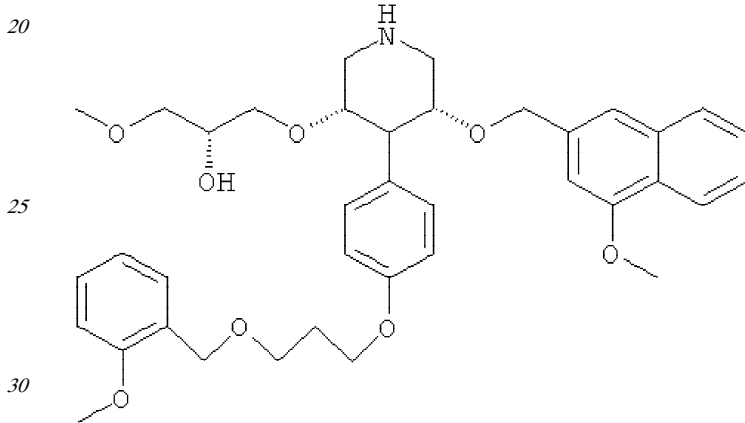
50 Непептидные ингибиторы ренина включают, например, дитекирен, терлакирен,  
 занкирен, соединение SPP-100 или соединение формулы:



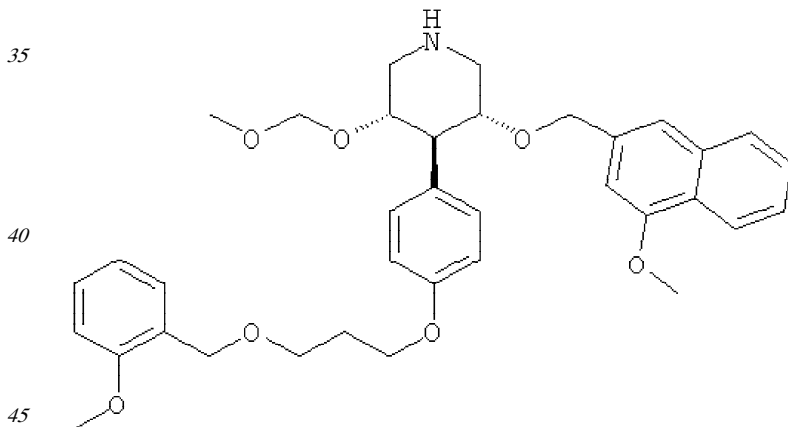
или, в каждом случае, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Ингибитор ренина формулы (I) (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-амино-2,2-диметил-3-оксипропил)-2,7-ди(1-метилэтил)-4-гидрокси-5-амино-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил]октанамида) описан в патенте EP 678503 A. Наиболее предпочтительным является его полуфумарат.

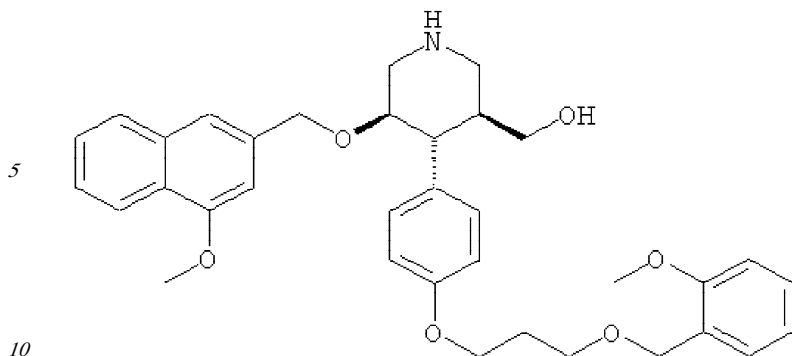
Непептидные ингибиторы ренина включают соединения, описанные в заявке WO 97/09311, прежде всего ингибиторы ренина, описанные в пунктах формулы изобретения и примерах, прежде всего соединение SPP100 формулы



прежде всего соединения RO 66-1132 и RO-66-1168 формул:



50



соответственно, описанные в заявке WO 04/002957, прежде всего ингибиторы ренина, описанные в пунктах формулы изобретения и примерах. Соответствующие объекты, описанные в указанных заявках WO, включены в настоящее изобретение в качестве ссылок.

Модуляторы абсорбции холестерина включают продукты Zetia® и KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Япония).

Ингибиторы тромбина включают продукт Astra Zeneca's Ximelagatran (Exanta®), как описано в заявке WO 97/23499, опубликованной 12 октября 1999 г.

Ингибиторы альдостерона включают соединения различной структуры. Агонисты GLP-1 включают аналоги GLP-1, агонисты рецептора GLP-1 и ассоциированные с белком G агонисты рецептора 120 (GPR120). Примеры аналогов GLP-1 включают продукт Exendin-4<sup>TM</sup> (экзенатид) или соединение LY315902, как описано в работе Myers S.R. и др., Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 58: Chicago (Abs 0748) (1998), и соединение LY307161, как описано в статье Trautman M. и др., Diabetologia, т.43, вып.1, с.А146 (2000).

Агонисты GPR120 включают жирные кислоты в свободной форме, как описано в статье Hirasawa A. и др., Nature Medicine, т.11, №1 (2005).

Антагонизм рецептора глюкагона включает включение антисмысловых молекул, например РНК и олигонуклеотидов, в ген, кодирующий глюкагоновый рецептор, и антагонисты глюкагонового рецептора, такие как, например, низкомолекулярные антагонисты, которые связываются с глюкагоновым рецептором и предотвращают или ингибируют связывание с природными лигандами. Антисмысловая технология описана в данной области техники. Некоторые антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) и способы идентификации АСО описаны в статье Sloop K. и др., The Journal of Clinical Investigation, т.113, №11 (2004), содержание которой полностью включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Антагонисты каннабиноидного рецептора 1 (cb1) включают, без ограничения перечисленным, соединения, описанные в заявке на выдачу патента US 2005/32224, опубликованной 16 марта 2006 г. (публикация № WO 06/029349, соединения формул Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig и Ih).

Агенты против ожирения включают продукты Xenical®, Meridia® и антагонисты каннабиноидного рецептора.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов включают продукт Plavix®, аспирин и продукт Clopidogrel®.

Просклеротические факторы роста включают трансформирующий фактор роста  $\beta$  1 (TGF  $\beta$ ).

Соединения, повышающие ЛПВП, включают, без ограничения перечисленным, ингибиторы белков-переносчиков эфиров холестерина (ингибиторы CETP). Примеры

ингибиторов СЕТР включают соединение JTT705, описанное в патенте US №6426365, опубликованном 30 июля 2002 г. (пример 26), и его фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторами DPP-IV являются соединения пептидной и непептидной природы.

5 Ингибиторы DPP-IV в каждом случае в основном и подробно описаны в документах WO 98/19998, DE 19616486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309 и WO 01/52825, прежде всего в пунктах формулы изобретения, относящихся к соединениям, описанным в примерах (конечные продукты), при этом объект конечных продуктов, фармацевтических препаратов и пункты формулы изобретения включены в настоящее  
10 изобретение в виде ссылок на данные публикации. Соединения DPP728 и LAF237 подробно описаны в заявке WO 98/19998 (пример 3) и в заявке WO 00/34241 (пример 1) соответственно. Ингибитор DPP-IV подробно описан в статье Diabetes, т.47, сс.1253-1258 (1998).

15 Структура активных агентов, которую можно идентифицировать по общим или торговым названиям, описана в последнем издании стандартного справочника «The Merck Index» или в справочнике Physician's Desk Reference или в базах данных, например в базе данных Patents International (например, IMS World Publications) или Current Drugs. Соответствующее содержание указанных источников включено в  
20 настоящее описание в качестве ссылки. Специалист в данной области техники может идентифицировать активные агенты и с использованием указанных в данном контексте ссылок может получить и оценить фармацевтические свойства по стандартным методикам *in vitro* и *in vivo*.

25 Если соединение А, В, С или их соль вводят в комбинации с другими лекарственными средствами, дозы совместно вводимого соединения изменяются в зависимости от природы совместного лекарственного средства, состояния, предназначенного для лечения, и т.п. Термины «совместное введение» или «введение в комбинации», использованные в данном контексте, означают введение выбранных  
30 терапевтических агентов одному пациенту, а также курсы лечения, при которых агенты не обязательно вводят одинаковым способом или одновременно.

В настоящем изобретении предлагаются также следующие объекты:

35 5.1. Фармацевтическая комбинация, включающая а) первый агент, которым является соединение А или соединение В или их фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно соединение А или его ацетат, и б) совместно вводимый агент, например второй лекарственный агент, как описано выше, например лекарственный агент, который выбирают из группы, включающей соединение, повышающее уровень ЛПВП,  $\delta$ -PPAR, агонист  $\gamma$ -PPAR неглитазонового типа, антигипертензивный агент,  
40 модулятор абсорбции холестерина, аналог или миметик аро-А1, ингибитор ренина, ингибитор тромбина, ингибитор альдостерона, агонист GLP-1, антагонист глюкагонового рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агент против ожирения, ингибитор агрегации тромбоцитов, агонист PPAR, просклеротический фактор роста или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

45 5.2. Фармацевтическая комбинация, включающая а) первый агент, которым является соединение С или его фармацевтически приемлемая соль, например его ацетат, и б) совместно вводимый агент, например второй лекарственный агент, как описано выше, например лекарственный агент, который выбирают из группы,  
50 включающей соединение, повышающее уровень ЛПВП, антигипертензивный агент, модулятор абсорбции холестерина, аналог или миметик аро-А1, ингибитор ренина, ингибитор тромбина, ингибитор альдостерона, антагонист глюкагонового рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агент против ожирения, ингибитор

агрегации тромбоцитов, просклеротический фактор роста или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

5 б. Способ лечения, профилактики или замедления развития диабета или осложнений, вызванных диабетом, как описано в данном контексте, например, для  
лечения, профилактики или замедления развития диабетической нефропатии,  
10 диабетической кардиомиопатии или диабетической невропатии, который заключается в совместном введении, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества соединения А, В или С или их фармацевтически приемлемой соли, и второго лекарственного средства, например, как описано выше.

7.1. Способ лечения, профилактики диабета или осложнений, вызванных диабетом, как описано в данном контексте, или замедления их развития, который заключается во  
15 введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, включающей соединение А, В или С или их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно соединение А или его ацетат, и б) совместно вводимый агент, который выбирают из группы, включающей:

- 20 (1) агонист PPAR,
  - (2) соединения, повышающие уровень ЛПВП,
  - (3) противодиабетические агенты, как указано в данном контексте,
  - (4) антигипертензивный агент,
  - (5) модулятор абсорбции холестерина,
  - 25 (6) аналоги и миметики апо-А1,
  - (7) ингибиторы ренина,
  - (8) ингибиторы тромбина,
  - (9) ингибиторы альдостерона,
  - (10) агонисты GLP-1,
  - 30 (11) антагонисты рецептора глюкагона,
  - (12) антагонисты каннабиноидного рецептора 1,
  - (13) агенты против ожирения,
  - (14) ингибиторы агрегации тромбоцитов,
  - (15) ингибиторы DPP-IV, и
  - 35 (16) просклеротические факторы роста
- или в каждом случае их фармацевтически приемлемые соли и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

7.2. Способ лечения, профилактики диабета или осложнений, вызванных диабетом,  
40 как описано в данном контексте, или замедления их развития, например для лечения, профилактики или замедления развития диабетической нефропатии, диабетической кардиомиопатии или диабетической невропатии, предпочтительно диабетической нефропатии, который заключается во введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации,  
45 описанной в п.5.1. или 5.2.

При введении фармацевтической комбинации по настоящему изобретению наблюдается благоприятный эффект, прежде всего синергетический эффект. Например, при комбинированном лечении может наблюдаться неожиданное  
50 увеличение продолжительности действия, уменьшение побочных действий, снижение доз отдельных лекарственных средств или улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией. Другое преимущество заключается в том, что можно использовать меньшие дозы активных ингредиентов в составе комбинации по настоящему

изобретению, например, при этом можно использовать не только меньшие дозы, но и снизить частоту введения лекарственного средства, а также снизить вероятность проявления побочного действия. Указанные выше преимущества соответствуют требованиям или пожеланиям пациентов, проходящих курс лечения.

5 Комбинации по настоящему изобретению, как описано в данном контексте, можно использовать для одновременного или последовательного введения в любом порядке, например для раздельного использования или для применения в качестве фиксированной комбинации.

10 Комбинации по настоящему изобретению включают «наборы компонентов», в том смысле, что оба агента а) и б) можно вводить независимо или с использованием различных фиксированных комбинаций, содержащих определенные количества компонентов, в различные моменты времени. Компоненты «набора» можно, например, вводить одновременно или поочередно, т.е. в различные моменты времени с одинаковыми или различными интервалами времени для каждого компонента «набора». Предпочтительные интервалы времени выбирают таким образом, чтобы при введении комбинации наблюдалась повышенная эффективность действия на заболевание или состояние, которые предназначены для лечения, по сравнению с действием каждого из компонентов в отдельности.

15 Эффективная доза каждого компонента комбинации по настоящему изобретению изменяется в зависимости от природы конкретного соединения или фармацевтической композиции, способа введения, состояния, предназначенного для лечения, тяжести состояния, предназначенного для лечения. Таким образом, величины доз комбинации по настоящему изобретению выбирают с учетом ряда факторов, включая способ введения. Терапевт, лечащий врач или ветеринар может определить и назначить эффективное количество отдельных активных ингредиентов, необходимое для снижения интенсивности симптомов, замедления развития или подавления состояния. При подборе оптимальных доз, обеспечивающих необходимую концентрацию активных ингредиентов в интервале, при котором проявляется эффективность без токсичности, необходимо учитывать кинетику доставки активных ингредиентов в участки-мишени.

20 Эффективная доза каждого компонента комбинации по настоящему изобретению изменяется в зависимости от природы конкретного соединения или фармацевтической композиции, способа введения, состояния, предназначенного для лечения, тяжести состояния, предназначенного для лечения. Таким образом, величины доз комбинации по настоящему изобретению выбирают с учетом ряда факторов, включая способ введения. Терапевт, лечащий врач или ветеринар может определить и назначить эффективное количество отдельных активных ингредиентов, необходимое для снижения интенсивности симптомов, замедления развития или подавления состояния. При подборе оптимальных доз, обеспечивающих необходимую концентрацию активных ингредиентов в интервале, при котором проявляется эффективность без токсичности, необходимо учитывать кинетику доставки активных ингредиентов в участки-мишени.

25 Суточные дозы агента а) или агента б) изменяются в зависимости от ряда факторов, например от природы выбранного соединения, конкретного состояния, предназначенного для лечения, и требуемого эффекта. Однако в основном удовлетворительные результаты достигаются при введении агента а) в суточной дозе приблизительно от 0,1 до приблизительно 100 мг/кг ежедневно в виде однократной дозы или в виде разделенных доз.

30 Приблизительная суточная доза агониста PPAR составляет приблизительно от 1 мг до 360 мг, более предпочтительная суточная доза составляет от 1 мг до 100 мг, наиболее предпочтительно от 1 мг до 50 мг, например, для пациента с массой тела приблизительно 75 кг. Предпочтительными лекарственными формами ингибиторов АКФ, являются, например, таблетки или капсулы, включающие, например, приблизительно от 5 мг до приблизительно 20 мг, предпочтительно 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг беназеприла, приблизительно от 6,5 мг до 100 мг, предпочтительно 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг каптоприла, приблизительно от 2,5 мг до приблизительно 20 мг, предпочтительно 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или 20 мг эналаприла, приблизительно от 10 мг до приблизительно 20 мг, предпочтительно 10 мг или 20 мг фозиноприла, приблизительно от 2,5 мг до приблизительно 4 мг, предпочтительно 2 мг или 4 мг периндоприла, приблизительно от 5 мг до приблизительно 20 мг,

предпочтительно 5 мг, 10 мг или 20 мг хинаприла, или приблизительно от 1,25 мг до приблизительно 5 мг, предпочтительно 1,25 мг, 2,5 мг или 5 мг рамиприла.

Предпочтительная частота введения составляет 3 раза в сутки.

5 Предпочтительной комбинацией является комбинация соединения А, предпочтительно в форме ацетата, и ингибитора АКФ, например, как описано выше.

#### Формула изобретения

10 1. Применение 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения, профилактики или замедления развития осложнений, вызванных диабетом.

2. Применение по п.1, где осложнением является нефропатия, невропатия или кардиомиопатия.

15 3. Применение по п.1 или 2, где соединением является ацетат 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона.

4. Способ лечения или профилактики диабетической нефропатии, невропатии или кардиомиопатии, или замедления их развития, который заключается во введении 20 эффективного количества 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

5. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения или профилактики 25 осложнений, вызванных диабетом, и включающая 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемые соли в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей, где осложнение выбирают из нефропатии, невропатии или кардиомиопатии.

30 6. Фармацевтическая комбинация, включающая а) первый агент, который выбирают из 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей, и б) по крайней мере один активный ингредиент, который выбирают из группы, включающей соединение, 35 повышающее уровень ЛПВП, соединение  $\delta$ -PPAR, агонист  $\gamma$ -PPAR неглитазонового типа, антигипертензивный агент, модулятор абсорбции холестерина, аналог или миметик аро-А1, ингибитор ренина, ингибитор тромбина, ингибитор альдостерона, агонист GLP-1, антагонист глюкагонового рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агент против ожирения, ингибитор агрегации тромбоцитов, агонист PPAR 40 типа, просклеротический фактор роста или их фармацевтически приемлемые соли.

7. Комбинация по п.6, где первым агентом является 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион или его ацетат.

8. Способ лечения или профилактики диабета или осложнений, вызванных 45 диабетом, или замедления их развития, который заключается в совместном введении, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона или его фармацевтически приемлемых солей, и второго лекарственного средства, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, где второе лекарственное 50 средство выбирают из группы, включающей соединение, повышающее уровень ЛПВП, противодиабетический агент, антигипертензивный агент, модулятор абсорбции холестерина, аналог или миметик аро-А1, ингибитор ренина, ингибитор тромбина, ингибитор альдостерона, агонист GLP-1, антагонист глюкагонового

рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора 1, агент против ожирения, ингибитор агрегации тромбоцитов, агонист PPAR, ингибитор DPP-IV, просклеротический фактор роста или их фармацевтически приемлемые соли.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50