



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2007119315/15**, **25.10.2005**(30) Конвенционный приоритет:
25.10.2004 US 60/621,077
25.10.2004 EP 04105265.5
11.02.2005 US 60/651,625(43) Дата публикации заявки: **27.11.2008 Бюл. № 33**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
25.05.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/055534 (25.10.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/045799 (04.05.2006)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11(71) Заявитель(и):
ЗОЛЬВАЙ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
ФИРНГЕС Михаэль (DE),
ГРЕГОРИ Питер-Колин (DE),
АНТЕЛЬ Йохен (DE),
ЛАНГЕ Йосефус-Хюбертус-Мария (NL),
ВАЛЬДЕК Харальд (DE)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТАГОНИСТЫ
КАННАБИНОИДНОГО РЕЦЕПТОРА СВ₁ И ОТКРЫВАТЕЛИ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ,
ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА I, ОЖИРЕНИЯ И
СВЯЗАННЫХ С НИМИ СОСТОЯНИЙ****(57) Формула изобретения**

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в фармакологически эффективном количестве каждый из следующих компонентов

а) по меньшей мере один открыватель K_{ATФ}-каналов в качестве первого действующего вещества иб) по меньшей мере один антагонист СВ₁ в качестве второго действующего вещества.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая общепринятые фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и/или носители.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, пригодная для орального введения.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой действующие вещества присутствуют в одной или нескольких форме(ах) лекарственного средства, пригодной(ых) для орального введения, выбранной(ых) из группы, включающей таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, сиропы, эликсиры или суспензии.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой открыватель K_{ATФ}-каналов представляет собой открыватель K_{ATФ}-канала Kir6.2/SUR1, K_{ATФ}-канала Kir6.2/SUR2B и/или K_{ATФ}-канала Kir6.1/SUR2B.6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой открыватель K_{ATФ}-каналов представляет собой открыватель K_{ATФ}-канала Kir6.2/SUR1.

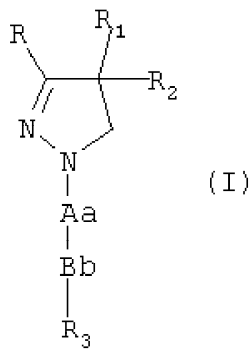
7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой открыватель $K_{ATФ}$ -каналов представляет собой избирательный открыватель $K_{ATФ}$ -канала Kir6.2/SUR1.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой открыватель $K_{ATФ}$ -каналов выбран из группы, включающей пинацидил; кромакалим; диазоксид; BPDZ 44; BPDZ 49; BPDZ 62; BPDZ 73; BPDZ 79; BPDZ 83; BPDZ 109; BPDZ 154; BPDZ 216 (NNC 55-9216); NN414; NNC 55-0118; NNC 55-0462; MCC-134; лосимендан; SR 47063 и WAY 135201.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой открыватель $K_{ATФ}$ -каналов выбран из группы, включающей диазоксид; BPDZ 44; BPDZ 62; BPDZ 73; BPDZ 154; BPDZ 216 (=NNC 55-9216); NN414; NNC 55-0118; NNC 55-0462 и MCC-134.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой антагонист CB_1 представляет собой SR 147778 или в которой антагонист CB_1 выбран из антагонистов, описанных в таких документах, как: US 5624941; US 6344474; US 6509367; WO 01/032663; WO 01/070700; WO 03/007887; WO 03/015700; WO 03/026647; WO 03/026648; WO 03/027076; WO 03/040107; WO 03/051850; WO 03/051851; WO 03/063781; WO 03/077847; WO 03/078413; WO 03/082190; WO 03/082191; WO 03/082256; WO 03/082833; WO 03/084930; WO 03/084943; WO 03/086288; WO 03/087037; WO 03/088968; WO 04/012671; WO 04/013120; WO 04/026301; WO 04/052864; WO 04/060888; WO 04/060870; WO 058727, WO 04/058255 или WO 05/007628.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой антагонист CB_1 представляет собой соединение формулы I,

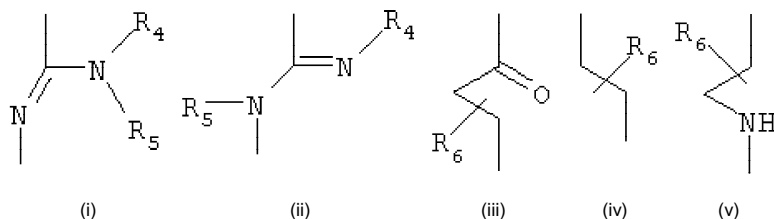


в которой R и R^1 имеют одинаковые или различные значения и обозначают фенил, тиенил или пиридил, где указанные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 заместителями Y, которые могут иметь одинаковые или различные значения; или R и/или R^1 обозначают нафтил,

R^2 обозначает водород, гидроксигруппу, C_1 - C_3 алкоксигруппу, ацетилоксигруппу или пропионилоксигруппу,

Y обозначает C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкоксигруппу, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, трифторметилтиогруппу, трифторметоксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкил C_1 - C_2 аминогруппу, моно- или диалкил C_1 - C_2 амидогруппу, C_1 - C_3 алкилсульфонил, диметилсульфамидогруппу, C_1 - C_3 алкоксикарбонил, карбоксил, трифторметилсульфонил, цианогруппу, карбамоил, сульфоамил или ацетил,

Aa обозначает одну из групп (i), (ii), (iii), (iv) или (v),



в которых R_4 обозначает ацетамидогруппу или диметиламиногруппу или 2,2,2-трифторэтил, или фенил, или пиридил и

R_5 обозначает водород, или

R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга обозначают водород или разветвленный или неразветвленный C_1 - C_8 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил,

R_6 обозначает водород или неразветвленный C_1 - C_3 алкил,

Bb обозначает сульфонил или карбонил,

R₃ обозначает бензил, фенил, тиенил или пиридил, которые могут быть замещены 1, 2 или 3 заместителями Y, которые могут иметь одинаковые или различные значения, или R₃ обозначает разветвленный или неразветвленный C₁-C₈алкил или C₃-C₈циклоалкил, или R₃ обозначает пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или нафтил,

его пролекарство, его таутомер или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой в соединении формулы I R обозначает 4-хлорфенильную группу, R₁ обозначает фенил, R₂ обозначает водород, Aa обозначает группу (i), в которой R₄ обозначает водород и R₅ обозначает метил, Bb обозначает сульфонил, и R₃ обозначает 4-хлорфенил, и его соли.

13. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой соединение формулы I представляет собой левовращающий энантиомер.

14. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой соединение формулы I выбрано из группы, включающей:

(S)-3-(4-хлорфенил)-N-[(4-хлорфенил)сульфонил]-4,5-дигидро-N'-метил-4-фенил-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

(-)-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-N-метил-4-фенил-N'-(1-пиперидинилсульфонил)-1H-пиразол-1-карбоксимидамид и

(-)-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-4-фенил-N-метил-N'-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1H-пиразол-1-карбоксимидамид.

15. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать K_{ATФ}-каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB₁.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать K_{ATФ}-каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB₁, выбрано из группы, включающей:

(4S)-3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-метил-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

5-(4-бромфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-этил-N-пиперидин-1-ил-1H-пиразол-3-карбоксамид;

5-(1,1-диметилгептил)-2-[(1R,2R,5R)-5-гидрокси-2-(3-гидроксипропил)циклогексил]фенол;

5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метил-N-пиперидин-1-ил-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N'-(азепан-1-илсульфонил)-3-(4-хлорфенил)-N-метил-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

(2S)-1-[3-(4-хлорфенил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-3-(3,4-дихлорфенил)-1-оксопропан-2-амин;

3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-4-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

(2S)-1-[3-(4-хлорфенил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-3-(1H-индол-3-ил)-N-метил-1-оксопропан-2-амин;

2-[3-(4-хлорфенил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-5-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазол;

3-(4-хлорфенил)-N-[2-(диэтиламино)этил]-N'-[(диэтиламино)сульфонил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

3-(4-хлорфенил)-N-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N'-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

3-(4-хлорфенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-4-фенил-N'-(пиперидин-1-илсульфонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-[(1-метилпирролидин-3-ил)метил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;

3-(4-хлорфенил)-N-{[изопропил(метил)амино]сульфонил}-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид;

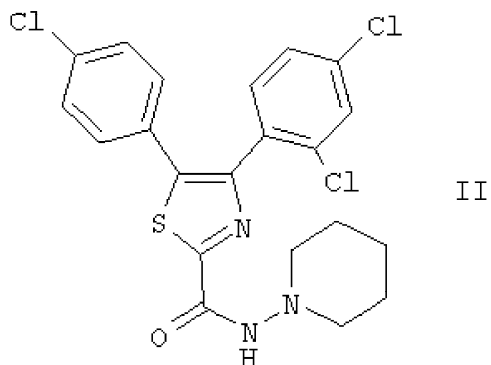
5-(4-бромфенил)-N-[(4-хлорфенил)сульфонил]-1-(2,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

- 5-(4-бромфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил;
8-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-1,4,5,6-тетрагидробензо[6,7]циклогепта [1,2-с]пиразол-3-карбоксамид;
3-(4-хлорфенил)-N'-[(диэтиламино)сульфонил]-4-гидрокси-N-метил-4-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксимидамид;
метил 3-(4-хлорфенил)-N-[(диэтиламино)сульфонил]-4-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбимидотиоат;
1-[бис(4-хлорфенил)метил]-3-[(3,5-дифторфенил)(метилсульфонил)метилен]азетидин;
5-(4-бромфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-[(2)-2-(3,5-дифторфенил)-2-(метилсульфонил)винил]-4-метил-1Н-пиразол;
4-(4-хлорфенил)-5-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-1,3-тиазол-2-карбоксамид;
1,1-диоксид 2-{1-[бис(4-хлорфенил)метил]азетидин-3-ил}-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-она;
5-(4-хлорфенил)-4-(2,4-Дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-1,3-тиазол-2-карбоксамид;
1-(4-бромфенил)-N-циклогексил-2-(2,4-дихлорфенил)-5-этил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
1-(4-бромфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-этил-N-пентил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-N-пирролидин-1-ил-1Н-1,2,4-триазод-3-карбоксамид;
3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил]-N-метил-4-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксимидамид;
3-(4-хлорфенил)-N'-[(диметиламино)сульфонил]-N-(2-фторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксимидамид;
1-(4-хлорфенил)-5-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
1-(4-хлорфенил)-5-(2,4-дихлорфенил)-N-морфолин-4-ил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
3-(4-хлорфенил)-4-(3-фторфенил)-N-метил-N'-(пиперидин-1-илсульфонил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксимидамид;
3-(4-хлорфенил)-N-метил-N'-(морфолин-4-илсульфонил)-4-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксимидамид;
4-(4-хлорфенил)-N-циклогексил-5-(2,4-дихлорфенил)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамид;
5-(4-хлорфенил)-N-циклогексил-4-(2,4-дихлорфенил)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамид;
1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-N,N-диэтил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксамид;
3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-метил-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксимидамид;
1-(4-хлорфенил)-5-фенил-N-пиперидин-1-ил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксамид;
1-(4-хлорфенил)-5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксимидамид;
1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-N-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
N-азепан-1-ил-1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
2-(2,5-дихлорфенил)-5-этил-1-фенил-N-пиперидин-1-ил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
N-циклогексил-2-(1,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)-5-этил-1-фенил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
1-(4-хлорфенил)-N-метил-5-фенил-N'-(пиперидин-1-илсульфонил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксимидамид;
1-(4-хлорфенил)-N-циклогексил-5-этил-2-(3-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
1-(4-хлорфенил)-5-этил-2-(3-метилпиридин-2-ил)-N-пиперидин-1-ил-1Н-имидазол-4-карбоксамид;
1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-N-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоксамид;

- 2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-N-пиперидин-1-ил-1-пиридин-2-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(4-бромфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-этил-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(2,4-дихлорфенил)-N-метил-N'-(морфолин-4-илсульфонил)-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксимидамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-этил-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(фторметил)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(2-фторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- 1-(4-хлорфенил)-N-циклогексил-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(метилтио)-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(метилсульфонил)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(метилсульфинил)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 3-(4-хлорфенил)-N-метил-4-пиридин-3-ил-N'-{[4-(трифторметил)фенил]сульфонил}-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- 5-(4-хлорфенил)-4-(2,5-дихлорфенил)-1-метил-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-2-карбоксамид;
- 2-(2-хлорфенил)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-этил-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-этил-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- N-[1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил]бензамид;
- 3-(4-хлорфенил)-N'-[(диметиламино)сульфонил]-4-(3-фторфенил)-N-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- (4S)-3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-4-(3-фторфенил)-N-метокси-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- N-[5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метил-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксамид;
- 1-(4-бромфенил)-5-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- 2-[1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-ил]гексан-2-ол;
- (4S)-3-(4-хлорфенил)-N-метил-4-фенил-N'-(пиперидин-1-илсульфонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- N-1-адамантил-5-пентил-4-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- N-1-адамантил-4-пентил-5-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-4-пентил-1H-имидазол;
- 3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- 1-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-5-(этилтио)-N-пиперидин-1-ил-1H-имидазол-4-карбоксамид;
- (4S)-3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид;
- и их смеси.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, в которой соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{ATФ}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , представляет собой (4S)-3-(4-хлорфенил)-N'-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-метил-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксимидамид.

18. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{ATФ}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , представляет собой соединение формулы II



19. Применение по меньшей мере одного открывателя $K_{ATФ}$ -каналов в сочетании по меньшей мере с одним антагонистом CB_1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для профилактики, лечения и/или ингибирования ожирения.

20. Применение по п.19, в котором используют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{ATФ}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

21. Применение по меньшей мере одного открывателя $K_{ATФ}$ -каналов в сочетании по меньшей мере с одним антагонистом CB_1 для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики, лечения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования сахарного диабета.

22. Применение по п.21, дополнительно включающее применение инсулина в качестве третьего дополнительного компонента.

23. Применение по п.21 для профилактики, лечения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования диабета типа I независимо от потери веса.

24. Применение по п.22 для профилактики, лечения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования диабета типа I независимо от потери веса.

25. Применение по п.21 для профилактики, лечения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования диабета типа II независимо от потери веса.

26. Применение по п.22 для профилактики, лечения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования диабета типа II независимо от потери веса

27. Применение по п.21, в котором используют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{ATФ}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

28. Применение по п.22, в котором используют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{ATФ}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

29. Применение по меньшей мере одного открывателя $K_{ATФ}$ -каналов в сочетании по меньшей мере с одним антагонистом CB_1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения или замедления развития или замедления наступления метаболического синдрома и/или синдрома X у млекопитающих и человека.

30. Применение по п.29, в котором используют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{ATФ}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

31. Применение по п.29, в котором метаболический синдром и/или синдром X представляет собой нарушения или заболевания, выбранные из группы, включающей гипертензию, прежде всего артериальную гипертензию; устойчивость к инсулину, прежде всего сахарный диабет типа II; непереносимость глюкозы; дислиппротеинемия, прежде

всего гипертриглицеридемию, сопровождающуюся дислиппротеинемией, связанной с пониженным содержанием ЛПВП-холестерина, и гиперурикемию.

32. Применение по п.30, в котором метаболический синдром и/или синдром X представляет собой нарушения или заболевания, выбранные из группы, включающей гипертензию, прежде всего артериальную гипертензию; устойчивость к инсулину, прежде всего сахарный диабет типа II; непереносимость глюкозы; дислиппротеинемия, прежде всего гипертриглицеридемию, сопровождающуюся дислиппротеинемией, связанной с пониженным содержанием ЛПВП-холестерина, и гиперурикемию.

33. Способ лечения, предупреждения и/или ингибирования ожирения, синдрома X и/или метаболического синдрома у млекопитающих и человека, заключающийся в том, что индивидууму, нуждающемуся в этом, вводят в эффективном количестве по меньшей мере один открыватель K_{ATP} -каналов в сочетании по меньшей мере с одним антагонистом CB_1 .

34. Способ по п.33, в котором осуществляют лечение индивидуумов с выраженным ожирением с целью замедления или предупреждения наступления или обострения синдрома X и/или метаболического синдрома.

35. Способ по п.33, в котором осуществляют лечение индивидуумов с выраженным ожирением с целью замедления или предупреждения наступления или обострения диабета типа II и/или устойчивости к инсулину.

36. Способ по п.33, в котором открыватель K_{ATP} -каналов и антагонист CB_1 вводят одновременно, последовательно (по отдельности) или в виде физической комбинации.

37. Способ по п.36, в котором открыватель K_{ATP} -каналов и антагонист CB_1 вводят одновременно в фиксированной комбинации.

38. Способ по п.33, в котором используют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать K_{ATP} -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

39. Способ лечения диабета типа II и/или устойчивости к инсулину у млекопитающих и человека, заключающийся в том, что индивидууму, нуждающемуся в этом, вводят в эффективном количестве по меньшей мере один открыватель K_{ATP} -каналов в сочетании по меньшей мере с одним антагонистом CB_1 .

40. Способ по п.39, в котором осуществляют лечение индивидуумов, не страдающих сопутствующим ожирением.

41. Способ по п.39, в котором дополнительно осуществляют введение индивидуумам, нуждающимся в инсулиновом замещении.

42. Способ по п.39, в котором открыватель K_{ATP} -каналов и антагонист CB_1 вводят одновременно, последовательно (по отдельности) или в виде физической комбинации.

43. Способ по п.39, в котором открыватель K_{ATP} -каналов и антагонист CB_1 вводят одновременно в виде фиксированной комбинации.

44. Способ по п.39, в котором применяют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать K_{ATP} -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

45. Способ лечения, предупреждения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования сахарного диабета у индивидуумов, заключающийся в том, что индивидууму, нуждающемуся в этом, вводят в эффективном количестве по меньшей мере один открыватель K_{ATP} -каналов в сочетании по меньшей мере с одним антагонистом CB_1 .

46. Способ по п.45, в котором индивидуумов дополнительно лечат инсулином в качестве третьего компонента.

47. Способ по п.45, в котором лечение индивидуумов с диабетом типа I, страдающих ожирением и не страдающих ожирением, осуществляют независимо от потери веса.

48. Способ по п.46, в котором лечение индивидуумов с диабетом типа I, страдающих ожирением и не страдающих ожирением, осуществляют независимо от потери веса.

49. Способ по п.45, в котором лечение индивидуумов с диабетом типа II, страдающих ожирением и не страдающих ожирением, осуществляют независимо от потери веса.

50. Способ по п.46, в котором лечение индивидуумов с диабетом типа II, страдающих ожирением и не страдающих ожирением, осуществляют независимо от потери веса.

51. Способ по п.45, в котором открыватель K_{ATP} -каналов и антагонист CB_1 вводят

одновременно, последовательно (по отдельности) или в виде физической комбинации.

52. Способ по п.45, в котором открыватель $K_{AT\Phi}$ -каналов и антагонист CB_1 вводят одновременно в виде фиксированной комбинации.

53. Способ по п.45, в котором применяют соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{AT\Phi}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

54. Набор, состоящий по меньшей мере из двух отдельных контейнеров, в котором каждый отдельный контейнер содержит по меньшей мере одну фармацевтическую лекарственную форму, где фармацевтические лекарственные формы предназначены для применения в комбинации, содержащий

I) в первом отдельном контейнере фармацевтическую лекарственную форму, содержащую по меньшей мере один открыватель $K_{AT\Phi}$ -каналов, и

II) во втором отдельном контейнере фармацевтическую лекарственную форму, содержащую по меньшей мере один антагонист CB_1 .

55. Набор, содержащий в одном контейнере по меньшей мере одну фармацевтическую лекарственную форму, где фармацевтическая лекарственная форма предназначена для применения комбинации и содержит соединение с двойным действием, обладающее как способностью открывать $K_{AT\Phi}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 .

56. Набор по п.54, содержащий по меньшей мере одно соединение, обладающее антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , предпочтительно обладающее антагонистическими свойствами в отношении CB_1 соединение формулы (I) по п.10, или его пролекарство, таутомер или соль, в сочетании по меньшей мере с одним открывателем $K_{AT\Phi}$ -каналов пригодные для одновременного, раздельного или последовательного введения.

57. Набор по п.54, содержащий по меньшей мере одно соединение, обладающее антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , предпочтительно обладающее антагонистическими свойствами в отношении CB_1 соединение формулы (I) по п.10, или его пролекарство, таутомер или соль, в сочетании по меньшей мере с одним открывателем $K_{AT\Phi}$ -каналов, пригодные для одновременного, раздельного или последовательного введения.

58. Набор по п.56, дополнительно содержащий листовку, в которой указано, что по меньшей мере один антагонист CB_1 можно вводить в сочетании по меньшей мере с одним открывателем $K_{AT\Phi}$ -каналов одновременно, последовательно (по отдельности) или в виде физической комбинации.

59. Способ скрининга, предназначенный для выделения соединений, обладающих как способностью открывать $K_{AT\Phi}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , заключающийся в том, что тестируют соединения-кандидаты параллельно или в любом порядке с помощью тест-модели, пригодной для идентификации соединений, обладающих способностью открывать $K_{AT\Phi}$ -каналы, и с помощью тест-модели, пригодной для идентификации соединений, обладающих антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , и отбирают соединения, у которых обнаружена активность при использовании обеих тест-моделей.

60. Способ лечения, предупреждения, замедления развития, замедления наступления и/или ингибирования ожирения, синдрома X и/или метаболического синдрома и/или сахарного диабета у млекопитающих и человека, заключающийся в том, что идентифицируют соединение, обладающее как способностью открывать $K_{AT\Phi}$ -каналы, так и антагонистическими свойствами в отношении CB_1 , и вводят млекопитающему или человеку указанное соединение в количестве, эффективном для лечения или ингибирования ожирения, синдрома X и/или метаболического синдрома и/или сахарного диабета.