



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008106782/04, 24.07.2006

(30) Конвенционный приоритет:
22.07.2005 US 60/701,729

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2009 Бюл. № 24

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.02.2008(86) Заявка РСТ:
US 2006/029002 (24.07.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/014258 (01.02.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

СОСЬЕТЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э
Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК С.А.С.
(FR)

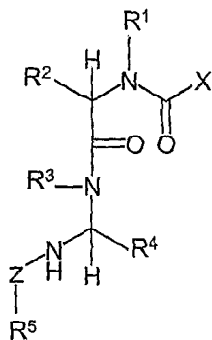
(72) Автор(ы):

ДОНГ Чжен Ксин (US),
ЭЙНОН Джон С. (US),
ШЕН Йилана (US)

(54) **СТИМУЛЯТОРЫ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА**

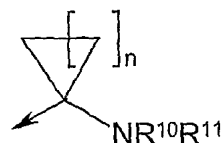
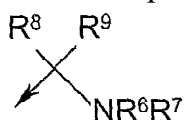
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

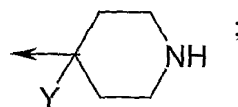


(I),

где X представляет собой



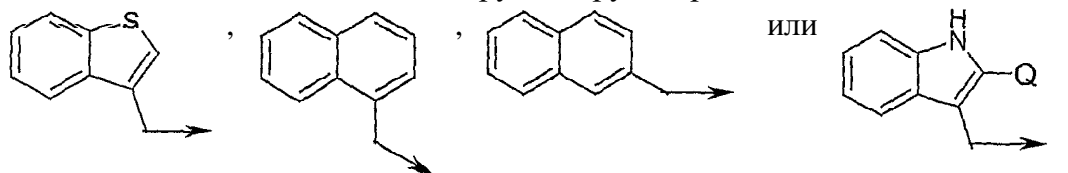
или

Y представляет собой H или NR¹²R¹³;Z представляет собой -C(O)- или -SO₂-;

n равно, независимо друг от друга, для каждого случая, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

R¹ и R³, каждый, независимо друг от друга, представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R² и R⁴, каждый, независимо друг от друга, представляет собой



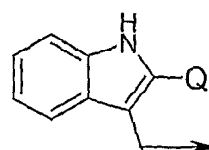
R⁵ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, замещенный (C₁-C₆)алкил, замещенный (C₂-C₆)алкенил, замещенный (C₂-C₆)алкинил, арил, алкиларил, алкиларилалкил или арилалкиларил;

R⁸ и R⁹, каждый, независимо друг от друга, представляет собой (C₁-C₆)алкил или замещенный (C₁-C₆)алкил;

R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³, каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или замещенный (C₁-C₆)алкил; и

Q представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

при условии, что каждый из R² и R⁴ не является

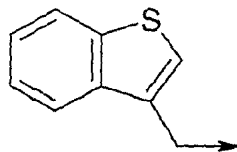


в указанном

соединении;

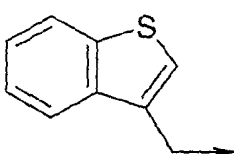
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, в котором, по меньшей мере, один из R² и R⁴ представляет собой



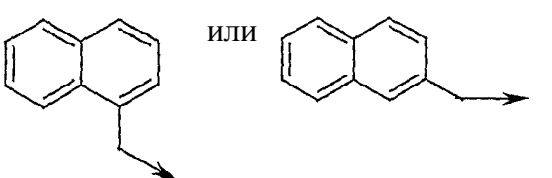
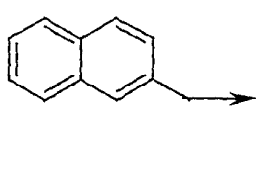
3. Соединение по п.2, в котором

R² представляет собой  ; и

R⁴ представляет собой 

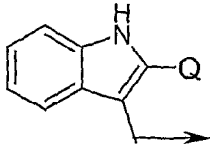
4. Соединение по п.2, в котором

R² представляет собой  ; и

R⁴ представляет собой  или 

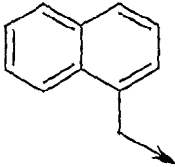
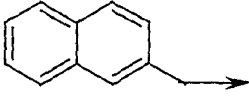
5. Соединение по п.2, в котором

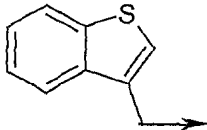
R² представляет собой  ; и

R⁴ представляет собой  .

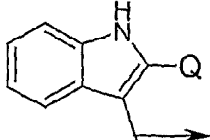
6. Соединение по п.5, в котором Q представляет собой Н.

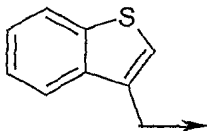
7. Соединение по п.2, в котором

R² представляет собой  или  ; и

R⁴ представляет собой  .

8. Соединение по п.2, в котором

R² представляет собой  ; и

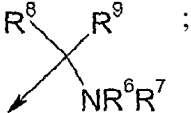
R⁴ представляет собой  .

9. Соединение по п.8, в котором Q представляет собой Н.

10. Соединение по любому из пп. 3, 4, 6, 7 или 9, в котором Z представляет собой -C(O)-.

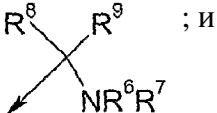
11. Соединение по любому из пп. 3, 4, 6, 7, 9, в котором Z представляет собой -SO₂-.

12. Соединение по любому из пп. 10, в котором

X представляет собой  ;


R⁶ и R⁷, каждый, независимо друг от друга, представляет собой Н; и R⁸ и R⁹, каждый, независимо друг от друга, представляет собой CH₃.

13. Соединение по любому из пп. 11, в котором

X представляет собой  ; и

R⁶ и R⁷, каждый, независимо друг от друга, представляет собой Н; и R⁸ и R⁹, каждый, независимо друг от друга, представляет собой CH₃.

14. Соединение по п. 10, в котором

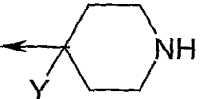
X представляет собой  ; и

Y представляет собой Н.

15. Соединение по п. 11, в котором


RU 2008106782 A

RU 2008106782 A

X представляет собой  ; и

Y представляет собой H.


16. Соединение по п. 10, в котором

X представляет собой  ; и

Y представляет собой $NR^{12}R^{13}$;

где каждый из R^{12} и R^{13} представляет собой H.

17. Соединение по п. 11, в котором

X представляет собой  ; и

Y представляет собой $NR^{12}R^{13}$;

где каждый из R^{12} и R^{13} представляет собой H.

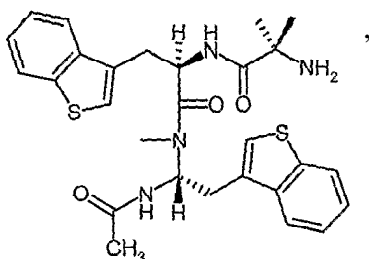
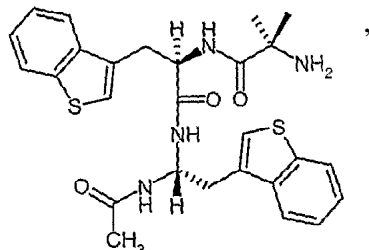
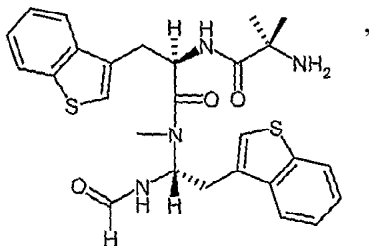
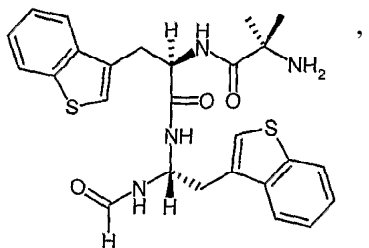
18. Соединение по любому из пп. 12-17, в котором

R^1 представляет собой H;

R^3 представляет собой H или метил, и

R^5 представляет собой H, метил, этил, изопропил или трет-бутил.

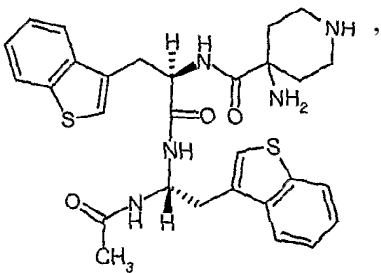
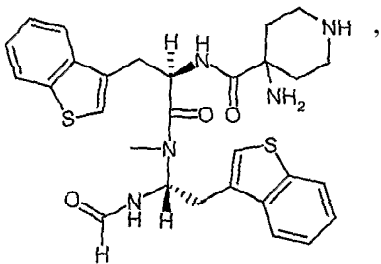
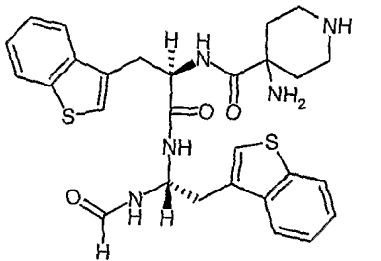
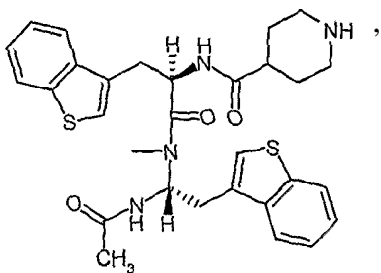
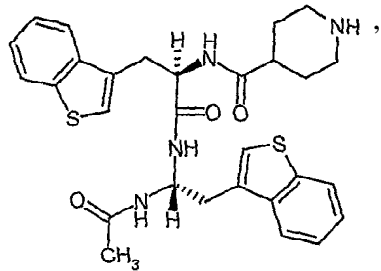
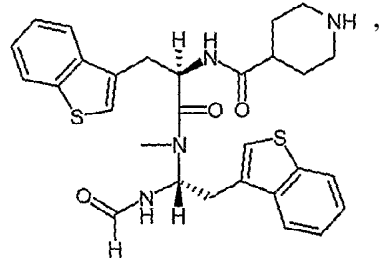
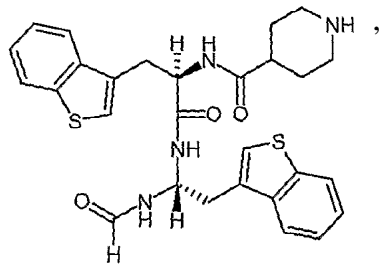
19. Соединение по п.3, выбранное из группы, состоящей из:



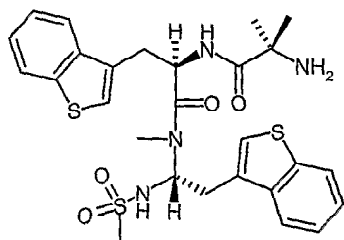
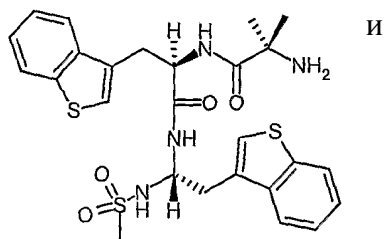
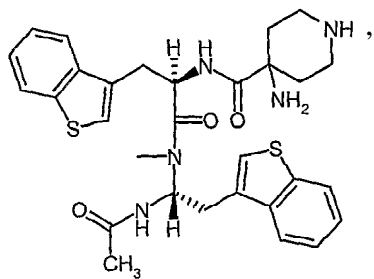
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A

RU 2008106782 A

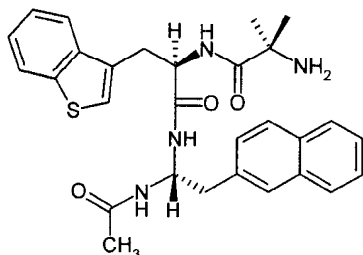
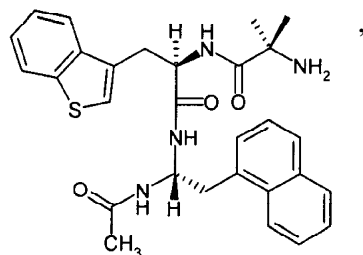
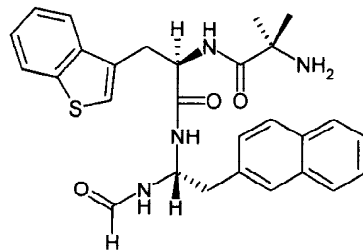
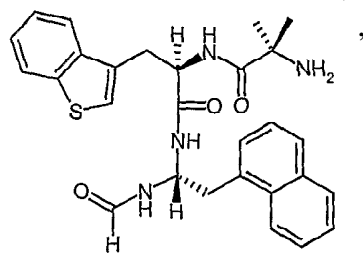


RU 2008106782 A

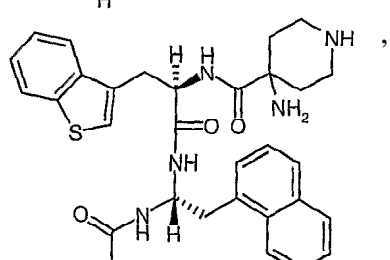
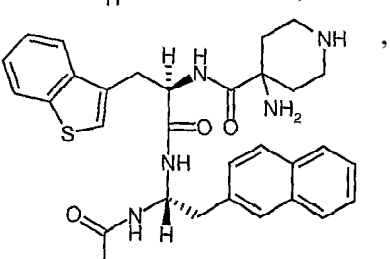
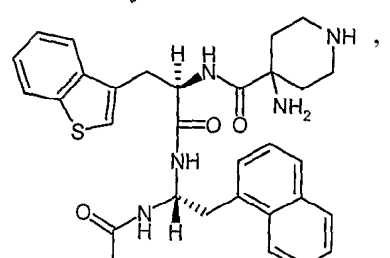
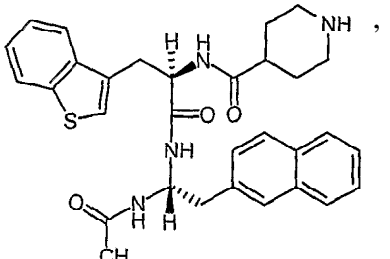
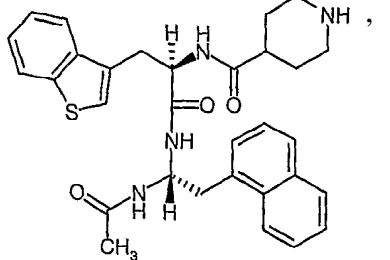
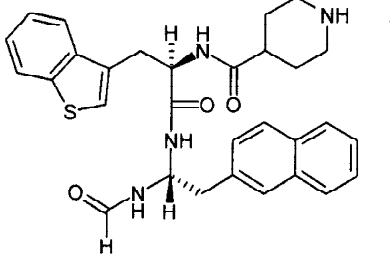
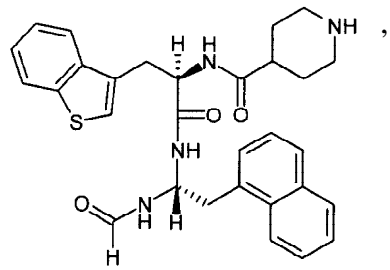


или его фармацевтически приемлемая соль.

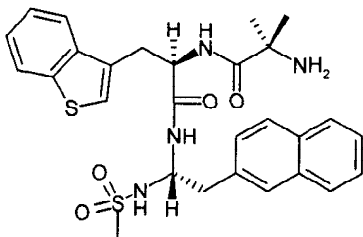
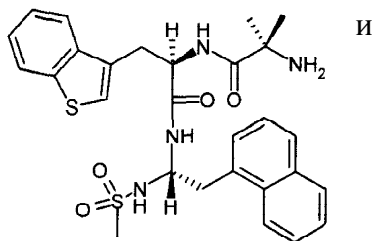
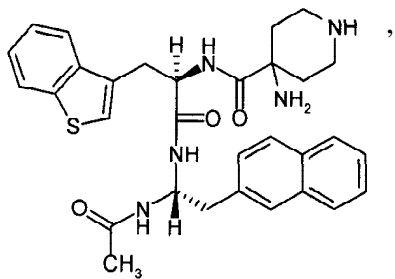
20. Соединение по п.4, выбранное из группы, состоящей из:



RU 2008106782 A

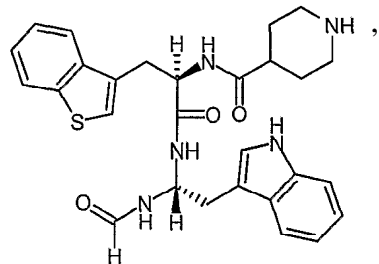
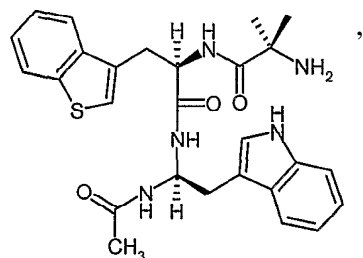
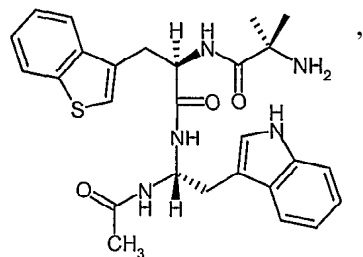
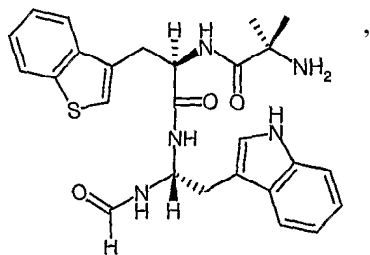


RU 2008106782 A

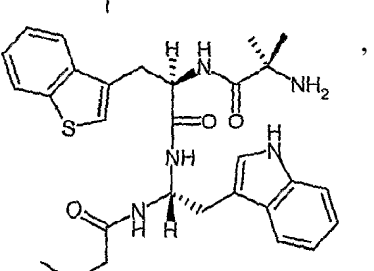
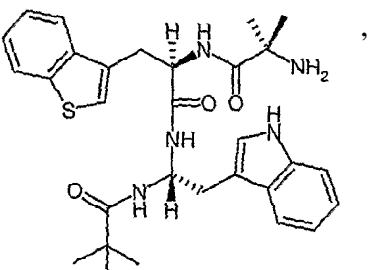
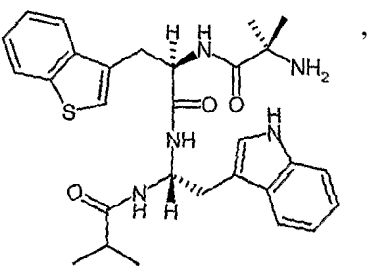
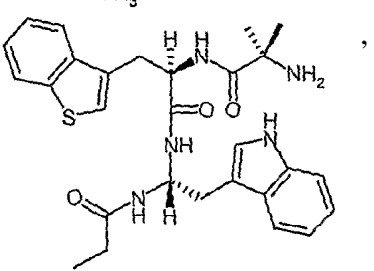
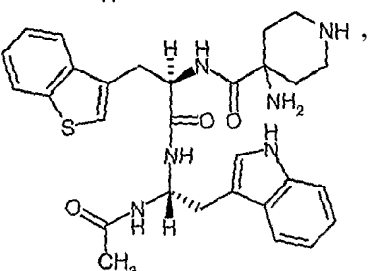
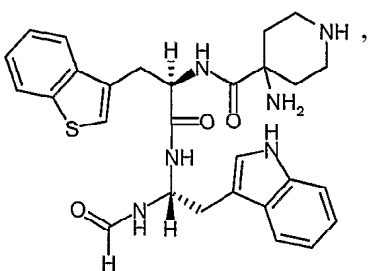
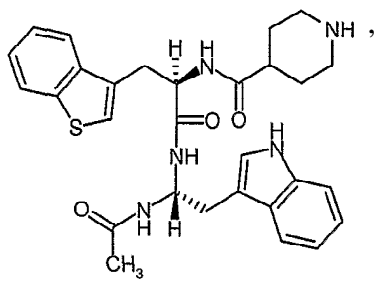


или его фармацевтически приемлемая соль.

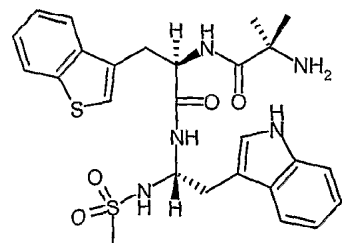
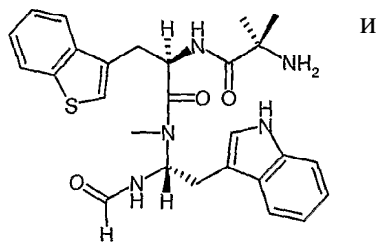
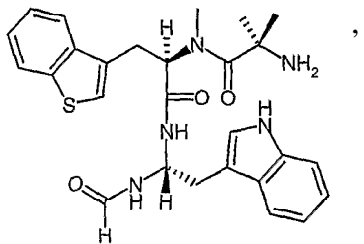
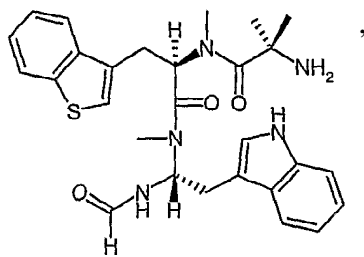
21. Соединение по п. 6, выбранное из группы, состоящей из:



RU 2008106782 A

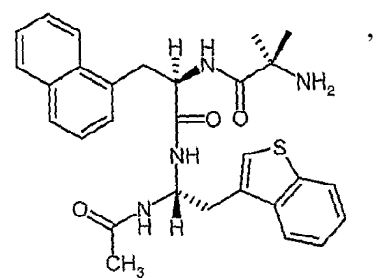
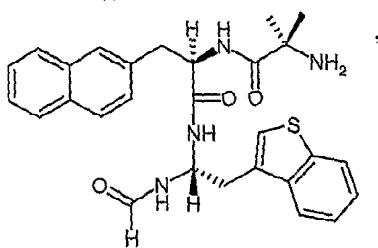
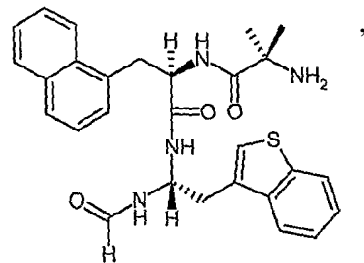


RU 2008106782 A

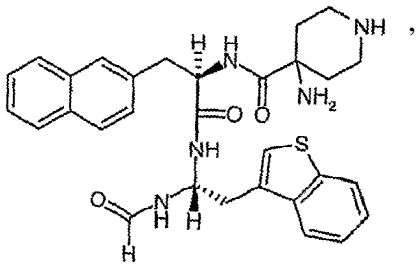
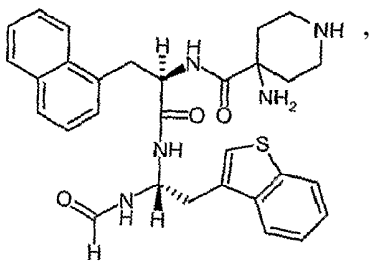
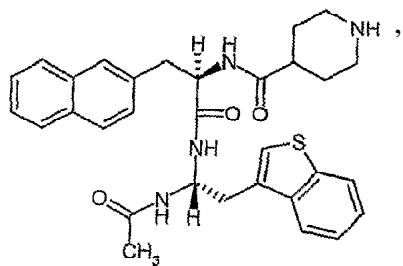
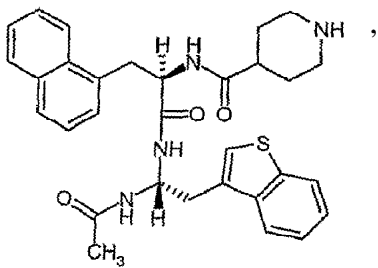
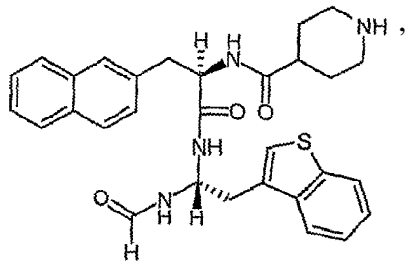
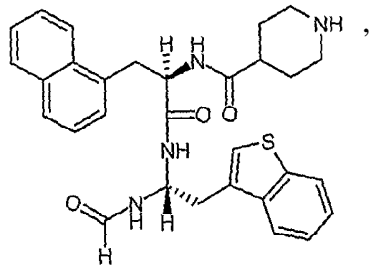
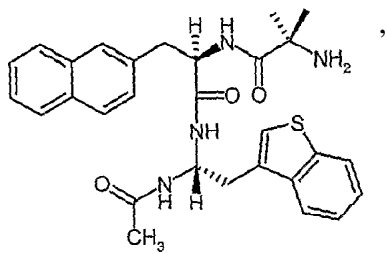


или его фармацевтически приемлемая соль.

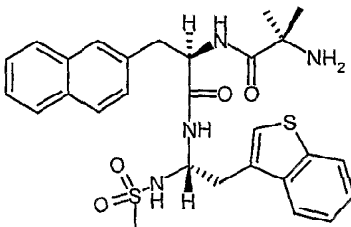
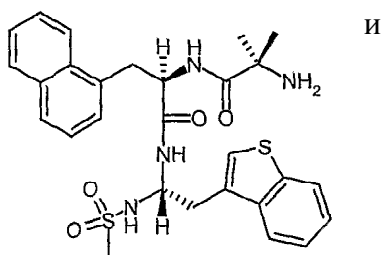
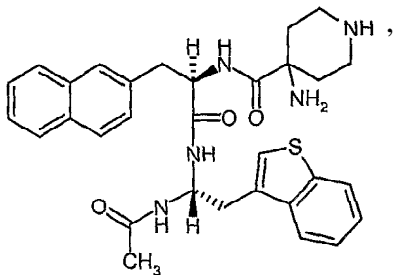
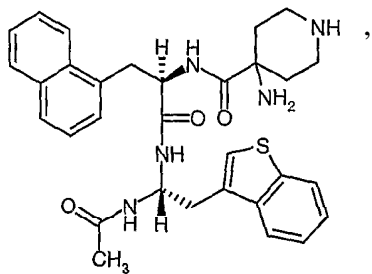
22. Соединение по п.7, выбранное из группы, состоящей из:



RU 2008106782 A

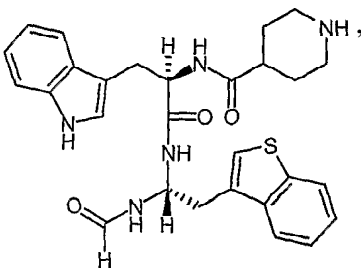
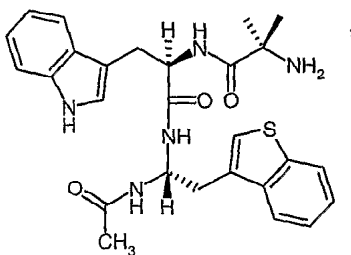
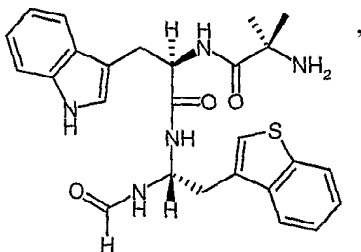


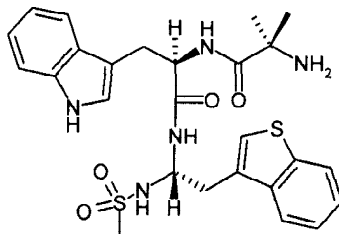
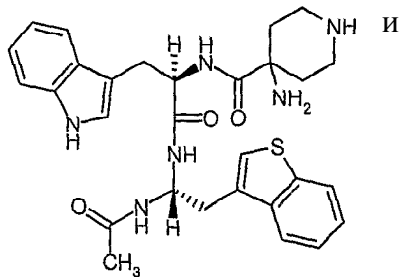
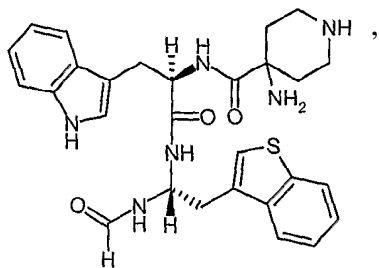
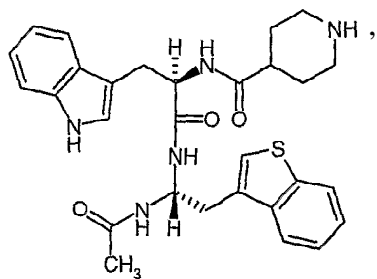
RU 2008106782 A



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.9, выбранное из группы, состоящей из:

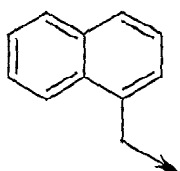




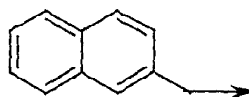
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.1, в котором

R² представляет собой

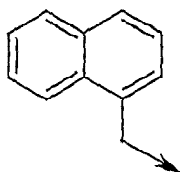


или

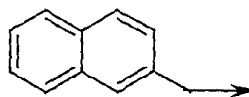


; и

R⁴ представляет собой



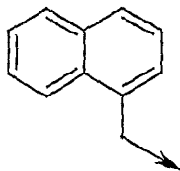
или



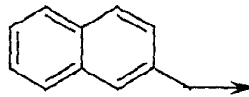
.

25. Соединение по п.1, в котором

R² представляет собой

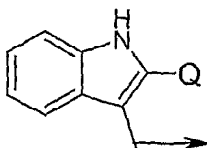


или



; и

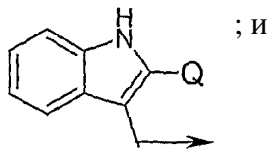
R⁴ представляет собой



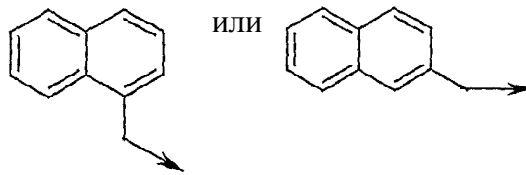
26. Соединение по п.25, в котором Q представляет собой H.

27. Соединение по п.1, в котором

R² представляет собой



R⁴ представляет собой



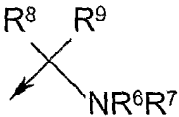
28. Соединение по п.27, в котором Q представляет собой H.

29. Соединение по любому из пп.24,26,28, в котором Z представляет собой -C(O)-.

30. Соединение по любому из пп.24,26,28, в котором Z представляет собой -SO₂-.

31. Соединение по п.29, в котором

X представляет собой

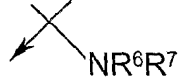


R⁶ и R⁷, каждый, независимо друг от друга, представляет собой H; и

R⁸ и R⁹, каждый, независимо друг от друга, представляет собой CH₃.

32. Соединение по п.30, в котором

X представляет собой

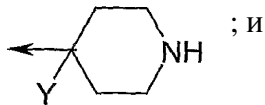


R⁶ и R⁷, каждый, независимо друг от друга, представляет собой H; и

R⁸ и R⁹, каждый, независимо друг от друга, представляет собой CH₃.

33. Соединение по п.29, в котором

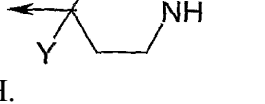
X представляет собой



Y представляет собой H.

34. Соединение по п.30, в котором

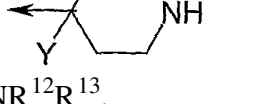
X представляет собой



Y представляет собой H.

35. Соединение по п.29, в котором

X представляет собой



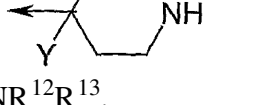
Y представляет собой NR¹²R¹³,

где каждый из R¹² и R¹³ представляет собой H.

36. Соединение по п.30, в котором

соединение по п.29, в котором

X представляет собой



Y представляет собой NR¹²R¹³,

где каждый из R¹² и R¹³ представляет собой H.

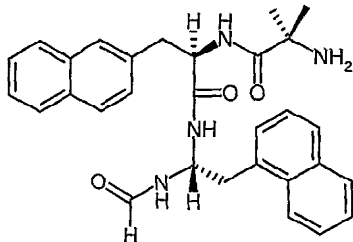
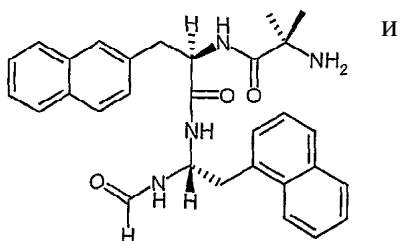
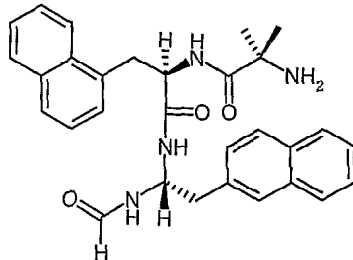
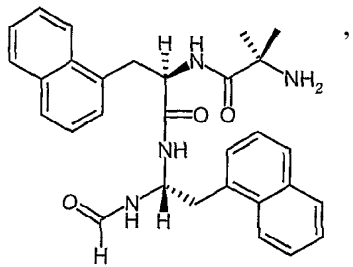
37. Соединение по любому из пп.31-36, в котором

R¹ представляет собой H;

R³ представляет собой H или метил; и

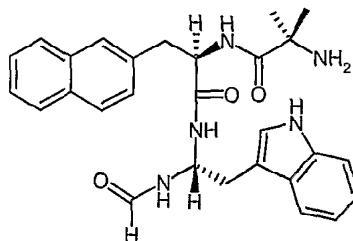
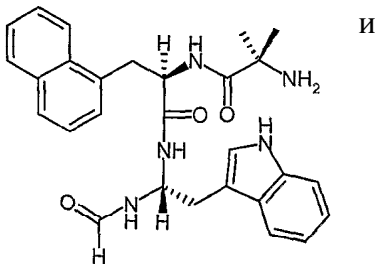
R⁵ представляет собой H, метил, этил, изопропил или трет-бутил.

38. Соединение по п. 24, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п.26, выбранное из группы, состоящей из:

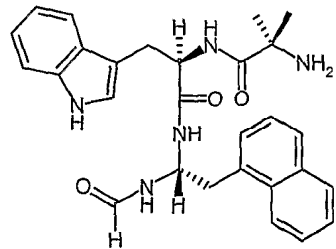
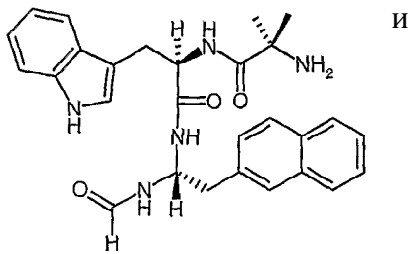


или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по п.28, выбранное из группы, состоящей из:

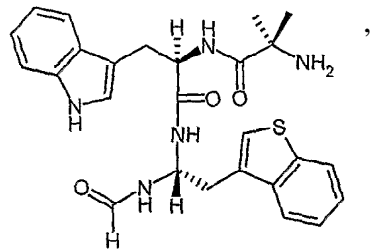
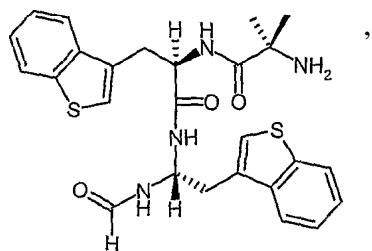
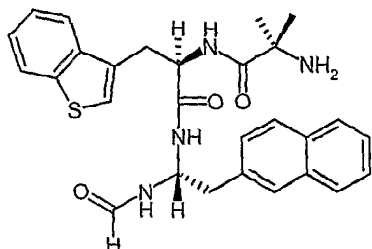
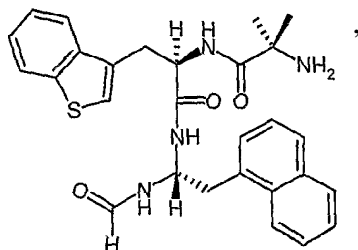
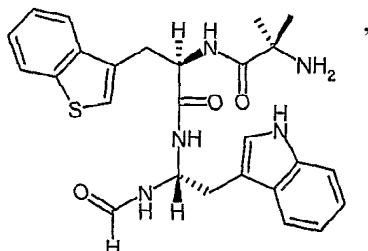
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



или его фармацевтически приемлемая соль.

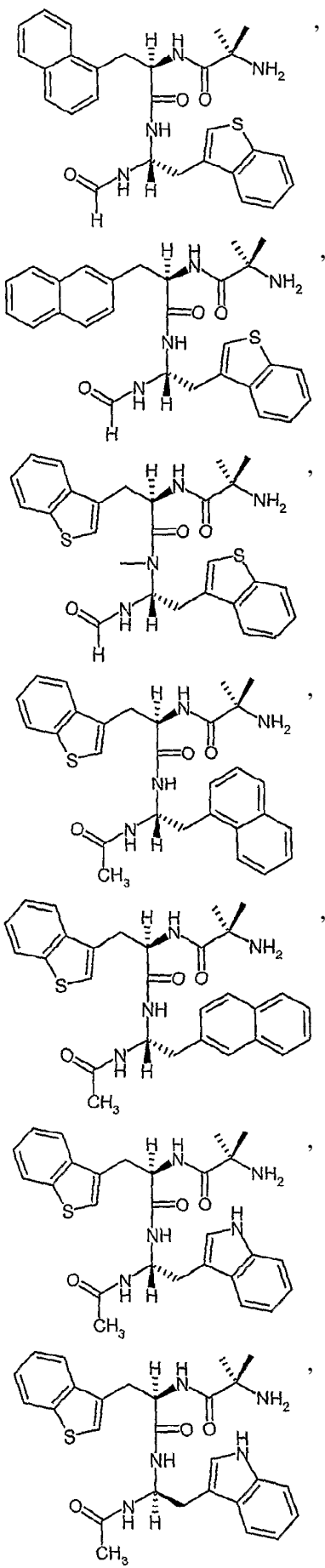
31. Соединение по п.1, в котором указанное соединение соответствует формуле:



RU 2008106782 A

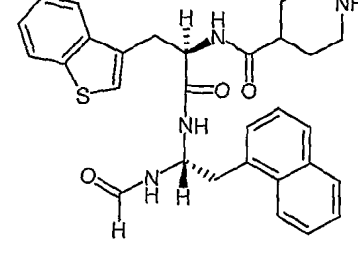
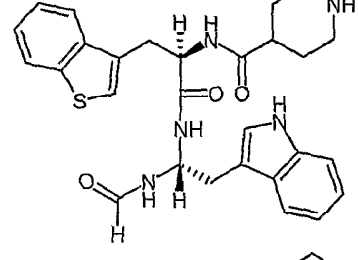
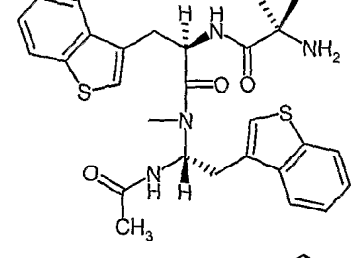
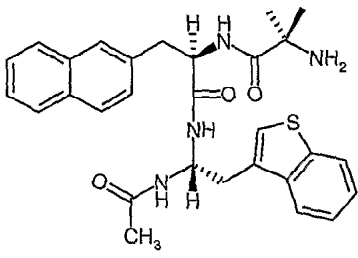
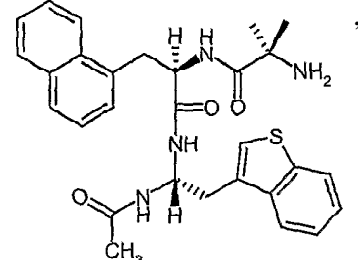
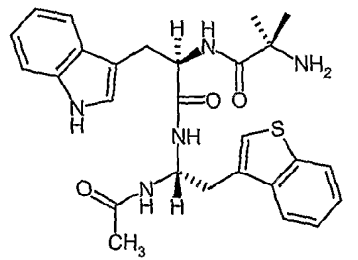
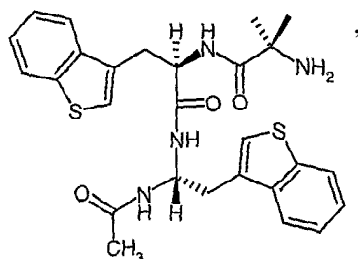
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



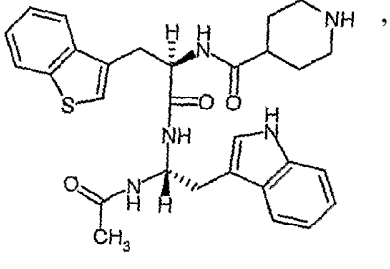
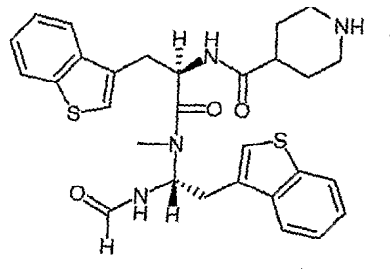
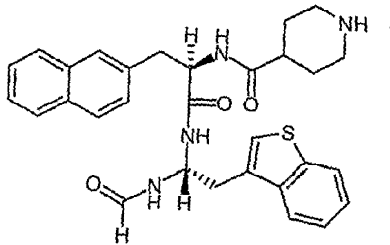
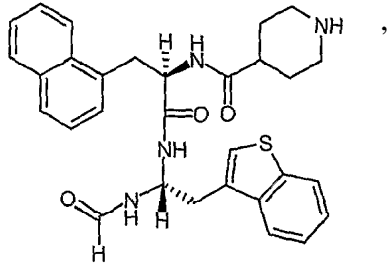
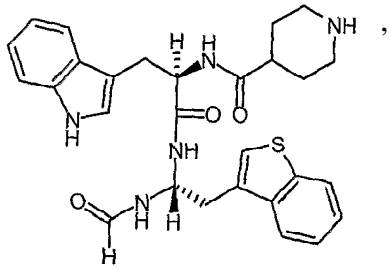
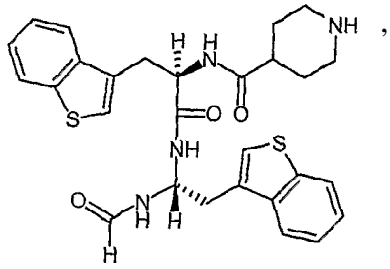
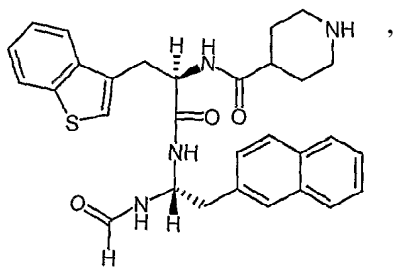
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



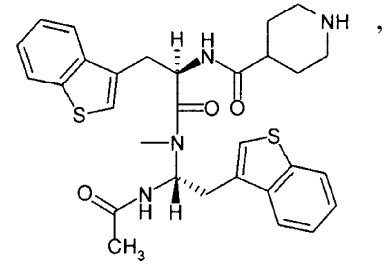
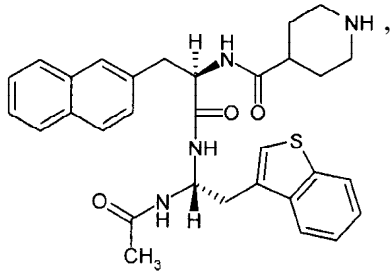
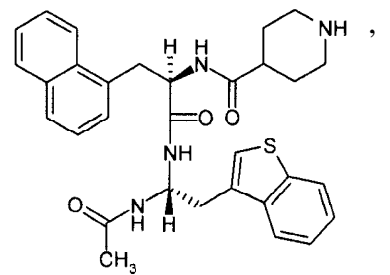
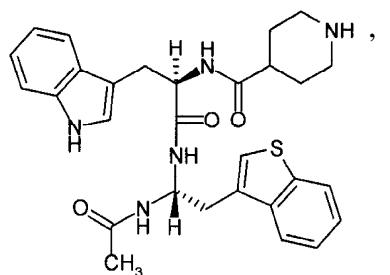
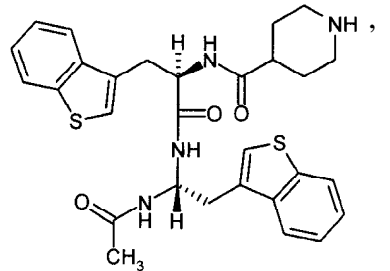
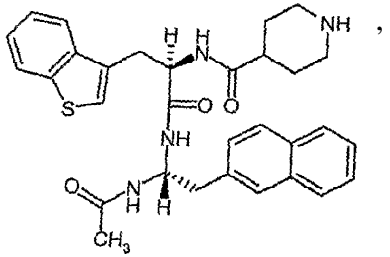
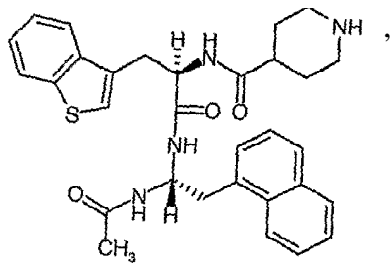
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



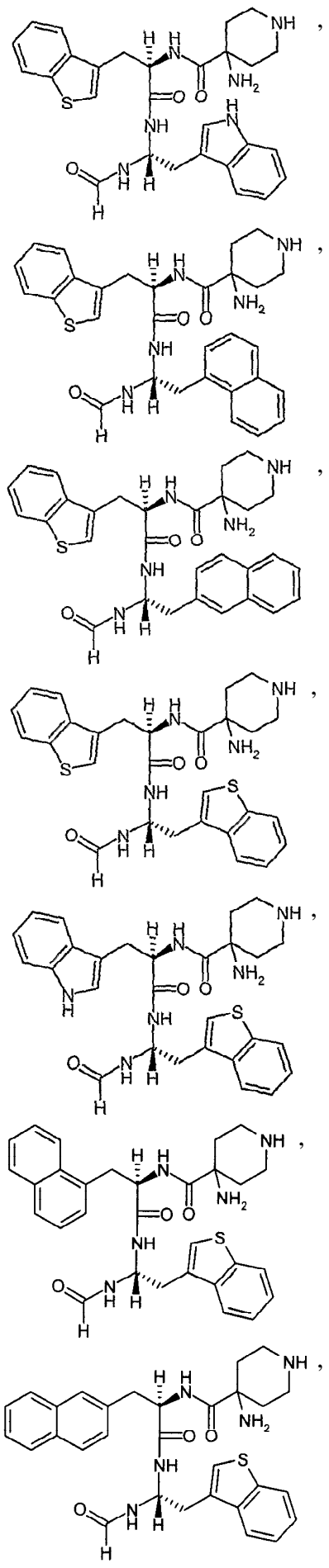
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



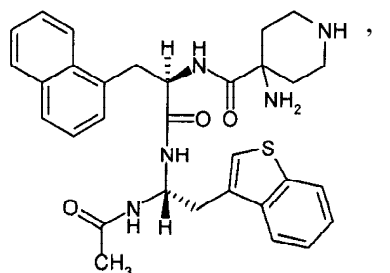
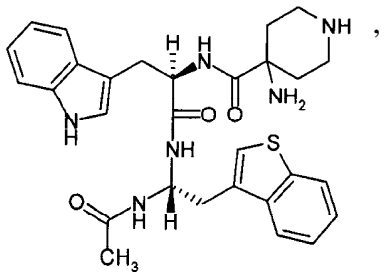
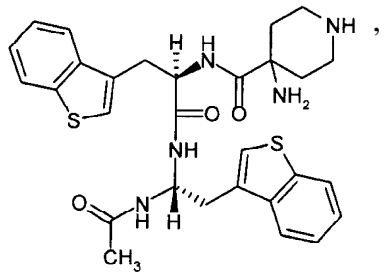
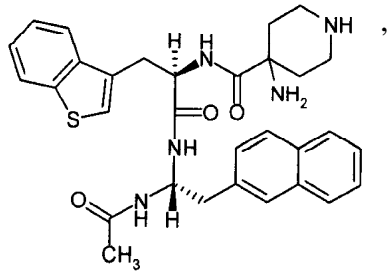
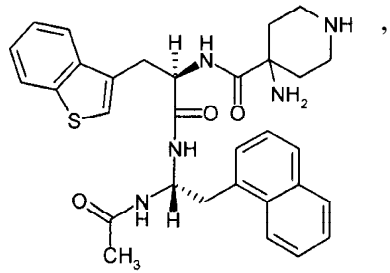
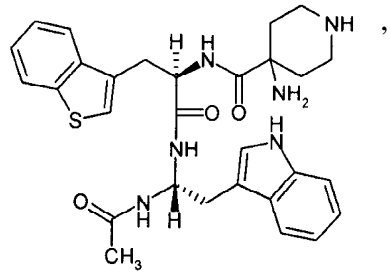
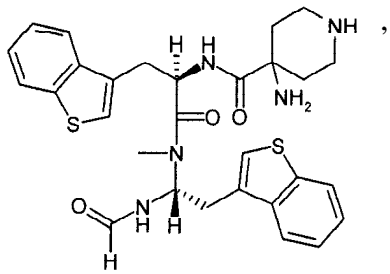
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



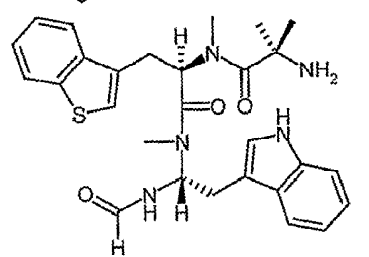
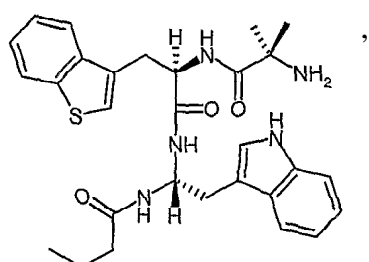
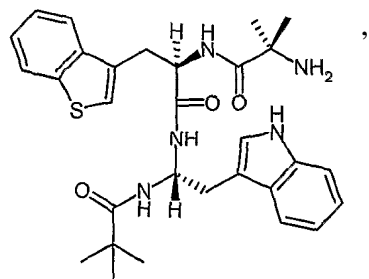
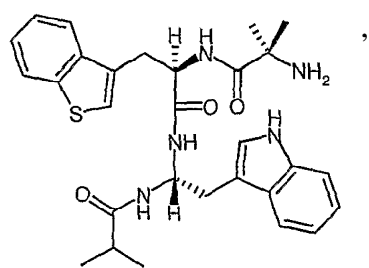
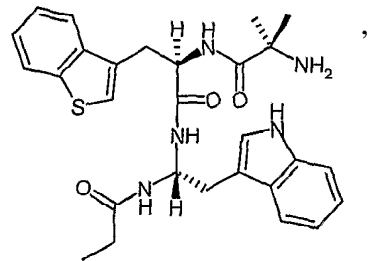
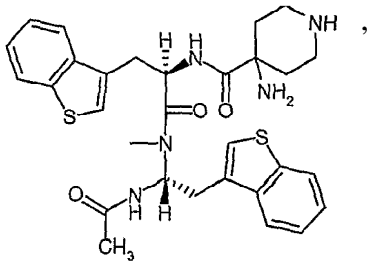
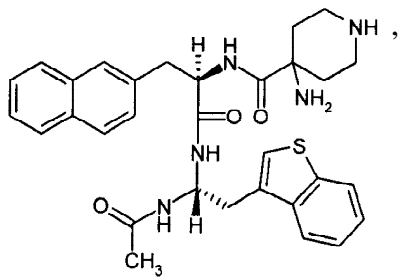
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



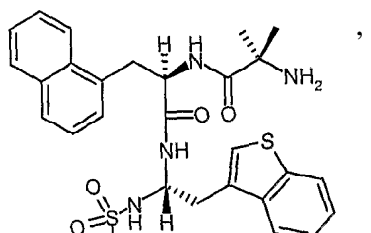
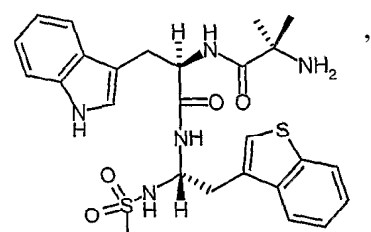
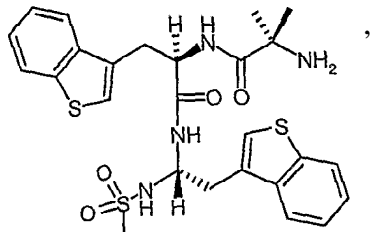
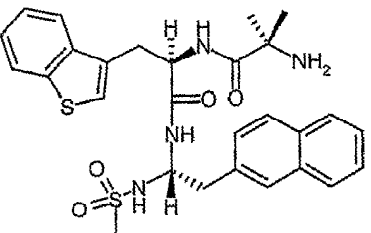
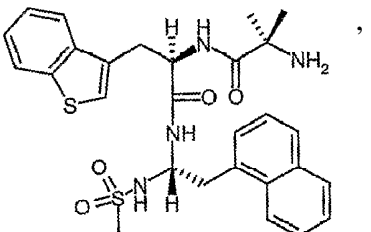
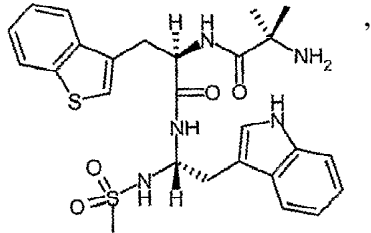
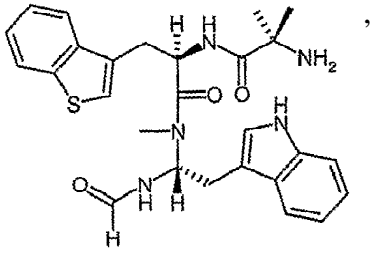
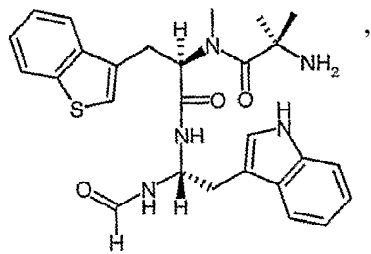
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



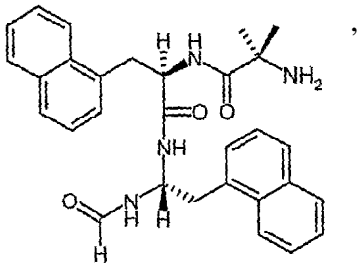
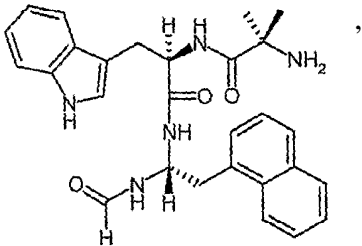
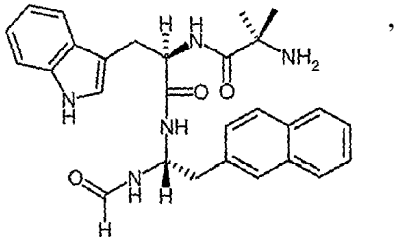
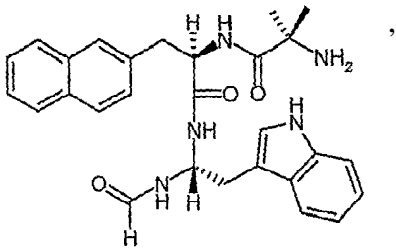
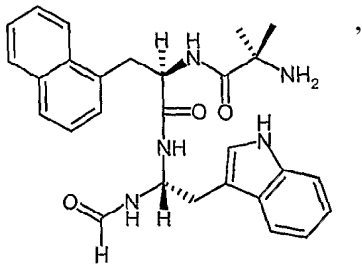
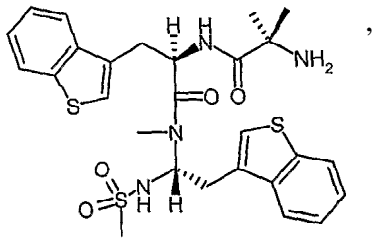
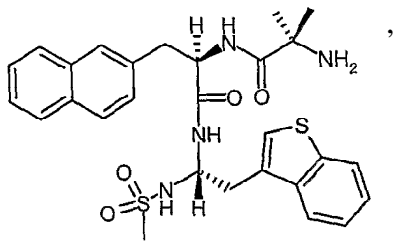
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A

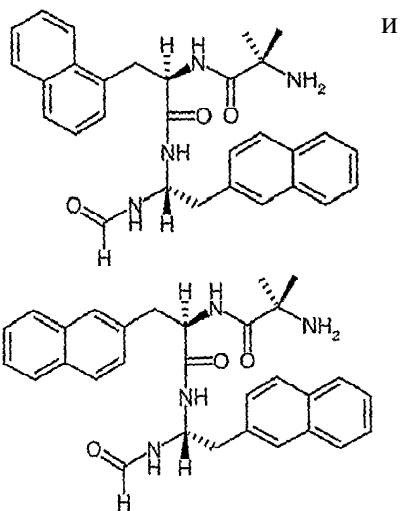


RU 2008106782 A

RU 2008106782 A

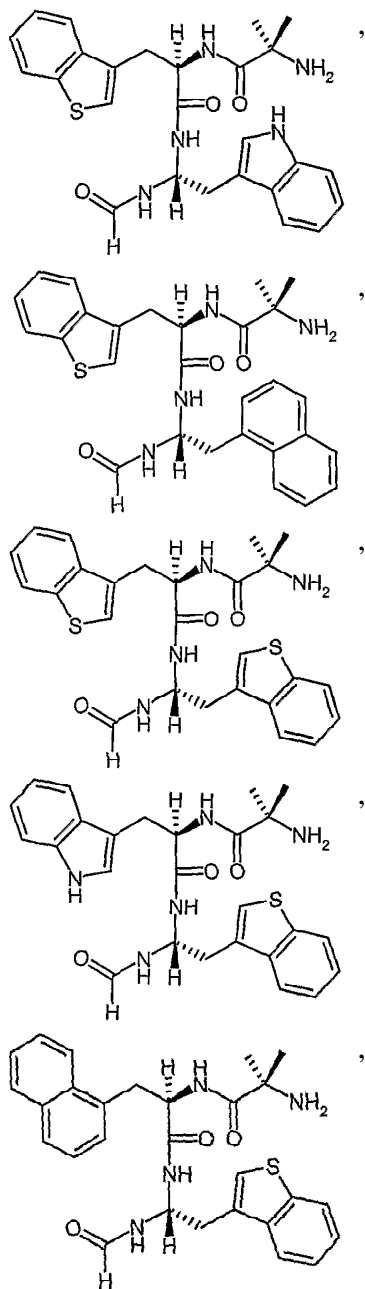


RU 2008106782 A

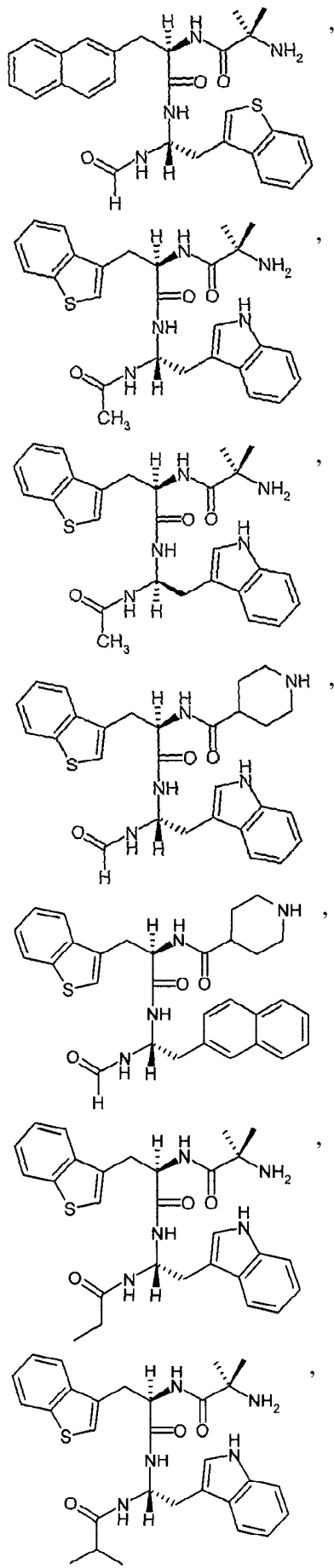


или его фармацевтически приемлемая соль.

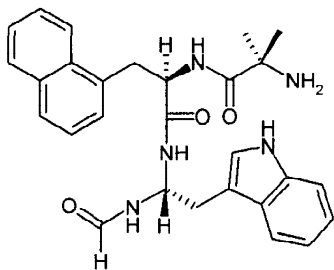
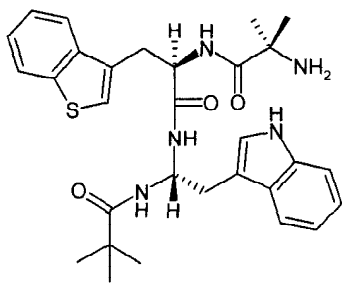
42. Соединение по п.41, в котором указанное соединение соответствует формуле:



RU 2008106782 A

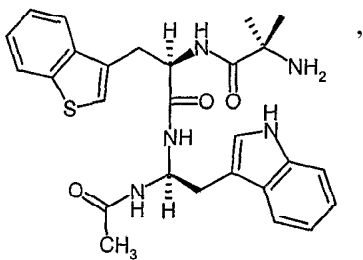
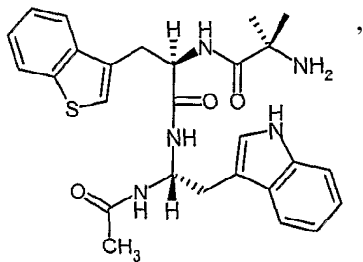
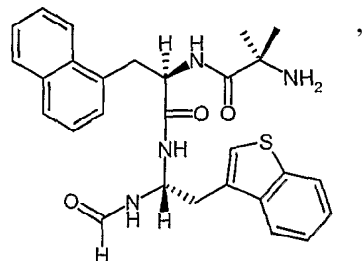
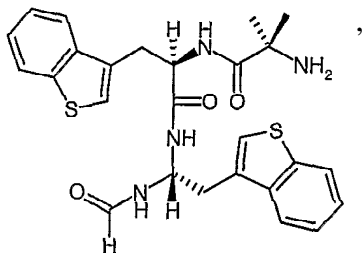
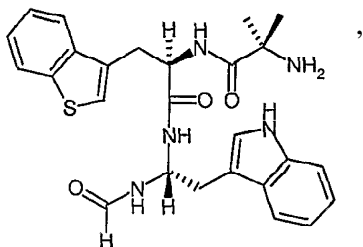


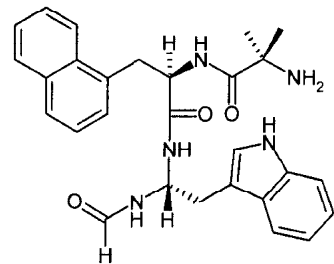
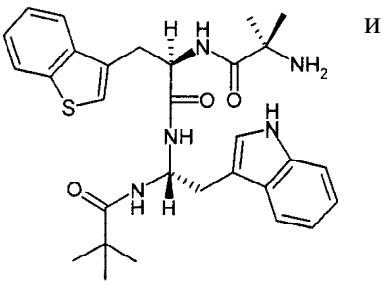
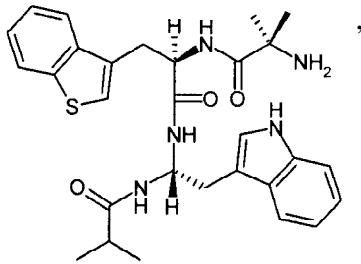
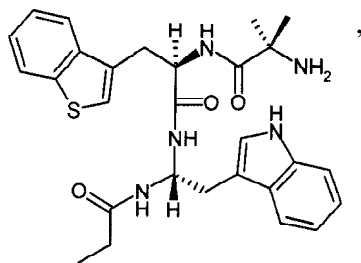
RU 2008106782 A



или его фармацевтически приемлемая соль.

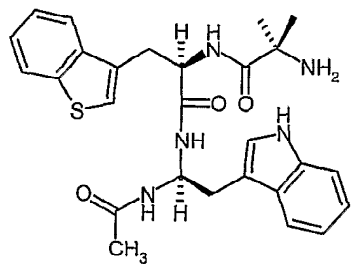
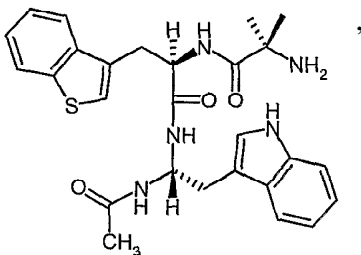
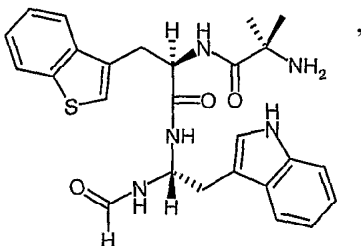
43. Соединение по п.42, в котором указанное соединение соответствует формуле:

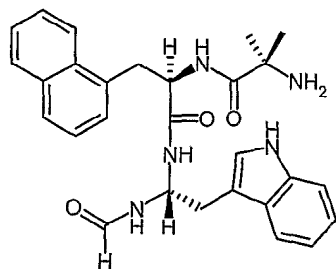
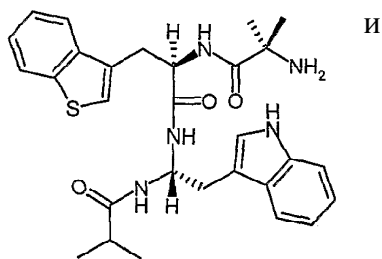




или его фармацевтически приемлемая соль.

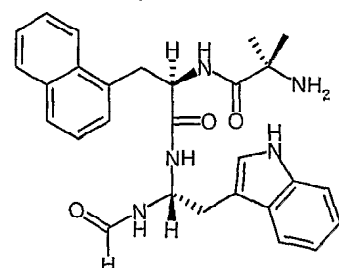
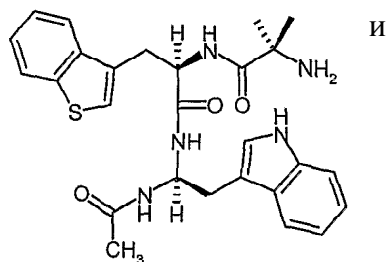
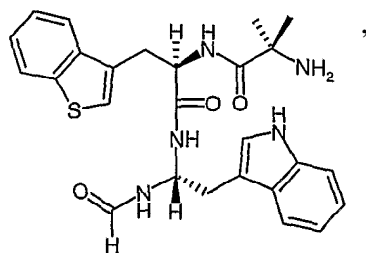
44. Соединение по п.43, в котором указанное соединение соответствует формуле:





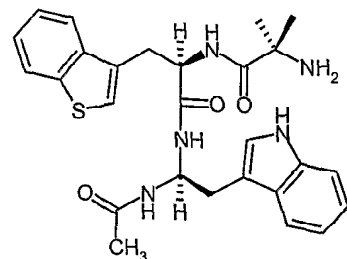
или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по п.44, в котором указанное соединение соответствует формуле:



или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по п.45, в котором указанное соединение соответствует формуле:

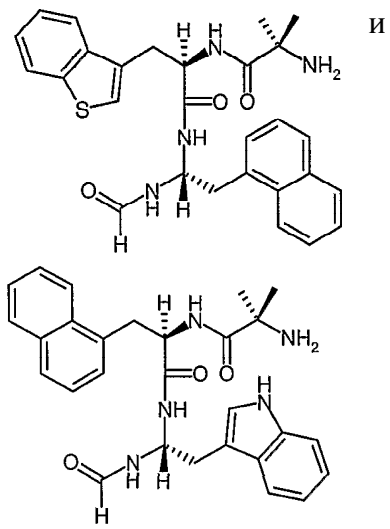


или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение по п.41, в котором указанное соединение соответствует формуле:

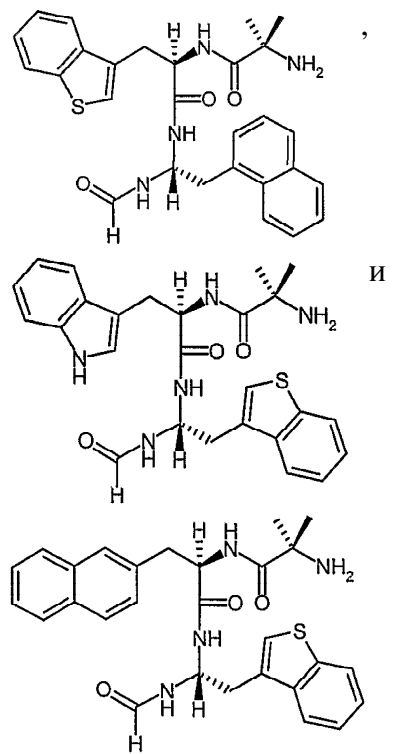
RU 2008106782 A

RU 2008106782 A



или его фармацевтически приемлемая соль.

48. единение по п.41, в котором указанное соединение соответствует формуле:

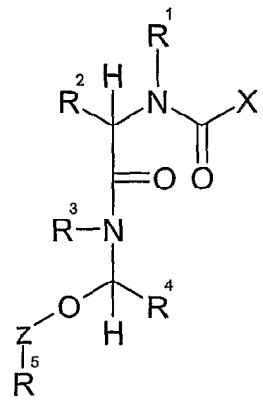


или его фармацевтически приемлемая соль.

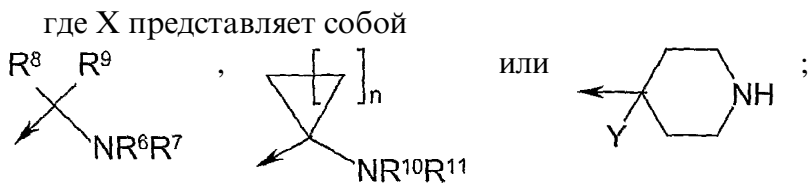
49. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.41-48.

50. Композиция по п.49 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

51. Соединение формулы (II)



(II),



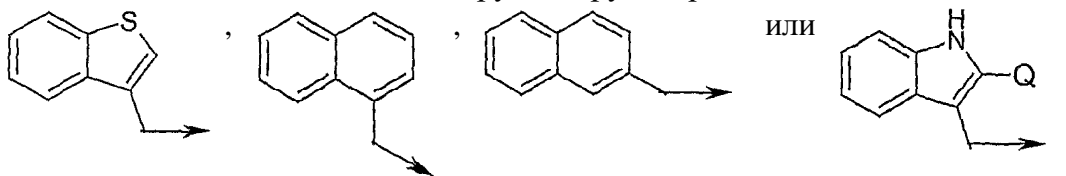
Y представляет собой H или $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{SO}_2-$;

n равно, независимо друг от друга, для каждого случая, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

R^1 и R^3 , каждый, независимо друг от друга, представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R^2 и R^4 , каждый, независимо друг от друга, представляет собой



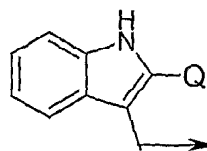
R^5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкилгалоген;

R^8 и R^9 , каждый, независимо друг от друга, представляет собой (C_1-C_6) алкил или замещенный (C_1-C_6) алкил;

R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} , каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или замещенный (C_1-C_6) алкил; и

Q представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

при условии, что каждый из R^2 и R^4 не является



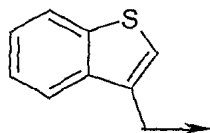
в указанном

соединении;

или его фармацевтически приемлемая соль.

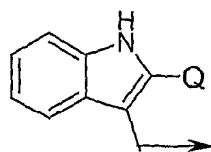
52. Соединение по п.51, в котором

R^2 представляет собой



; и

R^4 представляет собой



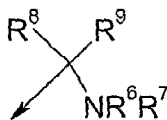
53. Соединение по п.52, в котором Q представляет собой H.

54. Соединение по п.53, в котором Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

55. Соединение по п.53, в котором Z представляет собой $-\text{SO}_2-$.

56. Соединение по любому из пп.54,55, в котором

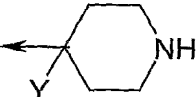
X представляет собой



R^6 и R^7 , каждый, независимо друг от друга, представляет собой H; и

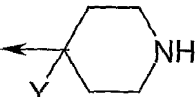
R^8 и R^9 , каждый, независимо друг от друга, представляет собой CH_3 .

57. Соединение по любому из пп.54,55, в котором

X представляет собой  ; и

Y представляет собой H.

58. Соединение по любому из пп.54,55, в котором

X представляет собой  ; и

Y представляет собой $NR^{12}R^{13}$;

в котором каждый из R^{12} и R^{13} представляет собой H.

59. Соединение по п.56, в котором

R^1 представляет собой H;

R^3 представляет собой H или метил; и

R^5 представляет собой H, метил, этил, изопропил или трет-бутил.

60. Соединение по п.57 формулы:

R^1 представляет собой H;

R^3 представляет собой H или метил; и

R^5 представляет собой H, метил, этил, изопропил или трет-бутил.

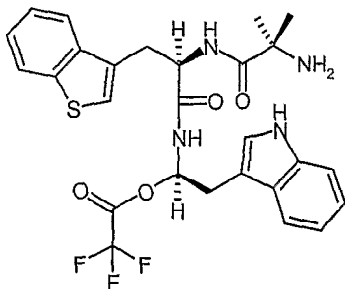
61. Соединение по п.58, в котором

R^1 представляет собой H;

R^3 представляет собой H или метил; и

R^5 представляет собой H, метил, этил, изопропил или трет-бутил.

62. Соединены по п.51 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

63. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.54.

64. Композиция по п.63 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

65. Способ определения способности соединения связываться с GHS-рецептором, где указанный способ включает стадию измерения способности соединения воздействовать на связывание соединения формулы (I) или (II) с указанным рецептором, с фрагментом указанного рецептора, с полипептидом, включающим фрагмент указанного рецептора, или с производным указанного полипептида.

66. Способ скрининга для агониста грелина, где указанный способ включает стадию использования соединения, соответствующего формуле (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли в конкурентном эксперименте с тестируемыми соединениями.

67. Способ скрининга для антагониста грелина, где указанный способ включает стадию использования соединения, соответствующего формуле (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли для вызывания активности GHS-рецептора и затем измерения способности тестируемого соединения изменять активность GHS-рецептора.

68. Соединение формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемые соли для достижения лечебного эффекта у субъекта, где указанное соединение, взятое в эффективном количестве, где указанное эффективное количество эффективно для

вызывания лечебного эффекта, помогающего лечить или помогающего предотвратить заболевание или расстройство.

69. Антагонист грелина, соответствующий соединению формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соли, для стимуляции секреции гормона роста у субъекта, нуждающегося в такой стимуляции, взятый в эффективном количестве, где указанное эффективное количество представляет собой, по меньшей мере, количество, достаточное для вызывания заметного возрастания секреции гормона роста, и предпочтительно, представляет собой количество, достаточное для достижения лечебного эффекта у пациента.

70. Антагонист грелина по п.69, где указанная стимуляция секреции гормона роста требуется для лечения состояния дефицита гормона роста, для повышения мышечной массы, для повышения плотности кости, для лечения половой дисфункции у мужчин или женщин, для способствования приросту массы тела, для способствования поддержанию веса, для способствования поддержания физического функционирования, для способствования восстановлению физической функции и/или способствования повышению аппетита.

71. Антагонист грелина по п.70, в котором указанное способствование приросту массы тела, способствование поддержанию веса и/или способствование повышению аппетита требуется пациенту, имеющему заболевание или расстройство, или проходящему лечение, сопровождающееся потерей массы тела.

72. Антагонист грелина по п.71, где указанное заболевание или расстройство, сопровождающееся потерей массы тела, включает анорексию, булимию, раковую кахексию, СПИД, истощение при СПИДе, кахексию, сердечно-сосудистое заболевание, остеопороз, артрит, системную эритематозную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, хроническую почечную недостаточность и истощение при болезненности пожилого возраста или где указанные лечения, сопровождающиеся потерей массы тела, включают химиотерапию, лучевую терапию, временную или постоянную иммобилизацию и диализ.

73. Антагонист грелина, соответствующий формуле (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соли для подавления секреции гормона роста у субъекта, нуждающегося в таком подавлении, взятый в эффективном количестве, где указанное эффективное количество представляет собой, по меньшей мере, количество, достаточное для вызывания заметного уменьшения в секреции гормона роста, и предпочтительно, представляет собой количество, достаточное для достижения лечебного эффекта у пациента.

74. Антагонист грелина по п.73, где указанное подавление секреции гормона роста требуется для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующихся избыточной секрецией гормона роста, для способствования потере массы тела, для способствования снижению аппетита, для способствования поддержанию веса, для лечения ожирения, для профилактики и лечения диабета, для лечения осложнений диабета, включающих ретинопатию и/или для лечения сердечно-сосудистых нарушений.

75. Антагонист грелина по п.74, где указанный избыточный вес является фактором, способствующим заболеванию или патологическому состоянию, включающим гипертонию, диабет, дислипидемию, сердечно-сосудистое заболевание, желчные камни, остеоартрит, синдром Прадера-Вилли и рак.

76. Антагонист грелина по п.75, где указанное способствование потере веса понижает вероятность таких заболеваний или патологических состояний или где указанное способствование потере веса включает, по меньшей мере, часть лечения

таких заболеваний или патологических состояний.

77. Антагонист грелина, соответствующий формуле (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соли для выявления действия агониста грелина на субъект, где указанный антагонист грелина взят в эффективном количестве, которое представляет собой, по меньшей мере, количество, достаточное для вызывания заметного уменьшения в секреции гормона роста, и предпочтительно, представляет собой количество, достаточное для достижения лечебного эффекта у пациента.

78. Антагонист грелина, соответствующий формуле (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соли для выявления действия антагониста грелина на субъект, взятый в эффективном количестве, где указанное эффективное количество представляет собой, по меньшей мере, количество, достаточное для вызывания заметного уменьшения в секреции гормона роста, и предпочтительно, представляет собой количество, достаточное для достижения лечебного эффекта у пациента.

79. Антагонист грелина, соответствующий формуле (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соли для стимуляции желудочно-кишечной сократительной способности у субъекта, нуждающегося в таковой, взятый в эффективном количестве, где указанное эффективное количество представляет собой, по меньшей мере, количество, достаточное для вызывания желудочно-кишечной сократительной способности, и предпочтительно, представляет собой количество, достаточное для достижения лечебного эффекта у пациента.

80. Способ по п.79, где указанное снижение желудочно-кишечной сократительной способности обнаружено у субъекта, страдающего вследствие послеоперационной кишечной непроходимости или пареза желудка.

81. Способ по п.80, в котором указанный парез желудка является сопутствующим началу проявления диабета или вызван состоянием хронического диабета.