



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2004139029/14, 02.06.2003**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.06.2003(30) Конвенционный приоритет:
03.06.2002 US 60/385,220(43) Дата публикации заявки: **27.08.2005**(45) Опубликовано: **27.07.2009** Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 0034241, 15.06.2000. RU 2079497 C1, 20.05.1997. СТАРКОВА Н.Т. Клиническая эндокринология. - М.: Медицина, 1991, с.202, 231-260. МАЙРОН Д.Д. и др. Современные перспективы применения статинов. - Международный Медицинский Журнал, 2000, №6, найдено в Интернете 19.03.2007 <http://hghltd.eandex.com/yandbtm?url=http%3A%2F%2Fmedi.ru%2Fdoc%2F770060>. (см. прод.)**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **11.01.2005**(86) Заявка РСТ:
EP 03/05762 (02.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/101448 (11.12.2003)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

**ХОЛМС Дейвид Гренвилл (CH),
ХЬЮЗ Томас Эдуард (US)**

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИАНОПИРРОЛИДИНОВ И СОДЕРЖАЩИХ ИХ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Настоящая группа изобретений относится к медицине, в частности к эндокринологии, и касается лечения гиперлипидемии. Для этого вводят в эффективных дозах производные

цианопирролидинов, охарактеризованных структурной формулой I, фармацевтические композиции на их основе или их комбинации с другими гиполипидемическими средствами. Это обеспечивает эффективную коррекцию

гиперлипидемии за счет значительного холестерина и липопротеинов низкой
снижения уровней триглицеридов, общего плотности. 7 н. и 7 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

MENTLEIN R. "Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides", реферат.
Regul Pept. 1999 Nov 30; 85(1):9-24. Найдено 23.03.2007. PabMed PMID:10588446.

R U 2 3 6 2 5 5 5 C 2

R U 2 3 6 2 5 5 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/40 (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004139029/14, 02.06.2003**(24) Effective date for property rights:
02.06.2003(30) Priority:
03.06.2002 US 60/385,220(43) Application published: **27.08.2005**(45) Date of publication: **27.07.2009 Bull. 21**(85) Commencement of national phase: **11.01.2005**(86) PCT application:
EP 03/05762 (02.06.2003)(87) PCT publication:
WO 03/101448 (11.12.2003)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):

**KhOLMS Dejvid Grenvill (CH),
Kh'JuZ Tomas Ehduard (US)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) APPLICATION OF SUBSTITUTED CYANOPYROLIDINES AND COMBINED PREPARATIONS CONTAINING THEM FOR TREATMENT OF LIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; endocrinology.

SUBSTANCE: derivatives of cyanopyrolidines, characterised by the structural formula I, pharmaceutical compositions on their basis or their combination with other hypolipidemic agents are administered in effective doses for lipidemia

treatment.

EFFECT: effective correction of lipidemia at the expense of appreciable depression of levels of triglycerides, cholesterol, and low density lipoproteins.

1 ex, 14 cl

Гиперлипидемия представляет собой важный фактор, способствующий преждевременному развитию атеросклероза и повышению уровня сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний периферических сосудов.

Гиперлипидемия является состоянием, в основном характеризующимся ненормальным повышением уровня сывороточных липидов в кровотоке и представляет собой важный фактор риска при развитии атеросклероза и сердечного заболевания. В плане обзора нарушений липидного обмена см., например, работу Wilson, et al., Ed., Disorders of Lipid Metabolism, Chapter 23, Textbook of Endocrinology, 9th Edition, W.B. Sanders

Company, Philadelphia, PA (1998); данная ссылка и все ссылки, приведенные в данном контексте, включены таким образом в виде ссылки. Сывороточные липопротеины являются носителями липидов в системе кровообращения и включают хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП), а также липопротеин а (Лп(а)). Гиперлипидемию обычно разделяют на первичную и вторичную гиперлипидемию. Первичная гиперлипидемия, как правило, вызывается генетическими дефектами, тогда как вторичная гиперлипидемия, как правило, вызывается другими факторами, такими как различные болезненные состояния, лекарственные препараты и факторы питания. Альтернативно гиперлипидемия может быть результатом комбинации как первой, так и второй причин гиперлипидемии. Повышенные уровни холестерина связаны с рядом болезненных состояний, включая болезнь коронарных артерий, стенокардию, болезнь сонной артерии, инсульты, церебральный артериосклероз и ксантому. Существует несколько форм циркулирующего в крови холестерина, которые в норме встречаются у млекопитающих. Некоторые формы считают "плохим" холестерином, тогда как другие формы считают "хорошим" холестерином, и они необходимы для поддержания хорошего состояния здоровья. Было установлено, что "хорошей" формой холестерина является ЛВП. ЛНП представляет собой "плохой" холестерин. Другой формой ЛНП холестерина, основной плохой формой, является Лп(а), который представляет собой модифицированную форму ЛНП. Полагают, что повышенные уровни Лп(а) вредны и связаны с повышенным риском развития коронарной (ишемической) болезни сердца (ИБС) (см. Assman et al., Am. J. Card., Vol.77, pp.1179-1184 (1996) и Bostom et al., JAMA, Vol.276, No.7, pp.544-548 (1996)). Снижение уровней Лп(а) с помощью комбинации эстрогена и прогестерона ассоциировано с более низкой вероятностью вредных коронарных событий (см. Shiipak et al., JAMA, Vol.283, No.14, pp.1845-1852 (2000)).

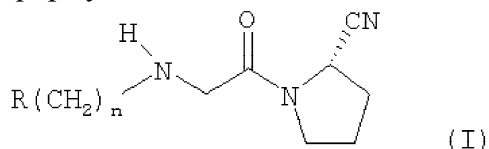
Снижение уровня ЛНП, плохой формы холестерина является в настоящее время основной целью врачей, лечащих пациентов, у которых имеются или которые находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, церебральный инфаркт и даже рестеноз после баллонной ангиопластики. Многие врачи в настоящее время используют агенты, снижающие уровень холестерина, только в качестве профилактического лечения здоровых субъектов с нормальными уровнями холестерина, чтобы таким образом защитить их от развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее широко используемыми агентами, снижающими уровень холестерина, являются статины, которые представляют собой соединения, ингибирующие фермент 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А (ГМГ-СоА)-редуктазу, фермент, ответственный за катализ превращения ГМГ-СоА в мевалонат, которое является

ранней и ограничивающей скоростью стадией пути биосинтеза холестерина.

В связи с этими ослабляющими эффектами гиперлипидемии существует потребность в новых терапевтических способах и композициях для модуляции, лечения или профилактики гиперлипидемии и ассоциированных с ней состояний.

В соответствии с этими и другими целями одним из объектов настоящего изобретения является способ модуляции гиперлипидемии и/или состояний, ассоциированных с гиперлипидемией, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:

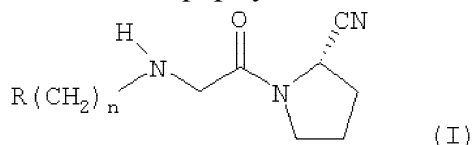


в которой

R представляет собой замещенный адамантил и n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

Кроме того, настоящее изобретение относится к использованию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для модуляции гиперлипидемии и/или состояний, ассоциированных с гиперлипидемией. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для модуляции гиперлипидемии и/или состояний, ассоциированных с гиперлипидемией, включающей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно, когда способ модуляции гиперлипидемии включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



в котором

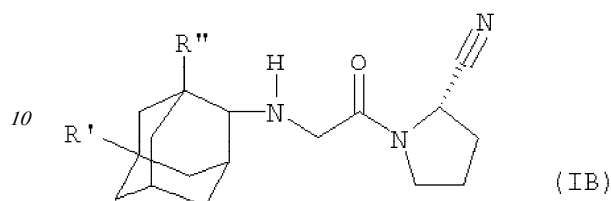
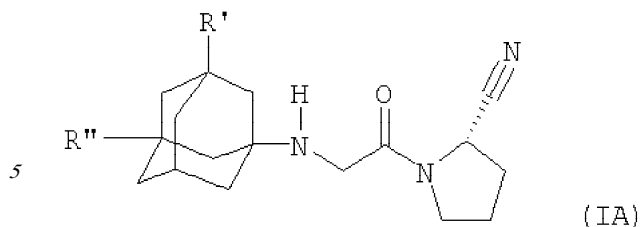
R представляет собой замещенный адамантил и n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

Предпочтительно, когда настоящее изобретение относится к использованию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для модуляции гиперлипидемии.

Предпочтительно также настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции для модуляции гиперлипидемии, включающей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

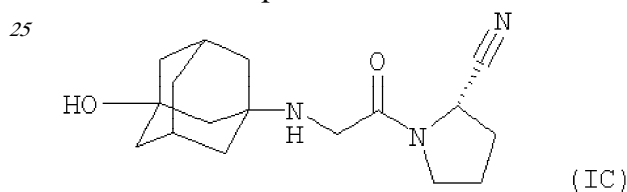
Предпочтительно также настоящее изобретение относится к использованию терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительными являются соединения формул IA или IB:



в которых R' представляет собой гидроксигруппу, C₁-C₇алкоксигруппу,
 15 C₁-C₈алканойлоксигруппу или R₅R₄N-CO--O--, где R₄ и R₅ независимо друг от друга
 означают C₁-C₇алкил или фенил, который является незамещенным или замещенным
 заместителем, выбранным из C₁-C₇алкила, C₁-C₇алкоксигруппы, галогена и
 трифторметила, и где R₄ дополнительно означает водород; или R₄ и R₅, взятые вместе,
 20 представляют собой C₃-C₆алкилен; и R'' означает водород; или R' и R'' независимо друг
 от друга означают C₁-C₇алкил, в свободной форме или в форме фармацевтически
 приемлемой кислотно-аддитивной соли.

Наиболее предпочтительным является соединение формулы IC:



30 обозначаемое также как
 пирролидин,1-[3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-циано-, (S) и его
 фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения представлен способ
 35 модуляции состояний, ассоциированных с гиперлипидемией, который включает
 введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного
 количества соединения формул I, IA, IB или IC, как описано выше, или его
 фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Предпочтительно также настоящее изобретение относится к использованию
 40 терапевтически эффективного количества соединения формул I, IA, IB или IC, как
 описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли для получения
 лекарственного средства для модуляции состояний, ассоциированных с
 гиперлипидемией.

45 Предпочтительно также изобретение относится к фармацевтической композиции
 для модуляции состояний, ассоциированных с гиперлипидемией, которые включают
 терапевтически эффективное количество соединения формул I, IA, IB или IC, как
 описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

50 Состояния, ассоциированные с гиперлипидемией, включают атеросклероз,
 стенокардию, заболевание сонной артерии, церебральный артериосклероз, ксантому,
 ИБС (ишемическую болезнь сердца), ишемический инсульт, рестеноз после
 ангиопластики, заболевание периферических сосудов, перемежающуюся хромоту,
 инфаркт миокарда (например, уменьшение некроза), дислипидемию, липемию после

приема пищи.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул I, IA, IB или IC, как описано выше, или его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Более того, настоящее изобретение относится к использованию терапевтически эффективного количества соединения формул I, IA, IB или IC, как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающих.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающих, включающей терапевтически эффективное количество соединения формул I, IA, IB или IC, как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формул I, IA, IB или IC и фармацевтически приемлемый носитель.

Другие объекты, признаки, преимущества и аспекты настоящего изобретения будут очевидны компетентным специалистам из последующего описания, прилагаемой формулы изобретения. Однако следует понимать, что последующее описание, прилагаемая формула изобретения и конкретные примеры несмотря на то, что они показывают предпочтительные варианты осуществления, приведены только в качестве иллюстрации. Различные изменения и модификации сущности и объема описанного изобретения станут весьма очевидными для компетентных специалистов в данной области из чтения последующего материала.

Пока в данном контексте не определено иначе, общие определения обозначаются словами и терминами, используемыми в данном контексте. Так, во всем описании единственное число предусматривает включение множественного и наоборот.

Термин "терапевтически эффективное количество" будет означать то количество соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (млекопитающего), который планируется исследователем или клиницистом.

Термины "млекопитающее", "организм млекопитающего", "субъект" или "пациент (больной)" в данном контексте используются взаимозаменяемо и включают без ограничения перечисленными человека, собак, кошек, лошадей, свиней, коров, обезьян, кроликов, мышей и лабораторных животных. Предпочтительным млекопитающим является человек.

Термин "модулирует" относится к лечению, предупреждению, подавлению, усилению или индукции функции или состояния. Например, соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут модулировать гиперлипидемию путем снижения уровня холестерина у человека, подавляя, таким образом, гиперлипидемию.

Термин "лечение" означает терапию и уход за человеческой особью с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения, соответствующего настоящему изобретению, для предупреждения появления симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений либо устранения заболевания, состояния или нарушения.

Термин "повышенные уровни Лп(а)", как используют в данном контексте, будет означать средние уровни Лп(а), которые подвергают пациента риску развития

сосудистых, в особенности сердечно-сосудистых заболеваний, опосредованных Лп(а), включая без ограничения перечисленным ИБС, ишемический инсульт, рестеноз после ангиопластики, заболевание периферических сосудов, перемежающуюся хромоту, инфаркт миокарда (например, уменьшение некроза), дислипидемию и липемию после приема пищи.

Термин "гиперлипидемия" относится к наличию ненормально повышенного уровня липидов в крови. Гиперлипидемия может проявляться в по меньшей мере трех формах: (1) гиперхолестеринемия, т.е. повышенный уровень холестерина, (2) гипертриглицеридемия, т.е. повышенный уровень триглицеридов и (3) комбинированная гиперлипидемия, т.е. комбинация гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Данный термин относится также к повышенным уровням одного или более липопротеинов, например повышенным уровням Лп(а), ЛНП и/или ЛОНП.

Термин "холестерин" относится к стероидному спирту, который является основным компонентом клеточных мембран и миелиновых оболочек, и, как используют в данном контексте, включает свое обычное употребление. Холестерин служит также предшественником стероидных гормонов и желчных кислот.

Термин "триглицерид(ы)" (ТГ), как используют в данном контексте, предусматривает свое обычное употребление. ТГ состоят из трех молекул жирных кислот, эстерифицированных молекулой глицерина, и служат для сохранения жирных кислот, которые используются мышечными клетками для продукции энергии или поглощаются и сохраняются в жировой ткани.

Поскольку холестерин и ТГ нерастворимы в воде, они должны быть упакованы в специальные молекулярные комплексы, известные как "липопротеины", для того чтобы транспортироваться в плазме. Липопротеины могут накапливаться в плазме вследствие сверхпродукции и/или недостаточного удаления. Имеется по меньшей мере пять разных липопротеинов, различающихся по размеру, композиции, плотности и функции. В клетках тонкой кишки пищевые липиды упаковываются в большие липопротеиновые комплексы, называемые "хиломикронами", которые имеют высокое содержание ТГ и низкое - холестерина. В печени ТГ и холестеринсодержащие сложные эфиры упаковываются и выделяются в плазму в виде богатого ТГ липопротеина, называемого ЛОНП, основной функцией которого является эндогенный транспорт ТГ, образованного в печени или высвободившегося из жировой ткани. Под действием ферментов ЛОНП может либо восстанавливаться и поглощаться печенью, либо трансформироваться в ЛПП. ЛПП, в свою очередь, либо поглощается печенью, либо далее модифицируется с образованием ЛНП. ЛНП либо поглощается и разлагается печенью, либо поглощается внепеченочной тканью. ЛВП помогает удалению холестерина из периферической ткани в процессе, называемом обратным транспортом холестерина.

Примеры первичной гиперлипидемии включают без ограничения перечисленным следующие:

1) Семейную гиперхиломикронемию, редкое генетическое нарушение, которое вызывает дефицит фермента LP-липазы, который разлагает молекулы жира. Дефицит LP-липазы может вызывать накопление больших количеств жира или липопротеинов в крови;

2) Семейную гиперхолестеринемию, относительно распространенное генетическое нарушение, развивающееся, когда основной дефект представляет собой серию мутаций в гене рецептора ЛНП, которая в результате приводит к дисфункции

рецепторов ЛНП и/или отсутствию рецепторов ЛНП. Это обуславливает неэффективный клиренс ЛНП рецепторами ЛНП, приводя к повышенным уровням ЛНП и общего холестерина в плазме;

3) Семейную комбинированную гиперлипидемию, известную также как множественную гиперлипидемию липопротеинового типа, наследственное нарушение, при котором у больных и их пораженных заболеванием близких родственников могут в различные периоды времени проявляться высокие уровни холестерина и высокие уровни триглицеридов. Уровни ЛВП холестерина часто бывают несколько понижены;

4) Семейный дефектный аполипопротеин В-100 представляет собой относительно распространенную аутосомную доминантную генетическую аномалию. Дефект вызывается мутацией по одному нуклеотиду, которая дает замену глутамина аргинином, вызывающую пониженное сродство частиц ЛНП в рецепторе ЛНП. Следовательно, это может быть причиной высоких уровней ЛНП и общего холестерина в плазме;

5) Семейную дисбеталипопротеинемию, называемую также гиперлипопротеинемией типа III, нераспространенное наследственное нарушение, приводящее к средним до сильным повышениям уровней сывороточного TG и холестерина при отклоняющейся от нормы функции аполипопротеина E. Уровни ЛВП обычно являются нормальными; и

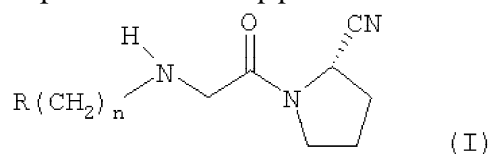
6) Семейную гипертриглицеридемию, распространенное наследственное нарушение, при котором повышена концентрация ЛОНП в плазме. Это может быть причиной слабого до среднего повышения уровней триглицеридов (и обычно не касается уровней холестерина) и часто может быть связано с низкими уровнями ЛВП в плазме. Факторы риска в примерах вторичной гиперлипидемии включают без ограничения перечисленным следующие: (1) факторы риска, связанные с заболеванием, такие как наличие в анамнезе диабета типа 1, диабета типа 2, синдрома Кушинга, гипотиреоза, холестаза и некоторых типов почечной недостаточности; (2) факторы риска, связанные с лекарственными препаратами, которые включают пероральные противозачаточные средства, гормоны, такие как эстроген и кортикостероиды, некоторые диуретики и различные р-блокаторы; (3) факторы риска, связанные с диетой, включают соотношение поглощения пищевого жира к общему количеству калорий, превышающее 40%, соотношение поглощения насыщенного жира к общему количеству калорий, превышающее 10%, поглощение холестерина больше 300 мг/день, привычное и чрезмерное употребление алкоголя, булимия, нервную анорексию и ожирение.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль(и)" относится к нетоксичным солям щелочных металлов, щелочноземельных металлов и аммония, обычно используемым в фармацевтической промышленности, включая соли натрия, калия, лития, кальция, магния, бария, аммония и протамин-цинка, которые получают методами, хорошо известными в области техники. Термин также включает нетоксичные кислотно-аддитивные соли, которые, как правило, получают при взаимодействии соединений, соответствующих настоящему изобретению, с подходящей органической или неорганической кислотой. Репрезентативные соли включают, но без ограничения перечисленным, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, бисульфат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафилат и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль(и)" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных

оснований и которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми, образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, р-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. В плане описания фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей в качестве пролекарственных форм см., например, Bundgaard, Ed., Design of Prodrugs, Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1985)).

Одним из аспектов настоящего изобретения является способ модуляции гиперлипидемии, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:

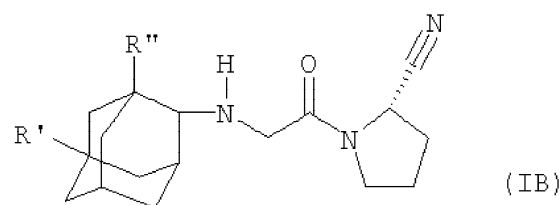
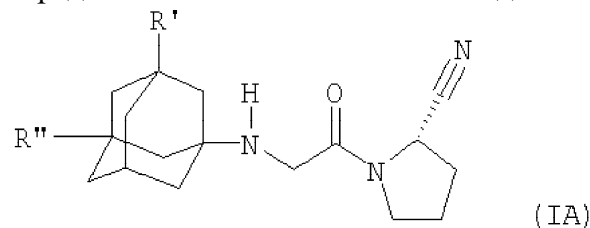


в которой

R представляет собой замещенный адамантил и

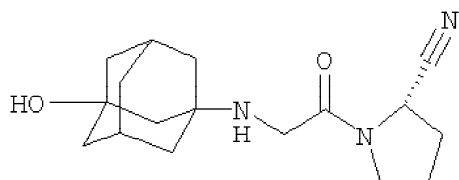
n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

Предпочтительными являются соединения формул IA или IB:



в которых R' представляет собой гидроксигруппу, C₁-C₇алкоксигруппу, C₁-C₈алканойлоксигруппу или R₅R₄N-CO--O--, где R₄ и R₅ независимо друг от друга означают C₁-C₇алкил или фенил, который является незамещенным или замещенным заместителем, выбранным из C₁-C₇алкила, C₁-C₇алкоксигруппы, галогена и трифторметила, и где R₄ дополнительно означает водород; или R₄ и R₅, взятые вместе, представляют собой C₃-C₆алкилен; и R'' означает водород; или R' и R'' независимо друг от друга означают C₁-C₇алкил, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

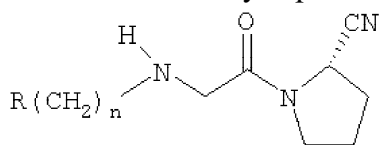
Наиболее предпочтительным является соединение формулы IC:



(IC)

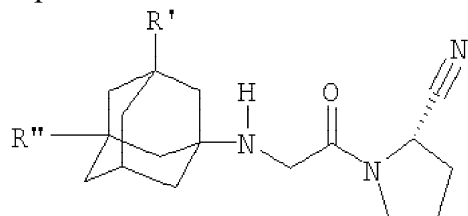
называемое также
пирролидин, 1-[3-гидроси-1-адамантил)амино]ацетил-2-циано-, (S), и его
фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ модуляции состояний,
ассоциированных с гиперлипидемией, включающий введение нуждающемуся в этом
млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I,

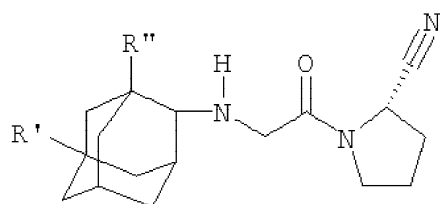


(I)

в которой
R представляет собой замещенный адамантил и
n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.
Предпочтительными являются соединения формул IA или IB:

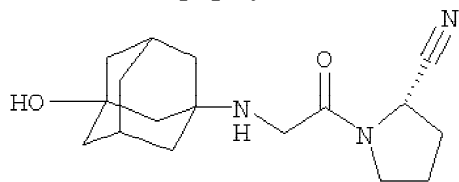


(IA)



(IB)

в которых R' представляет собой гидроксигруппу, C₁-C₇алкоксигруппу,
C₁-C₈алканоилоксигруппу или R₅R₄N-CO-O-, где R₄ и R₅ независимо друг от друга
означают C₁-C₇алкил или фенил, который является незамещенным или замещенным
заместителем, выбранным из C₁-C₇алкила, C₁-C₇алкоксигруппы, галогена и
трифторметила, и где R₄ дополнительно означает водород; или R₄ и R₅, взятые вместе,
представляют собой C₃-C₆алкилен; и R'' означает водород; или R' и R'' независимо друг
от друга означают C₁-C₇алкил, в свободной форме или в форме фармацевтически
приемлемой кислотно-аддитивной соли. Особенно предпочтительным является
соединение формулы IC:



(IC)

и его фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.
Включенными в объем настоящего изобретения являются фармацевтически
приемлемые соли и фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли

соединений формул I, IA, IB и IC.

Соединения, соответствующие данному изобретению, соединения I, IA, IB и IC раскрыты в патенте US №6166063, выданном 26 декабря 2000 г., и в публикации PCT WO 00/34241, опубликованной 15 июня 2000 г., описания которых таким образом включены в данном контексте в виде ссылки во всей их полноте, как если бы они были приведены в данном контексте полностью.

Состояния, ассоциированные с гиперлипидемией, включают, но без ограничения перечисленным, атеросклероз, стенокардию, заболевание сонной артерии, церебральный артериосклероз, ксантому, ИБС, ишемический инсульт, рестеноз после ангиопластики, заболевание периферических сосудов, перемежающуюся хромоту, инфаркт миокарда, дислипидемию, липемию после приема пищи.

Другой аспект настоящего изобретения относится к снижению уровней Лп(а), ЛНП и/или ЛОНП у млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формул I, IA, IB или IC.

Еще один аспект настоящего изобретения касается фармацевтических композиций, включающих терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его кислотно-аддитивной соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Предпочтительно, когда соединение представляет собой (S)-1-{2-[5-цианопиридин-2-ил)амино]этил-аминоацетил)-2-циано-пирролидин или (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-циано-пирролидин или их фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительно, когда соединение представляет собой пирролидин, 1-[3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-циано,(S).

Соединения формулы I и их соответствующие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли можно комбинировать с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, с одним или более принятых фармацевтических вспомогательных лекарственных веществ и вводить энтерально, например перорально, в форме таблеток, капсул, каплеток и т.п. или парентерально, например внутривенно, и в форме стерильных инъекционных растворов или суспензий. Энтеральные и парентеральные композиции могут быть приготовлены стандартными способами.

Соединения формулы I и их соответствующие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть изготовлены в виде энтеральных и парентеральных фармацевтических композиций, содержащих количество активной субстанции, которое эффективно для модуляции, лечения или предупреждения гиперлипидемии и состояний, ассоциированных с гиперлипидемией, и для снижения уровней Лп(а), ЛНП и/или ЛОНП, в унифицированной дозированной форме, и таких композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения формулы I, включая соединения каждой из их подгрупп и из каждого примера, могут вводиться в энантиомерно чистой форме, например >98%, предпочтительно >99%, или вместе с R-энантиомером, например, в рацемической форме. Вышеуказанные интервалы доз основываются на соединениях формулы I (за исключением количества R-энантиомера).

Точная доза соединений формулы I и их соответствующих фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей для использования с целью модуляции, лечения или предупреждения гиперлипидемии и состояний, ассоциированных с гиперлипидемией, и для снижения уровней Лп(а), ЛНП и/или ЛОНП, зависит от нескольких факторов, включая хозяина, природу и тяжесть состояния, которое лечат, способа введения и конкретного используемого соединения. Однако, как правило,

гиперлипидемия и состояния, ассоциированные с гиперлипидемией, эффективно лечатся, когда соединения формулы I или их соответствующую фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль вводят энтерально, например перорально, или парентерально, например внутривенно, предпочтительно перорально, в суточной дозе 0,002-5 мг/кг, предпочтительно 0,02-2,5 мг/кг массы тела или, для самых крупных приматов, в суточной дозе 0,1-250 мг/кг, предпочтительно 1-100 мг/кг. Типичная пероральная унифицированная доза составляет 0,01-0,75 мг/кг при приеме от одного до трех раз в день. Обычно сначала вводят маленькую дозу и постепенно повышают дозировку, пока не будет определена оптимальная дозировка для пациента, проходящего лечение. Верхний предел дозировки является таким, который ограничивается побочными эффектами, и может быть определен пробой на пациенте, проходящем лечение.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть эффективно использованы с виде монотерапии или в комбинации с одним или более дополнительных активных агентов в зависимости от необходимой направленной терапии. В ряде исследований изучены преимущества комбинированной терапии пероральными агентами (см., например, Mahler, J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol.84, pp.1165-1171 (1999); United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care, Vol.21, pp.87-92 (1998); Bardin, Ed., Current Therapy in Endocrinology and Metabolism,

6th Edition, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, MO (1997); Chiasson et al., Ann. Intern. Med., Vol.121, pp.928-935 (1994); Coniffet al., CHn. Ther., Vol.19, pp.16-26 (1997); Coniffet al., Am. J. Med., Vol.98, pp.443-451 (1995); Iwamoto et al., Diabet. Med., Vol.13, pp.365-370 (1996) и Kwitterovich, Am. J. Cardiol., Vol.82, No.12A, pp.3U-17U (1998)). Данные исследования показывают, что модуляция диабета и гиперлипидемии может быть улучшена далее путем введения второго агента в схему терапии. Комбинированная терапия включает введение одного фармацевтического дозированного препарата, который содержит соединение, имеющее общую формулу I (или формулы IA, IB или IC) и один или более дополнительных активных агентов, а также введение соединения формулы I (или формул IA, IB или IC) и каждого активного агента в его собственном отдельном фармацевтическом дозированном препарате. Например, соединение формулы I и ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы могут быть введены человеку вместе в одной пероральной дозированной композиции, таком как таблетка или капсула, или каждый агент может быть введен в отдельных пероральных дозированных препаратах. При использовании отдельных дозированных препаратов соединение формулы I и один или более дополнительных активных агентов могут быть введены по существу в одно и то же время, т.е. одновременно, или в отдельные чередующиеся периоды времени, т.е. последовательно. Подразумевается, что комбинированная терапия включает все данные режимы. Так, кроме этого, изобретение относится к комбинации, в особенности фармацевтической комбинации, такой как комбинированный препарат или фармацевтическая композиция, соответственно, содержащие соединение формулы I, предпочтительно соединение формулы IA, IB или IC или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один активный агент, выбранный из группы, состоящей из антигиперлипидемического агента, агента, повышающего уровень ЛВП в плазме, антигиперхолестеринемического агента, такого как ингибитор биосинтеза холестерина, например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы (называемый также статинами, такими как ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин и

аторвастатин), ингибитора ГМГ-СоА-синтазы, ингибитора скваленэпоксидазы или ингибитора скваленсинтетазы (известного также как ингибитор скваленсинтазы); ингибитора АСАТ, такого как мелинамид; пробукола, никотиновой кислоты и ее соли и ниацинамида, ингибитора всасывания холестерина, такого как β -ситостерин или эцетимиб, анионообменной смолы, усиливающей экскрецию желчной кислоты, такой как холестирамин, колестипол или диалкиламиноалкильные производные перекрестно-сшитого декстрана; индуктора рецептора ЛНП, ингибитора всасывания холестерина, такого как эцитимиб, фибратов, таких как клофибрат, безафибрат, фенофибрат и гемфиброцил; витамина В6 (известного также как пиридоксин) и его фармацевтически приемлемых солей, таких как соль HCl, витамина В12 (известного также как цианкобаламин), витамина В3 (известного также как никотиновая кислота и ниацинамид, *supra*); антиоксидантных витаминов, таких как витамин С и Е и β -каротин, β -блокаторов, антагониста рецептора ангиотензина II (AT_1), ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора ренина и ингибитора агрегации тромбоцитов, такого как антагонисты фибриногенового рецептора, т.е. гликопротеиновые антагонисты рецептора фибриногена IIb/IIIa, и аспирина. Как отмечено выше, соединения формулы I можно вводить в комбинации с более чем одним дополнительным активным агентом, например комбинации соединения формулы I с ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы, например ловастатином, симвастатином, аторвастатином и правастатином, и аспирином, или соединения формулы I с ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы и β -блокатором.

Таким образом, изобретение, кроме того, относится к комбинации, в особенности фармацевтической комбинации, которая включает (а) соединение формулы I, предпочтительно соединение формулы IA, IB или IC, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (б) антигиперлипидемического агента, агента, повышающего уровень ЛВП в плазме, антигиперхолестеринемического агента, такого как ингибитор биосинтеза холестерина, например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы (называемый также статинами, такими как ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин и аторвастатин), ингибитора ГМГ-СоА-синтазы, ингибитора скваленэпоксидазы или ингибитора скваленсинтетазы (известный также как ингибитор скваленсинтазы); ингибитора АСАТ, такого как мелинамид; пробукола, никотиновой кислоты и ее соли и ниацинамида, ингибитора всасывания холестерина, такого как β -ситостерин или эцетимиб, анионообменной смолы, усиливающей экскрецию желчной кислоты, такой как холестирамин, колестипол или диалкиламиноалкильные производные перекрестно-сшитого декстрана; индуктора рецептора ЛНП, ингибитора всасывания холестерина, такого как эцитимиб, фибратов, таких как клофибрат, безафибрат, фенофибрат и гемфиброцил; витамина В6 (известного также как пиридоксин) и его фармацевтически приемлемых солей, таких как соль HCl, витамина В12 (известного также как цианкобаламин), витамина В3 (известного также как никотиновая кислота и ниацинамид, *supra*); антиоксидантных витаминов, таких как витамин С и Е и β -каротин, β -блокаторов, антагониста рецептора ангиотензина II (AT_1), ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора ренина и ингибитора агрегации тромбоцитов, такого как антагонисты фибриногенового рецептора, т.е. гликопротеиновые антагонисты рецептора фибриногена IIb/IIIa, и аспирина. Как отмечено выше, соединения формулы I можно вводить в комбинации с более чем одним дополнительным активным агентом, например комбинации соединения формулы I с ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы, например ловастатином, симвастатином, аторвастатином и

правастатином, и аспирином, или соединения формулы I с ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы и β -блокатором, причем активные ингредиенты независимо друг от друга присутствуют в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и, необязательно, с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым

носителем, для одновременного, раздельного или последовательного применения. Комбинация, как описано выше, представляет собой комбинированный препарат или фармацевтическую композицию.

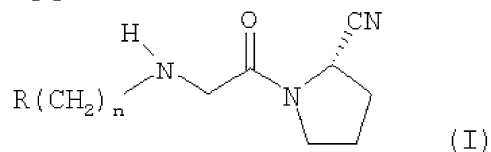
Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию, которая включает (а) соединение формулы I, предпочтительно соединение формулы IA, IB или IC, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы (b), причем активные ингредиенты присутствуют независимо друг от друга в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и, необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция, содержащая количество комбинации, которое в совокупности является терапевтически эффективным в отношении указанных в данном контексте заболеваний, комбинации, которая включает (а) соединение формулы I, предпочтительно соединение формулы IA, IB или IC, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы (b).

Фармацевтическая композиция, содержащая количество комбинации, которое в совокупности является терапевтически эффективным в отношении указанных в данном контексте заболеваний, комбинации, как описано выше, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "по меньшей мере один активный агент" будет означать, что кроме соединения формулы (I) можно объединить один или более, например два, более того, три активных ингредиента, как определено в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме того, изобретение относится к способу модуляции условий, ассоциированных с гиперлипидемией, и/или снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающего, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:

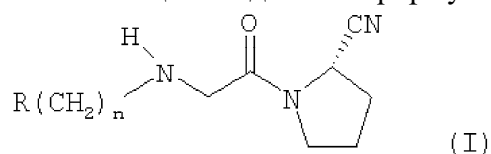


в которой

R представляет собой замещенный адамантил;

n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли и другой активный агент.

Кроме того, изобретение относится к применению фармацевтической комбинации, включающей соединение формулы I:



в которой

R представляет собой замещенный адамантил;

n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли и другой активный агент, для получения лекарственного препарата для модуляции гиперлипидемии, для модуляции состояний, ассоциированных с гиперлипидемией,

и/или снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающего.

Изобретение, кроме того, относится к использованию фармацевтической комбинации, как описано в данном контексте, для получения лекарственного препарата для модуляции гиперлипидемии, для модуляции ассоциированных с гиперлипидемией и/или снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающего.

Изобретение, кроме того, относится к применениям или способам лечения, как описано в данном контексте, где соединение формулы I вводят в форме фармацевтической комбинации или композиции, как описано выше.

Изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции для снижения уровней ЛОНП, ЛНП и Лп(а) у млекопитающего, включающей комбинацию, как описано в данном контексте, или ее фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительными соединениями формулы I являются соединения формулы IA, IB или IC, как описано в данном контексте.

Комбинация, как описано выше, которая представляет собой комбинированный препарат или фармацевтическую композицию.

Фармацевтическая композиция, как описано выше, включающая количество комбинации, которое в совокупности терапевтически эффективно в отношении указанных в данном контексте заболеваний, комбинации, как описано выше, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Структуру активных агентов, идентифицируемых родовыми или торговыми названиями, можно найти в действующем на настоящий момент издании стандартного каталога "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications). Их соответствующее содержание включено таким образом в виде ссылки. Любой компетентный специалист в данной области вполне способен идентифицировать активные агенты и, основываясь на информации, приведенной в этих ссылках, также имеет возможность получить и анализировать фармацевтические показания и свойства на стандартных тест моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. Соответствующие активные ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли могут быть также использованы в форме сольвата, такого как гидрат, или раствора, включающего другие растворители, используемые для кристаллизации.

Соединения, предназначенные для комбинирования, могут находиться в виде фармацевтически приемлемых солей. Если эти соединения имеют, например, по меньшей мере один основной центр, они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. При необходимости могут быть также образованы соответствующие кислотно-аддитивные соли, имеющие дополнительный основной центр. Соединения, имеющие кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли с основаниями.

Тем более неожиданным является экспериментальное обнаружение того, что комбинированное применение соединения формулы I или его соли и терапевтического агента (активного агента), выбранного из нижеприведенной группы, в результате дает не только положительный, в частности синергический, терапевтический эффект, но также дополнительные преимущества, обусловленные комбинированным лечением, и дальнейшие положительные эффекты по сравнению с монотерапией с применением только одного из фармацевтически активных соединений, используемых в комбинациях, представленных в данном контексте.

На разработанных тест-моделях и, особенно, на тех тест-моделях, которые описаны в контексте данного изобретения, можно показать, что комбинация

соединения формулы (I) с терапевтическим агентом, выбранным из группы, описанной в данной заявке, приводит в результате к более эффективной профилактике или, предпочтительно, лечению заболеваний, приведенных в контексте заявки. В частности, на разработанных тест-моделях и, в особенности, на тех тест-моделях, которые описаны в данном контексте, можно показать, что комбинация, соответствующая изобретению, приводит в результате к более эффективной профилактике или, предпочтительно, лечению заболеваний, приведенных ниже.

При одновременном приеме это приводит не только к дальнейшему повышенному положительному, в особенности синергетическому, терапевтическому эффекту, но также к дополнительным преимуществам, обусловленным одновременным лечением, таким как неожиданное пролонгирование эффективности, более широкий круг терапевтического лечения и неожиданное положительное действие, например увеличение массы тела в меньшей степени, в отношении заболеваний и состояний, ассоциированных с сахарным диабетом, для ряда комбинаций, как описано в данном контексте. Более того, для пациента-человека, в особенности для пожилых людей, более удобно и легче запомнить принять две таблетки в одно и то же время, например перед приемом пищи, чем чередовать прием в различное время, т.е. в соответствии с более сложной схемой лечения. Более предпочтительно, когда оба активных ингредиента вводят в фиксированной комбинации, т.е. в виде одной таблетки, во всех случаях, описанных в данном контексте. С приемом одной таблетки даже легче справиться, чем с приемом двух таблеток в одно и то же время. Более того, упаковку можно осуществить при меньших трудозатратах.

Квалифицированный специалист в соответствующей области вполне способен выбрать подходящую и стандартную тест-модель на животных для того, чтобы подтвердить выше- и нижеприведенные терапевтические показания и положительные эффекты.

Фармацевтические активности, проявляющиеся при введении соединений формулы (I) или комбинации активных агентов, используемой согласно настоящему изобретению, можно продемонстрировать, например, при использовании соответствующих фармакологических моделей, известных в данной области.

Фармацевтическая композиция, соответствующая настоящему изобретению, как описано выше или ниже, может быть использована для одновременного применения или последовательного применения в любом порядке, для отдельного применения или в виде фиксированной комбинации.

Дальнейшие преимущества при применении композиции, соответствующей настоящему изобретению, состоят в том, что могут быть использованы более низкие дозы отдельных лекарственных препаратов, предназначенных для комбинирования в соответствии с настоящим изобретением, с целью снижения дозировки, например, в том, что дозировки зачастую не только должны быть меньше, но также должны приниматься менее часто или могут быть использованы с целью снижения доли побочных эффектов. Это согласуется с пожеланиями и потребностями пациентов, проходящих лечение.

Предпочтительно, когда совокупные терапевтически эффективные количества активных агентов, соответствующих комбинации согласно настоящему изобретению, могут быть введены одновременно или последовательно в любом порядке, отдельно или в виде фиксированной комбинации.

Пример комбинированной терапии, которая модулирует (предупреждает появление симптомов или ассоциированных осложнений) атеросклероз, где соединение

формулы I вводят в комбинации с одним или более следующих активных агентов (б): антигиперлипидемическим агентом, агентом, повышающим уровень ЛВП в плазме, антигиперхолестеринемическим агентом, таким как ингибитор биосинтеза холестерина, например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы (называемый также статинами, такими как ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин и аторвастатин), ингибитором ГМГ-СоА-синтазы, ингибитором скваленэпоксидазы или ингибитором скваленсинтетазы (известным также как ингибитор скваленсинтазы); ингибитором ацил-кофермент А-холестеролацилтрансферазы (АСАТ), таким как мелинамид; пробуколом, никотиновой кислотой и ее солями и ниацинамидом, ингибитором всасывания холестерина, таким как β -ситостерин или эцетимиб, анионообменной смолой, усиливающей экскрецию желчной кислоты, такой как холестирамин, колестипол, колесевелам или диалкиламиноалкильные производные перекрестно-сшитого декстрана; ингибитором всасывания холестерина, таким как эцитимиб, индуктором рецептора ЛНП, фибратами, такими как клофибрат, безафибрат, фенофибрат и гемфиброцил; витамином В6 (известным также как пиридоксин) и его фармацевтически приемлемыми солями, таких как соль HCl, витамином В12 (известным также как цианкобаламин), витамином В3 (известным также как никотиновая кислота и ниацинамид, *supra*), антиоксидантными витаминами, такими как витамин С и Е и β -каротин, β -блокаторами, антагонистом рецептора ангиотензина II (АТ₁), ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитором ренина и ингибитором агрегации тромбоцитов, таким как антагонисты фибриногенового рецептора, т.е. гликопротеиновые антагонисты рецептора фибриногена IIb/IIIa, и аспирином. Как отмечено выше, соединения формулы I можно вводить в комбинации с более чем одним дополнительным активным агентом, например комбинации соединения формулы I с ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы, например ловастатином, симвастатином, аторвастатином и правастатином, и аспирином, или соединения формулы I с ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы и β -блокатором.

Дополнительный пример предпочтительной комбинированной терапии можно найти в модуляции гиперлипидемии, где соединения формулы I могут быть эффективно использованы в комбинации, например, со статинами, т.е. флувастатином, ловастатином, правастатином, аторвастатином или симвастатином; смолами, связывающими желчные кислоты, т.е. колестиполом или холестриамином; никотиновой кислотой, пробуколом, β -каротином, витамином Е или витамином С. Предпочтительно, когда соединение формулы I представляет собой соединение формулы IC. Предпочтительно, когда активный агент (b) выбран из группы, состоящей из флувастатина, ловастатина, правастатина, аторвастатина или симвастатина.

Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой набор для профилактики, задержки развития, лечения заболевания или состояния в соответствии с настоящим изобретением, включающий

(а) количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в первой унифицированной дозированной форме;

(б) количество по меньшей мере одного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из компонентов (активных агентов (b)), как описано выше или в каждом случае по необходимости, их фармацевтически приемлемых солей, во второй и т.д. унифицированной дозированной форме, и

(с) контейнер для хранения указанных первой, второй и т.д. унифицированных

форм.

В своем варианте настоящее изобретение также относится к "набору элементов", например, в том смысле, что компоненты, предназначенные для комбинирования согласно настоящему изобретению, могут дозироваться независимо друг от друга или при использовании различных фиксированных комбинаций с отличающимися количествами компонентов, т.е. одновременно или в различные моменты времени. Элементы набора элементов затем можно, например, вводить одновременно или чередовать во времени, то есть вводить в различные моменты времени и с равными или различными промежутками времени для любого элемента из набора элементов. Предпочтительно, когда промежутки времени выбраны таким образом, чтобы эффект в отношении заболевания или состояния, которое лечат, при комбинированном применении элементов был больше, чем эффект, который был бы получен при использовании только одного из компонентов.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к набору элементов, включающему

(а) количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в первой унифицированной дозированной форме;

(б) количество по меньшей мере одного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из компонентов (активных агентов), как описано выше или, в каждом случае по необходимости, их фармацевтически приемлемых солей в форме двух или трех либо более отдельных элементов компонентов, как описано выше.

Кроме того, изобретение относится к коммерческой упаковке, включающей комбинацию, соответствующую настоящему изобретению, вместе с инструкциями для одновременного, раздельного или последовательного применения.

В предпочтительном варианте осуществления (коммерческий) продукт представляет собой коммерческую упаковку, включающую в качестве активных ингредиентов комбинацию, соответствующую настоящему изобретению (в форме двух или трех либо более отдельных частей компонентов, как описано выше), вместе с инструкциями по их одновременному, раздельному или последовательному применению, либо их любую комбинацию для задержки развития или лечения заболеваний, как представлено в данном контексте.

Предпочтительными соединениями формулы I являются соединения формулы IA, IB или IC, как описано в данном контексте. Предпочтительные активные агенты (b) описаны выше.

Все ссылки, упомянутые в данном контексте, относятся к комбинации, композиции, применению, способу лечения, "набору элементов" и коммерческой упаковке, соответствующим изобретению.

Данные фармацевтические препараты предназначены для энтерального, такого как пероральное, а также ректального, или парентерального введения гомеотермным организмам композиций, включающих фармакологически активное соединение либо в виде монокомпонента, либо вместе с принятыми фармацевтическими вспомогательными субстанциями. Например, фармацевтические препараты состоят из от приблизительно 0,1% до 90%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 80% активного соединения.

Фармацевтические препараты для энтерального или парентерального, а также глазного введения находятся, например, в унифицированных дозированных формах, таких как таблетки с покрытием, таблетки, капсулы или суппозитории, а также ампулы. Их получают по существу известными способами, например, с

использованием обычных способов смешивания, грануляции, покрытия, солюбилизации или лиофилизации. Так, фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем комбинирования активного соединения с твердыми наполнителями, при необходимости, грануляции смеси, которая была получена, и, если это требуется или необходимо, обработки смеси или гранулята с получением таблеток или ядер таблеток с покрытием после добавления соответствующих вспомогательных субстанций.

Дозировка активного соединения может зависеть от ряда факторов, таких как способ введения, вид гомойотермного организма, возраст и/или состояние субъекта.

Предпочтительные дозировки для активных ингредиентов фармацевтической комбинации, соответствующей настоящему изобретению, представляют собой терапевтически эффективные дозировки, в особенности такие, которые являются коммерчески доступными.

Обычно в случае перорального применения приблизительная суточная доза, составляющая от приблизительно 1 мг до приблизительно 360 мг, должна рассчитываться, например, для пациента с массой тела примерно 75 кг. Дозировка активного соединения может зависеть от ряда факторов, таких как способ введения, вид гомойотермного организма, возраст и/или состояние субъекта.

Фармацевтический препарат будет доставляться в виде подходящей дозированной унифицированной формы, например капсулы или таблетки, и включает количество, которое, например, вместе с другим компонентом(ами) является совокупно эффективным.

Дозы соединений формулы (I), предназначенные для введения теплокровным животным, например человеку, например, с массой тела примерно 70 кг, в особенности, дозы, эффективные в плане ингибирования фермента ренина, например, при снижении кровяного давления и/или при улучшении симптомов глаукомы, составляют от приблизительно 10 мг до приблизительно 1 г, например, приблизительно от 20 мг до 200 мг/субъекта/день, разделенные предпочтительно на 1-4 однократные дозы, которые могут быть, например, одинакового размера. Обычно дети получают приблизительно половину дозы для взрослого. Дозу, необходимую для каждого субъекта, можно подбирать, например, посредством измерения сывороточной концентрации активного ингредиента и довести до оптимального уровня. Однократные дозы содержат, например, 10, 40 или 100 мг/взрослого пациента.

Примеры

Настоящее изобретение далее описано посредством последующего примера.

Пример представлен исключительно для того, чтобы иллюстрировать изобретение путем ссылки на конкретные варианты осуществления. Это пояснение примером наряду с иллюстрированием определенных конкретных аспектов изобретения не представляет пределов или не ограничивает объем описанного изобретения.

1. Пример 1

Оценка эффектов соединения IC на профили липидов человека

Отбирают шестьдесят (60) пациентов, включающих пациентов мужского пола и неспособных к деторождению пациентов женского пола в возрасте по меньшей мере 30 лет с диагнозом сахарный диабет типа 2 продолжительностью по меньшей мере три месяца, которых лечат только диетой в течение по меньшей мере одного месяца перед включением в исследование. Исследование делят на два периода. Период 1 составляет четыре недели до начала исследования при периоде 2, составляющем четыре недели и представляющем собой период действительного

исследования, когда пациентов лечат соединением IC. Соответственно, включение в исследование является неделей -4, и окончание - четвертой неделей периода 2.

Пациентов рандомизируют в соотношении 1:1:1 следующим образом: соединение IC по 200 мг один раз в день (OD), соединение IC по 100 мг OD и плацебо. Пациенты получают соединение IC за 30 минут до завтрака. В исследовании имеется 5 тест-дней. Пациенты приходят как амбулаторные больные для взятия крови для анализа натошак в неделю - 4 (начало исследования), неделю - 2 и неделю 2 и как стационарные больные на 24 часа в неделю 0 (= базовый уровень) и неделю 4 (= конечный уровень). В два тест-дня стационарного режима стандартизируют общее поглощение калорий за завтраком, ланчем и обедом и обеспечивают стандартное тест-питание вместо завтрака и обеда. Уровни триглицеридов, общего холестерина и липидных фракций (ЛНП, ЛОНП и ЛВП) измеряют в течение 24 часов после приема стандартного питания на завтрак.

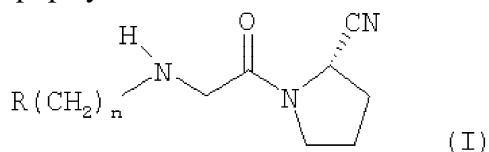
В три тест-дня амбулаторного режима пациентов подвергают голоданию в течение по меньшей мере 7 часов (т.е. они обходятся без пищи и напитков (за исключением воды) после полуночи дня, предшествующего запланированному визиту), они приходят от 07.00 до 10.00 час. и не принимают утреннюю дозу соединения IC.

В два тест-дня стационарного режима пациентов подвергают голоданию в течение по меньшей мере 7 часов (т.е. они обходятся без пищи и напитков (за исключением воды) после полуночи дня, предшествующего запланированному визиту), и приходят в клинику к 07.00 час. В каждый из двух тест-дней стандартизируют общее поглощение калорий в течение 24 час. и обеспечивают стандартное тест-питание на завтрак (около 08.00 час.) и обед (около 18.00 час.). Ланч дают примерно в 13.00 час. В день 1 соединение IC не принимают, но в неделю 4 пациенты принимают соединение IC как обычно за 30 мин до стандартного завтрака. Оценивают уровни триглицеридов, общего холестерина и липидных фракций (ЛНП, ЛОНП и ЛВП). Уровни триглицеридов, общего холестерина и ЛВП измеряют и уровни ЛНП и ЛОНП рассчитывают согласно методу Friedewald et al., "Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Without the Use of the Preparative Centrifuge", Clin. Chem., Vol.18, No.6, pp.499-502 (1972). Иллюстрирующее изобретение соединение IC значительно снижает уровни триглицерида, общего холестерина, ЛНП и ЛОНП по сравнению с плацебо.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано очень детально со ссылкой на его определенные предпочтительные варианты, возможны другие варианты, не выходящие за рамки сущности и объема предпочтительных вариантов, включенных в данном контексте. Все ссылки и патенты (США и другие), приведенные в данном контексте, включены тем самым в виде ссылки во всей своей полноте, как если бы они были полностью приведены в данном контексте.

Формула изобретения

1. Способ модуляции гиперлипидемии, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



в которой R представляет собой замещенный адамантил и

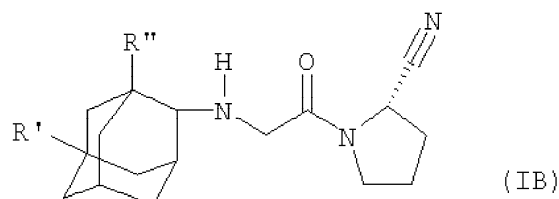
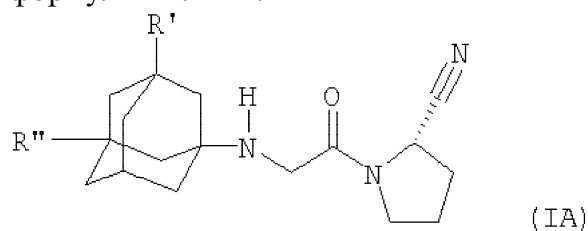
п равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

2. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для модуляции гиперлипидемии.

3. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения для модуляции гиперлипидемии, включающая соединение формулы I или ее фармацевтически приемлемую соль.

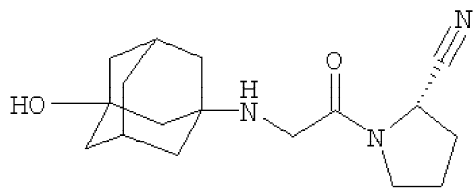
4. Комбинация, предназначенная для применения для модуляции гиперлипидемии, включающая (а) соединение формулы I и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (б) антигиперлипидемического агента, агента, повышающего уровень ЛВП в плазме, антигиперхолестеринемического агента, такого как ингибитор биосинтеза холестерина, например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы, ингибитор ГМГ-СоА-синтазы, ингибитор скваленэпоксидазы или ингибитор скваленсинтетазы, ингибитор АСАТ, пробукол, никотиновая кислота и ее соли и ниацинамид, ингибитор всасывания холестерина, анионообменная смола, усиливающая экскрецию желчной кислоты, индуктор рецептора ЛНП, фибраты, витамин В6 и его фармацевтически приемлемые соли, итамин В12, витамин В3, антиоксидантные витамины, β -блокатор, антагонист рецептора ангиотензина II (AT_1), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ингибитор ренина и ингибитор агрегации тромбоцитов, антагонисты фибриногенового рецептора, гликопротеиновые антагонисты рецептора фибриногена IIb/IIIa и аспирин.

5. Способ по п.1, применение по п.2 или 3 и комбинация по п.4, в которых соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединения формул IA или IB:

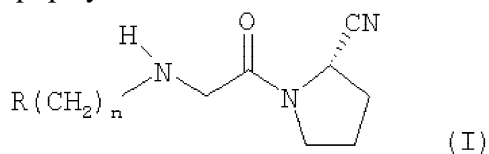


в которых R' представляет собой гидроксигруппу, C_1 - C_7 алкоксигруппу, C_1 - C_8 алканойлоксигруппу или R_5R_4 N-CO-O-, где R_4 и R_5 независимо друг от друга означают C_1 - C_7 алкил или фенил, который является незамещенным или замещенным заместителем, выбранным из C_1 - C_7 алкила, C_1 - C_7 алкоксигруппы, галогена и трифторметила, и где R_4 дополнительно означает водород; или R_4 и R_5 , взятые вместе, представляют собой C_3 - C_6 алкилен; и R'' означает водород; или R' и R'' независимо друг от друга означают C_1 - C_7 алкил, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

6. Способ по п.1, применение по п.2 или 3 и комбинация по п.4, в которых соединение формулы I представляет собой соединение формулы IC.

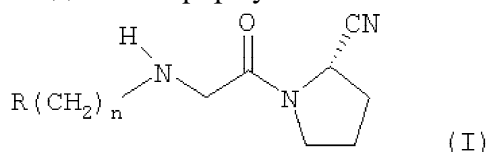


7. Способ модуляции гиперлипидемии, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



в которой R представляет собой замещенный адамантил и n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли, и другого активного агента, выбранного из группы, состоящей из антигиперлипидемического агента, агента, повышающего уровень ЛВП в плазме, антигиперхолестеринемического агента, такого как ингибитор биосинтеза холестерина, например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы, ингибитор ГМГ-СоА-синтазы, ингибитор скваленэпоксидазы или ингибитор скваленсинтетазы, ингибитор АСАТ, пробукол, никотиновая кислота и ее соли и ниацинамид, ингибитор всасывания холестерина, анионообменная смола, усиливающая экскрецию желчной кислоты, индуктор рецептора ЛНП, ингибитор всасывания, фибраты, витамин В6 и его фармацевтически приемлемые соли, витамин В12, витамин В3, антиоксидантные витамины, β -блокатор, антагонист рецептора ангиотензина II (AT_1), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ингибитор ренина и ингибитор агрегации тромбоцитов, антагонисты фибриногенового рецептора, гликопротеиновые антагонисты рецептора фибриогена IIb/IIIa и аспирин.

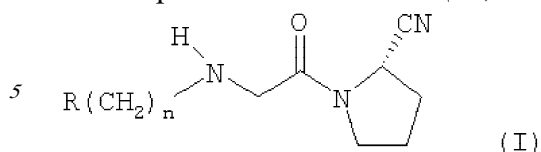
8. Способ снижения уровней ЛНП, Лп(а) и/или ЛОНП у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



в которой R представляет собой замещенный адамантил и n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли, и другого активного агента, выбранного из группы, состоящей из антигиперлипидемического агента, агента, повышающего уровень ЛВП в плазме, антигиперхолестеринемического агента, такого как ингибитор биосинтеза холестерина, например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы, ингибитор ГМГ-СоА-синтазы, ингибитор скваленэпоксидазы или ингибитор скваленсинтетазы, ингибитор АСАТ, пробукол, никотиновая кислота и ее соли и ниацинамид, ингибитор всасывания холестерина, анионообменная смола, усиливающая экскрецию желчной кислоты, индуктор рецептора ЛНП, ингибитор всасывания, фибраты, витамин В6 и его фармацевтически приемлемые соли, витамин В12, витамин В3, антиоксидантные витамины, β -блокатор, антагонист рецептора ангиотензина II (AT_1), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ингибитор ренина и ингибитор агрегации тромбоцитов, антагонисты фибриногенового рецептора, гликопротеиновые

антагонисты рецептора фибриногена IIb/IIIa и аспирин.

9. Применение комбинации, включающей соединение формулы I:



в которой R представляет собой замещенный адамантил и
 n равно от 0 до 3, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли, и
 10 другой активный агент, который выбран из группы, включающей
 антигиперлипидемический агент, агент, повышающий уровень ЛВП в плазме,
 антигиперхолестеринемический агент, такой как ингибитор биосинтеза холестерина,
 например ингибитор ГМГ-СоА-редуктазы, ингибитор ГМГ-СоА-синтазы, ингибитор
 скваленэпоксидазы или ингибитор скваленсинтетазы, ингибитор АСАТ, пробукол,
 15 никотиновая кислота и ее соли и ниацинамид, ингибитор всасывания холестерина,
 анионообменные смолы, усиливающие экскрецию желчной кислоты, индуктор
 рецептора ЛНП, ингибитор всасывания, фибраты, витамин B6 и его фармацевтически
 приемлемые соли, витамин B12, витамин B3, антиоксидантные витамины, β -блокатор,
 20 антагонист рецептора ангиотензина II (AT_1), ингибитор ангиотензин-превращающего
 фермента, ингибитор ренина и ингибитор агрегации тромбоцитов, антагонисты
 фибриногенового рецептора, гликопротеиновые антагонисты рецептора
 фибриногена IIb/IIIa и аспирин.

25 10. Способ по пп.7 и 8 или применение по п.9, в которых соединение формулы I
 представляет собой соединение формулы IC.

11. Комбинация по п.4, способ по пп.7 и 8 или применение по п.9, в коорых
 активный агент (b) выбран из группы, состоящей из статинов, смол, связывающих
 жирные кислоты, никотиновой кислоты, пробукола, β -каротина, витамина E или
 30 витамина C.

12. Комбинация по п.4, способ по пп.7 и 8 или применение по п.9, в которых
 активный агент (b) выбран из группы, состоящей из флувастатина, ловастатина,
 правастатина, аторвастатина или симвастатина.

35 13. Комбинация по п.4, способ по пп.7 и 8 или применение по п.9, в которых
 соединение формулы I представляет собой соединение формулы IC и где активный
 агент (b) выбран из группы, состоящей из флувастатина, ловастатина, правастатина,
 аторвастатина или симвастатина.

40 14. Комбинация по п.4, способ по пп.7 и 8 или применение по п.9, где комбинация
 представляет собой комбинированный препарат или фармацевтическую композицию.