



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 14 155 T2** 2008.01.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 536 785 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 14 155.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/24881**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 785 060.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/014308**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **19.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/41** (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

402425 P **10.08.2002** **US**

455211 P **15.03.2003** **US**

627372 **24.07.2003** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(73) Patentinhaber:

**Bethesda Pharmaceuticals, Inc., Bakersfield,
Calif., US**

(72) Erfinder:

**PERSHADSINGH, Harrihar A., Bakersfield, CA
93311, US**

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München

(54) Bezeichnung: **NEUE PPAR-LIGANDEN, DIE KEINE FLÜSSIGKEITSRETENTION, ÖDEM ODER DEKOMPENSIERTE HERZINSUFFIZIENZ VERURSACHEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Diese Erfindung betrifft das Gebiet der Prävention von Typ-2-Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und durch Osteoarthritis verursachter Entzündung. Insbesondere betrifft diese Erfindung Verbindungen, die sowohl die Aktivität von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) erhöhen als auch die Aktivität des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors blockieren/antagonistisch auf diesen wirken. Insbesondere betrifft diese Erfindung neue klinische Verwendungsmöglichkeiten von bestimmten Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARBs), die die Aktivität von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) erhöhen können.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) sind Mitglieder der nukleären Rezeptorsuperfamilie von ligandaktivierten Transkriptionsfaktoren. Drei Subtypen von PPARs wurden von der Maus und dem Menschen kloniert: d.h. PPAR α , PPAR γ und PPAR δ . Die PPARs sind wichtige Regulatoren von Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsel, Zellwachstum und -differenzierung, Phänotypübergang, Apoptose, Neovaskularisation, Immunregulation und Entzündungsreaktion. Verbindungen, die PPARs aktivieren, sind zur Behandlung und Prävention einer Vielzahl klinischer Störungen, die, ohne hierauf beschränkt zu sein, metabolisches Syndrom, Fettsucht, Prädiabetes, Typ-2-Diabetes und andere Insulinresistenzsyndrome, Hypertonie, Atherosklerose, Dyslipidämie, entzündliche Hauterkrankungen, wie Psoriasis, entzündliche Darmerkrankung und entzündliche neurodegenerative Erkrankungen, wie Multiple Sklerose und Alzheimer-Krankheit, umfassen, verwendbar. Das hierin angegebene metabolische Syndrom umfasst das metabolische Syndrom gemäß der Definition durch entweder die World Health Organization (WHO) oder das National Cholesterol Education Program (NCEP) (P Zimmet et al., Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. (2001) 414: 782-7; KG Alberti, PZ Zimmet, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. (1998) 15: 539-53; Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* (2001) 285: 2486-97).

[0003] Beispiele für bekannte Verbindungen, die PPARs aktivieren können, umfassen Thiazolidindione (beispielsweise Rosiglitazon, Pioglitazon, MK767 (KRT-297), MCC-555, R-483, CS-011, NC2100, DRF-2189, PAT-5A, NIP-221, Netoglitazon, Balaglitazon, Rivoglitazon), die primär PPAR γ oder PPAR γ und PPAR α aktivieren, und Nicht-thiazolidindione, die eine beliebige Kombination von PPAR γ , PPAR α und PPAR δ aktivieren können (beispielsweise JTT-501, LSN862, DRF 4832, LM 4156, LY 510929, LY 519818, TV 51501, X 334), bestimmte Derivate auf Thyrosinbasis (beispielsweise GW1929, GW7845), Derivate auf Phenyllessigsäurebasis, Phenoxazinphenylpropansäurederivate (beispielsweise DRF 2725, DRF 2189), Derivate auf Zimtsäure- und Dihydrozimtsäurebasis (beispielsweise Tesaglitazar (AZ 242)) und 3-Phenyl-7-propylbenzisoxazole (AD Adams et al., *Bioorg Med Chem Lett*. (2003) 13: 931-5), die PPAR γ in Kombination mit PPAR α oder PPAR δ oder sowohl PPAR α als auch PPAR δ aktivieren können. Obwohl Verbindungen verfügbar sind, die primär PPAR γ allein oder PPAR δ allein aktivieren können, kommt es bei derartigen Verbindungen häufig vor, dass sie auch mindestens einen gewissen Grad der PPAR γ -Aktivierung ebenfalls bewirken.

[0004] Obwohl sich Arzneistoffe, die PPAR γ aktivieren, als nutzbar zur Prävention und Behandlung von Typ-2-Diabetes und einer Vielzahl anderer Erkrankungen erwiesen, verursachen die derzeit verfügbaren Mittel nachteilige Wirkungen oder sie verschlimmern bestimmte Zustände, was die klinische Verwendbarkeit und Sicherheit dieser Liganden beschränken kann. Einige der beschränkenden Hauptnebenwirkungen oder Zustände, die durch sowohl Thiazolidindion- als auch Nicht-thiazolidindionverbindungen, die PPAR γ entweder allein oder in Kombination mit anderen PPARs aktivieren, hervorgerufen oder verschlimmert werden, sind Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem und dekompensierte Herzinsuffizienz. Sowohl Rosiglitazon als auch Pioglitazon erhielten die Zulassung zur Behandlung von Typ-2-Diabetes in vielen Ländern, die die Vereinigten Staaten und die gesamte europäische Gemeinschaft umfassen. Die breite angesammelte Erfahrung mit der weltweiten Verwendung dieser Arzneistoffe ergab, dass Thiazolidindione Flüssigkeitsretention verursachen können, die Ödem und/oder dekompensierte Herzinsuffizienz (CHF) verschlimmert oder zu diesen führt. Patienten mit einem beginnenden Ödem unterliegen nachteiligen Wirkungen bei einer Thiazolidindiontherapie und insbesondere wenn dies mit einer Verabreichung von Insulin kombiniert ist, sind dies bis zu 16% der Patienten in der letzteren Gruppe. Dies ist potenziell ein schwerwiegendes Problem, wenn berücksichtigt wird, dass von Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Thiazolidindionen oder einem anderen Nicht-thiazolidindionago-

nisten wahrscheinlich behandelt werden sollen, ein signifikanter Prozentsatz CHF aufweist oder mit einem hohen Risiko zur Entwicklung von CHF wegen ihrer hohen kardiovaskulären Risikoprofile behaftet ist. Eine durch PPAR-Aktivatoren verursachte Flüssigkeitsretention kann nicht nur eine Volumenexpansion und ein peripheres Ödem verursachen, sondern auch lebensbedrohliche Zustände, wie CHF und Lungenödem, induzieren oder verschlimmern. Daher besteht beträchtliches Interesse an der Identifizierung und Verwendung von PPAR γ -Aktivatoren, die keine wesentliche Flüssigkeitsretention verursachen und daher das Risiko für Ödem und dekompensierte Herzinsuffizienz nicht erhöhen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft die überraschende Entdeckung, dass bestimmte ARBs die Aktivität von PPAR γ erhöhen können und zur Behandlung oder Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom und anderen Störungen, die auf PPAR-Aktivatoren oder PPAR-Aktivierung reagieren, verwendet werden können, ohne das Risiko für Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu erhöhen. Obwohl frühere Untersuchungen zeigten, dass das Risiko für Typ-2-Diabetes bei Patienten, die ARBs erhalten, niedriger als bei Patienten, die andere Bluthochdruck senkende Arzneistoffe erhalten, ist, konnte nicht vorhergesagt werden, dass bestimmte ARBs zur Prävention oder Behandlung von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom oder anderen Störungen, die auf PPAR-Liganden reagieren, verwendet werden konnten.

[0006] Es war unklar, ob ARBs tatsächlich das Risiko für Diabetes verringerten oder ob die Arzneistoffe, mit denen sie verglichen wurden, das Risiko für Diabetes erhöhten. Beispielsweise beruhte das geringere Risiko für Diabetes, das bei Patienten, die ARBs erhielten, gegenüber Betablockern oder Thiaziddiuretika berichtet wurde, auf der Tatsache, dass Betablocker und Thiaziddiuretika Insulinresistenz verschlimmern, und daher können die Ergebnisse klinischer Untersuchungen, die ARBs mit anderen Mitteln vergleichen, nicht zur Vorhersage verwendet werden, ob ARBs zur Prävention oder Behandlung von Diabetes oder anderen Störungen, die auf PPAR γ -Aktivatoren reagieren, verwendet werden können.

[0007] Mehrere Studien untersuchten die Wirkungen von ARBs auf die Glucosehomöostase, doch sind die Ergebnisse widersprechend und kontrovers (für eine Übersicht dieses Gegenstands siehe: E Bernobich et al., *Drugs* (2002) 62: 1295-1314). Es sind keine Daten verfügbar, die konsistent zeigen, dass ARBs die Insulinempfindlichkeit verbessern, die Insulinresistenz schwächen oder zur Behandlung oder Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom oder anderen Insulinresistenzsyndromen verwendet werden können. Expertenmeinungen, die in der medizinischen und wissenschaftlichen Literatur angegeben sind, halten daran fest, dass Arzneistoffe, die Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren (ARBs) blockieren (die auch als "Sartane" bekannt sind), "metabolisch neutral" sind (M. Epstein, *Angiotensin II Receptor Antagonists: Current Status*. In: *Angiotensin II Receptor Antagonists*. M Epstein und HR Brunner (Hrsg.), Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia (2002), S. 257-261). Beispielsweise hat der ARB Losartan neutrale Wirkung auf Glucosestoffwechsel, Insulinempfindlichkeit und Serumkonzentrationen bei Patienten mit milder Hypertonie (E Bernobich et al., *Drugs* (2002) 62: 1295-1314), und in klinischen Untersuchungen mit Diabetespatienten ändert Candesartan deren Hämoglobin A1c, Glucosekonzentration oder Lipidprofil nicht deutlich (S E Easthope et al., *Drugs* 2002, 62: 1253-87).

[0008] In einer kürzlichen klinischen Untersuchung (LIFE-Untersuchung), in der der ARB Losartan mit dem β -Blocker Atenolol verglichen wurde, war das Auftreten von neu einsetzendem Typ-2-Diabetes größer bei den mit Atenolol behandelten Patienten als bei den mit Losartan behandelten (B Dahlof et al., *Lancet* (2002) 359: 995-1003). Jedoch ist bekannt, dass β -Blocker wie Atenolol klinisch diabetogen sind und Insulinresistenz fördern oder verschlimmern können und dadurch die Entwicklung von Typ-2-Diabetes fördern können (AU Teuschler et al., *J Hypertens Suppl.* (1997) 15: S 67-75). Daher spiegelte das geringere Auftreten von neu einsetzendem Typ-2-Diabetes in dem Losartan-Zweig der Untersuchung tatsächlich eine Zunahme des Auftretens von neu einsetzendem Typ-2-Diabetes in dem Atenolol-Zweig wieder. Untersuchungen, die ein geringeres Auftreten von neu einsetzendem Diabetes bei Patienten, die mit dem ARB Candesartan behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt wurden, zeigen, zeigen auch, dass der ARB Candesartan das Risiko für Diabetes nicht verringerte, sondern das Thiazid-Diuretikum das Risiko für Diabetes erhöhte. Folglich kann der Stand der Technik nicht dazu verwendet werden, vorherzusagen, dass Losartan, Telmisartan, Irbesartan oder ein anderer ARB zur Prävention oder Behandlung von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom oder anderen Formen von Insulinresistenz verwendet werden könnte. Ferner können, da die ARBs wichtige strukturelle chemische Unterschiede aufweisen, etwaige ungewöhnliche oder unerwartete Ergebnisse, die mit einem ARB erhalten wurden, nicht dazu verwendet werden, vorherzusagen, dass ähnliche Ergebnisse mit einem anderen ARB erhalten werden.

[0009] In der fettstüchtigen Zucker-Ratte ermittelten Henriksen et al., dass die orale Verabreichung einer ex-

trem hohen Dosis von Irbesartan die Insulinempfindlichkeit verbesserte, jedoch offensichtlich keine Verbesserung der Lipidspiegel ergab (E J Henriksen et al., Selective angiotension II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* (2001) 38: 884-90). Jedoch ist die fettsüchtige Zucker-Ratte eine ungewöhnliche Form von Fettsucht und Insulinresistenz, die durch Mutationen im Leptinrezeptor verursacht ist, und ferner wiesen die von Henriksen untersuchten Ratten nicht Typ-2-Diabetes auf. Mutationen in Leptinrezeptoren bei Menschen sind äußerst selten und sie sind fast nie für Typ-2-Diabetes, Fettsucht, Insulinresistenz oder das metabolische Syndrom bei Menschen verantwortlich. Daher können die Untersuchungen von Henriksen et al., in denen ermittelt wurde, dass eine extrem hohe Dosis von Irbesartan die Insulinempfindlichkeit in fettsüchtigen Zucker-Ratten verbessert, nicht dazu verwendet werden, vorherzusagen oder zu implizieren, dass Irbesartan oder ein anderer ARB zur Aktivierung von PPARgamma in vivo verwendet werden könnte oder zur Behandlung oder Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom oder anderen Insulinresistenzsyndromen bei Menschen verwendet werden könnte.

[0010] Im Jahre 2002, nachdem die vorliegende Erfindung gemacht wurde, berichteten Sharma und Kollegen, dass sehr hohe Konzentrationen von Angiotensin II die Differenzierung von humanen Präadipozyten hemmen können und hohe Konzentrationen von Irbesartan Adipogenese verstärken können (J Janke et al., Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* (2002) 51: 1699-797). Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse und neueren Belegen, die zeigen, dass ein Mangel an Fettgewebe Diabetes durch übermäßige Speicherung von Fett in Muskeln, Leber und Pankreas fördern kann, (E Danforth Jr., Failure of Adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet.* (2000) 26: 13) schlugen Sharma und Kollegen vor, dass die Blockade des Renin-Angiotension-Systems per se Diabetes durch Förderung der Rekrutierung und Differenzierung von Adipozyten verhindern könnte (A M Sharma et al., Angiotension blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* (2002) 40: 609-11). In den vorliegenden Untersuchungen ermittelten wir, dass mäßige Konzentrationen von Telmisartan und höhere Konzentrationen von Irbesartan PPARgamma, von dem bekannt ist, dass es Adipogenese fördert, aktivieren können, andere ARBs jedoch keine Wirkungen auf PPARgamma-Aktivität oder Adipogenese zeigten. Daher ist die Blockade von Angiotensinrezeptoren als solche nicht ausreichend, um erhöhte PPARgamma-Aktivität oder Adipogenese zu fördern, und nicht ausreichend zur Prävention oder Behandlung von Typ-2-Diabetes oder einem anderen Insulinresistenzsyndrom einschließlich von metabolischem Syndrom.

[0011] Im Lichte einer Zahl klinischer und experimenteller Untersuchungen, die vorschlagen, dass Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Inhibitoren Insulinempfindlichkeit verbessern und das Auftreten von neu einsetzendem Typ-2-Diabetes bei Patienten mit Hypertonie verringern können, tritt erneut die Frage auf, ob eine pharmakologische Unterbrechung des Renin-Angiotension-Systems durch andere Mittel, beispielsweise mit Angiotensinrezeptorblockern (ARBs), ebenfalls als verwendbar zur Prävention oder Behandlung von Typ-2-Diabetes oder anderen Insulinresistenzsyndromen vorhergesagt werden könnte (S Yusuf et al., Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001; 286: 1882-5; L Hansson et al., Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet.* (1999) 353: 6111-6; Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* (2002) 288: 2981-97; E Bernobich et al., The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: therapeutic implications. *Drugs.* (2002) 62: 1295-314). Jedoch zeigten kürzliche Untersuchungen, dass die Insulinsensibilisierungswirkungen von ACE-Inhibitoren eher mit deren Wirkungen auf den Kininstoffwechsel als deren Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-System in Verbindung stehen (H Tomiyama et al., Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during the treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension* (1994) 23: 450-5; T Shiuchi et al., ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertension* (2002) 40: 329-34; E Bernobich et al., The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: therapeutic implications. *Drugs* (2002) 62: 1295-314). Daher konnte auf der Basis der Ergebnisse von Untersuchungen, die ACE-Inhibitoren verwenden, nicht vorhergesagt werden, dass einer der existierenden ARBs PPARgamma aktiviert und zur Prävention oder Behandlung von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom oder einem anderen Insulinresistenzsyndrom verwendbar ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, können Arzneistoffe, die PPARgamma aktivieren, Flüssigkeitsretention durch eine Zahl von Mechanismen verursachen. Ein überraschendes Merkmal dieser Erfindung besteht darin, dass die üblicherweise durch Arzneistoffe, die PPARgamma aktivieren, verursachte Flüssigkeitsretention durch Blockade von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren verhindert oder geschwächt werden kann. Da mehrere Mechanismen an der durch PPARgamma-Liganden verursachten Flüssigkeitsretention beteiligt

sein können, konnte nicht vorhergesagt werden, dass die Blockade von Angiotensinrezeptoren die durch PPARgamma-Liganden verursachte Flüssigkeitsretention bei Menschen verhindert oder schwächt. Daher konnte nicht vorhergesagt werden, dass ARBs, die PPAR aktivieren, zur Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom ohne das Risiko für Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu erhöhen, verwendet werden können.

[0013] Bis zur hierin beschriebenen vorliegenden Entdeckung war nicht bekannt, dass bestimmte ARBs die Aktivität von PPARgamma erhöhen könnten. Daher konnte ebenfalls nicht vorhergesagt werden, dass bestimmte ARBs zur Prävention von Insulinresistenzsyndromen, Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom oder anderen Zuständen, für die bekannt ist, dass sie durch Arzneistoffe, die die Aktivität von PPARgamma erhöhen, behandelbar sind, verwendet werden können.

[0014] Die vorliegende Erfindung beschreibt die überraschende Erkenntnis, dass Arzneistoffe existieren und entwickelt werden können, die den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor blockieren (Angiotensinrezeptorblocker oder ARBs) und auch die Aktivität von PPARgamma erhöhen können. Das heißt, es existieren einige Arzneistoffe, die sowohl als ARB als auch als PPAR-Aktivator fungieren können. Derartige Mittel umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Telmisartan und Irbesartan, und sie können zur Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom und anderen Störungen, die auf eine PPARgamma-Aktivierung reagieren, die eine durch Osteoarthritis verursachte Entzündung umfassen, ohne das Verursachen von Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz verwendet werden. Daher können Angiotensinrezeptorblocker wie Telmisartan und Irbesartan überraschenderweise zur Behandlung von Zuständen, von denen einem Fachmann bekannt ist, dass sie auf PPARgamma-Aktivatoren ansprechen, verwendet werden und dies kann ohne das Verursachen von Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz erfolgen.

[0015] Da ARBs, die die Aktivität von PPARgamma erhöhen, keine wesentliche Flüssigkeitsretention verursachen und das Risiko für Ödem und CHF nicht erhöhen, stellen sie eine signifikante Verbesserung gegenüber den derzeit bekannten Arzneistoffen, die die Aktivität von PPARgamma erhöhen, dar. Spezielle Beispiele für ARBs, die die Aktivität von PPARgamma erhöhen, sind zusammen mit einer Beschreibung neuer klinischer Verwendungsmöglichkeiten dieser Mittel und Anleitungen für eine derartige Verwendung angegeben. Diese Erfindung beschreibt ferner die Tatsache, dass neue ARBs entwickelt werden können, die auch die Aktivität von PPARgamma oder PPARgamma und PPARalpha erhöhen. Derartige neue ARBs sind auch zur Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom ohne Förderung von Flüssigkeitsretention, peripherem Ödem, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz verwendbar.

[0016] Da die Verbindungen dieser Erfindung zusätzlich zur Blockierung des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors auch PPARs aktivieren, stellen diese Verbindungen ein wirksameres Mittel zur Prävention von entzündlichen und metabolischen Störungen, die Atherosklerose umfassen, als Verbindungen, die den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor blockieren, jedoch PPARs nicht aktivieren, bereit.

[0017] Ferner können überraschenderweise durch die Verabreichung eines ARB oder ACE-Inhibitors vor oder gleichzeitig mit Verbindungen, die PPARgamma aktivieren, entweder als getrennte Pillen oder Tabletten oder Kapseln oder durch Verabreichung von beiden Arzneistoffen, die in einer einzigen Pille oder Tablette oder Kapsel formuliert sind, Glucoseintoleranz oder Typ-2-Diabetes oder andere PPAR-responsive Störungen ohne das Verursachen von Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz verhindert werden.

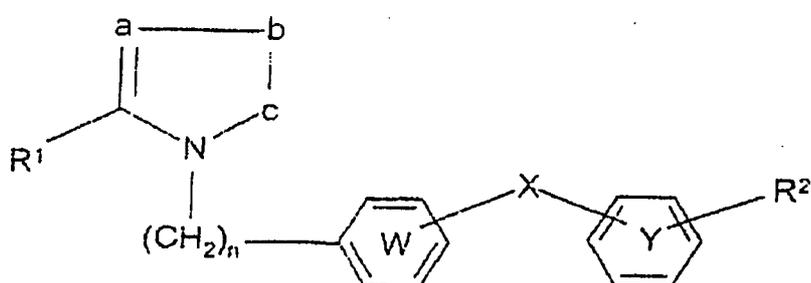
[0018] Diese Erfindung betrifft Verfahren zur prophylaktischen Prävention einer entzündlichen oder Stoffwechselstörung in einem (humanen oder nichthumanen) Säuger, ohne Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz zu verursachen, zu fördern oder zu verschlimmern, durch Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung, die zur partiellen oder vollständigen Aktivierung von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) und partiellen oder vollständigen Hemmung, antagonistischen Wirkung gegenüber oder Blockierung der Aktivität von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren ausreichend ist, an einen diese benötigenden Säuger.

[0019] In einer Ausführungsform ist der Säuger ein Kind, heranwachsender oder erwachsener Mensch und die therapeutisch wirksame Menge der Verbindung wird zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Stoffwechselstörung in dem Menschen verwendet.

[0020] In einer Ausführungsform erhöht die Verbindung die Aktivität des PPAR-Subtyps PPAR γ oder des PPAR γ -Retinoid-X-Rezeptor (PPAR γ -RXR)-Heterodimers unabhängig voneinander oder in Kombination mit einer Erhöhung der Aktivität von PPARalpha, PPARdelta oder sowohl PPARalpha als auch PPARdelta.

[0021] In einer Ausführungsform wird die Verbindung in einer pharmakologisch akzeptablen Form und in einer therapeutisch wirksamen Menge, die zur prophylaktischen Prävention, Verlangsamung, Verzögerung einer Stoffwechselstörung oder Erkrankung, die aus der Gruppe von Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, gestörter Glucosetoleranz, abnormaler Nüchtern-Serumglucose, abnormaler Nüchtern-Blutglucose, Hyperinsulinämie, Prädiabetes, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes mellitus, Insulinresistenz-Hypertonie, dem metabolischen Syndrom, dem metabolischen Hypertoniesyndrom, (metabolischem) Syndrom X, dem dysmetabolischen Syndrom, Fettsucht, viszeraler Fettsucht, Hypertriglyceridämie, erhöhten Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren, erhöhten Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein(a), erhöhten Serumkonzentrationen von Homocystein, erhöhten Serumkonzentrationen von kleinem, dichtem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein-assoziiierter Phospholipase (A2), verringerten Serumkonzentrationen von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, verringerten Serumkonzentrationen von HDL(2b)-Cholesterin und verringerten Serumkonzentrationen von Adiponectin ausgewählt ist, ausreichend ist, verabreicht.

[0022] In einer speziellen Ausführungsform gemäß der Beschreibung in US-Patent 6 100 252 (Heterocyclic compounds and their use as angiotensin antagonists von Naka et al.) weist die Verbindung die folgende allgemeine Formel auf:



worin

R1 für einen optional substituierten Kohlenwasserstoffrest, der optional über ein Heteroatom gebunden ist, steht;

R2 für einen optional substituierten 5-7-gliedrigen heterocyclischen Rest, der als eine Gruppe, die den Ring bilden kann, eine Carbonylgruppe, Thiocarbonylgruppe, ein optional oxidiertes Schwefelatom oder eine in diese umwandelbare Gruppe aufweist, steht;

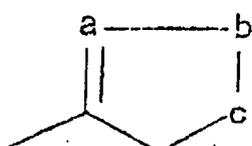
X für eine direkte Bindung oder eine Abstandsgruppe mit einer Atomlänge von zwei oder weniger zwischen dem Ring Y und dem Ring W steht;

W und Y unabhängig voneinander für einen optional substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der optional ein Heteroatom enthält, oder einen optional substituierten heterocyclischen Rest stehen;

n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist;

a und b, die den heterocyclischen Rest bilden, unabhängig voneinander für ein oder zwei optional substituierte Kohlenstoff- oder Heteroatome stehen;

c für ein optional substituiertes Kohlenstoff- oder Heteroatom steht; und in der Gruppe der Formel



Substituenten an zwei den Ring bildenden benachbarten Atomen optional aneinander unter Bildung eines 5-6-gliedrigen Rings zusammen mit den zwei den Ring bildenden Atomen gebunden sind, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben.

[0023] In einer Ausführungsform ist die Verbindung zur oralen Verabreichung formuliert. In einer weiteren Ausführungsform ist die Verbindung zur topischen Verabreichung formuliert.

[0024] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung Telmisartan oder ein Analogon desselben. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung Irbesartan oder ein Analogon desselben. In einigen Ausführungsformen ist die gesamte wirksame, täglich oral verabreichte Dosis aus dem Bereich von etwa 20 mg bis 1000 mg ausgewählt.

[0025] Die vorliegende Erfindung stellt ferner Verfahren zum Screening von Verbindungen zur prophylakti-

schen Prävention einer entzündlichen oder Stoffwechselstörung in einem Säuger durch Selektion einer Verbindung, die die Eigenschaften (a) der mindestens partiellen Aktivierung von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) und (b) mindestens partieller Hemmung, antagonistischer Wirkung gegenüber oder Blockierung der Aktivität von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren aufweist, bereit. In einigen Ausführungsformen umfasst das Verfahren ferner die Selektion einer Verbindung, die Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz in dem Säuger nicht verursacht, fördert oder verschlimmert.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0026] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Prävention oder Verzögerung von metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes ohne das Verursachen einer systemischen Flüssigkeitsretention oder das Erhöhen des Risikos für Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz durch Verabreichen einer Verbindung, die sowohl die Aktivität von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren erhöht als auch die Aktivität des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors blockiert/antagonistisch auf diesen wirkt. Diese Erfindung betrifft ferner neue klinische Verwendungsmöglichkeiten von bestimmten Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARBs) auf der Grundlage der Entdeckung, dass diese Verbindungen die Aktivität von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs), PPAR γ , PPAR α oder PPAR δ oder einer Kombination derselben, erhöhen können und zur Prävention von durch PPAR regulierten Erkrankungen und deren Komplikationen, die Stoffwechsel- und entzündliche Erkrankungen umfassen, für die früher nicht bekannt war, dass sie therapeutische Ziele für ARBs sind, verwendet werden können und wirksamer als ARBs, die PPARs nicht aktivieren, sind. Diese Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Entwicklung und Verwendung von Arzneistoffen, die die zweifache Fähigkeit zur Blockierung oder Hemmung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und zur Aktivierung von PPARs aufweisen. Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft Verfahren zum Screening von Bibliotheken von Verbindungen, um zu bestimmen, welche wahrscheinliche Kandidaten zur Verwendung in der Praxis dieser Erfindung sind.

Definitionen

[0027] "Body-Mass-Index" (BMI) eines humanen Patienten ist als das Gewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Größe in Metern definiert, so dass BMI die Einheiten kg/m² aufweist.

[0028] "Übergewicht" ist als ein Zustand definiert, wobei das Individuum einen BMI von größer als oder 25 kg/m² und weniger als 30 kg/m² aufweist.

[0029] "Fettsucht" ist als ein Zustand definiert, wobei das Individuum einen BMI gleich oder größer als 30 kg/m² aufweist. In einem weiteren Aspekt wird der Ausdruck Fettsucht in der Bedeutung von viszeraler Fettsucht verwendet.

[0030] "Viszerale Fettsucht" wird als Bauch-Hüfte-Verhältnis von 1,0 bei Männern und 0,8 bei Frauen definiert, was in einem weiteren Aspekt das Risiko für Insulinresistenz und die Entwicklung von Prädiabetes definiert.

[0031] Euglykämie ist als der Zustand definiert, in dem ein Subjekt eine Nüchtern-Blut-Glucosekonzentration im normalen Bereich, größer als 70 mg/dl (3,89 mmol/l) und weniger als 110 mg/dl (6,11 mmol/l), aufweist. Das Wort "Fasten" bzw. "Nüchtern" hat die übliche Bedeutung als medizinischer Ausdruck.

[0032] "Gestörte Glucosetoleranz" (IGT) ist als ein Zustand definiert, in dem ein Subjekt eine Nüchtern-Blut-Glucosekonzentration oder Nüchtern-Serum-Glucosekonzentration von größer als 110 mg/dl und weniger als 126 mg/dl (7,00 mmol/l) oder eine 2 h postprandiale Blut-Glucose- oder Serum-Glucosekonzentration von größer als 140 mg/dl (7,78 mmol/l) und weniger als 200 mg/dl (11,11 mmol/l) aufweist. Der Ausdruck "gestörte Glucosetoleranz" soll auch für den Zustand einer abnormalen Nüchtern-Glucose gelten.

[0033] "Hyperinsulinämie" ist als ein Zustand definiert, wobei in einem Subjekt mit Insulinresistenz, mit oder ohne Euglykämie, die Nüchtern- oder postprandiale Serum- oder Plasma-Insulinkonzentration über die von normalen schlanken Individuen ohne Insulinresistenz mit einem Taille/Hüfte-Verhältnis < 1,0 (für Männer) oder < 0,8 (für Frauen) erhöht ist.

[0034] Die Ausdrücke "insulinsensibilisierend", "die Insulinresistenz verbessernd" oder "die Insulinresistenz senkend" sind synonym und sie werden austauschbar verwendet.

[0035] "Insulinresistenz" ist als ein Zustand definiert, wobei gegenüber der normalen Reaktion auf eine Glucoselast höhere Spiegel von zirkulierendem Insulin erforderlich sind, um den Euglykämiezustand aufrechtzuerhalten (ES Ford et al., JAMA. (2002) 287: 356-9). Insulinresistenz und das Ansprechen eines Patienten mit Insulinresistenz auf eine Therapie können quantitativ durch Feststellen der "Homeostasis model assessment to insulin resistance" (HOMA-IR)-Punktezah, einen zuverlässigen Indikator der Insulinresistenz, (A Katsuki et al., Diabetes Care 2001, 24: 362-5) bestimmt werden. Die Feststellung von Insulinresistenz durch die "Homeostasis assessment model" (HOMA)-IR-Punktezah wird mit der folgenden Formel berechnet (P Galvin et al., Diabet Med 1992, 9: 921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Nüchtern-Serum-Insulin } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{Nüchtern-Plasma-Glucose } (\text{mmol/l})/22,5]$$

[0036] Patienten mit einer Prädisposition zur Entwicklung von IGT oder Typ-2-Diabetes sind diejenigen, die Euglykämie mit Hyperinsulinämie aufweisen und nach der Definition insulinresistent sind. Ein typischer Patient mit Insulinresistenz ist üblicherweise übergewichtig oder fettüchtig.

[0037] Der Ausdruck "Prädiabetes" ist ein Zustand, wobei ein Individuum zur Entwicklung von Typ-2-Diabetes prädisponiert ist. Prädiabetes geht über die Definition von gestörter Glucosetoleranz hinaus, wobei er Individuen mit Nüchtern-Blut-Glucose in einem hohen Normalbereich ≥ 100 mg/dl (J. B. Meigs et al., Diabetes 2003, 52: 1475-1484) und Nüchtern-Hyperinsulinämie (erhöhte Plasmainsulinkonzentration) umfasst. Die wissenschaftliche und medizinische Basis zur Identifizierung von Prädiabetes als ernsthafte Gesundheitsbedrohung ist dargelegt in einer Positionsdarstellung des Titels "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes", die gemeinsam von der American Diabetes Association und dem National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases herausgegeben wurde (Diabetes Care 2002, 25: 742-749).

[0038] Individuen, die wahrscheinlich Insulinresistenz aufweisen, sind diejenigen, die zwei oder mehrere der folgenden Attribute zeigen: 1) Übergewicht oder Fettsucht, 2) hoher Blutdruck, 3) Hyperlipidämie, 4) einen oder mehrere erste Grade, bezogen auf eine Diagnose von IGT oder Typ-2-Diabetes. Insulinresistenz kann in diesen Individuen durch Berechnen der HOMA-IR-Punktezah festgestellt werden. Für den Zweck dieser Erfindung wird Insulinresistenz als ein klinischer Zustand definiert, in dem ein Individuum eine HOMA-IR-Punktezah von $> 4,0$ oder eine HOMA-IR-Punktezah über der Obergrenze eines Normalen nach der Definition für das Labor, das die Glucose- und Insulintests durchführt, aufweist.

[0039] "Typ-2-Diabetes" ist als ein Zustand definiert, wobei ein Subjekt eine Nüchtern-Blut-Glucose oder -Serum-Glucosekonzentration von größer als 125 mg/dl (6,94 mmol/l) aufweist.

[0040] Das "metabolische Syndrom", das auch als "Syndrom X" bezeichnet wird (bei Verwendung im Zusammenhang mit einer Stoffwechselstörung), das auch als "dysmetabolisches Syndrom" bezeichnet wird, ist ein Syndromkomplex, dessen Hauptmerkmal Insulinresistenz ist (DE Laaksonen et al., Am J Epidemiol 2002, 156: 1070-7). Gemäß den ATP III/NCEP-Richtlinien (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285: 2486-2497) erfolgt die Diagnose des metabolischen Syndroms, wenn drei oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorhanden sind:

1. Abdominale Fettsucht, die als Taillenumfang von > 40 Inch oder 102 cm bei Männern und > 35 Inch oder 94 cm bei Frauen definiert ist
2. Triglyceride: ≥ 150 mg/dl
3. HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern
4. Blutdruck $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 oder DBP ≥ 85)
5. Nüchtern-Blut-Glucose ≥ 110 mg/dl

[0041] Die NCEP-Definitionen wurden validiert (DE Laaksonen et al., Am J Epidemiol. (2002) 156: 1070-7).

[0042] Der Ausdruck "dekompensierte Herzinsuffizienz" (CHF) umfasst Herzinsuffizienz jedweder Ätiologie, wobei dies, ohne hierauf beschränkt zu sein, Herzinsuffizienz mit diastolischer Dysfunktion, Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion, Herzinsuffizienz in Verbindung mit Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, die sich infolge einer infektiösen Myokarditis, entzündlichen Myokarditis, chemischen Myokarditis, Kardiomyopathie jedweder Ätiologie, hypertrophen Kardiomyopathie, angeborenen Kardiomyopathie und Kardiomyopathie in Verbindung mit einer ischämischen Herzerkrankung oder einem Myokardinfarkt entwickelt, umfasst.

[0043] Der Ausdruck "PPAR" bedeutet einen Rezeptor oder eine Kombination von PPARalpha, PPARgamma

und PPARdelta.

[0044] Der Ausdruck "PPARgamma" bedeutet einen Rezeptor oder eine Kombination von PPARgamma1, PPARgamma2, PPARgamma3.

[0045] Die Ausdrücke "PPAR-Aktivator" oder "PPARgamma-Aktivator" bedeuten eine beliebige Verbindung, die durch einen beliebigen Mechanismus die Aktivität von PPARgamma oder des Heterodimers von PPARgamma mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) entweder durch direkte Bindung an entweder PPARgamma oder RXR oder indirekt durch einen anderen Mechanismus, der die Fähigkeit von PPARgamma oder dem PPARgamma-RXR-Heterodimer zur Beeinflussung der Genexpression beeinflusst, erhöht oder ein Erhöhen der Aktivität verursacht. Derartige PPAR-Aktivatoren können die PPARgamma-Aktivität entweder allein oder in einer Kombination mit der Aktivierung von anderen PPARs, die entweder PPARalpha, PPARdelta oder sowohl PPARalpha als auch PPARdelta umfassen, umfassen.

[0046] Eine "PPAR-abhängige Erkrankung" ist eine Erkrankung, wobei 1) die Verabreichung eines PPAR-Liganden den pathologischen Prozess verlangsamt, verbessert, stoppt oder aufhebt und/oder 2) die Erkrankung mit einer gestörten Signaltransduktion stromaufwärts von PPAR und deren Interaktion mit der Gentranskriptionmachinerie in Verbindung steht und/oder 3) eine Aktivierung, partielle Aktivierung oder antagonistische Wirkung durch einen PPAR-Liganden (PPAR α , PPAR γ , PPAR δ) zur Prävention, Verbesserung, Heilung oder zum Stillstand der Erkrankung oder des pathologischen Prozesses führt.

[0047] Eine "Angiotensin-II-abhängige Erkrankung" ist eine Erkrankung, wobei 1) die Verabreichung eines AT1-Rezeptor-antagonisten den pathologischen Prozess verlangsamt, verbessert, stoppt oder aufhebt und/oder 2) die Erkrankung mit gestörter Signaltransduktion innerhalb des RAAS-Systems in Verbindung steht und/oder 3) die Erkrankung durch die Aktivierung des AT1-Rezeptors durch Angiotensin II ermöglicht oder verschlimmert wird, wobei die auslösende Stufe die Bindung von Angiotensin II an den AT1-Rezeptor ist. Da Angiotensin II ein proinflammatorischer Vermittler ist, wird angenommen, dass Angiotensin-II-abhängige Erkrankungen von entzündlicher Natur sind (MI Phillips, S Kagiyama, Curr Opin Investig Drugs 2002, 3: 569-77). ARBs besitzen das Potential zur Verbesserung entzündlicher Erkrankungen und da PPAR-Liganden auch als entzündungshemmende Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen fungieren, weisen zweifache ARB/PPAR-Liganden neue, stärkere, synergistische Wirkungen gegenüber entzündlichen Erkrankungen auf (DM Tham et al., Physiol Genomics 2002, 11: 21-30).

[0048] Eine "entzündliche Erkrankung" ist eine mit der Erkrankung in Verbindung stehende Dysfunktion des Immunsystems, beispielsweise, ohne hierauf beschränkt zu sein: 1) eine erhöhte Produktion von inflammatorischen Cytokinen (Interleukin(IL)-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, Tumornekrosefaktor- α , Interferon- γ , Monocyte Chemoattractant Protein-1), 2) eine erhöhte Umwandlung von Th2-Lymphocyten in den TH1-Phänotyp oder ein erhöhtes TH1/TH2-Verhältnis, 3) inadäquate Funktion von NK (Killer)-T-Lymphocyten, die zu Autoantikörpern führt, und Fehlen von "Eigen"erkennung, was zu einer Autoimmunerkrankung führt, 4) erhöhte Expression oder Aktivierung von inflammatorischen nukleären Transkriptionsfaktoren (NFAT, NF- κ , AP-1, JNK/STAT), 5) erhöhte Expression von iNOS.

[0049] Eine "proliferative Erkrankung" ist eine Krankheit, die verbunden ist mit: 1) einer pathologischen Proliferation von normalerweise ruhenden Blutzellen, 2) einer pathologischen Migration von Zellen von deren normalem Ort (beispielsweise Metastase neoplastischer Zellen), 3) einer pathologischen Expression von proteolytischen Enzymen, wie Matrixmetalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen, Elastasen), 4) einer pathologischen Angiogenese wie bei proliferativer Retinopathie und Tumormetastasen.

[0050] "Angiogenese" ist der Prozess, durch den normales ruhendes Endothel auf physiologische oder pathologische Reize (beispielsweise Proliferierung des Endometrium, Läsion, Tumorstadium oder diabetische Retinopathie) reagiert, was zu pathologischer Proliferation von Blutgefäßen (Neovaskularisation) führt. Pathologische Angiogenese (Neovaskularisation) ist ein unregelmäßiger zügelloser Prozess, der zu einer inadäquaten vaskulären Proliferation wie bei Tumorneovaskularisation, Lymphangiogenese und Tumormetastasen führt.

[0051] Eine "degenerative Erkrankung" ist eine Erkrankung, die mit einer Beeinträchtigung oder Zerstörung von normalen Gewebe in Verbindung steht, infolge einer Immundysregulation, die zur Hochregulation von einem oder mehreren inflammatorischen nukleären Transkriptionsfaktoren, inflammatorischen Cytokinen und anderen inflammatorischen Molekülen, wie Proteasen (beispielsweise MMP-9) und iNOS, führt, was zur pathologischen Degeneration der jeweiligen Zelle oder des jeweiligen Gewebes oder Organs, die das therapeutische Ziel sind, führt.

[0052] Der Ausdruck "Herzinsuffizienz" umfasst dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit diastolischer Dysfunktion, Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion, Herzinsuffizienz in Verbindung mit Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, die sich infolge einer chemisch induzierten Kardiomyopathie, angeborenen Kardiomyopathie und Kardiomyopathie in Verbindung mit einer ischämischen Herzerkrankung oder einem Myokardinfarkt entwickelt.

[0053] Die vorliegende Erfindung betrifft die überraschende Entdeckung, dass bestimmte ARBs auch als PPARgamma-Aktivatoren fungieren können und zur Prävention, Verzögerung, Verlangsamung, zum Stillstand von metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes sowie anderer Störungen, die auf PPAR-Aktivatoren reagieren, ohne das Risiko für Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu erhöhen, verwendet werden können. Daher stellt die vorliegende Erfindung neue Verwendungsmöglichkeiten für bestimmte ARBs zur Prävention von Erkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie auf Arzneistoffe, die PPARgamma-Aktivität erhöhen, reagieren, die Stoffwechsel- und entzündliche Erkrankungen umfassen, bereit. Daher betrifft die vorliegende Erfindung die Entdeckung, wie Arzneistoffe, die PPARgamma aktivieren und das Risiko für Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz wie existierende Arzneistoffe, die PPARgamma aktivieren, nicht erhöhen, herzustellen, zu identifizieren und zu verwenden sind. Diese Erfindung betrifft die Entdeckung, dass es möglich ist, Verbindungen herzustellen und zu verwenden, die die zweifache Fähigkeit der Blockierung oder Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und die Fähigkeit zur Aktivierung von PPARgamma aufweisen. Die Erfindung stellt spezielle Beispiele für derartige Verbindungen bereit, von denen bisher nicht bekannt ist, dass sie diese zweifache Fähigkeit aufweisen, und sie zeigt, dass diese Verbindungen zur Behandlung von Zuständen, von denen bisher nicht bekannt ist, dass sie auf derartige Verbindungen reagieren, verwendet werden können. Daher betrifft diese Erfindung die überraschende Entdeckung, dass bestimmte Verbindungen zur Behandlung von auf eine Behandlung mit PPAR-Aktivatoren reagierenden Störungen verwendet werden können.

[0054] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verwendungsmöglichkeiten für ARBs, die auch PPARs aktivieren, zur Prävention von Erkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden reagieren, insbesondere partielle PPARgamma-Agonisten oder volle PPARgamma-Agonisten bereit. Zielerkrankungen umfassen Stoffwechsel- und entzündliche Erkrankungen. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Identifizierung neuer oder bisher unbekannter ARBs, die auch PPARgamma aktivieren und eine verringerte Neigung zum Bewirken von Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz im Vergleich zu anderen Aktivatoren von PPARgamma aufweisen. Daher betrifft die vorliegende Erfindung die Entdeckung, wie Verbindungen zu identifizieren sind, die das Renin-Angiotensin-System blockieren und gleichzeitig PPARgamma aktivieren, jedoch ein signifikant geringeres Risiko, Flüssigkeitsretention, Ödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu verursachen, aufweisen. Die Erfindung stellt spezielle Beispiele für ARBs, von denen bisher nicht bekannt war, dass sie diese zweifache Fähigkeit aufweisen, bereit und sie zeigt, warum diese Verbindungen zur Behandlung von Zuständen, von denen bisher nicht bekannt war, dass sie auf die Verbindungen reagieren, verwendet werden können. Daher betrifft diese Erfindung die überraschende Entdeckung, dass bestimmte ARBs für den Zweck der Behandlung oder Prävention von Störungen, die auf eine Behandlung mit PPAR-Liganden reagieren, verwendet werden können, wobei die Liganden verbesserte Sicherheit und therapeutische Wirksamkeit aufweisen.

[0055] Diese Erfindung betrifft die unvorhersehbare und überraschende Entdeckung, dass bestimmte Verbindungen das Renin-Angiotensin-System durch antagonistische Wirkung gegenüber dem AT1-Rezeptor blockieren können, während PPARs, insbesondere PPARgamma aktiviert werden.

[0056] In einem weiteren Aspekt betrifft diese Erfindung neue klinische Verwendungsmöglichkeiten von ARBs bei der Prävention von auf PPAR reagierenden Zuständen oder Erkrankungen.

[0057] In einem weiteren Aspekt betrifft diese Erfindung neue klinische Verwendungsmöglichkeiten von ARBs bei der Prävention von PPAR-bedingten Zuständen oder Erkrankungen, die durch eine PPAR-abhängige Regulation von verwandten nukleären Rezeptoren oder eine Reaktion mit diesen vermittelt werden, wobei diese den Retinoid-X-Rezeptor (RXR), den Retinoid-Orphan-Related-Rezeptor (ROR), Leber-X-Rezeptor (LXR), Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), Vitamin-D-Rezeptor (VDR), Östrogenrezeptoren (ER-alpha und ER-beta), den Glucocorticoidrezeptor (GR), den Thyroidrezeptor (TR) und den Androgenrezeptor (AR) umfassen.

[0058] In einem weiteren Aspekt betrifft diese Erfindung die Gestaltung und Identifizierung der ARBs, die die Aktivität von PPARs modulieren, wodurch eine sichere und verstärkte therapeutische Wirksamkeit zur Prävention von PPAR-vermittelten Zuständen oder Erkrankungen oder Endorgan-Komplikationen dieser Erkrankungen bereitgestellt wird.

[0059] In einem weiteren Aspekt betrifft diese Erfindung die Identifizierung von PPAR-Liganden niedriger Toxizität, die wirksame ARBs oder ACE-Inhibitoren sind, durch Screening mit AT1-Rezeptor-Bindungsassays.

[0060] In einem weiteren Aspekt betrifft diese Erfindung Verfahren zur Identifizierung von ARBs oder Derivaten derselben, die zur weiteren Verstärkung von deren Fähigkeit zur Aktivierung von PPAR und zur wirksameren Behandlung von auf PPAR reagierenden oder PPAR-vermittelten Erkrankungen, Störungen oder Zuständen hergestellt werden können.

[0061] Die hierin beschriebenen Verbindungen weisen renoprotektive Wirkungen auf und sind im Vergleich zu Verbindungen, die nicht diese zweifache Fähigkeit zur Hemmung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldoesteron-Systems und zur Aktivierung von PPARs aufweisen, wirksamer zur Behandlung von Nierenerkrankungen oder Beschränkung der Progressionsrate von Nierenerkrankungen (beispielsweise Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, nephrotisches Syndrom, hypertensive Nephrosklerose, polycystische Nieren und diabetische Nephropathie).

[0062] Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung, die hierin beschrieben ist, weist eine blutzuckersenkende Wirkung, blutlipidsenkende Wirkung, blutinsulinsenkende Wirkung, die Insulinempfindlichkeit erhöhende Wirkung, die Insulinresistenz verbessernde Wirkung, körperrgewichtssenkende Wirkung, den mittleren Körperumfang (als Taille/Hüfte-Verhältnis gemessen) verringernde Wirkung, die Körperfettmasse verringernde Wirkung durch Wirkungen auf die PPARgamma-Aktivität, PPARgamma-RXR, oder durch Wirkungen auf verwandte nukleäre Rezeptoren, die FXR, LXR, ROR, cAMP-Response-Element-Binding-Protein (CREB), CREB-Bindungsprotein (CBP), CBP/p300, Sterol-Regulatory-Binding-Proteine (SREBPs), Steroidrezeptorkoaktivator-1 (SRC-1), PPARgamma-Koaktivator-1alpha (PGC-1alpha), PPARgamma-Koaktivator-1beta (PGC-1beta) und PPAR-bindendes Protein (PBP) umfassen, auf.

[0063] Zwar variiert die Dosis einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie dem zu behandelnden Subjekt, dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden Erkrankung oder dem zu behandelnden Zustand, doch kann eine Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung als Wirkstoff beispielsweise oral einem Menschen mit einer Tagesdosis von etwa 0,05 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise ein- bis dreimal pro Tag gegeben werden, wobei eine Einzeldosis, die therapeutische Wirksamkeit über mindestens 24 h ergibt, bevorzugt ist. Es wird auch angenommen, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Therapien für Kinder und Erwachsene anwendbar sind.

[0064] Eine Verbindung, die hierin beschrieben ist, weist eine blutzuckersenkende Wirkung, blutlipidsenkende Wirkung, blutinsulinsenkende Wirkung, die Insulinempfindlichkeit erhöhende Wirkung, die Insulinresistenz verbessernde Wirkung, körperrgewichtssenkende Wirkung, den mittleren Taillenumfang (als Taille/Hüfte-Verhältnis gemessen) verringernde Wirkung, die Körperfettmasse verringernde Wirkung durch ligandenabhängige PPAR-Aktivität oder Aktivitäten der Funktion von mit PPAR in Verbindung stehenden nukleären Rezeptoren auf. PPAR ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor und der Ausdruck wird hier so verwendet, dass er die nukleären Rezeptoren PPAR γ , PPAR α , PPAR δ umfasst, die als DNA-bindende Transkriptionsfaktoren fungieren, die als zweiten modulierenden Liganden für einen dimeren nukleären Rezeptorpartner beispielsweise ein öllösliches Vitamin (Vitamin A, Vitamin D), ein Retinoid oder ein Steroidhormon aufweisen und beliebig ein monomeres Rezeptor, homodimerer Rezeptor oder heterodimerer Rezeptor sein können. Ein Beispiel für einen monomeren Rezeptor ist der Retinoid-O-Rezeptor (im folgenden fallweise als ROR α (GenBank Accession No. L14611), ROR β (GenBank Accession No. L14160), ROR γ (GenBank Accession No. U16997); Rev-erba (GenBank Accession No. M24898), Rev-erb β (GenBank Accession No. L31785); ERR α (GenBank Accession No. X51416), ERR β (GenBank Accession No. X51417); Ftz-FI α (GenBank Accession No. S65876), Ftz-FI β (GenBank Accession No. M81385); Tlx (GenBank Accession No. S77482); GCNF (GenBank Accession No. U14666) abgekürzt) und dergleichen. Ein homodimerer Rezeptor kann beispielsweise ein Homodimer, das aus dem Retinoid-X-Rezeptor gebildet ist, (im folgenden fallweise als RXR α (GenBank Accession No. X52773), RXR β (GenBank Accession No. M84820), RXR γ (GenBank Accession No. U38480); COUP α (GenBank Accession No. X12795), COUP β (GenBank Accession No. M64497), COUP γ (GenBank Accession No. X12794); TR2 α (GenBank Accession No. M29960), TR2 β (GenBank Accession No. L27586); oder HNR4 α (GenBank Accession No. X76930), HNF4 γ (GenBank Accession No. Z49826) gekürzt) und dergleichen sein. Ein heterodimerer Rezeptor kann beispielsweise ein Heterodimer sein, das aus dem Retinoid-Rezeptor X (RXR α , RXR β oder RXR γ), der oben beschrieben ist, zusammen mit einem Rezeptor, der aus der Gruppe von dem Retinoid-A-Rezeptor (im folgenden fallweise als RAR α (GenBank Accession No. X06614), RAR β (GenBank Accession No. Y00291), RAR γ (GenBank Accession No. M24857) abgekürzt); einem Schilddrüsenhormonrezeptor (hierin im folgenden fallweise als TR α (GenBank Accession No. M24748), TR β (GenBank Accession No.

M26747) abgekürzt); einem Vitamin-D-Rezeptor (VDR) (GenBank Accession No. 103258); einem Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptor (hierin im folgenden fallweise als PPAR α (GenBank Accession No. L02932), PPAR β (PPARdelta) (GenBank Accession No. U10375), PPAR γ (GenBank Accession No. L40904) abgekürzt); LXR α (GenBank Accession No. U22662), LXR β (GenBank Accession No. U14534); FXR (GenBank Accession No. U18374); MG67 (GenBank Accession No. L29263); ONR (GenBank Accession No. X75163) und NUR α (GenBank Accession No. L13740), NUR β (GenBank Accession No. X75918), NUR γ (GenBank Accession No. U12767) ausgewählt ist, gebildet ist.

[0065] Die vorliegende Erfindung rührt von der überraschenden Erkenntnis her, dass bestimmte ARBs PPAR γ aktivieren, Adipogenese fördern, die Insulinresistenz senken (verbessern) können und zur Prävention des metabolischen Syndroms und Komponenten desselben (siehe Definitionen) und von Typ-2-Diabetes verwendet werden können. Von den derzeit zur Verwendung am Menschen zugelassenen ARBs sind Telmisartan und Irbesartan spezielle Beispiele für derartige Verbindungen und sie können überraschenderweise zur Behandlung oder Prävention von Insulinresistenz, dem metabolischen Syndrom und Typ-2-Diabetes (d.h. Senkung von Hyperinsulinämie und/oder Hyperglykämie), Senkung von Triglyceriden und Erhöhung von HDL-Cholesterin verwendet werden. Eine Erweiterung dieser Erfindung ist die in die Zukunft weisende Gestaltung von Derivaten von existierenden ARBs zur Verbesserung von deren die Insulinresistenz senkenden Aktivität durch Erhöhen des EC₅₀-Werts zur Aktivierung von PPAR γ .

[0066] Es wurde bereits gezeigt, dass das Risiko für Diabetes bei Patienten, die ARBs erhalten, geringer als bei Patienten ist, die andere blutdrucksenkende Arzneistoffe erhalten. Jedoch war bis zu der hierin beschriebenen vorliegenden Entdeckung nicht bekannt, dass diese Arzneistoffe PPAR γ aktivieren konnten, und es konnte nicht vorhergesagt werden, dass diese Arzneistoffe zur Behandlung von Insulinresistenzsyndromen, wie Typ-2-Diabetes, oder anderen Zuständen, von denen bekannt ist, dass sie durch PPAR-Liganden behandelbar sind, verwendet werden konnten. Beispielsweise konnte das geringere Risiko für Diabetes, das bei Patienten, die ARBs erhielten, gegenüber β -Blockern berichtet wurde (B Dahlof et al., Lancet 2002, 359: 995-1003), auf der Tatsache beruhen, dass β -Blocker Insulinresistenz verschlimmern, und daher können Ergebnisse klinischer Untersuchungen, die ARBs mit anderen Mitteln vergleichen, nicht zur Vorhersage verwendet werden, ob ARBs zur Behandlung von Diabetes oder anderen Störungen, die auf PPAR γ -Liganden ansprechen, verwendet werden können.

[0067] Da ARBs keine wesentliche Flüssigkeitsretention verursachen und das Risiko für Ödem und Herzversagen nicht erhöhen, stellen sie eine signifikante Verbesserung gegenüber den derzeit bekannten PPAR-Liganden dar. Spezielle Beispiele für ARBs, die PPAR γ aktivieren, werden zusammen mit einer Beschreibung von neuen klinischen Verwendungsmöglichkeiten dieser Mittel und Anleitungen für deren Verwendung bereitgestellt. Diese Erfindung betrifft ferner die neue Erkenntnis, dass neue ARBs mit größerer Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs als existierende ARBs abgeleitet werden können und derartige ARBs mit verstärkter Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs zur Prävention oder Behandlung von klinischen Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden ansprechen, ohne einen Grad oder ein Ausmaß von Nebenwirkungen der Flüssigkeitsretention, eines Ödems oder von dekompensierter Herzinsuffizienz, die durch derzeit auf dem Markt erhältliche PPAR-Liganden verursacht werden, zu verursachen, verwendet werden können. Überraschenderweise können auch Modifikationen an derzeit verfügbaren ARBs durchgeführt werden, die deren Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs signifikant erhöhen und daher deren Fähigkeit zur Behandlung von Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden ansprechen, erhöhen. Derartige Verbindungen stellen auch eine Verbesserung gegenüber bestehenden ARBs dar, da sie eine größere Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs aufweisen und daher die zusätzlichen Vorteile einer Verbesserung klinischer Störungen, die auf eine Behandlung mit PPAR-Aktivatoren ansprechen, aufweisen. Unter Verwendung der hierin beschriebenen Verfahren können PPAR-Liganden, die die Fähigkeit zur Hemmung von ACE-Aktivität oder Blockierung von Angiotensin-Rezeptoren aufweisen, identifiziert, entwickelt und verwendet werden. Derartige Verbindungen stellen einen neuen Ansatz zur Behandlung von Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden ansprechen, dar, da sie Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz nicht in einem Ausmaß, wie es derzeit verfügbare PPAR-Liganden bekanntlich tun, fördern.

[0068] Spezielle Beispiele für ARBs, die PPAR γ aktivieren, werden zusammen mit einer Beschreibung neuer klinischer Verwendungsmöglichkeiten dieser Mittel und Anleitungen für eine derartige Verwendung bereitgestellt. Diese Erfindung betrifft ferner die neue Erkenntnis, dass neue ARBs mit größerer Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs als existierende ARBs abgeleitet werden können und dass derartige ARBs, die erhöhte Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs aufweisen, zur Prävention oder Behandlung klinischer Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden reagieren, ohne den Grad oder das Ausmaß von Nebenwirkungen der Flüssigkeitsretention, Ödemen oder dekompensierter Herzinsuffizienz, wie dies derzeit auf dem Markt be-

findliche PPAR γ -Liganden tun, zu verursachen, verwendet werden können. Überraschenderweise können derzeit verfügbare ARBs zur signifikanten Verstärkung von deren Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs und daher Verstärken von deren Fähigkeit zur Behandlung von Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden ansprechen, strukturell modifiziert werden. Derartige Verbindungen stellen ferner insofern eine Verbesserung gegenüber existierenden ARBs dar, als sie PPARs wirksamer aktivieren und daher die weiteren Vorteile der Verbesserung von klinischen Störungen, die auf eine Behandlung mit PPAR-Aktivatoren ansprechen, aufweisen. Unter Verwendung der hierin beschriebenen Verfahren können PPAR-Liganden, die die Fähigkeit zur antagonistischen Wirkung auf den AT1-Rezeptor aufweisen, identifiziert, entwickelt und verwendet werden. Derartige Verbindungen stellen einen neuen Ansatz zur Behandlung von Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Liganden ansprechen, dar, da sie Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz nicht in einem Ausmaße fördern, wie es derzeit verfügbare PPAR-Liganden bekanntlich tun. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, bewirken PPAR γ -Liganden Flüssigkeitsretention durch eine Zahl von Mechanismen. Ein überraschendes Merkmal dieser Erfindung besteht darin, dass die üblicherweise durch PPAR γ -Liganden verursachte Flüssigkeitsretention durch die Blockade von AT1-Rezeptoren verhindert oder geschwächt werden kann. Da die Blockade des AT1-Rezeptors Flüssigkeitsretention in einigen Tiermodellen, die mit PPAR γ -Liganden behandelt werden, nicht immer schwächt oder verhindert und da mehrere Mechanismen an der durch PPAR γ -Liganden verursachten Flüssigkeitsretention beteiligt sein können, konnte nicht vorhergesagt werden, dass die Blockade von AT1-Rezeptoren die durch PPAR γ -Liganden verursachte Flüssigkeitsretention bei Menschen verhindern oder schwächen konnte. Ferner können überraschenderweise durch Verabreichen eines ARB vor oder gleichzeitig mit Verbindungen, die PPAR γ aktivieren, entweder als getrennte Pillen oder Tabletten oder durch Verabreichung beider Arzneistoffe in einer einzigen Pille oder Tablette formuliert, auch Glucoseintoleranz oder Typ-2-Diabetes und andere auf PPAR ansprechende Störungen ohne Bewirken von Flüssigkeitsretention, Ödemen oder dekompensierter Herzinsuffizienz behandelt werden.

[0069] Da nicht bekannt ist, dass PPAR γ mit dem AT1-Rezeptor strukturmäßig verwandt ist, wird nicht erwartet, dass ARBs PPAR γ aktivieren. Daher konnte nicht vorhergesagt werden, dass ein beliebiger existierender ARB zur Aktivierung von PPAR γ verwendet werden könnte. Daher konnte nicht vorhergesagt werden, dass ARBs zur Behandlung von Störungen, die auf PPAR γ -Liganden reagieren, verwendbar sind oder dass Arzneistoffe gestaltet werden können, die die Fähigkeit zur Blockierung des AT1-Rezeptors aufweisen, während sie auch die Fähigkeit zur Aktivierung von PPAR γ aufweisen. Diese Erfindung betrifft die überraschende Entdeckung, dass Verbindungen zur antagonistischen Wirkung auf den AT1-Rezeptor gestaltet werden können, während sie auch die Fähigkeit zur Aktivierung von PPAR γ besitzen, und dass derartige Verbindungen überraschenderweise zur Behandlung von Zuständen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR γ -Liganden ansprechen, verwendbar sein können, ohne Flüssigkeitsretention, Ödeme oder Herzversagen zu fördern. Ferner können überraschenderweise durch Verabreichen eines ARB, der auch PPAR γ aktiviert, Insulinresistenz, das metabolische Syndrom, Glucoseintoleranz, Typ-2-Diabetes, Stein-Lewenthal-Syndrom sowie andere auf PPAR γ reagierende Störungen ohne Verursachen von Flüssigkeitsretention, Ödemen oder dekompensierter Herzinsuffizienz behandelt werden. Diese Erkenntnisse legten nahe, dass Telmisartan wie die antidiabetischen Thiazolidindion-PPAR γ -Agonisten ebenfalls die Insulinresistenz verbessern kann. Wir bestimmten, dass die Verabreichung von Telmisartan an einen Patienten mit dem metabolischen Syndrom die Insulinresistenz verbesserte, was durch Verringerung der HOMA-IR-Punktzahl (siehe Definitionen) bestimmt wurde. Bei Verabreichung an einen Patienten mit Typ-2-Diabetes verringerte Telmisartan die Hyperglykämie, es verringerte die Plasmatriglyceride und erhöhte Blut-HDL-Cholesterin. Diese Erkenntnisse führten zu der überraschenden Entdeckung und Erfindung, dass ARBs, die auch PPAR γ aktivieren, zur Prävention und Behandlung von metabolischem Syndrom, Typ-2-Diabetes und zur Verbesserung des Lipidstoffwechsels durch Senkung von Triglyceriden und Erhöhen von HDL-Cholesterin verwendbar sind. Diese insulinsensibilisierenden antidiabetischen Wirkungen sind auf bestimmte ARBs, wie Telmisartan und Irbesartan, beschränkt. ARBs, wie Valsartan und Eprosartan, die PPAR γ in bei mit therapeutischen Dosen vernünftiger erreichbaren Dosen nicht aktivieren, förderten die Adipogenese, eine Eigenschaft von Telmisartan und den insulinsensibilisierenden Thiazolidindion-PPAR γ -Agonisten, nicht. Daher ist die Eigenschaft der Verringerung der Insulinresistenz innerhalb der Klasse von Nichtpeptid-ARBs, die als "Sartane" bekannt sind, beschränkt und dies ist unvorhersehbar überraschend und nicht naheliegend. Diese Erfindung betrifft Verfahren zur Bestimmung, welche "Sartane" oder andere AT1-Rezeptorantagonisten als insulinsensibilisierendes, die Insulinresistenz verbesserndes oder antidiabetisches Mittel fungieren können.

[0070] Insulinresistenzzustände prädisponieren für entzündliche, proliferative und degenerative Erkrankungen, wie Atherosklerose, Atherogenese, vaskuläre Stenose oder Restenose nach invasiven intravaskulären Eingriffen, Kardiomyopathie und Myokardfibrose. Darüber hinaus eine übermäßige Verwendung von Glucocorticoiden und/oder Immunsuppressiva, wie bei der Behandlung von chronischen entzündlichen Erkrankungen und Komplikationen einer Immunsuppression bei Allotransplantatabstoßung, wie Osteoporose, Cushing-Syn-

drom, Lipodystrophie, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie, transplantationsbedingte Hypertonie, Atherosklerose, Nierenerkrankung, Arteritis und Endarteritis. Diese Erfindung macht die Vorhersage, dass die Verabreichung eines ARB, der auch PPAR γ aktiviert, zu einer klinischen Verbesserung dieser Zustände führt.

Verwendungsmöglichkeiten der Erfindung

[0071] Die durch diese Erfindung bereitgestellten Verwendungsmöglichkeiten werden in der Praxis durch Verabreichen einer Dosis einer Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Esters, Solvats oder Tautomers derselben, die den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor blockiert oder antagonistisch auf diesen wirkt und entweder PPAR γ allein oder in Kombination mit PPAR α oder PPAR δ , sowohl PPAR α als auch PPAR γ aktiviert, an einen Menschen oder ein Wirbeltier, das diese benötigt, durchgeführt. In einem weiteren Aspekt sind die zur praktischen Durchführung dieser Erfindung verwendeten neuen Verbindungen oben angegeben. Die speziellen Erkrankungen und damit in Verbindung stehenden Störungen, die mit den hierin beschriebenen Verbindungen behandelt werden können, sind in den Tabellen I bis X aufgelistet.

TABELLE I: Beispiele für dermatologische Störungen und entzündliche Hautstörungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind.

Verhornende Hauterkrankungen, Keratitis, Hidradenitis, Ichthyosis, Melasma
 Psoriasis (alle Formen, die P. vulgaris, P. guttata, P. discoidea, P. anthropica, P. universalis umfassen)
 Akne (alle Formen, die A. vulgaris, A. rosacea, A. inversa, zystische Akne umfassen)
 Warzen, Verruca (alle Formen, die gemeine Warzen, Anogenitalwarzen (Feigwarzen), virale Warzen, die Infektionen des humanen Papillomavirus (HPV) umfassen, Bindehautwarzen, orale/bukkale Warzen umfassen)
 Akute und chronische Dermatitis (Entzündung der Haut), atopische Dermatitis, Ekzemkrankheit, Kontaktdermatitis, kosmetische Dermatitis, chemische Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Dermatitis solaris, akutes und chronisches Ekzem, Windeldermatitis, Sonnenbrand
 Mit Lupus in Verbindung stehende Hautläsionen
 Keratosen, wie seborrhoische Keratose, senile Keratose, aktinische Keratose, lichtinduzierte Keratose, Hautalterung, Dünnwerden der Haut, trockene Haut, Faltenbildung, lichtinduzierte Hautalterung, Keratosis follicularis
 Keloide und Prophylaxe gegen Keloidbildung
 Leukoplakie, Lichen planus
 Urticaria, Pruritus
 Androgene Alopezie bei Männern und Frauen, Hirsutismus bei Frauen

TABELLE II: Beispiele für psychiatrische Störungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind

Depression, primäre Depression oder Depression infolge chronischer Erkrankungen und Medikationen
 Dysphorische affektive Psychosen
 Obsessiv-kompulsive Störung
 Dysthymiestörungen
 Manisch-depressive (unipolare oder bipolare) Psychose
 Angstzustände, die Panikstörung und Agoraphobie umfassen Postmenstruelles Syndrom
 Schizophrenie
 Chronisches Erschöpfungssyndrom
 Substanzabusus und Drogensucht
 Anorexia nervosa und Anorexia bullemia

TABELLE III: Beispiele für neurologische/neurodegenerative Störungen und entzündliche ZNS-Störungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind

Migränekopfschmerzen (beispielsweise vaskuläre Migräne, einfache Migräne)
 Primäre (beispielsweise Alzheimer-Krankheit) und sekundäre (beispielsweise HIV-bedingte) Demenzerkrankungen
 Degenerative ZNS-Erkrankungen (beispielsweise Parkinson-Krankheit, amyotrophische Lateralsklerose)
 Demyelinisierende Erkrankungen (beispielsweise Multiple Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom)
 Schmerzstörungen, die Algesie, Hyperalgesie, akuten und chronischen Schmerz, Allodynie umfassen
 Primäre und sekundäre Enzephalitis und Enzephalomyelitis (beispielsweise Autoimmunenzephalomyelitis, allergische Enzephalomyelitis)
 Primäre und sekundäre Neuritis, Autoimmunneuritis
 Andere Autoimmunerkrankungen (beispielsweise Erb-Goldflamm-Syndrom, Eaton-Lambert-Syndrom)
 Angeborene und sekundäre Ataxien

TABELLE IV: Beispiele für entzündliche und Stoffwechselstörungen, die mit einer Allotransplantattransplantation in Verbindung stehen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind

Die hierin beschriebenen Verbindungen sind als Monotherapie oder Zusatztherapie mit existierenden Immunsuppressiva zur Förderung und Aufrechterhaltung des Allotransplantatüberlebens nach der Transplantation verwendbar.

Beispiele für entzündliche und proliferative Zustände oder Erkrankungen, die mit einer Allotransplantattransplantation und Immunsuppression in Verbindung stehen, umfassen:

1. Akute Allotransplantatabstoßung
2. Chronische Allotransplantatabstoßung
3. Transplantat-Wirt-Krankheit
4. De-novo-Malignom nach Transplantation (beispielsweise Lymphom und Epidermiskrebserkrankungen)
5. Osteoporose und Osteopenie
6. Hyperlipidämie
7. Insulinresistenz und Diabetes mellitus
8. Hypertonie
9. Atherosklerose
10. Endarteritis in Verbindung mit Herz-Allotransplantattransplantation
11. Glomerulonephritis in Verbindung mit Nieren-Allotransplantattransplantation
12. Kardiomyopathie und dekompensierte Herzinsuffizienz in Verbindung mit Allografttransplantation, insbesondere Herztransplantation

TABELLE V: Beispiele für Erkrankungen verschiedener Organsysteme, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind	
Organsystem	Erkrankung/Pathologie
kardiovaskulär	Stoffwechselstörungen, die Hypertonie umfassen, Gefäßverschlusserkrankungen, die Atherosklerose, Arteritis, Endarteritis, Endokarditis, Myokarditis, Arterienplaque(fibröser Deckel)bruch, Thrombose, Restenose nach beliebigen invasiven vaskulären Eingriffen umfassen; akute Koronarsyndrome, wie instabile Angina, Myokardinfarkt, Myokardischämie, und andere ischämische Kardiomyopathien, nichtischämische Kardiomyopathien, Postmyokardinfarkt-Kardiomyopathie und Myokardfibrose, drogeninduzierte Kardiomyopathie.
endokrin	Stoffwechselstörungen, die Fettsucht, Typ-1-Diabetes mellitus, Typ-2-Diabetes mellitus, Schwangerschaftsdiabetes, gestörte Glucosetoleranz, Cushing-Syndrom (beispielsweise nach einer chronischen Glucocorticoidtherapie), Schein-Leventhal-Syndrom, Osteoporose, Osteopenie, beschleunigte Alterung von Geweben und Organen, beispielsweise Werner-Syndrom umfassen.
urogenital	Prostatitis, Endometritis, Endometriose, benigne Prostatahypertrophie, Leinmyom, polyzystische Nieren (beispielsweise autosomale dominante PKD), akute Tubulusnekrose, nephrotisches Syndrom, diabetische Nephropathie, Glomerulonephritis, erektile Dysfunktion bei Männern und Frauen.
pulmonal	Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), reaktive Luftwegeerkrankung, Lungenfibrose, Lungenhypertonie.
Bindegewebeverbindung	Rheumatoide Arthritis, Raynaud-Phänomen/Krankheit, Sjogren-Syndrom, systemische Sklerose, systemischer Lupus erythematodes, entzündliche Darmerkrankung (ulzeröse Kolitis, Morbus Crohn), Vaskulitiden, Spondylitis ankylosans, Osteoarthritis, reaktive Arthritis, Arthritis psoriatica, Fibromyalgie, Osteoarthritis, Sarkoidose.
Leber/andere	Leberfibrose, Leberzirrhose, Lebersteatosis, alle Ätiologien, beispielsweise alkoholinduziert (beispielsweise Ethanol), drogeninduziert (beispielsweise Tylenol) und toxininduziert (beispielsweise Pilzvergiftung) Fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, Endometriose.

TABELLE VIa: Beispiele für neoplastische Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind	
Organsystem	Malignom/Krebsart
Haut	Basalzellkarzinom, Melanom, Plattenepithelzellkarzinom; kutanes T-Zelllymphom; Kaposi-Sarkom.
hämatologisch	Akute Leukämie, chronische Leukämie und Myelodysplasiesyndrome.
urogenital	Prostata-, Nieren- und Blasenkarzinome, Anogenitalkarzinome, die Zervix-, Ovarial-, Uterus-, Vulva-, Vaginakarzinom und solche in Verbindung mit einer Infektion mit humanem Papillomavirus umfassen.
neurologisch	Gliome, die Glioblastome, Astrocytom, Ependymom, Medulloblastom, Oligodendrom umfassen, Meningioma, Hypophysenadenom, Neuroblastom, Kranio-pharyngiom.
gastrointestinal	Kolon-, Kolorektal-, Magen-, Speiseröhren-, mukokutane Karzinome.
Brust	Brustkrebs, der östrogenrezeptor- und progesteronrezeptorpositive oder -negative Subtypen umfasst, Weichteiltumore.
Metastase	Metastasen infolge aller Neoplasmen.
Andere	Angiomata, Angiogenese in Verbindung mit den Neoplasmen.

TABELLE VIb: Beispiele für neoplastische Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind	
Ort	Malignom/Krebsart
verschiedene	Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, Osteosarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosarkom, Lymphangiosarkom, Lymphangi endotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Sarkom, Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, papilläres Karzinom, papilläre Adenokarzinome, Cystadenokarzinom, medulläres Karzinom, Bronchialkarzinom, hypernephroides Karzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Choriokarzinom, Seminom, embryonales Karzinom, Wilms-Tumor, Gebärmutterhalskrebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, epitheliales Karzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom, Acusticusneurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom und Retinoblastom.

TABELLE VII: Beispiele für Virusinfektionen und verwandte Pathologien, die gemäß den hierin beschriebenen Verfahren behandelbar sind	
Virus	Virusinfektion/Krebs oder andere Virus-assoziierte Pathologie
HTLV	T-Zelleukämie/Lymphom, HTLV-assoziierte Arthritiden/Myelopathien.
HPV	Cervix- und Anogenitalkrebserkrankungen; gemeine und Anogenital(Feig)warzen, die Verrucae umfassen, Condylom oder Condyloma acuminata, verwandte nicht-neoplastische (beispielsweise Keratitis, Konjunktivitis), präneoplastische und neoplastische (beispielsweise Konjunktiva-Epithelneoplasmen) Erkrankungen des Auges.
HAV, HBV, HCV	Hepatitis, hepatozelluläres Karzinom, Lymphom.
CMV	Hepatitis, Retinitis, Meningitis.
HSV, VSV	Verwandte mukokutane, oropharyngeale und genitale Erkrankungen, verwandte Haut- und Atemwegsinfektionen, Varicella Zoster, Windpocken, Gürtelrose, Postherpesneuralgie, Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Keratitis.
HHV	Exanthema subitum, infektiöse Mononukleose.
EBV	Infektiöse Mononukleose, chronisches Erschöpfungssyndrom, Lymphom, Konjunktivitis, Keratitis und verwandte Infektionen des Auges.
Adenoviren	Obere und untere Atemwegsinfektionen, Pneumonie, Konjunktivitis.
RSV	Obere und untere Atemwegsinfektionen, Pneumonie.
PMV MV, RV	Mumps und verwandte Manifestationen, beispielsweise Konjunktivitis. Masern, Röteln ("Deutsche Masern") und verwandte Manifestationen.
Cox sackie-Viren	Konjunktivitis, Diabetes mellitus, Atemwegsinfektionen.
Influenzaviren	Obere und untere Atemwegsinfektionen, Pneumonie.

HIV, Hummanimmunschwächevirus; HTLV, humanes T-Zellenlymphocytivirus; HPV, humanes Papillomavirus; HAV, Hepatitis-A-Virus; HBV, Hepatitis-B-Virus; HAV, Hepatitis-C-Virus; CMV, Cytomegalovirus; HSV, Herpes simplex-Virus (Typ I & II); HHV, humanes Herpesvirus; EBV, Epstein-Barr-Virus; RSV, Respiratory-Syncytial-Virus; VZV, Varicella-Zoster-Virus; PMV, Paramyxovirus; MV, Masern(Rubeola)virus; RV, Rötelnvirus.

TABELLE VIII: HIV-verwandte Infektionen und Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind	
Organsystem	Virusinfektion/Manifestation oder andere HIV-assoziierte Erkrankung
immunologisch	AIDS, primäre HIV-Infektion.
dermatologisch	Anogenitale Krebserkrankungen, die Rektum- und Zervixkrebs umfassen, Kaposi-Sarkom, atopische Dermatitis, Plattenepithelkarzinom, Haarleukoplakie, Molluscum contagiosum, Warzen (HPV-Infektionen), seborrhoische Dermatitis, Psoriasis, Xeroderma, HSV und Varicella-Zoster-Infektionen.
hämatologisch	Non-Hodgkin-Lymphom, B-Zelllymphom, Anämie, Neutropenie, Thrombocytopenie.
gastrointestinal	Anorexie, Gastroparese, Diarrhoe, Malabsorption, gastrointestinale CMV-Infektionen, Ösophagitis, Kolitis, Hepatitis, Lymphom.
ophthalmisch	Konjunktivitis, Keratitis, Keratokonjunktivitis, Uveitis, Retinitis, Chorioretinitis, CMV-Retinitis, Iridocyclitis, Vitreitis, Choroiditis, Papillenödem, Kaposi-Sarkom, Lymphom, Augenlähmungen, Bindehautwarzen, präneoplastische und neoplastische Erkrankungen des Auges.
Herz	Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis.
Lunge	CMV-Pneumonitis, lymphatische interstitielle Pneumonitis.
nephrologisch	HIV-Nephropathie, hypernephroides Karzinom, Amyloidose, Uropathie.
rheumatologisch	Arthralgie, Fibromyalgie, Reiter-Syndrom, Arthritis psoriatica, Vaskulitis.
neurologisch	Demenz, virale Meningitis, virale Enzephalitis, HIV-Enzephalopathie, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, ZNS-Lymphom, periphere und autonome Neuropathien.
psychiatrisch	Dysphorische affektive Psychosen, Depression, Depression in Verbindung mit chronischen Erkrankungen und Medikationen, manisch-depressive Psychose, Angststörungen, chronisches Erschöpfungssyndrom, chronischer Schmerz, Psychosen, Substanzabususstörungen und Drogensucht.
allgemein	Lymphom, metastasierendes Lymphom, Kaposi-Sarkom, Auszehrungssyndrom, Psychose.

TABELLE IXa: Erkrankungen des Auges, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind	
1. Entzündliche Augenerkrankungen in Verbindung mit Virusinfektionen	
Erkrankung	Virus
Blepharitis	HSV, VZV, Vakzinia, HPV, Molluscum contagiosum
Konjunktivitis	HSV, VZV, EBV, Adenovirus, Vakzinia, Variola, HPV, Molluscum contagiosum, Influenza
Follikuläre C.	Newcastle, Masern, Mumps, Röteln, Molluscum contagiosum
Hämorrhagische C.	Enterovirus, Coxsackie
Katarrhalische C.	Rubella
Keratitis	HSV, VZV, EBV, Adenovirus, Vakzinia, Variola, HPV, Molluscum contagiosum
Keratokonjunktivitis	HSV, VZV, EBV, Adenovirus, Vakzinia, Variola, HPV, Molluscum contagiosum
Retinitis	CMV
Uveitis	HPV
Bindehautwarzen	HPV
Epithelneoplasmen	HPV
2. Plastische Augenerkrankungen	
Benigne Tumore	Keratoakcanthom, Molluscum contagiosum, Dermoidzysten, Neurofibrom, Neurofibromatose, Schwannom (Neurilemom), pleiomorphes Adenom
Maligne Tumore	Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom, Mu-koepidermoidkarzinom, Melanom, Retinoblastom, embryonales Rhabdomyosarkom, Meningiom, adenoidzystisches Karzinom, lymphatische Tumore der Orbita, mesenchymale Tumore (fibröses Histiozytom) der Orbita, nasopharyngeales Karzinom.
Vaskuläre Läsionen	Hämangiom, Lymphangiom

TABELLE XIb: Ophthalmische Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind	
Krankheitskategorie/Beispiele für Erkrankungen, Ursachen oder assoziierte Zustände*	
Konjunktivitis	Akute allergische Konjunktivitis (beispielsweise stoffbedingte Entzündung, Überempfindlichkeitsreaktionen), chronische Konjunktivitis (Frühjahrskonjunktivitis), kontaktlinsenassoziierte Konjunktivitis, beispielsweise gigantopapilläre Konjunktivitis, Konjunktivalulzeration, die Ulzeration in Verbindung mit der Schleimhaut umfasst, Bindehautwarzen
Blepharitis	Entzündliche Ätiologien, beispielsweise Blepharitis infolge von Rosacea
Ophthalmische Fibrose	Steven-Johnson-Syndrom mit progressiver Fibrose und Narbenbildung, Synulosis und Symblepharon.
Kornealäsion	Korneaabtragung oder -ulzeration (beispielsweise kontaktlinsenbedingte Läsion) oder Kornealäsion beliebiger Ätiologie*.
Trockenes-Auge-Syndrom	Siehe die folgende Tabelle
Pterygium, Pinguecula	
Pemphigoid	Umfasst ophthalmische Pemphigori
Skleritis/Episkleritis	
Iridozyklitis	
Endophthalmitis	
Uveaerkrankungen	die Glaukom (primäre und sekundäre Ätiologien) umfassen, Uveitis, Uveoretinitis, Panuveitis, alle Ätiologien*
Vitreitis, Retinitis	Beispielsweise angeborene Retinitis, Retinitis pigmentosa
Infektiöse Retinitis	Viral (beispielsweise Herpes, Cytomegalovirus, HIV), tuberkulös, syphilitisch, pilzbedingt (beispielsweise Histoplasmose)
Chorioretinopathien	Chorioretinitis, Choroiditis, Vitreitis
Retinopathien	Beispielsweise diabetische Retinopathie, hypertensive Retinopathie
Makulopathien	Altersbedingte Makuladegeneration, White-Dot-Syndrome
Katarakt	Mit Diabetes, Alter, Kollagengefäßerkrankungen in Verbindung stehend
Augenlähmungen	
*Ätiologien ophthalmischer Erkrankungen, die gemäß den Verfahren dieser Erfindung behandelbar sind, umfassen Erkrankungen, die durch physikalische Mittel (beispielsweise UV-Strahlung), chemische Mittel (beispielsweise Säuren, ätzende Lösemittel), immunologische Ätiologien (beispielsweise Kollagengefäßerkrankungen, autoimmunbedingt, T-Lymphocyten-bedingt), infektiöse Mittel wie Viren (HSV, CMV, HIV), Mykoplasma, Tuberkulose, Syphilis, Pilze (Histoplasmose) induziert oder verursacht sind.	

TABELLE IXc: Ophthalmische Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind – Ätiologien des Trockenes-Auge-Syndroms

I. Zustände, die durch eine Hypofunktion der Tränendrüse gekennzeichnet sind:

A. Angeboren

Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom), Aplasie der Tränendrüse (angeborene Alakrimie), Trigemiusnervaplasie, ektodermale Dysplasie

B. Erworben

1. Systemische Erkrankungen, beispielsweise Sjögren-Syndrom, progressive systemische Sklerose, Sarkoidosis, Leukämie, Lymphom, Amyloidosis, Hämochromatosis

2. Infektion, beispielsweise Mumps

3. Läsion, beispielsweise chirurgische Entfernung der Tränendrüse, Bestrahlung, chemische Verätzung

4. Medikationen, beispielsweise Antihistaminika, Antimuskarinika (Atropin, Skopolamin), allgemeine Anästhetika (Halothan, Stickoxid), β -Adrenorezeptorenblocker (Timolol, Practolol), neurogen, neuroparalytisch (Gesichtsnervenlähmung)

II. Zustände, die durch Mucinmangel gekennzeichnet sind A-Avitaminose, Stevens-Johnson-Syndrom, Augenpemphigoid, chronische Konjunktivitis (beispielsweise Trachom), chemische Verätzungen, Drogen und Medikationen

III. Zustände, die durch Lipidmangel gekennzeichnet sind Lidrandnarbenbildung, Blepharitis

IV. Fehlerhafte Ausbreitung des Tränenfilms, die durch das folgende verursacht ist:

A. Augenlidanomalitäten

1. Defekte, Kolborn

2. Ektropion oder Entropion

3. Keratinisierung des Lidrands

4. Vermindertes oder fehlendes Blinzeln infolge: neurologischer Störungen, Hyperthyroidismus, Kontaktlinsen, Drogen und Medikationen, Herpes simplex-Keratitis, Lepra, Bindehautanomalitäten, Pterygium, Symblepharon, Proptosis

TABELLE IXd: Ophthalmische Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind – nicht-angeborene und angeborene degenerative Erkrankungen

Makulastörungen: Alle Ätiologien und Manifestationen, die altersbedingte Makuladegeneration, exsudative Makuladegeneration, atrophische Makuladegeneration, kristalline Retinopathien, Retinotoxikose systemischer Medikationen, idiopathische zentrale seröse Choroidiopathie, Makulaödem umfassen.

Retinovaskuläre Erkrankungen und Retinopathien: Retinopathie, vaskulookklusive R., ischämische R., idiopathische R., hypertensive R., proliferative R., diabetische R., Vitreoretinopathie, Vaskulopathien in Verbindung mit Telangiektasien oder Aneurysmen, Retinopathien in Verbindung mit Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Multipler Sklerose, Erb-Goldflam-Syndrom, Uveoretinitis oder Diabetes mellitus, glaukomatöse Retinopathien.

Glaukom: Alle Ätiologien und Manifestationen, die primäres und sekundäres Weitwinkelglaukom, Engwinkelglaukom, Glaukom in Verbindung mit einer intraokulären Entzündung, erhöhten Augendruck in Verbindung mit akutem Glaukom, steroidinduziertes Glaukom, Glaukom in Verbindung mit intraokulärer Hämorrhagie, pseudoexfoliatives Syndrom, glaukomatöse Optikusneuropathie und andere degenerative Erkrankungen (beispielsweise Retinopathie) in Verbindung mit Glaukom umfassen.

Katarakt: Alle Ätiologien und Manifestationen, die altersbedingten (UV-Strahlung) Katarakt, Katarakt in Verbindung mit systemischen Erkrankungen, wie Kollagengefäßerkrankung, Diabetes mellitus, Wilson-Krankheit umfassen.

Andere Erkrankungen: Primäre oder sekundäre Retinaablösung.

TABELLE Ixe: Ophthalmische Erkrankungen, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind – angeborene degenerative Retinopathien

1. Primäre pigmentierte Retinopathien, alle Genarten

– Autosomale dominante Retinitis pigmentosa, beispielsweise Stäbchen-Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-De-generationen

– Autosomale rezessive Retinitis pigmentosa, beispielsweise Stäbchen-Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-De-generationen, Lemer's Amaurosis congenita

– X-gebundene rezessive pigmentierte Retinopathien, beispielsweise Choroiderämie

2. Sekundäre pigmentierte Retinopathien (Retinopathien in Verbindung mit systemischen Erkrankungen)

– Autosomale dominante pigmentierte Retinopathien, beispielsweise Morbus Paget, Charcot-Marie-Krankheit, Curschmann-Batten-Steinert-Syndrom, Pierre-Marie-Syndrom

– Autosomale rezessive pigmentierte Retinopathien, beispielsweise Diabetes mellitus, Mannosidosen, Mukopolysaccharidosen, Batten-Spielmeyer-Vogt-Syndrom, Refsum-Syndrom, Usher-Syndrom

– X-gebundene rezessive pigmentierte Retinopathien, beispielsweise Morbus Hunter

Tabelle X: Erkrankungen oder Zustände, die unter Verwendung von hierin beschriebenen Verbindungen behandelbar sind

I. Förderung der Heilung in den folgenden klinischen Situationen:

Operations- oder Verletzungswunden an gesunden Geweben oder Organen

Wunden, die durch chemische oder physikalische Mittel verursacht sind, beispielsweise Ulzera, die durch ätzende oder erodierende Chemikalien verursacht sind, Dekubitus und dgl.

Wunden in Verbindung mit Krankheitszuständen, beispielsweise diabetische Ulzera und dgl.

Wunden in erkrankten Geweben oder Organen

II. Förderung des Überlebens von Zellen und Verhinderung von Apoptose bei neurodegenerativen Erkrankungen:

Alzheimer-Krankheit

Parkinson-Krankheit

Amyotrophe Lateralsklerose

Rückenmarkschämie, -läsion oder -durchtrennung infolge einer Verletzung oder Krankheit

III. Schwächung oder Stoppen der folgenden Zustände oder Prozesse

Natürliche Alterung von Zellen und Geweben

Alterung, die durch chemische oder physikalische Mittel induziert wird, beispielsweise sonneninduzierte Hautalterung

Beschleunigte Alterung in Verbindung mit Erkrankungen, beispielsweise Werner-Syndrom

IV. Vitalisierung und Revitalisierung von Organen und Geweben

Förderung von Zellwachstum und Prävention von Zelltod im Alterungsprozess

Förderung von therapeutischer oder nichtpathologischer Angiogenese als therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Erkrankungen wie dekompensierte Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie

Förderung des Wachstums von Organen und Geweben zur Wiederherstellung oder Transplantation

[0072] Der orale Verabreichungsweg ist der bevorzugte Modus zur Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom und den meisten anderen chronischen Störungen. Therapeutische Mittel werden üblicherweise topisch zur Behandlung von Störungen, die das Auge oder die Haut umfassen, außer in einigen Fällen, in denen eine orale Verabreichung der bevorzugte Modus ist, abgegeben oder verabreicht. Zusätzlich können die Mittel parenteral, insbesondere für eine Behandlung von Retinitis und degenerativen Retinaerkrankungen und für andere Bedingungen in den Tabellen I bis X, die auf eine orale oder topische Therapie nicht ansprechen, oder für Zustände, in denen eine orale oder topische Therapie nicht durchführbar ist, zugeführt werden. Eine parenterale Therapie erfolgt typischerweise oral, intraokulär, transkutan, intradermal, intrathekal, intramuskulär, intraartikulär, durch Inhalation, intravaskulär, sublingual, durch Suppositorien (beispielsweise durch rektale oder vaginale Applikation), durch Inhalation oder auf einem anderen parenteralen Weg.

[0073] Ein bevorzugter Weg zur praktischen Durchführung der hierin beschriebenen Verfahren für dermatologische oder ophthalmische Störungen in den Tabellen I bis X, für die dieses Verfahren verwendbar ist, ist die direkte Applikation der interessierenden Verbindung in einer Creme, Lotion, Salbe oder einem Träger auf Ölbasis auf die Läsion. Typischerweise beträgt die Konzentration einer therapeutischen Verbindung in einer Creme, Lotion oder einem Öl 0,1 bis 2,5%. Allgemein ist der bevorzugte Verabreichungsweg oral, topisch, intrao-

kulär oder parenteral. Eine topische Verabreichung ist bei der Behandlung von Läsionen der Haut wie bei Psoriasis, einer äußerlichen Behandlung am Auge wie bei Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis, Plattenepithelzellkarzinom, Korneaerosion, Trockenes-Auge-Syndrom und eines vorderen Kompartiments des Auges wie bei Glaukom, Uveitis und anderen Erkrankungen der Uvea, bei denen eine derartige direkte Applikation praktikabel und klinisch indiziert ist, bevorzugt.

[0074] Eine orale Verabreichung ist eine bevorzugte Alternative zur Behandlung anderer Läsionen, die in den Tabellen I bis X diskutiert sind, bei denen eine direkte topische Applikation nicht günstig ist, wie bei der Behandlung von chronischen oder akuten systemischen Erkrankungen und Erkrankungen des hinteren Segments des Auges wie bei Retinitis und anderen degenerativen Retinaerkrankungen. Eine intravaskuläre (wobei intravenös der bevorzugte Weg ist) Verabreichung kann bei Störungen, die durch eine topische oder orale Verabreichung nicht wirksam behandelt werden können, notwendig sein.

[0075] Intraokuläre, transkutane, intradermale, intrathekale, intramuskuläre, intraartikuläre Injektionen oder andere invasive Techniken sind bevorzugte Alternativen in Fällen, in denen der Praktiker einen oder wenige spezielle Bereiche oder Läsionen behandeln möchte, was von deren Ort im Auge abhängt. Üblicherweise wird die Verbindung in einer wässrigen Lösung zugeführt. Zusätzlich werden die therapeutischen Verbindungen in entsprechenden Fällen direkt in Läsionen injiziert (Intraläsionsverabreichung). Eine intradermale Verabreichung ist eine Alternative für extraokuläre Läsionen. Intraläsionale und intradermale Injektionen sind Alternativen zur Applikation für bestimmte Läsionen, beispielsweise extraokuläre neoplastische oder hyperplastische Läsionen, wie Plattenepithelzellkarzinom bzw. Kondylom. Eine Inhalationstherapie ist für Lungenerkrankungen bevorzugt, sublinguale und intrarektale Suppositorien sind zur raschen Zufuhr oder in klinischen Situationen, in denen eine Zufuhr über den oralen oder intravaskulären Weg ungünstig oder problematisch ist, bevorzugt. Die Applikation über eine vaginale topische Formulierung oder über eine Suppositoriumformulierung ist für Erkrankungen, die in der Vagina oder einem anderen Segment des Urogenitaltrakts lokalisiert sind, bevorzugt.

[0076] Eine wirksame Menge der interessierenden Verbindung wird bei der Behandlung verwendet. Die gemäß der Erfindung zu verwendende Dosierung von Verbindungen variiert in Abhängigkeit von der Verbindung und dem zu behandelnden Zustand. Beispielsweise gehören das Alter, Gewicht und der klinische Zustand des aufnehmenden Patienten und die Erfahrung und das Urteil des die Therapie verabreichenden Klinikarztes oder praktischen Arztes zu den Faktoren, die die gewählte Dosierung beeinflussen. Andere Faktoren umfassen: den Verabreichungsweg, den Patienten, die Medizingeschichte des Patienten, die Schwere des Erkrankungsprozesses und die Wirksamkeit der speziellen Verbindung. Die Dosis sollte zur Verbesserung von Symptomen oder Zeichen der zu behandelnden Krankheit ausreichend sein, ohne beim Patienten inakzeptable Toxizität hervorzurufen.

[0077] Allgemein ist eine wirksame Menge der Verbindung eine Menge, die entweder eine subjektive Linderung von Symptomen oder eine objektiv identifizierbare Verbesserung, die vom Klinikarzt oder einem anderen qualifizierten Beobachter festgestellt wird, ergibt. Eine typische orale Dosis beträgt zwischen 1 mg pro Tag bis zu 1000 mg pro Tag entsprechend dem Urteil des Klinikarztes. Typischerweise hängt die Dosierung pro Tag für die Verbindungen dieser Erfindung von deren Fähigkeit zur Aktivierung von PPARgamma und deren Fähigkeit zur Blockierung des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors ab. Die Dosierungen dieser Verbindungen betragen allgemein zwischen 0,1 mg bis 1000 mg pro Tag, wobei eine übliche Dosis 5 mg bis 300 mg pro Tag beträgt. Typischerweise ist die Verbindung um so wirksamer und die Dosierung, die eine wirksame Menge darstellt, um so niedriger, je größer die Fähigkeit zur Aktivierung von PPARgamma und zur Blockierung des Angiotensin-II-Rezeptors ist.

[0078] Ein orales Dosierungsprogramm ist typischerweise eine Einzeldosis einmal pro Tag. Jedoch kann mehr als eine Dosis pro Tag gegeben werden. Wegen des geringeren Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen können die Verbindungen dieser Erfindung gegeben werden, bis eine Verbesserung in Bezug auf die interessierende Störung beobachtet wird, und nach Bedarf fortgesetzt werden, um einen derartigen verbesserten klinischen Zustand aufrechtzuerhalten. Die Verbindungen können mit Nahrungsmitteln oder anderen Mitteln verabreicht werden oder nicht, wobei dies davon abhängt, wie Nahrungsmittel oder andere Mittel deren Absorption durch den Körper beeinflussen, und dies vom Urteil des Fachmanns auf dem therapeutischen Gebiet abhängt.

[0079] Die Dosierung kann einmal oder zweimal pro Tag verabreicht werden, doch kann der Klinikarzt eine häufigere oder weniger häufige Dosierung empfehlen. Sobald ein therapeutisches Ergebnis erreicht ist, kann die Verbindung entsprechend der Empfehlung des Klinikarztes verjüngt werden oder nicht fortgesetzt werden

oder fortgesetzt werden. Fallweise erfordern Nebenwirkungen ein Unterbrechen der Therapie.

[0080] Eine wirksame Menge der interessierenden Verbindung wird bei der Behandlung verwendet. Die gemäß der Erfindung verwendete Dosierung von Verbindungen variiert in Abhängigkeit von der Verbindung und dem zu behandelnden Zustand. Das Alter, das Nettokörpergewicht, das Gesamtgewicht, die Körperoberfläche und der klinische Zustand des aufnehmenden Patienten und die Erfahrung und das Urteil des Klinikarztes oder praktischen Arztes, die die Therapie verabreichen, gehören zu den Faktoren, die die gewählte Dosierung beeinflussen. Andere Faktoren umfassen den Weg der Verabreichung an den Patienten, die Medizingeschichte des Patienten, die Schwere des Erkrankungsprozesses und die Wirksamkeit der speziellen Verbindung. Die Dosis sollte zur Verbesserung von Symptomen oder Zeichen der zu behandelnden Erkrankung ausreichend sein, ohne für den Patienten inakzeptable Toxizität zu ergeben.

[0081] Breit gefasst beträgt ein orales Dosierungsprogramm etwa 0,1 mg bis etwa 1000 mg einmal oder zweimal pro Tag. Bei Verwendung von Telmisartan als dem Prototypmittel für den Zweck dieser Erfindung beträgt eine übliche orale Dosis für einen erwachsenen Patienten etwa 80 mg bis 160 mg pro Tag, doch kann sie geringer oder größer in Abhängigkeit von der Indikation sein. Der Dosierungsbereich für eine topische Behandlung beträgt etwa 0,1% bis etwa 1% (Gewicht/Volumen) in einem Gel, einer Creme oder einer Salbe, die zweimal pro Tag appliziert wird. Eine übliche Dosis für intramuskuläre oder intraokuläre Injektion beträgt 0,25 bis 2,5 mg in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Kompartiment des Auges und der Nettokörpermasse des Patienten. Eine typische Dosierung zur intradermalen Verabreichung beträgt etwa 2,5 bis 25 mg pro Injektion pro Stelle. Eine typische Dosierung für intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung bei einem erwachsenen Patienten beträgt zwischen 50 und 250 mg pro Tag, die in einer Einzeldosis oder geteilten Dosen in Abhängigkeit vom Urteil des praktischen Arztes gegeben werden.

Verbindungen und Formulierungen

[0082] Verbindungen, die zur Anwendung der hierin beschriebenen Verfahren verwendbar sind, umfassen alle existierenden synthetischen und natürlich vorkommenden Mittel, die sowohl die Aktivität von PPARgamma erhöhen als auch die Aktivität des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors blockieren oder antagonistisch gegenüber diesem wirken sowie diejenigen, die noch zu entdecken sind, die eine derartige zweifache Fähigkeit aufweisen. Bevorzugte Verbindungen für die Zwecke dieser Erfindung umfassen Telmisartan (Micardis®), Irbesartan (Ava-pro®) sowie alle Derivate oder Formulierungen derselben und etwaige neue ARBs, die in Zukunft vertrieben werden können, die die Fähigkeit zur Aktivierung von PPARgamma aufweisen.

[0083] Zur oralen Verabreichung können entweder feste oder fluide Einheitsdosierungsformen hergestellt werden. Zur Herstellung fester Zusammensetzungen, wie Tabletten, wird die interessierende Verbindung in Formulierungen mit herkömmlichen Bestandteilen, wie Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Magnesiumaluminiumsilicat, Calciumsulfat, Stärke, Lactose, Akaziengummi, Methylcellulose und funktionell ähnlichen Materialien als pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern gemischt. Kapseln werden durch Mischen der interessierenden Verbindung mit einem inerten pharmazeutischen Verdünnungsmittel und Füllen des Gemischs in eine Hartgelatine kapsel passender Größe hergestellt. Weichgelatine kapseln werden durch Maschinenverkapselung einer Aufschlammung der interessierenden Verbindung mit einem akzeptablen pflanzlichen Öl, heller flüssiger Vaseline oder einem anderen inerten Öl hergestellt. Flüssige Dosierungseinheitsformen zur oralen Verabreichung, wie Sirupe, Elixiere und Suspensionen, können hergestellt werden. Die wasserlöslichen Formen können in einem wässrigen Vehikel zusammen mit Zucker, aromatischen Aromatisierungsmitteln und Konservierungsmitteln zur Bildung eines Sirups gelöst werden. Ein Elixier wird durch Verwendung eines wässrig/alkoholischen Vehikels (beispielsweise Ethanol) mit geeigneten Süßungsmitteln, wie Zucker und Saccharin, zusammen mit einem aromatischen Aromatisierungsmittel hergestellt. Suspensionen können mit einem wässrigen Vehikel mit Hilfe von einem Suspensionsmittel, wie Akaziengummi, Tragant, Methylcellulose und dgl., hergestellt werden.

[0084] Zur parenteralen Verwendung geeignete Formulierungen sind dem Praktiker üblicher Erfahrung geläufig. Üblicherweise wird die therapeutische Verbindung in einer wässrigen Lösung (die im folgenden diskutiert ist) in einer Konzentration von etwa 1 bis etwa 100 mg/ml hergestellt. Typischerweise beträgt die Konzentration etwa 10 bis 60 mg/ml oder etwa 20 mg/ml. Konzentrationen unter 1 mg/ml können in einigen Fällen in Abhängigkeit von der Löslichkeit und Wirksamkeit der zur Verwendung gewählten Verbindung notwendig sein. Die Formulierung, die steril ist, ist für verschiedene topische oder parenterale Wege, die sublingual, durch ein Suppositorium (beispielsweise rektale oder vaginale Applikation), oral, intravaskulär, intradermal, durch Inhalation, intramuskulär, intraartikulär, intravenös umfassen, oder einen anderen parenteralen Weg geeignet.

[0085] Zusätzlich zu der therapeutischen Verbindung können die Zusammensetzungen in Abhängigkeit von der Formulierung und dem gewünschten Abgabemodus pharmazeutisch akzeptable nichttoxische Träger oder Verdünnungsmittel, die üblicherweise zur Bildung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verabreichung an Tiere oder Menschen verwendete Vehikel umfassen, umfassen. Das Verdünnungsmittel wird derart ausgewählt, dass es die biologische Aktivität der Kombination nicht ungünstig beeinflusst. Beispiele für derartige Verdünnungsmittel, die insbesondere für injizierbare Formulierungen verwendbar sind, sind Wasser, die verschiedenen Kochsalzlösungen, Lösungen von organischen oder anorganischen Salzen, Ringer-Lösung, Dextroselösung und Hank-Lösung. Ferner kann die pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung Additive, beispielsweise andere Träger, Adjuvantien oder nichttoxische, nicht-therapeutische, nicht-immunogene Stabilisierungsmittel und dgl. umfassen.

[0086] Des Weiteren können Streckmittel in die Formulierung eingearbeitet werden. Beispiele umfassen Co-Lösemittel, grenzflächenaktive Mittel, Öle, Feuchthaltemittel, Weichmacher, Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel und Antioxidationsmittel. Jeder pharmakologisch akzeptable Puffer kann verwendet werden, beispielsweise Tris- oder Phosphatpuffer. Wirksame Mengen von Verdünnungsmitteln, Additiven und Streckmitteln sind solche Mengen, die zur Bildung einer pharmazeutisch akzeptablen Formulierung im Hinblick auf Löslichkeit, biologische Aktivität und dgl. wirksam sind.

[0087] Der Ausdruck "Dosierungseinheitsform" bezeichnet physikalische diskrete Einheiten, die als Einheitsdosierungen für humane Subjekte und Tiere geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorgegebene Menge an aktivem Material, die so berechnet wurde, dass sie die gewünschte pharmazeutische Wirkung hervorruft, in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Verdünnungsmittel, Träger oder Vehikel enthält. Die Spezifikationen für die Dosierungseinheitsformen dieser Erfindung werden von (a) den singulären Eigenschaften des aktiven Materials und der zu erreichenden speziellen Wirkung und (b) den Beschränkungen, die dem Gebiet der Compoundierung eines derartigen aktiven Materials zur Verwendung bei Menschen und Tieren innewohnen, diktiert und sie hängen von diesen ab. Beispiele für Dosierungseinheitsformen sind Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulverpakete, Oblaten, Suppositorien, Granulate, Cachets, Teelöffleinheiten, Esslöffleinheiten, Tropfeinheiten, Ampullen, Phiolen, Aerosole mit abgemessener Abgabe, getrennte Mehrfacheinheiten von einem der vorhergehenden und andere Formen, die hierin beschrieben sind.

[0088] Daher umfasst eine Zusammensetzung eine therapeutische Verbindung, die mit herkömmlichen, pharmazeutisch akzeptablen Vehikeln zur topischen, oralen oder parenteralen Verabreichung formuliert sein kann. Formulierungen können auch kleine Mengen von Adjuvantien, wie Puffer und Konservierungsmittel, zum Aufrechterhalten von Isotonie, physiologischer und pH-Stabilität umfassen. Mittel zur Herstellung, Formulierung und Verabreichung sind dem Fachmann bekannt. Siehe generell Remington's Pharmaceutical Science, 15. Auflage, Mack Publishing Co., Easton, PA (1980).

[0089] Zur Herstellung einer topischen Formulierung zur Behandlung von ophthalmologischen oder dermatologischen oder anderen Störungen, die in den Tabellen I bis X aufgelistet sind, wird eine therapeutisch wirksame Konzentration der Verbindung in ein einschlägig bekanntes dermatologisches Vehikel gegeben. Die Menge der zu verabreichenden therapeutischen Verbindung und die Konzentration der Verbindung in den topischen Formulierungen hängen von dem Vehikel, Abgabesystem oder der Vorrichtung, die gewählt werden, dem klinischen Zustand des Patienten, den Nebenwirkungen und der Stabilität der Verbindung in der Formulierung ab. Daher verwendet der Arzt eine geeignete Zubereitung, die die geeignete Konzentration der therapeutischen Verbindung enthält, und er wählt die Menge der zu verabreichenden Formulierung in Abhängigkeit von der klinischen Erfahrung mit dem in Frage stehenden Patienten oder mit ähnlichen Patienten.

[0090] Die therapeutische Verbindung wird optional topisch durch Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems verabreicht (siehe Barry, Dermatological Formulations (1983), S. 181, und darin zitierte Literatur). Obwohl derartige topische Abgabesysteme in großem Umfang zur transdermalen Verabreichung von Arzneistoffen mit niedrigem Molekulargewicht gestaltet wurden, sind sie per Definition zur perkutanen Abgabe fähig. Sie können ohne weiteres zur Verabreichung der therapeutischen Verbindungen der Erfindung durch entsprechende Wahl der die Geschwindigkeit steuernden Mikroporenmembran angepasst werden.

[0091] Für ophthalmische Anwendungen wird die therapeutische Verbindung in zur Verwendung am Auge geeigneten Lösungen, Suspensionen und Salben formuliert. Die Konzentrationen sind üblicherweise wie oben für topisch lokale Zubereitungen diskutiert. Für ophthalmische Formulierungen siehe Mitra (Hrsg.), Ophthalmic Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1993), und ferner W. H. Havener, Ophthalmic Pharmacology, C. V. Mosby Co., St. Louis (1983).

[0092] Die Konzentration der verwendeten therapeutischen Verbindung hängt vom Abgabemodus ab. Für topische ophthalmische und extraokuläre Formulierungen liegt die Konzentration der therapeutischen Verbindung im Bereich von etwa 0,01% (Gewicht/Gewicht, Gew/Gew) bis etwa 10% (Gew/Gew). Typischerweise liegt die Konzentration der therapeutischen Verbindung für diesen Abgabemodus im Bereich von etwa 0,025% (Gew/Gew) bis etwa 2,5% (Gew/(Gew)). Feste Dispersionen der therapeutischen Verbindung sowie solubilisierete Zubereitungen können verwendet werden. Für intraokuläre Formulierungen (chemische Abgabe oder Abgabe durch invasive Vorrichtung) wird die therapeutische Verbindung mit einer so ausreichend hohen Konzentration, dass eine Endkonzentration im Bereich von etwa 0,1 mol/l bis etwa 10 mol/l in dem ophthalmischen Zielkompartiment (beispielsweise der Hinterkammer zur Behandlung von Retinaerkrankungen) erreicht wird, abgegeben. Typischerweise liegt für diesen Abgabemodus die Endkonzentration der therapeutischen Verbindung im Bereich von etwa 0,25 mol/l bis etwa 5 mol/l. Feste Dispersionen der therapeutischen Verbindung sowie solubilisierete Zubereitungen können verwendet werden. Daher unterliegt die präzise Konzentration einer mäßigen, jedoch nicht übermäßigen experimentellen Manipulation innerhalb der Erfahrung des üblichen medizinischen Praktikers zur Optimierung des therapeutischen Ansprechens. Geeignete Vehikel umfassen Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen zur Zubereitung von Salben unter Verwendung von Mineralölen, Vaseline, Lanolin, Glycerin und dgl. sowie Gelen, wie einem Hydrogel. Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Verabreichung von halbfesten oder festen Implantaten, die PPARgamma-Agonisten enthalten.

[0093] Abgabesysteme mit langsamer oder längerer Freisetzung, die beliebige einer Zahl von Biopolymeren (Systeme auf biologischer Basis) umfassen, Systeme unter Verwendung von Liposomen, Kolloiden, Harzen und andere polymere Abgabesysteme oder kompartimentalisierte Reservoirs können mit den hierin beschriebenen Zusammensetzungen verwendet werden, um eine kontinuierliche oder langzeitige Quelle für eine therapeutische Verbindung zu liefern. Derartige Systeme mit langsamer Freisetzung sind für Formulierungen zur Abgabe auf topischem, intraokulärem, oralem und parenteralem Weg verwendbar.

[0094] Wie oben angegeben ist, kann eine Abgabe intravaskulär, intraartikulär, intramuskulär, intraartikulär, intradermal oder auf einem anderen parenteralen Weg durch Injektion, eine Kanüle oder eine andere invasive Vorrichtung, die zur Einführung präzise abgemessener Mengen einer gewünschten Formulierung in ein spezielles Kompartiment oder Gewebe gestaltet ist, erreicht werden. Beispielsweise kann die Abgabe an bestimmte Bereiche im Auge in situ durch Injektion, eine Kanüle oder eine andere invasive Vorrichtung, die zur Einführung präzise abgemessener Mengen direkt oder in einem Reservoir enthalten zur langsamen Freisetzung in situ gestaltet ist, einer gewünschten Formulierung in ein spezielles Kompartiment oder Gewebe im Auge (beispielsweise Vorder- oder Hinterkammer, Uvea oder Retina) erreicht werden. Vorzugsweise kann ein festes oder halbfestes Implantat subretinal unter Verwendung von Instrumenten und Verfahren gemäß der Beschreibung in US-Patent 5 817 075 und US-Patent 5 868 728 zugeführt werden.

Kombinationsverwendung von Arzneistoffen

[0095] Eine hierin beschriebene Verbindung kann in Kombination mit einem Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus, Mittel zur Behandlung von Diabeteskomplikationen, einem Antihyperlipidämikum, einem Hypotonikum oder Antihypertonikum, einem Antifettsuchtmittel, einem Diuretikum, einem Chemotherapeutikum, einem Immuntherapeutikum und einem Immunsuppressivum und dgl. (hierin im folgenden als Begleitmittel bezeichnet) verwendet werden. In diesem Fall sind die Zeiträume der Behandlung mit einer Verbindung und mit einem Begleitmittel nicht speziell beschränkt und derartige Mittel können an Patienten gleichzeitig oder in einem bestimmten Zeitabstand gegeben werden. Die Dosis eines Begleitarzneistoffs kann in passender Weise auf der Basis der üblichen klinischen Dosis bestimmt werden. Das Verhältnis zwischen einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung und einem Begleitmittel kann in passender Weise auf der Basis verschiedener Faktoren, wie dem zu behandelnden Subjekt, dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden Erkrankung oder des zu behandelnden Zustands und der Kombination der Arzneistoffe, bestimmt werden. Beispielsweise werden, wenn ein Mensch behandelt wird, 1 Gewichtsteil einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung mit 0,01 bis 100 Gewichtsteilen eines Begleitmittels kombiniert.

[0096] Beispiele für ein Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus sind eine Insulinformulierung (beispielsweise Tierinsulinformulierungen, die aus der Bauchspeicheldrüse von Rindern oder Schweinen extrahiert sind; eine Humaninsulinformulierung, die durch ein gentechnisches Verfahren unter Verwendung von Mikroorganismen oder Verfahren synthetisiert wurde), ein die Insulinempfindlichkeit verstärkendes Mittel (beispielsweise Pioglitazonhydrochlorid, Troglitazon, Rosiglitazon und dgl.), ein alpha-Glykosidaseinhibitor (beispielsweise Voglibose, Acarbose, Miglitol, Emigliat und dgl.), ein Biguanid (beispielsweise Phenformin, Metformin, Buformin und dgl.) oder ein Sulfonylharnstoff (beispielsweise Tolbutamid, Glibenclamid, Gliolazid, Chlorpropamid, Tola-

zamid, Acetohexamid, Glyklopyramid, Glimepirid und dgl.) sowie andere die Insulinsekretion fördernde Mittel (beispielsweise Repaglinid, Senaglinid, Nateglinid, Mitiglinid, GLP-1 und dgl.), ein Amyrinagonist (beispielsweise Pramlintid und dgl.), Phosphotyrosinphosphataseinhibitor (beispielsweise Vanadinsäure und dgl.) und dergleichen.

[0097] Beispiele für ein Mittel zur Behandlung von Diabeteskomplikationen sind ein Aldosereduktaseinhibitor (beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, SK-860, CT-112 und dgl.), ein neurotropher Faktor (beispielsweise NGF, NT-3, BDNF und dgl.), PKC-Inhibitor (beispielsweise LY-333531 und dgl.), AGE-Inhibitor (beispielsweise ALT946, Pimagedin, Pyradoxamin, Phenacylthiazoliumbromid (ALT766) und dgl.), ein Mittel zum Quenchen von aktivem Sauerstoff (beispielsweise Thiocytansäure oder ein Derivat derselben, ein Bioflavonoid einschließlich von Flavonen, Isoflavonen, Flavononen, Procyanidinen, Anthocyanidinen, Pycnogenol, Lutein, Lycopin, E-Vitaminen, Q-Coenzymen und dgl.), ein zerebrovasculäres Dilatationsmittel (beispielsweise Tiaprid, Mexilieten und dgl.).

[0098] Ein Antihyperlipidämikum können beispielsweise Verbindungen auf Statinbasis, d.h. ein Cholesterinsyntheseinhibitor (beispielsweise Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin und dgl.), ein Squalensynthetaseinhibitor oder eine Fibratverbindung mit einer triglyceridsenkenden Wirkung (beispielsweise Gemfibrozil, Bezafibrat, Clofibrat, Sinfibrat, Clinofibrat und dgl.) sein.

[0099] Ein Hypotonikum können beispielsweise ein Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (beispielsweise Captopril, Enalapril, Delapril, Benazepril, Cilazapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril und dgl.) oder ein Angiotensin-II-Antagonist (beispielsweise Losartan, Candesartan, Cilexetil, Eprosartan, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, Tasosartan und dgl.) sein.

[0100] Ein Antifettsuchtmittel können beispielsweise ein zentrales Antifettsuchtmittel (beispielsweise Dexfenfluramin, Fenfluramin, Phentermin, Sibutramin, Amfepramon, Dexamphetamin, Mazindol, Phenylpropanolamin, Clobenzorex und dgl.), ein Pankreaslipaseinhibitor (beispielsweise Orlistat und dgl.), ein β -3-Agonist (beispielsweise CL-316243, SR-585611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085 und dgl.), ein Appetitzügler auf Peptidbasis (beispielsweise Leptin, CNTF und dgl.), ein Cholecystokinagonist (beispielsweise Lintript, FLP-15849 und dgl.) und dergleichen sein.

[0101] Ein Diuretikum können beispielsweise ein Xanthinderivat (beispielsweise Theobrominnatriumsalicylat, Theobromincalciumsalicylat und dgl.), eine Thiazidformulierung (beispielsweise Ethiazid, Cyclopentiazid, Trichlormethiazid, Hydrochlorothiazid, Hydroflumethiazid, Bentyhydrochlorothiazid, Penflutizid, Polythiazid, Methylclothiazid und dgl.), eine Antialdosteronformulierung (beispielsweise Spironolacton, Triamteren und dgl.), ein Decarboxylaseinhibitor (beispielsweise Acetazolamid und dgl.), eine Chlorbenzolsulfonamidformulierung (beispielsweise Chlorthalidon, Mefrusid, Indapamid und dgl.), Azosemid, Isosorbid, Ethacrynsäure, Piretanid, Bumetanid, Furosemid und dgl. sein.

[0102] Ein Chemotherapeutikum kann beispielsweise ein Alkylierungsmittel (beispielsweise Cyclophosphamid, Iphosphamid und dgl.), ein Stoffwechselantagonist (beispielsweise Methotrexat, 5-Fluoruracil und dgl.), ein Antikrebsantikörper (beispielsweise Mitomycin, Adriamycin und dgl.), ein von Pflanzen abgeleitetes Antikrebsmittel (beispielsweise Vincristin, Vindesin, Taxol und dgl.), Cisplatin, Carboplatin, Etoposid und dgl. sein. Von diesen Substanzen sind 5-Fluoruracilderivate wie Furtulon und Neofurtulon bevorzugt.

[0103] Ein Immuntherapeutikum kann beispielsweise eine Mikroorganismen- oder Bakterienkomponente (beispielsweise ein Muramyldipeptidderivat, Picibanil und dgl.), ein Polysaccharid mit immunverstärkender Aktivität (beispielsweise Lentinan, Sizofilan, Krestin und dgl.), ein durch Gentechnik erhaltenes Cytokin (beispielsweise Interferon, Interleukin (IL) und dgl.), ein koloniestimulierender Faktor (beispielsweise Granulocyte Colony Stimulating Faktor, Erythropoetin und dgl.) und dergleichen sein, wobei von diesen Substanzen IL-1, IL-2, IL-12 und dgl. bevorzugt sind.

[0104] Ein Immunsuppressivum kann beispielsweise ein Calcineurininhibitor/Immunophilinmodulator wie Cyclosporin (Sandimmune, Gengraf, Neoral), Tacrolimus (Prograf, FK506), ASM 981, Sirolimus (RAPA, Rapamycin, Rapamun) oder dessen Derivat SDI-RAD, ein Glucocorticoid (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason und dgl.), ein Purinsyntheseinhibitor (Mycophenolatmofetil, MMF, CellCept(R), Azathioprin, Cyclophosphamid), ein Interleukinantagonist (Basiliximab, Daclizumab, Deoxyspergualin), ein Lymphocyten-depletionsmittel, wie Antithymocytenoglobulin (Thymoglobulin, Lymphoglobulin), ein Anti-CD3-Antikörper (OKT3) und dergleichen sein.

[0105] Zusätzlich kann ein Mittel, dessen kachexieverbessernde Wirkung in einem Tiermodell oder in einem klinischen Stadium festgestellt wurde, wie ein Cyclooxygenaseinhibitor (beispielsweise Indomethacin und dgl.) [Cancer Resesarch, Band 49, Seite 5935-5939, 1989], ein Progesteronderivat (beispielsweise Megestrolacetat) [Journal of Clinical Oncology, Band 12, Seite 213-225, 1994], ein Glucosteroid (beispielsweise Dexamethason und dgl.), ein Mittel auf Metoclopramidbasis, ein Mittel auf Tetrahydrocannabinolbasis (aaO), ein den Lipidstoffwechsel verbesserndes Mittel (beispielsweise Eikosapentensäure und dgl.) [British Journal of Cancer, Band 68, Seite 314-318, 1993], ein Wachstumshormon, IGF-1 oder ein Antikörper gegen TNF-alpha, LIF, IL-6, Oncostatin M, die kachexieinduzierende Faktoren sind, ebenfalls gleichzeitig mit einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0106] Die möglichen bevorzugten Kombinationen der Mittel zur Prävention und/oder Behandlung von Diabetes sind ein PPARgamma-Aktivator mit ARB-Aktivität und:

- 1) eine Insulinformulierung und ein Biguanid;
- 2) ein Sulfonylharnstoffmittel und ein Biguanid;
- 3) ein Sulfonylharnstoffmittel und ein alpha-Glykosidaseinhibitor;
- 4) ein Biguanid und ein alpha-Glykosidaseinhibitor;
- 5) ein blutzuckersenkendes Mittel und die andere Art von Mitteln zur Behandlung von Diabeteskomplikationen;
- 6) einen 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor;
- 7) beliebige andere zwei Arten der oben genannten Mittel;
- 8) ein Mittel, das die Aktivität von Angiotensin Converting Enzyme hemmt.

[0107] Für den Fall, dass die Verbindung oder die Zusammensetzung in Kombination mit dem anderen Mittel verwendet wird, kann die Menge der einzelnen anderen Mittel in einem Bereich, der im Lichte von dessen nachteiliger Wirkung sicher ist, verringert werden. Insbesondere können ein die Insulinempfindlichkeit verstärkendes Mittel, ein Biguanid und ein Sulfonylharnstoffmittel in einer geringeren als der regelmäßigen Dosis verwendet werden, so dass nachteilige Wirkungen, die durch diese Mittel verursacht werden können, sicher vermieden werden können. Ferner können ein Mittel zur Behandlung von Diabeteskomplikationen, ein Antihyperlipidämikum und ein Hypotonikum ebenfalls in einer geringeren Dosis verwendet werden, so dass eine nachteilige Wirkung, die durch diese verursacht werden kann, effektiv vermieden werden kann.

[0108] Wie oben angegeben ist, können durch Verabreichen von sowohl einem ARB als auch einem PPAR-Aktivator, die zusammen in einer einzigen Pille oder Tablette formuliert sind, auch Glucoseintoleranz oder Typ-2-Diabetes und andere auf PPAR ansprechende Störungen ohne Verursachen von Flüssigkeitsretention, Ödemen oder dekompensierter Herzinsuffizienz behandelt werden. Für diesen Zweck kann eine pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt und verwendet werden, die: (i) einen PPAR-Aktivator in einer so ausreichenden therapeutisch wirksamen Menge, dass prophylaktisch eine Stoffwechsel-, entzündliche, atopische, Autoimmun-, proliferative oder kardiovaskuläre Erkrankung bei Menschen verhindert, verlangsamt, verzögert oder behandelt wird; (ii) einen Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten in einer so ausreichenden therapeutisch wirksamen Menge, dass Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, Lungenödem oder dekompensierte Herzinsuffizienz verhindert, verlangsamt, verzögert oder behandelt werden; und (iii) einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst. Für diesen Zweck kann der PPAR-Aktivator in der pharmazeutischen Zusammensetzung ein Thiazolidindion, das aus der Gruppe der Verbindungen Rosiglitazon, Pioglitazon, KRP 297, MCC-555, R-483, CS-011, NC2100, DRF-2189, PAT-5A, NIP-221, Netoglitazon, Rivoglitazon und Balaglitazon ausgewählt ist, oder ein Analogon derselben oder eine tautomere Form derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben sein. Alternativ kann der PPAR-Aktivator in der pharmazeutischen Zusammensetzung ein Nicht-Thiazolidindion, das aus der Gruppe der Verbindungen Tesaglitazar, Farglitazar, Ragaglitazar, LY818, T131, LSN862, DRF 4832, LM 4156, LY 510929, LY 519818, TY 51501, X 334 ausgewählt ist, oder ein Analogon derselben oder eine tautomere Form derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben sein. Andere Thiazolidindion- oder Nicht-Thiazolidindionaktivatoren von PPARs, die dem Fachmann geläufig sind, können ebenfalls verwendet werden. Für Zwecke der Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung kann der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonist eine Verbindung, die aus der Gruppe von Telmisartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan, Candesartan, Candesartancilexetil, Olmesartan, Olmesartanmedoximil, Losartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan, Tasosartan, Pomisartan, Ripsisartan, und Forasartan ausgewählt ist, oder ein Analogon derselben oder eine tautomere Form derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben sein.

[0109] Die Verbindungen können auch oral in Kombination mit natürlichen oder synthetischen Verbindungen, die an den Vitamin-D-Rezeptor oder einen anderen nukleären Hormonrezeptor binden oder die Aktivität der-

selben modifizieren, oder in Kombination mit Verbindungen, die an den Retinoid-X-Rezeptor binden oder die Aktivität desselben modifizieren, zur Bereitstellung einer synergistischen Wirkung bei der Behandlung oder Prävention der in den Tabellen I bis X aufgelisteten Störungen gegeben werden. Beispiele für derartige Verbindungen, die eine synergistische Wirkung bereitstellen, wenn sie in Kombination mit den durch die vorliegende Erfindung umfassten Arzneistoffen gegeben werden, umfassen Vitamin-D-Analoga, verschiedene Retinoesäurederivate und andere Liganden für Retinoid-X-Rezeptoren oder Retinoesäurerezeptoren, die, ohne hierauf beschränkt zu sein, Verbindungen wie LG100268, Tazaroten, TTNPB, AGN 190121, Adapalen oder LGD1069 (Targretin) umfassen.

[0110] Synergistische therapeutische Wirkungen können durch orale oder topische Verabreichung der in der vorliegenden Erfindung umfassten Arzneistoffe zusammen mit oral, topisch oder intravenös verabreichten Arzneistoffen, die an entweder den Vitamin-D-Rezeptor, den Glucocorticoidrezeptor, das intrazelluläre Enzym Calcineurin, die Retinoid-X-Rezeptoren, die Retinoesäurerezeptoren oder andere PPARs, wie PPARalpha oder PPARdelta, binden und die Aktivität derselben modifizieren, erreicht werden. Ein bevorzugter Dosierungsbereich zur Verabreichung eines Retinoesäurederivats oder Retinoids beträgt typischerweise 0,1 bis 100 mg pro m² der Körperoberfläche in Abhängigkeit von der Fähigkeit des Arzneistoffs, an dessen entsprechenden nukleären Rezeptor zu binden oder die Aktivität desselben zu modifizieren, die in Einzel- oder Teildosen oral oder durch kontinuierliche Infusion zwei- oder dreimal pro Tag gegeben wird. Für eine synergistische Therapie können die bevorzugten Dosierungen und Wege und die Häufigkeit einer Verabreichung der Vitamin-D-Analoga oder Retinoidverbindungen ähnlich den Dosierungen und Wegen und der Häufigkeit einer Verabreichung, die üblicherweise für diese Mittel empfohlen werden, wenn sie ohne PPAR-Aktivatoren gegeben werden, sein. Beispiele für wirksame Retinoide sind 9-cis-Retinoesäure, 13-cis-Retinoesäure, all-trans-Retinoesäure (at-RA). Bevorzugte Retinoide für diesen Zweck umfassen 13-cis-Retinoesäure, Tazaroten oder Targretin. Ein bevorzugter Dosierungsbereich zur systemischen Verabreichung eines Vitamin-D-Analogons beträgt typischerweise 0,1 bis 100 mg pro m² der Körperoberfläche in Abhängigkeit von der Fähigkeit des Arzneistoffs, an dessen entsprechenden Vitamin-D-Rezeptor zu binden oder diesen zu aktivieren, wenn dieses in Einzel- oder Teildosen oral oder durch kontinuierliche Infusion zwei- oder dreimal pro Tag gegeben wird. Beispiele für wirksame Vitamin-D-Analoga sind 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, Calcipotrien und Calcipotriol. Der Dosierungsbereich und die Wege und die Häufigkeit einer Verabreichung von PPAR-Aktivatoren, die zum Erreichen synergistischer Wirkungen erforderlich sind, wenn sie mit Vitamin-D- oder Retinoidderivaten gegeben werden, sind gleich den an anderer Stelle in dieser Offenbarung beschriebenen. Der bevorzugte Verabreichungsmodus für diese Arzneistoffe für synergistische therapeutische Zwecke ist oral, obwohl alternativ topische oder parenterale Verabreichungswege verwendet werden können. Die Dosierungen und Modi und die Häufigkeit einer Verabreichung der Vitamin-D- oder mit Retinoid in Verbindung stehenden Verbindungen für eine synergistische topische Therapie sind ähnlich den üblicherweise für diese Mittel, wenn sie ohne PPAR-Aktivatoren gegeben werden, empfohlenen. Der Dosierungsbereich und die Modi und die Häufigkeit, die zur topischen Verabreichung der Flavonoidthiazolidinderivate, wenn diese in Kombination mit Vitamin-D- oder mit Retinoid in Verbindung stehenden Verbindungen gegeben werden, sind gleich den an anderer Stelle in dieser Offenbarung beschriebenen.

[0111] Synergistische therapeutische Wirkungen können durch orale oder topische Verabreichung der in der vorliegenden Erfindung umfassten Arzneistoffe zusammen mit oral, topisch oder intravenös verabreichten natürlichen oder synthetischen Antioxidationsmitteln erreicht werden. Diese umfassen Ascorbinsäure und deren Derivate (beispielsweise Vitamin C), die Tocopherole (beispielsweise Vitamin E, Vitamin-E-Succinat), Carotine und Carotinoide (beispielsweise β -Carotin), alpha-Liponsäure, Probucole, Flavone, Isoflavone und Flavonole (beispielsweise Quercetin, Genistein, Catechin, Apigenin, Lutein, Luteolin), Lycopin, Pycnogenol, Glutathion und dessen Derivate (beispielsweise N-Acetylcystein und Dithiothreit) und Phytoöstrogene und phenolische Anthocyanidin- und Procyanidinderivate (beispielsweise Resveratrol, Cyanidin, Zimtsäure).

[0112] Die hierin beschriebenen Verbindungen sind ferner zur Unterdrückung der Mediatoren einer neurogenen Entzündung (beispielsweise Substanz B oder die Tachykinine) verwendbar und sie können bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis; Psoriasis; einer topischen Entzündung, beispielsweise in Verbindung mit Sonnenbrand, Ekzem oder anderen Juckreizquellen; und Allergien einschließlich Asthma verwendet werden. Die Verbindungen können auch als Neuromodulatoren im Zentralnervensystem mit günstigen Anwendungen bei der Behandlung von Alzheimer-Krankheit und anderen Formen von Demenz, Schmerz (wie Spinalalgesie) und Kopfschmerzen fungieren. Ferner können bei Störungen, die Myokardfibrose, Myokardischämie, pathologische Zustände infolge der Autoimmunreaktion auf eine Alлотransplantattransplantation, die Eingeweidedurchblutung, die Leberfibrose, -zirrhose und Ösophagusvarizen umfassen, die Verbindungen der Erfindung Zellschutz ergeben.

[0113] Die vorliegende Erfindung wird des weiteren in den folgenden Beispielen und Verfahren, die die vor-

liegende Erfindung nicht beschränken sollen, detailliert angegeben.

Verfahren zur Gestaltung und Identifizierung eines ARB als PPAR-Ligand

[0114] ARBs oder Derivate derselben können auf deren Fähigkeit zur Aktivierung der verschiedenen PPAR-Isoformen durch Verwendung von dem Fachmann bekannte Screeningverfahren, die, ohne hierauf beschränkt zu sein, Transaktivierungsassays auf Zellenbasis oder zellfreie Assays, die die Fähigkeit einer Verbindung zur Aktivierung eines PPAR-Konstrukts durch Messen des Signals eines Reportersignals, das das Ausmaß der PPAR-Aktivierung widerspiegelt, testen, umfassen, getestet werden. Beispielsweise wird der Angiotensinrezeptorblocker Telmisartan zu dem Kulturmedium von CV1-Zellen oder anderen Zellen, die mit einer PPAR-cDNA-Sequenz voller Länge bzw. einer partiellen Sequenz zusammen mit einem Reporterkonstrukt, das ein PPAR-Reaktionselement oder ein anderes geeignetes Reaktionselement, das mit einem Reporter gen wie Luciferase fusioniert ist, enthält, transfiziert werden können, gegeben. Die Fähigkeit von Telmisartan zur Aktivierung von PPARgamma wird durch Ermitteln der Luciferasereporter genaktivität getestet und es wurde ermittelt, dass Telmisartan eine signifikante Erhöhung der Reporter genaktivität stark über dem Hintergrundniveau, das in nicht mit Telmisartan behandelten Zellen vorhanden ist, bewirkt. Ähnliche Experimente werden mit Irbesartan durchgeführt, von dem ebenfalls ermittelt wird, dass es PPARgamma aktiviert. Alle ARBs, für die ermittelt wird, dass sie PPARgamma gemäß diesen oder anderen Verfahren aktivieren, können zur Behandlung von Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Aktivatoren ansprechen, verwendet werden.

[0115] Es können auch chemische Modifikationen an existierenden ARBs, für die vorhergesagt werden kann, dass sie deren Fähigkeit zur Aktivierung von PPARgamma erhöhen, durchgeführt werden. Daher können ARBs gestaltet werden, die besonders wirksam bei der Behandlung von Störungen, für die bekannt ist, dass sie auf PPAR-Aktivatoren reagieren, ohne Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu verursachen, sind. Es können auch chemische Strukturen von PPAR-Aktivatoren zur Verstärkung von deren Fähigkeit zur Hemmung der ACE-Aktivität oder Blockierung von Angiotensinrezeptoren modifiziert werden. Dies kann unter Verwendung veröffentlichter Informationen über die Kristallstrukturen der PPARs und veröffentlichter Informationen über die Aminosäurereste und Regionen der PPARs, die bei der Rezeptoraktivierung wichtig sind, zusammen mit bekannten Verfahren zum Testen der Fähigkeit von Verbindungen zur Hemmung von ACE-Aktivität oder Blockierung von Angiotensinrezeptoren erreicht werden. Unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Verfahren können chemische Modifikationen an existierenden ARBs oder ACE-Inhibitoren durchgeführt werden oder Derivate derselben, für die vorhergesagt werden kann, dass sie eine verbesserte Fähigkeit zur Aktivierung von PPARs als existierende ARBs oder ACE-Inhibitoren aufweisen, gestaltet werden.

Verfahren zur Identifizierung eines PPAR-Liganden mit einem verminderten Risiko, Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu verursachen

[0116] Es können PPARgamma-Aktivatoren, die ein verbessertes Sicherheitsprofil und ein vermindertes Risiko, Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu verursachen, aufweisen, durch Testen von deren Fähigkeit zur Hemmung der Aktivität von Angiotensin Converting Enzyme oder deren Fähigkeit zur Blockierung des Angiotensinrezeptors identifiziert werden. PPARgamma-Liganden oder PPARgamma-Aktivatoren, die ebenfalls ACE-Aktivität hemmen oder Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren blockieren, stellen eine Verbesserung gegenüber existierenden PPAR-Liganden zur Behandlung von auf PPAR reagierenden Störungen dar, da sie eine verringerte Wahrscheinlichkeit, Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu verursachen, aufweisen. Eine Vielzahl von Assays ist verfügbar, die durch den Fachmann verwendet werden können, um zu bestimmen, ob ein PPARgamma-Aktivator auch den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor blockieren oder die Aktivität des Angiotensin Converting Enzyme hemmen kann. Gemäß dem Verfahren von JL Groff et al. (Simplified enzymatic assay of angiotensin converting enzyme in serum. Clin Chem. 1993, 39: 400-4) oder anderen Assays, die dem Fachmann auf dem Gebiet des Testens von Verbindungen auf deren Fähigkeit zur Hemmung der Aktivität des Angiotensin Converting Enzyme geläufig sind.

[0117] Die Fähigkeit eines PPAR-Liganden zur selektiven Blockierung der Interaktion von Angiotensin II (All) mit dem Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor kann durch das Verfahren der kompetitiven Bindung von radioaktiv markiertem Angiotensin II an Zubereitungen, die an dem All-Typ-1-Rezeptor angereichert sind, gegenüber dem All-Typ-2-Rezeptor bestimmt werden. Andere Verfahren, die dem Fachmann auf dem Gebiet der Identifizierung von Verbindungen, die den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor blockieren, geläufig sind, können ebenfalls dazu verwendet werden, um zu bestimmen, ob ein PPAR-Aktivator den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor in einem Grad, der zur Identifizierung eines PPAR-Aktivatoren, der mit geringer Wahrscheinlichkeit Flüssigkeitsretention, Ödeme oder dekompensierte Herzinsuffizienz verursacht, verwendbar ist, blockieren kann.

BEISPIELE

[0118] Die folgenden Beispiele sind angegeben, um dem Fachmann üblicher Erfahrung mit einer vollständigen Offenbarung und Beschreibung, wie die vorliegende Erfindung herzustellen und zu verwenden ist, zu versorgen und sie sollen weder den Umfang dessen, was die Erfinder als deren Erfindung betrachten, beschränken noch sollen sie angeben, dass die folgenden Experimente die einzigen durchgeführten Experimente sind. Es wurde angestrebt, Genauigkeit im Hinblick auf die verwendeten Zahlen (beispielsweise Mengen, Temperatur und dgl.) sicherzustellen, doch können einige experimentelle Fehler und Abweichungen bestehen. Falls nicht anders angegeben, stehen Teile für Gewichtsteile, das Molekulargewicht für das massegemittelte Molekulargewicht und die Temperatur ist in Grad Celsius angegeben und der Druck ist atmosphärischer Druck oder nahe atmosphärischem Druck.

Beispiel 1: Identifizierung von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern, die PPARgamma aktivieren

[0119] PPAR γ -Aktivität wurde durch Transaktivierungsassays in CV-1-Zellen (CCL-70-Linie von ATCC, Bethesda, Maryland), die unter Verwendung des GenePorter Transfection Reagent (Gene Therapy Systems, San Diego, Kalifornien) zur Bildung von 200 ng eines PPAR γ -Expressionsplasmids transfiziert wurden, und 1 μ g eines Luciferasereporterplasmids und 400 ng pCMVSPORT β -gal (Gibco, Grand Island, New Jersey) als interne Kontrolle bestimmt. 24 h nach der Transfektion wurden die Zellen mit variierenden Konzentrationen der Testverbindungen (Telmisartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan, der aktive Metabolit von Losartan, die aktiven Formen von Candesartan und Olmesartan, Rosiglitazon oder Pioglitazon) behandelt und weitere 24 h inkubiert. Zellextrakte wurden auf Luciferase- und β -Galactosidaseaktivität unter Verwendung von Promega (Madison, Wisconsin)-Assaysystemen getestet. Alle Behandlungen wurden dreifach durchgeführt und in Bezug auf β -Galactoseaktivität genormt. Agonistenkonzentrationen, die halbmaximale Aktivierung ergaben, (EC_{50} -Werte) wurden unter Verwendung von GraphPad Prism Version 3.03 (GraphPad Software, Inc., San Diego, Kalifornien) berechnet.

[0120] Telmisartan aktivierte PPAR γ signifikant (5-8-fach), wenn es mit Konzentrationen (1-5 μ m) getestet wurde, die in Plasma mit einer herkömmlichen oralen Dosierung erreicht werden können [Stangier, 2000 Nr. 14424]. Telmisartan funktionierte als mäßig starker (EC_{50} = 5,6 μ m) PPAR γ -Agonist, wobei der Rezeptor auf 25%-30% der maximalen Aktivitätshöhe, die von den vollen Agonisten Pioglitazon und Rosiglitazon erreicht wurde, aktiviert wurde. Irbesartan aktivierte PPAR γ (2-3-fache Aktivierung), wenn es mit 10 μ m getestet wurde. Keiner der anderen getesteten ARBs verursachte eine signifikante Aktivierung von PPAR, auch wenn er mit höheren Konzentrationen (mehr als 10 μ m) getestet wurde. Diese Experimente belegen, dass zwei bekannte Angiotensinrezeptorblocker, Telmisartan und Irbesartan, ebenfalls Aktivatoren von PPAR γ sind. Da PPAR γ -Aktivatoren zur Behandlung und Prävention von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom und anderen klinischen Störungen, die auf eine Behandlung mit PPAR-Aktivatoren ansprechen, verwendet werden können, belegen diese Experimente die Verwendbarkeit von Telmisartan und Irbesartan zur Prävention und Behandlung von Typ-2-Diabetes, dem metabolischen Syndrom und anderen Störungen, von denen bekannt ist, dass sie auf eine Behandlung mit PPAR-Aktivatoren ansprechen.

Beispiel 2: Ermittlung der In-vitro-Adipocytendifferenzierungsaktivität

[0121] Die folgenden Beispiele 2 und 3 ergeben ein allgemeines Mittel zur Ermittlung der Adipocytendifferenzierung zur Bestimmung, ob eines ein insulinsensibilisierendes Mittel hat. Eine Maus-Präadipocytzelllinie (3T3-L1) wurde von der American Type Culture Collection erhalten und die Zellen wurden in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), das 4,5 g/l Glucose, 50 mg/l Streptomycinsulfat, 100000 Einheiten/l Penicillin G, 0,584 g/l L-Glutamin, 4 mg/l Pantothenat, 8 mg/l D-Biotin und 10 mM HEPES (pH 7,2) enthielt, das mit 10% fetalem Rinderserum (FBS) ergänzt war, gezüchtet. Die Zellen werden dann mit $1,5 \times 10^4/cm^2$ in einer 96-Vertiefungen-Gewebekulturplatte (View Plate, 96, weiß, Packard), die mit Typ-1-Kollagen beschichtet ist, ausgesät. Nachdem die Zellen Konfluenz erreicht hatten, wurden die Zellen des weiteren mit Differenzierungsmedium DMEM, das mit 5% FBS, 100 ng/ml Insulin, 0,1 mM Isobutylmethylxanthin (IBMX) und 1 mM Dexamethason ergänzt war und verschiedene Konzentrationen von Verbindungen enthielt, 4 Tage kultiviert. Die Verbindungen wurden von einer Stammlösung von Dimethylsulfoxid (DMSO) zugegeben. Die Endkonzentration von DMSO in dem Differenzierungsmedium übersteigt 0,1% (V/V) nicht. DMSO (0,1%) wurde den Kontrollkulturen zugesetzt. Das Medium wurde durch Erhaltungsmedium (DMEM, das mit 5% FBS und 100 ng/ml Insulin ergänzt war) ersetzt und die Zellen wurden weitere 2 Tage kultiviert. Die Aktivität der Stimulation der Adipogenese wurde durch Einwirken von [14 C]-Essigsäure (7,4 kBq/ml) auf die Zellen und Überwachung der Aufnahme von [14 C]-Essigsäure nach 1 h Inkubation bestimmt. Das Medium wird verworfen und die Zellen werden zweimal mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen. Die Zellen werden luftgetrocknet und 200 ml Szintil-

lationscocktail (Microscint-20, Packard) werden zu den Vertiefungen gegeben und es wird mit einem Packard TopCount Microplate Scintillation Counter gezählt. Die Stimulation der Adipogenese wird als Konzentrationen, die äquivalent den Aufnahmezählraten der [14-C]-Markierung sind, bei der Behandlung mit 10 µM Telmisartan ausgedrückt.

Beispiel 3: Ermittlung der In-vivo-Insulinempfindlichkeitsaktivität

[0122] Die hypoglykämische Aktivität der Testverbindungen in insulinresistenten fettstichtigen Ratten (*fa/fa*) Zucker-Ratten (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME). Diese Ratten sind stark insulinresistent mit extrem hohen Blutkonzentrationen von Insulin. Schlanke Jungtiere (*-/-*) werden als Kontrollen verwendet. Die einzelnen Testverbindungen werden drei Zucker-Ratten mit 10 mg/kg täglich über fünf Tage verabreicht, wonach Blutproben im nichtnüchternen Zustand genommen werden. Die Blutproben werden gewonnen, in ein Hämatokritentrifugenröhrchen gegeben und zentrifugiert, um Plasma zu erhalten. Insulin in dem gewonnenen Plasma wird mittels eines Radioimmunoassaykits (Linco Research, Inc, St Charles, MO) ermittelt. Die Insulinsensibilisierungsaktivität der Testverbindungen wird wie im folgenden berechnet:

$$\text{Insulinsensibilisierungsaktivität (\%)} = [(PI \text{ in C} - PI \text{ in T}) / PI \text{ in C}] \times 100$$

wobei "PI in C" Plasmainsulin in Kontrollratten ist und "PI in T" Plasmainsulin in mit Testverbindungen behandelten Ratten ist.

Beispiel 4: Klinischer Versuch unter Verwendung eines PPARgamma-Aktivators zur Behandlung von Typ-2-Diabetes, ohne Flüssigkeitsretention, Ödeme oder Herzversagen zu verursachen

[0123] Eine 49 Jahre alte Frau mit Hypertonie, Hypertriglyceridämie und Typ-2-Diabetes wurde zur Therapie ausgewählt. Vor der Verabreichung von Telmisartan wies die Patientin einen Blutdruck von 160/90 mmHg, Nüchtern-Serum-Glucose von 183 mg/dl, einen Nüchtern-Serum-Triglyceridspiegel von 264 mg/dl und einen HDL-Cholesterinspiegel von 48 mg/dl auf. Die Patientin erhielt eine weitere Medikation für Typ-2-Diabetes, doch wird die Dosis dieser Medikation über den Versuch konstant gehalten. Die Patientin erhält Telmisartan (Micardis®) mit einer oralen Dosis von 80 mg/Tag. Nach drei Wochen der Telmisartan-Therapie ist der Blutdruck auf 143/91 mmHg gesenkt mit einer geringen oder keinen Verbesserung der Spiegel von Nüchtern-Glucose (188 mg/dl), Triglycerid (281 mg/dl) oder HDL-Cholesterin (50 mg/dl). Die orale Dosis von Telmisartan (Micardis®) wird dann auf 160 mg/Tag erhöht. Nach sieben Wochen einer Telmisartan (Micardis®)-Therapie mit 160 mg/Tag ist der Blutdruck der Patientin auf 131/81 mmHg verringert und es besteht eine signifikante Verbesserung in Bezug auf den Diabetes, wobei der Glucosespiegel auf 145 mg/dl gesenkt ist, der Triglyceridspiegel auf 178 mg/dl verringert ist und HDL-Cholesterin auf 60 mg/dl erhöht ist. Die klinische Untersuchung ergibt kein Auftreten einer Zunahme von Flüssigkeitsretention, peripherem Ödem, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Die Telmisartan (Micardis®)-Therapie wird entsprechend dem Urteil des Klinikarztes fortgesetzt, um die verbesserte Kontrolle des Blutdrucks der Patientin und ihres Typ-2-Diabetes aufrechtzuerhalten.

Beispiel 5: Klinischer Versuch unter Verwendung eines PPARgamma-Aktivators zur Behandlung des metabolischen Syndroms, ohne Flüssigkeitsretention, Ödeme oder Herzversagen zu verursachen

[0124] Eine 59 Jahre alte Frau mit dem metabolischen Syndrom wurde zur Therapie ausgewählt. Vor der Verabreichung von Telmisartan wies die Patientin einen Blutdruck von 160/79 mmHg, Nüchtern-Serum-Glucose von 118 mg/dl, einen Nüchtern-Insulin-Spiegel von 15 Mikroeinheiten/ml, Nüchtern-Triglyceride von 129 mg/dl und einen Taillenumfang von 120 cm auf. Die Patientin wies das metabolische Syndrom gemäß der Definition durch das National Cholesterol Education Program auf. Das metabolische Syndrom ist mit einer 5- bis 9-fachen Zunahme des Risikos zur Entwicklung von Typ-2-Diabetes und einer 2- bis 3-fachen Zunahme des Risikos kardiovaskulärer Mortalität verbunden. Die Patientin erhält Telmisartan (Micardis®) mit einer oralen Dosis von 80 mg/Tag zur Behandlung des metabolischen Syndroms. Nach zwei Wochen der Telmisartan-Therapie erfüllt die Patientin nicht länger die diagnostischen Kriterien des metabolischen Syndroms und ihr Blutdruck ist auf 130/69 mmHg verringert, die Nüchtern-Glucose ist auf 105 mg/dl normalisiert und der Nüchtern-Triglycerid-Spiegel ist auf 115 mg/dl verringert. Die klinische Untersuchung ergibt kein Auftreten einer Zunahme von Flüssigkeitsretention, peripherem Ödem, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Die Telmisartan (Micardis®)-Therapie wird entsprechend dem Urteil des Klinikarztes fortgesetzt, um das Wiederauftreten des metabolischen Syndroms zu verhindern und die Entwicklung von Typ-2-Diabetes zu verhindern.

Beispiel 6: Klinischer Versuch unter Verwendung eines PPARgamma-Aktivators zur Behandlung einer Entzündung, ohne Flüssigkeitsretention, Ödeme oder Herzversagen zu verursachen

[0125] Eine 57 Jahre alte Frau mit Osteoarthritis und Entzündung, was durch erhöhte Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) beurteilt wurde, wurde zur Therapie ausgewählt. Vor der Verabreichung von Telmisartan wies die Patientin einen deutlich erhöhten Serum-CRP-Spiegel von 7,9 mg/l auf, der eine aktive Entzündung anzeigt. Die Patientin erhält Telmisartan (Micardis®) mit einer oralen Dosis von 80 mg/Tag. Nach sechs Wochen der Telmisartan-Therapie ist der CRP-Spiegel auf 4,1 mg/l verringert. Nach neun Wochen Therapie bleibt der CRP-Spiegel bei 3,9 mg/l verringert und die Symptome von Entzündung und Osteoarthritis sind stabilisiert. Die klinische Untersuchung ergibt kein Auftreten einer Zunahme von Flüssigkeitsretention, peripherem Ödem, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Die Telmisartan (Micardis®)-Therapie wird entsprechend dem Urteil des Klinikarztes fortgesetzt, um die verbesserte Kontrolle der Entzündung aufrechtzuerhalten.

LITERATURSTELLEN

Beispiele für ARBs, die von dieser Erfindung umfasst werden

1. Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 68-76.
2. Almansa C, et al., Synthesis and structure-activity relationship of a new series of potent AT1 selective angiotensin II receptor antagonists: 5-(biphenyl-4-ylmethyl)pyrazoles. *J Med Chem.* 1997; 40: 547-58.
3. Almansa C, et al., Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996; 39: 2197-206.
4. Le Bourdonnec B, et al., Synthesis and pharmacological evaluation of new pyrazolidine-3,5-diones as AT1 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2000; 43: 2685-97.
5. Almansa C, et al., Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996; 39: 2197-206.
6. Norman NH, et al., 4-(Heteroarylthio)-2-biphenyltetrazoles as nonpeptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1995; 38: 4670-8.
7. Mederski WW, et al., Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis and biological activity of a series of novel 4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine derivatives. *J Med Chem.* 1994; 37: 1632-45.
8. Dhanoa DS, et al., (Dipropylphenoxy)phenylacetic acids: a new generation of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993; 36: 3738-42.
9. Bernhart CA, et al., A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993; 36: 3371-80.
10. Atwal KS, et al., Dihydropyrimidine angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1992; 35: 4751-63.
11. Lin HS, et al., Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthetic and computational chemistry of N-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-1-cycloalken-1-yl]phenyl]methyl]imidazole derivatives and their in vitro activity. *J Med Chem.* 1992; 35: 2658-67.
12. Blankley CJ, et al., Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT2 subtype. *J Med Chem.* 1991; 34: 3248-60.
13. Buhlmayer P, et al., Nonpeptidic angiotensin II antagonists: synthesis and in vitro activity of a series of novel naphthalene and tetrahydronaphthalene derivatives. *J Med Chem.* 1991; 34: 3105-14.
14. Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. *Clinical Implications of Active Metabolites.* *J Med Chem.* 2003; 46: 2261-70.
15. Le Bourdonnec B, et al., Comparison of 3D structures and AT(1) binding properties of pyrazolidine-3,5-diones and tetrahydropyridazine-3,6-diones with parent antihypertensive drug irbesartan. *J Med Chem.* 2002; 45: 4794-8.
16. Ellingboe JW, et al., Metabolites of the angiotensin II receptor antagonist tasosartan: the importance of a second acidic group. *J Med Chem.* 1998; 41: 4251-60.
17. Ashton WH, et al., Triazolinone biphenylsulfonamide derivatives as orally active angiotensin II antagonists with potent AT1 receptor affinity and enhanced AT2 affinity. *J Med Chem.* 1994; 37: 2808-24.
18. Kubo K, et al., Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles. *J Med Chem.* 1993; 36: 1772-84.
19. De B, et al., Discovery of a novel class of orally active, non-peptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1992; 35: 3714-7.
20. Carini DJ, et al., Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of N-(biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem.* 1991; 34: 2525-47.

Beispiele für Insulinsensibilisierungsmittel mit Funktionalitäten, die zur Derivatisierung von ARBs verwendet werden können

21. Brooks DA, Etgen GJ, Rito CJ, et al., Design and synthesis of 2-methyl-2-[4-(2-[5-methyl-2-aryloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy]propionic acids: a new class of dual PPAR α / γ agonists. *J Med Chem.* 2001; 44: 2061-4.
22. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, et al., N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR γ agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem.* 1998; 41: 5020-36.
23. Cronet P, Petersen JF, Folmer R, et al., Structure of the PPAR α and - γ ligand domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family. *Structure (Camb).* 2001; 9: 699-706.

Entzündungshemmende Wirkungen von ARBs

24. Wang N, et al., Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ suppresses proinflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2002; 277: 34176-81.
25. Brasier AR, et al., Angiotensin II induces gene transcription through cell-type-dependent effects on the nuclear factor- κ B (NF- κ B) transcription factor. *Mol Cell Biochem.* 2000; 212: 155-69.
26. Miyajima A, et al., Angiotensin II type 1 antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62: 4176-9.
27. Phillips MI, Kagiya S, Angiotensin II as a proinflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002 3: 569-77.
28. Miyazaki M, et al., Angiotensin II type 1 receptor antagonist, TCV-116, prevents neointima formation in injured arteries in the dog. *Jpn J Pharmacol.* 1999; 79: 455-60.
29. Sasaki K, et al., Evidence for the importance of angiotensin II type 1 receptor in ischemia-induced angiogenesis. *J Clin Invest.* 2002; 109: 603-11.
30. Silvestre JS, et al., Angiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res.* 2002; 90: 1072-9.
31. Tamarat R, et al., Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest.* 2002; 82: 747-56.
32. Horiuchi M, et al., Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation.* 2003; 107: 106-12.

[0126] Verfahren, die in dieser Erfindung beansprucht werden, gelten teilweise für natürliche oder synthetische PPAR-Liganden oder -Aktivatoren, die detailliert in den im folgenden angegebenen erteilten, akzeptierten, anhängigen oder vorläufigen Patentanmeldungen beschrieben sind:

33. US-Patent 09/520 208 1,2-Dithiolanderivate, anhängig
34. US-Patent 09/684 738 Neue Dithiolanderivate
35. US-Patent 6 103 742 Pharmazeutische Zusammensetzung
36. US-Patent 6 100 403 Herstellung von Benzaldehydverbindungen
37. US-Patent 6 087 385 Flavonoidderivate
38. US-Patent 6 087 384 Apoptoseinhibitor
39. US-Patent 6 028 088 Flavonoidderivate
40. US-Patent RE36 575 Pyridin- und Thiazolidindionderivate
41. US-Patent 6 022 897 Selektive Modulatoren von PPAR (und Verfahren...
42. US-Patent 6 011 036 Heterocyclische Verbindungen mit antidiabetischer...
43. US-Patent 6 011 031 Azolidindione, verwendbar zur Behandlung von Diabetes...
44. US-Patent 6 008 237 Arylthiazolidindionderivate
45. US-Patent 5 990 139 Thiazolidindionderivate oder Salze derselben und...
46. US-Patent 5 985 884 Heterocyclische Verbindungen, Verfahren für deren Herstellung...
47. US-Patent 5 977 365 Heterocyclische Verbindung mit antidiabetischer Aktivität
48. US-Patent 5 972 970 Oxazolidindionderivate, deren Herstellung und Verwendung
49. US-Patent 5 972 959 Oximderivate, deren Herstellung und therapeutische Verwendung
50. US-Patent 5 965 589 Thiazolidindionderivate, deren Herstellung und Verwendung
51. US-Patent 5 962 470 Heterocyclische Verbindungen mit antidiabetischer Aktivität...
52. US-Patent 5 952 509 Herstellung von Benzaldehydverbindungen
53. US-Patent 5 965 584 Pharmazeutische Zusammensetzung
54. US-Patent 5 952 356 Pharmazeutische Zusammensetzung
55. US-Patent 5 939 442 Modulationen von PPAR (und Verfahren zur Verwendung desselben
56. US-Patent 5 932 601 Oxazolidindionderivate, deren Herstellung und Verwendung

57. US-Patent 5 925 656 Verbindungen mit antidiabetischer, hypolipidämischer...
58. US-Patent 5 919 782 Heterocyclische Verbindungen mit antidiabetischer...
59. US-Patent 5 910 592 Substituierte Thiazolidindionderivate
60. US-Patent 5 902 726 Aktivatoren des nukleären Orphan-Rezeptors PPAR (
61. US-Patent 5 889 032 Heterocyclische Verbindungen mit antidiabetischer...
62. US-Patent 5 889 025 Antidiabetische Verbindungen mit hypolipidämischer...
63. US-Patent 5 886 014 Benzimidazolderivate, deren Herstellung...
64. US-Patent 5 885 997 Heterocyclische Verbindungen, Verfahren für deren Herstellung...
65. US-Patent 5 869 495 Heterocyclische Verbindungen als Pharmazeutikum
66. US-Patent 5 859 051 Antidiabetika
67. US-Patent 5 847 008 Verfahren zur Behandlung von Diabetes und verwandten Krankheitszuständen
68. US-Patent 5 843 970 Thiazolidinderivate zur Behandlung von Hypertonie
69. US-Patent 5 834 501 Heterocyclische Verbindungen mit Antidiabetesaktivität...
70. US-Patent 5 827 865 Heterocyclische Verbindungen als Pharmazeutikum
71. US-Patent 5 824 694 Thiazolidinderivate zur Behandlung von Psoriasis
72. US-Patent 5 811 439 Thiazolidindionderivate, Verfahren zur Herstellung...
73. US-Patent 5 801 173 Heterocyclische Verbindungen, mit antidiabetischer...
74. US-Patent 5 741 803 Substituierte Thiazolidindionderivate
75. US-Patent 5 693 651 Chinolinderivate
76. US-Patent 5 506 245 Thiazolidindionverbindungen
77. US-Patent 6 150 371 Verfahren zur Prävention und zur Behandlung von Autoimmun...
78. WO 01/12612 Benzoessäurederivate zur Behandlung von Diabetes...
79. WO 98/57941 Neue Thiazolidindion-, Oxazolidindion-...
80. WO 01/00603 Thiazol- und Oxazolderivate...
81. WO 97/25042 Verwendung eines Antagonisten von PPAR-alpha und PPAR-gamma...
82. WO 98/05331 Prävention oder Behandlung von Typ-2-Diabetes oder kardiovaskulärer...
83. WO 97/28137 Heterocyclische Derivate als Antidiabetikum und Antifettsucht...
84. WO 00/27832 PPAR γ -Liganden
85. WO 01/21602 Oxa- und Thiazolderivate...
86. WO 01/34094 Neue Verbindungen zur Behandlung von Diabetes...
87. WO 99/62870 Neue 3-Aryl-2-hydroxypropionsäure...
88. WO 99/62871 Neue 3-Aryl-2-hydroxypropionsäure...
89. WO 99/62872 Neue 3-Aryl-2-hydroxypropionsäure...
90. US-Patent 5 684 043 Benzimidazole, Medikamente...
91. US-Patent 5 684 029 Benzimidazole, pharmazeutische Zusammensetzungen...
92. US-Patent 5 614 519 (1-(2,3 oder 4-N-Morpholinoalkyl)-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl-methyl]-biphenyle, verwendbar als Angiotensin-II-Antagonisten
93. US-Patent 5 602 127 (Alkansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-1-yl)-methyl-biphenyle, verwendbar als Angiotensin-II-Antagonisten
94. US-Patent 5 594 003 Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-(benzimidazol-1-yl)-methyl-biphenyle, verwendbar als Angiotensin-II-Antagonisten
95. US-Patent 5 591 762 Benzimidazole, verwendbar als Angiotensin-II-Antagonisten
96. US-Patent 5 587 393 Benzimidazole, pharmazeutische Zusammensetzungen...
97. US-Patent 5 565 469 Benzimidazole und pharmazeutische Zusammensetzungen
98. US-Patent 5 541 229 Benzimidazole und Medikamente
99. US-Patent 6 355 808 Benzimidazolverbindungen, deren Herstellung und Verwendung
100. US-Patent 6 232 344 Benzimidazolderivate, deren Herstellung und Verwendung
101. US-Patent 6 004 989 Benzimidazolderivate, deren Herstellung und Verwendung
102. US-Patent 5 962 491 Benzimidazolderivate und deren Verwendung
103. US-Patent 5 883 111 Heterocyclische Verbindungen und deren Verwendung als Angiotensin...
104. US-Patent 5 736 555 Heterocyclische Verbindungen und deren Verwendung als Angiotensin...
105. US-Patent 5 705 517 Benzimidazolderivate und Verwendung derselben
106. US-Patent 5 703 110 Benzimidazolderivate, deren Herstellung und Verwendung
107. US-Patent 5 583 141 Heterocyclische Verbindungen und deren Verwendung als Angiotensin...
108. US-Patent 5 500 427 Cyclische Verbindungen und deren Verwendung
109. US-Patent 5 496 835 Heterocyclische Verbindungen mit Angiotensin-II...
110. US-Patent 6 160 000 Antidiabetika auf der Basis von Aryl- und Heteroarylessigsäuren
111. US-Patent 6 113 907 Johanniskraut pharmazeutischer Qualität
112. US-Patent 6 090 839 Antidiabetika
113. US-Patent 6 090 836 Von Benzisoxazol abgeleitete antidiabetische Verbindungen

114. US-Patent 6 020 382 Verfahren zur Behandlung von Diabetes und verwandten Krankheitszuständen
115. US-Patent 5 958 942 Tricyclische Stickstoffringverbindungen, deren Herstellung und Verwendung
116. US-Patent 5 859 051 Antidiabetika
117. US-Patent 5 847 008 Verfahren zur Behandlung von Diabetes und verwandten Krankheitszuständen
118. US-Patent 5 843 172 Poröser medikamenthaltiger Stent
119. US-Patent 5 663 187 Behandlung von Atherosklerose mit den Angiotensin-II-Rezeptor blockierenden Imidazolen
120. US-Patent 5 663 186 Behandlung von Atherosklerose mit den Angiotensin-II-Rezeptor blockierenden Imidazolen
121. US-Patent 6 160 000 Antidiabetika auf der Basis von Aryl- und Heteroarylessigsäuren
122. US-Patent 6 479 524 Substituierte Aryl- und Heteroarylderivate...
123. US-Patent 6 476 023 Aromatische heterocyclische Verbindungen als entzündungshemmende Mittel
124. US-Patent 6 469 039 Disubstituierte bicyclische Heterocyclen...
125. US-Patent 6 451 832 Benzimidazole mit Antithromboseaktivität
126. US-Patent 6 414 008 Disubstituierte bicyclische Heterocyclen...
127. US-Patent 6 372 773 Aromatische heterocyclische Verbindungen als entzündungshemmende Mittel
128. US-Patent 6 358 945 Verbindungen, verwendbar als entzündungshemmende Mittel
129. US-Patent 6 333 325 Verfahren zur Behandlung von cytokinvermittelten Erkrankungen oder Zuständen
130. US-Patent 6 329 415 Aromatische heterocyclische Verbindungen als entzündungshemmende Mittel
131. US-Patent 6 150 371 Verfahren zur Prävention und zur Behandlung von Autoimmunerkrankung
132. US-Patent 6 117 893 Heterocyclische Verbindungen mit antidiabetischer Aktivität...
133. US-Patent 6 414 002 Substituierte Säurederivate, verwendbar als antidiabetische und Antifettsuchtmittel...
134. US-Patent 6 432 996 Pharmazeutische Zusammensetzung
135. US-Patent 6 432 993 Substituierte kondensierte heterocyclische Verbindung (Rivoglitazon)...
136. US-Patent 6 486 188 Verfahren zur Behandlung kardiovaskulärer Komplikationen
137. US-Patent 6 420 405 Pharmazeutische Zusammensetzung für Angiotensin-II-vermittelte...
138. US-Patent 6 468 996 Substituierte heteropolycyclische Verbindungen als PPAR α /PPAR γ ...
139. US-Patent 6 432 996 Pharmazeutische Zusammensetzung
140. US-Patent 6 355 808 Benzimidazolverbindungen, deren Herstellung und Verwendung
141. US-Patent 6 348 481 Pharmazeutische Zusammensetzung für Angiotensin-II-vermittelte
142. US-Patent 6 232 334 Benzimidazolderivate, deren Herstellung und Verwendung
143. US-Patent 6 228 874 Pharmazeutische Zusammensetzung für Angiotensin-II-vermittelte...
144. US-Patent 6 100 252 Heterocyclische Verbindungen und deren Verwendung als Angiotensinantagonisten
145. US-Patent 5 958 961 Pharmazeutische Zusammensetzung für Angiotensin-II-vermittelte Erkrankungen
146. US-Patent 5 639 773 Okuläres Hypotonikum
147. US-Patent 6 355 808 Benzimidazolverbindungen, deren Herstellung und Verwendung
148. US-Patent 6 232 334 Benzimidazolderivate, deren Herstellung und Verwendung
149. US-Patent 5 463 073 Thienoimidazolderivate, deren Herstellung und Verwendung
150. US-Patent 5 401 764 Benzimidazolderivatzusammensetzungen und medizinische Verwendung derselben
151. US-Patent 5 389 641 Kondensierte heterocyclische Verbindungen mit antagonistischer Aktivität gegenüber Angiotensin II
152. US-Patent 5 354 766 Verbindung und Salze derselben mit antagonistischer Wirkung auf Angiotensin II
153. US-Patent 5 328 919 Pivaloyloxymethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-benzimidazol-7-carboxylat oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben...
154. US-Patent 5 284 661 Kondensierte Thiophenderivate, deren Herstellung und Verwendung
155. US-Patent 5 250 554 Benzimidazolderivate, verwendbar als Angiotensin-II-Inhibitoren
156. US-Patent 5 243 045 Verbindung, die ein Angiotensin-II-Antagonist ist
157. US-Patent 5 196 444 1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-carboxylat...
158. US-Patent 5 162 326 Pyrimidindionderivate, deren Herstellung und Verwendung
159. US-Patent 5 128 356 Benzimidazolderivate und deren Verwendung
160. US-Patent 6 200 995 PPAR γ -Modulatoren (Tularik)
161. US Prov. Patent Nr. 60/283774 Optimierte Liganden für PPARs
162. US Prov. Patent Nr. 60/189514 Neue Antioxidationsmittel
163. US Prov. Patent Nr. 60/402425 Identifizierung und Verwendungszwecke von neuen PPAR-Liganden, die keine Flüssigkeitsretention verursachen

[0127] Die oben angegebenen Patente enthalten die Beschreibung von Verbindungen, die bei der praktischen Durchführung dieser Erfindung verwendet werden können. Folglich werden die Verbindungen entspre-

chend den Ansprüchen dieser Erfindung umfasst.

[0128] Alle in dieser Schrift genannten Veröffentlichungen, Patente und Patentveröffentlichungen werden hierdurch als Bezug in die Schrift in ihrer Gesamtheit für alle Zwecke aufgenommen.

[0129] Obwohl die Erfindung unter Bezug auf bevorzugte Ausführungsformen und Beispiele derselben beschrieben wurde, ist der Umfang der vorliegenden Erfindung nicht nur auf diese beschriebenen Ausführungsformen beschränkt. Wie dem Fachmann geläufig ist, können Modifikationen und Anpassungen der oben beschriebenen Erfindung ohne Abweichen von der Idee und dem Umfang der Erfindung, die durch die angehängten Ansprüche definiert und umschrieben ist, gemacht werden.

[0130] Das Vorhergehende wird primär für Zwecke der Erläuterung angegeben. Dem Fachmann üblicher Erfahrung ist ohne weiteres klar, dass die Arbeitsbedingungen, Materialien, Verfahrensstufen und andere Parameter der Erfindung, die hierin beschrieben sind, weiter auf verschiedene Wege ohne Abweichen von der Idee und dem Umfang der Erfindung modifiziert oder substituiert werden können. Beispielsweise wurde die Erfindung mit Humanpatienten als dem üblichen Empfänger beschrieben, doch wird eine veterinärmedizinische Verwendung ebenfalls in Betracht gezogen. Daher sollte die vorhergehende Beschreibung der Erfindung nicht als beschränkend, sondern nur als Beispiele betrachtet werden.

Patentansprüche

1. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung, die ausreichend ist zu (a) mindestens partieller Aktivierung von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) und (b) mindestens partieller Hemmung, antagonistischer Wirkung gegenüber oder Blockierung der Aktivität von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur prophylaktischen Verhinderung, Verlangsamung oder Verzögerung der Entwicklung einer entzündlichen Erkrankung oder Stoffwechselstörung, die aus der Gruppe von Typ-2-Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und durch Osteoarthritis verursachter Entzündung ausgewählt ist, bei einem humanen oder nichthumanen Säuger.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Säuger ein Mensch ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Säuger ein nichthumaner Säuger ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die prophylaktische Verhinderung, Verlangsamung oder Verzögerung der Entwicklung der entzündlichen Erkrankung oder Stoffwechselstörung kein Bewirken, Fördern oder Verschlimmern von Flüssigkeitsretention, peripherem Ödem, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz in dem Säuger verursacht.

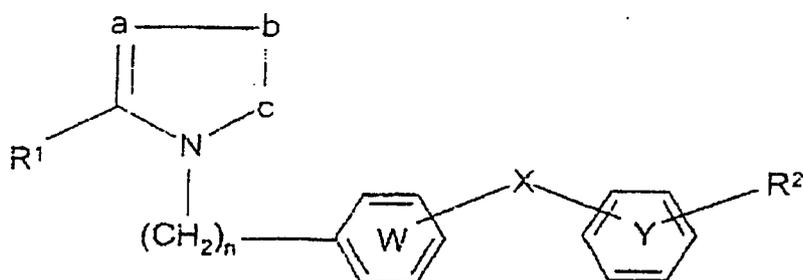
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die therapeutisch wirksame Menge ausreichend ist, um die Entwicklung von mindestens einer Stoffwechselstörung oder Erkrankung, die aus der Gruppe von Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, gestörter Glucosetoleranz, abnormaler Nüchtern-Serum-Glucose, abnormaler Nüchtern-Blut-Glucose, Hyperinsulinämie, Prädiabetes, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes mellitus, Insulinresistenz-Hypertonie, dem metabolischen Syndrom, dem metabolischen Hypertoniesyndrom, (metabolischem) Syndrom X, dem dysmetabolischen Syndrom, Fettsucht, viszeraler Fettsucht, Hypertriglyceridämie, erhöhten Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren, erhöhten Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein(a), erhöhten Serumkonzentrationen von Homocystein, erhöhten Serumkonzentrationen von kleinem, dichtem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von LDL-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein-assoziiertes Phospholipase (A2), verringerten Serumkonzentrationen von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, verringerten Serumkonzentrationen von HDL(2b)-Cholesterin und verringerten Serumkonzentrationen von Adiponectin ausgewählt ist, prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verbindung die Aktivität von einem PPAR-Subtyp, PPAR-gamma oder PPAR-gamma-Retinoid-X-Rezeptor (PPAR-gamma-RXR)-Heterodimer erhöht.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Aktivität von dem PPAR-Subtyp, PPAR-gamma oder PPAR-gamma-Retinoid-X-Rezeptor (PPAR-gamma-RXR)-Heterodimer in Kombination mit einer Erhöhung der Aktivität von PPAR-alpha und/oder PPAR-delta erhöht wird.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen ausreichend ist, um die Entwicklung von mindestens einer Stoffwechselstörung oder Erkrankung, die aus der Gruppe von Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, gestörter Glucosetoleranz, abnormaler Nüchtern-Serum-Glucose, abnormaler Nüchtern-Blut-Glucose, Hyperinsulinämie, Prädiabetes, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes mellitus, Insulinresistenz-Hypertonie, dem metabolischen Syndrom, dem metabolischen Hypertoniesyndrom, (metabolischen) Syndrom X, dem dysmetabolischen Syndrom, Fettsucht, viszeraler Fettsucht, Hypertiglyceridämie, erhöhten Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren, erhöhten Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein(a), erhöhten Serumkonzentrationen von Homocystein, erhöhten Serumkonzentrationen von kleinem, dichtem Low-Density-Lipoprotein (LDS)-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von LDL-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein-assoziiierter Phospholipase (A2), verringerten Serumkonzentrationen von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, verringerten Serumkonzentrationen von HDL(2b)-Cholesterin und verringerten Serumkonzentrationen von Adiponectin ausgewählt ist, prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Verbindung eine solche der folgenden allgemeinen Formel:



worin

R1 für einen optional substituierten Kohlenwasserstoffrest, der optional über ein Heteroatom gebunden ist, steht;

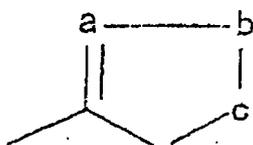
R2 für einen optional substituierten 5-7-gliedrigen heterocyclischen Rest, der als eine Gruppe, die den Ring bilden kann, eine Carbonylgruppe, Thiocarbonylgruppe, ein optional oxidiertes Schwefelatom oder eine in diese umwandelbare Gruppe aufweist, steht;

X für eine direkte Bindung oder eine Abstandsgruppe mit einer Atomlänge von zwei oder weniger zwischen dem Ring Y und dem Ring W steht;

W und Y unabhängig voneinander für einen optional substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der optional ein Heteroatom enthält, oder einen optional substituierten heterocyclischen Rest stehen; n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist;

a und b, die den heterocyclischen Rest bilden, unabhängig voneinander für ein oder zwei optional substituierte Kohlenstoff- oder Heteroatome stehen;

c für ein optional substituiertes Kohlenstoff- oder Heteroatom steht; und in der Gruppe der Formel



Substituenten an zwei den Ring bildenden benachbarten Atomen optional aneinander unter Bildung eines 5-6-gliedrigen Rings zusammen mit den zwei den Ring bildenden Atomen gebunden sind, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben ist.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Verbindung zur oralen Verabreichung formuliert ist.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Verbindung zur topischen Verabreichung formuliert ist.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Verbindung Telmisartan oder ein Analogon desselben ist.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die gesamte wirksame tägliche, oral verabreichte Dosis aus dem Bereich von etwa 20 mg bis etwa 1000 mg ausgewählt ist.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Verbindung Irbesartan oder ein Analogon desselben ist.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die gesamte wirksame tägliche, oral verabreichte Dosis aus dem Bereich von etwa 20 mg bis etwa 1000 mg ausgewählt ist.

16. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13, wobei die therapeutisch wirksame Menge von Telmisartan oder einem Analogon desselben ausreichend ist, um die Entwicklung von mindestens einer Stoffwechselstörung oder Erkrankung, die aus der Gruppe von Typ-2-Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und durch Osteoarthritis verursachter Entzündung ausgewählt ist, prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

17. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, wobei die therapeutisch wirksame Menge von Irdesartan oder einem Analogon desselben ausreichend ist, um

(a) die Entwicklung von mindestens einer Stoffwechselstörung oder Erkrankung, die aus der Gruppe von Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, gestörter Glucosetoleranz, abnormaler Nüchtern-Serum-Glucose, abnormaler Nüchtern-Blut-Glucose, Hyperinsulinämie, Prädiabetes, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes mellitus ausgewählt ist, prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern; oder

(b) die Entwicklung von mindestens einer Stoffwechselstörung oder Erkrankung, die aus der Gruppe von Insulinresistenz-Hypertonie, dem metabolischen Syndrom, dem metabolischen Hypertoniesyndrom, (metabolischem) Syndrom X, dem dysmetabolischen Syndrom, Fettsucht, viszeraler Fettsucht, Hypertriglyceridämie, erhöhten Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren, erhöhten Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein(a), erhöhten Serumkonzentrationen von Homocystein, erhöhten Serumkonzentrationen von kleinem, dichtem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von LDL-Cholesterin, erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein-assoziiierter Phospholipase (A2), verringerten Serumkonzentrationen von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, verringerten Serumkonzentrationen von HDL(2b)-Cholesterin und verringerten Serumkonzentrationen von Adiponectin ausgewählt ist, prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

18. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, wobei die therapeutisch wirksame Menge von Irbesartan oder einem Analogon desselben ausreichend ist, um

(a) die Entwicklung von Diabetes mellitus prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern; oder

(b) die Entwicklung einer Stoffwechselerkrankung oder -störung, die aus der Gruppe von Prädiabetes und dem metabolischen Syndrom ausgewählt ist, prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

19. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, wobei die therapeutisch wirksame Menge von Irbesartan oder einem Analogon desselben ausreichend ist, um die Entwicklung von Hypertriglyceridämie prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

20. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, wobei die therapeutisch wirksame Menge von Irbesartan oder einem Analogon desselben ausreichend ist, um die Entwicklung von erhöhten Spiegeln von LDL-Cholesterin prophylaktisch zu verhindern, zu verlangsamen oder zu verzögern.

21. Verfahren zum Screening von Verbindungen zur prophylaktischen Verhinderung, Verlangsamung oder Verzögerung der Entwicklung einer entzündlichen Erkrankung oder Stoffwechselstörung in einem Säuger, wobei das Verfahren die Selektion einer Verbindung, die zu

(a) mindestens partieller Aktivierung von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) und

(b) mindestens partieller Hemmung, antagonistischer Wirkung gegenüber oder Blockierung der Aktivität von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren fähig ist, umfasst.

22. Verfahren zur Selektion von Verbindungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur prophylaktischen Verhinderung, Verlangsamung oder Verzögerung der Entwicklung einer entzündlichen Erkrankung oder Stoffwechselstörung in einem nichthumanen Säuger, wobei das Verfahren die Selektion einer Verbindung, die zu

(a) mindestens partieller Aktivierung von Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptoren (PPARs) und

(b) mindestens partieller Hemmung, antagonistischer Wirkung gegenüber oder Blockierung der Aktivität von

Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren fähig ist, umfasst.

23. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, das ferner die Selektion einer Verbindung, die mindestens eine Störung von Flüssigkeitsretention, peripherem dem, Lungenödem und dekompensierter Herzinsuffizienz in dem Säuger nicht verursacht, fördert oder verschlimmert, umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen