

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992004 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.20

(22) Дата подачи заявки
2018.04.03

(51) Int.Cl. A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 17164765.4
(32) 2017.04.04
(33) EP
(86) PCT/EP2018/058486
(87) WO 2018/185098 2018.10.11
(71) Заявитель:
КИНАРУС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Бауш Александр, Райт Мэттью (CH)
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей (а) агонист PPAR, (b) ингибитор киназы p38 и, необязательно, (с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

201992004 A1

201992004

A1

Способы предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний

Область техники

- 5 Настоящее изобретение относится к способам предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств.

Уровень техники

- Офтальмологические заболевания или расстройства часто представляют собой изнуряющие заболевания, приводящие к полной или частичной слепоте. Например, в
- 10 развитых странах возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты у людей старше 60 лет. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что 8,7% населения в мире имеет ВМД, и с увеличением продолжительности жизни прогнозируемое количество людей с этим заболеванием составит примерно 196 миллионов в 2020 году, достигнув 288 миллионов в 2040 году.
- 15 Примерно 1,75 миллиона американцев страдают ВМД, и это количество, как ожидается, к 2020 году возрастет почти до 3 миллионов. В настоящее время не существует какой-либо терапии для лечения сухой медленно прогрессирующей атрофической формы ВМД. Таким образом, в области медицины существует значительная неудовлетворенная потребность в лечении офтальмологических заболеваний или
- 20 расстройств, таких как ВМД.

Краткое описание изобретения

- В настоящем изобретении было неожиданно обнаружено, что фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38,
- 25 например соединение формулы I или II, как определено ниже, такое как памапимод, подходят для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, в частности макулярной дегенерации, такой как ВМД.
- Кроме того, было неожиданно обнаружено, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль (как определено ниже) само по себе, т.е. не в
- 30 комбинации с агонистом PPAR, подходит для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств. В стандартной модели, принятой в

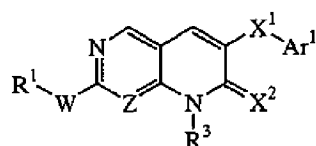
исследовании ВМД, было неожиданно обнаружено, что лечение указанной комбинацией обеспечивает синергетический эффект.

Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- 5 (a) агонист PPAR;
 (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

10 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

- 15 Z представляет собой N или CH;
 W представляет собой NR²;
 X¹ представляет собой O, NR⁴ (где R⁴ представляет собой водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;
 X² представляет собой O или NR⁷;
 20 Ar¹ представляет собой арил или гетероарил;
 R² представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹-R²², где R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R²² представляет собой алкил или алкокси;
 25 R¹ представляет собой водород, алкил, галоалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоамино (где R¹² представляет собой галоалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (где Y¹ и Y² либо
 30 независимо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R¹¹

представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероцикл)(циклоалкил)алкил или (гетероцикл)(гетероарил)алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$, (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (где Y^3 представляет собой - $C(O)$ -, $-C(O)O-$ -, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ или $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} , и R^{35} независимо представляют собой водород или алкил; и R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил; и

R^7 представляет собой водород или алкил; и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен набор для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, включающий фармацевтическую комбинацию, содержащую:

- (a) агонист PPAR;
 - (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
 - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей;
- и инструкции по применению набора.

Краткое описание чертежей

На **фигуре 1** показано различие в толщине сетчатки в области CNV по сравнению с общей толщиной сетчатки. (STR001 = пиоглитазон HCl; STR002 = памапимод).

На **фигуре 2** показана изолектин-положительная область, определенная на каждом участке поражения CNV (критерий Крускала-Уоллиса с последующим критерием множественных сравнений Данна, $*P=0,025$, $**P<0,07$, $***P=0,0001$, $****P<0,0001$). (STR001 = пиоглитазон HCl; STR002 = памапимод).

Подробное описание изобретения

Для толкования настоящего изобретения используются следующие определения, и в соответствующих случаях термины, употребляемые в единственном числе, будут также
5 включать множественное число, и наоборот. Следует понимать, что терминология, применяемая в настоящей заявке, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или
10 группы, описанные в сочетании с конкретным аспектом, вариантом реализации или примером изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанному в настоящей заявке, если они не являются несовместимыми с ними. Все признаки, раскрытые в настоящей заявке (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии
15 любого способа или процесса, раскрытые таким образом, могут быть объединены в любую комбинацию, за исключением комбинаций, где по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничивается деталями какого-либо варианта реализации. Настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую комбинацию
20 признаков, раскрытых в настоящем изобретении (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, раскрытых таким образом.

Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" следует понимать как открытые
25 термины (т. е. обозначающие "включающий, но не ограниченный этим"), если не указано иное.

Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемые разбавители, вспомогательные вещества или носители» относится к разбавителям, вспомогательным
30 веществам или носителям, которые подходят для применения у людей и/или животных без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), соразмерных с разумным соотношением выгоды и риска. «Разбавители» представляют собой агенты, которые добавляют к общему объему

активного агента, составляющего твердую композицию. В результате количество твердой композиции увеличивается, что облегчает обращение с ней. Разбавители являются удобными, когда доза лекарственного средства в твердой композиции является низкой, и твердая композиция в противном случае будет слишком маленькой.

5 «Вспомогательные вещества» могут представлять собой связующие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, покрывающие добавки или их комбинации. Таким образом, вспомогательные вещества предназначены для нескольких целей. «Носители» могут представлять собой растворители, суспендирующие агенты или среды для доставки быстрорастворимых соединений
10 субъекту.

Термин «офтальмологические заболевания или расстройства» предназначен для обозначения медицинских состояний глаза, обычно называемых офтальмологическими заболеваниями или расстройствами, и известных в данной области. Соответственно,
15 подразумевается, что термин «офтальмологические заболевания или расстройства» включает, но не ограничивается ими, заболевания или расстройства, выбранные из:

- расстройств сосудистой оболочки и сетчатки, таких как расстройства сосудистой
оболочки и сетчатки, выбранные из фокального, диссеминированного и
неуточненного хориоретинального воспаления, такие как хориоретинит,
20 хориоидит, ретинит, ретинохориоидит, сифилитический хориоретинит (поздний
период), цитомегаловирусный ретинит, хориоретинит, вызванный токсоплазмой,
и туберкулезный хориоретинит, задний циклит, такой как парспланит; болезнь
Харада; хориоретинальные рубцы, такие как рубцы заднего полюса макулы
(поствоспалительные или посттравматические) или солнечная ретинопатия;
25 хориоидальная дегенерация, такая как атрофия или склероз; наследственная
хориоидальная дистрофия, такая как хориоидеремия, центральная ареолярная
хориоидальная дистрофия, генерализованная хориоидальная дистрофия или
перипапиллярная хориоидальная дистрофия; дольчатая атрофия сосудистой
оболочки; хориоидальное кровоизлияние и разрыв; и отслойка хориоидеи;
- 30 • отслоек и разрывов сетчатки, таких как первичная и вторичная отслойка
сетчатки и ретиношизис; окклюзии сосудов сетчатки, такие как окклюзия
артерии сетчатки и окклюзия вен сетчатки;

- других расстройств сетчатки, таких как ретинопатия, например, гипертензивная ретинопатия, ретинопатия недоношенных и центральная серозная ретинопатия; идиопатическая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, витреоретинопатия; васкулопатии, связанные с телеангиэктазиями или аневризмами; ретинопатии, связанные с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, тяжелой миастенией, увеоретинитом или сахарным диабетом; макулярная дегенерация, например возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), такая как пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезнь Беста, болезнь Штаргардта и болезнь Сорсби, диабетическая ретинопатия (ретинопатия диабетическая), миопическая макулярная дегенерация, макулярная дегенерация вследствие воспаления (ретинит), например, синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, например, хлорохиновая ретинопатия (макулопатия «бычьего глаза»); эпиретинальная мембрана; периферическая ретинальная дегенерация; наследственная ретинальная дистрофия; ретинальное кровоизлияние; разделение слоев сетчатки и макулярный отек;
- глауком всех этиологий и проявлений, таких как первичная и вторичная открытоугольная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома, глаукома, связанная с внутриглазным воспалением, стероидная глаукома, глаукома, связанная с внутриглазным кровоизлиянием, псевдоэксфолиативный синдром и глаукомная оптическая нейропатия;
- оптической невропатии; и
- глазной гипертензии.

Термин "макулярная дегенерация" относится к группе офтальмологических заболеваний или расстройств и расстройств, поражающих желтое пятно сетчатки, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), например, пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезнь Беста, болезнь Штаргардта, болезнь Сорсби, диабетическая ретинопатия (ретинопатия диабетическая), миопическая макулярная дегенерация, макулярная дегенерация вследствие воспаления (ретинит), например,

синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, например, хлорохиновая ретинопатия (макулопатия «бычьего глаза»).

- 5 Термин «возрастная макулярная дегенерация» (ВМД) является общеизвестным специалистам в данной области техники и предназначен для обозначения влажной (экссудативной) ВМД и сухой (неэкссудативной) ВМД. Термин «сухая ВМД» обозначает географическую атрофию (GA), которая, как известно специалистам в данной области техники, представляет собой тяжелую форму сухой ВМД.

10

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения обозначает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная

- 15 кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобными; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота,

- 20 винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая

- 25 кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и подобные; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон,

- 30 присутствующий в исходном соединении, или замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин,

триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и подобными. Предпочтительные соли включают кислотно-аддитивные соли, образованные хлористоводородной кислотой.

5 Термины «субъект» и «пациент» в настоящей заявке используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, в частности людям.

Применяемый в настоящей заявке термин «примерно» относится к +/- 10% от данного измерения.

10 В первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
 - (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
 - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,
- 15 вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

Агонисты PPAR

20 Используемый в настоящей заявке термин «агонист PPAR» относится к лекарственному средству, которое активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), например, гамма-рецептор PPAR, альфа-рецептор PPAR, дельта-рецептор PPAR или их комбинации, и включает агонисты PPAR-гамма, такие как, например, пиоглитазон, троглитазон или росиглитазон, агонисты PPAR-

25 альфа, такие как, например, фибраты, такие как безафибрат, фенофибрат (фенофибриновая кислота), клофибрат или гемфиброзил, двойные агонисты PPAR (агонисты PPAR-альфа/гамма или PPAR-альфа/дельта), такие как, например, алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар, рагаглитазар, сароглитазар, GFT505 или навеглитазар, агонисты PPAR-дельта, такие как, например, GW501516, панагонисты

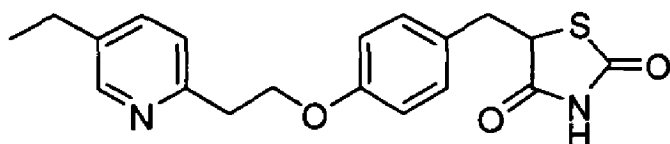
30 PPAR (альфа/дельта/гамма агонисты PPAR) или селективные модуляторы PPAR, такие как, например, INT131 и фармацевтически приемлемые соли этих соединений. Обычно в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению применяют агонисты PPAR-гамма, модуляторы PPAR, агонисты PPAR-альфа и/или двойные

агонисты PPAR-альфа/гамма, в частности, в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению применяют агонисты PPAR-гамма, агонисты PPAR-альфа и/или двойные агонисты PPAR-альфа/гамма, более конкретно агонисты PPAR-гамма и/или агонисты PPAR-альфа, выбранные из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей, еще более конкретно агонисты PPAR-гамма, выбранные из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона и их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно пиоглитазон или его фармацевтически приемлемые соли. Агонисты PPAR-альфа применяемые в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, состоящей из безафибрата, фенофибрата (фенофибриновой кислоты), клофибрата, гемфиброзила и их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно безафибрата, фенофибрата (фенофибриновой кислоты) или их фармацевтически приемлемых солей, более предпочтительно безафибрата или их фармацевтически приемлемых солей. Двойные агонисты PPAR-альфа/гамма, применяемые в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, состоящей из алеглитазара, мураглитазара, тесаглитазара, рагаглитазара, сароглитазара, GFT505, наведглитазара и их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно мураглитазара, тесаглитазара или их фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительно в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению применяют агонисты PPAR-гамма и/или агонисты PPAR-альфа, более предпочтительно применяют агонисты или модуляторы PPAR-гамма или и/или агонисты PPAR-альфа, выбранные из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата, INT131 и их фармацевтически приемлемых солей, еще более предпочтительно агонисты PPAR-альфа, выбранные из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона и их фармацевтически приемлемых солей. Еще более предпочтительно в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению применяют пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, в частности пиоглитазона гидрохлорид.

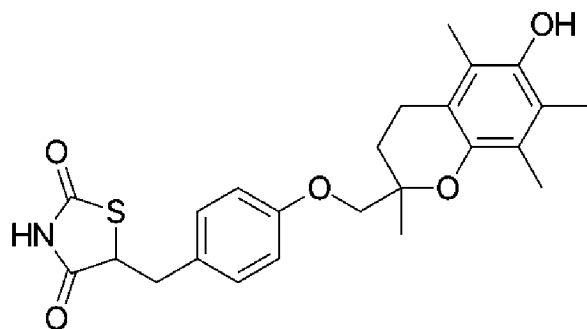
В одном варианте реализации в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению применяют тиазолидиндионовый агонист PPAR. Подходящие тиазолидиндионовые агонисты PPAR представляют собой, например, пиоглитазон, троглитазон, росиглитазон или их фармацевтически приемлемые соли. Особенно

подходящие тиазолидиндионовые агонисты PPAR представляют собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, пиоглитазона гидрохлорид.

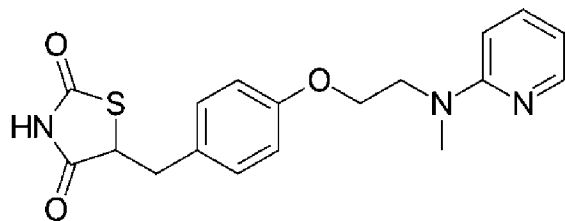
Пиоглитазон описан, например, в патенте США № 4687777 или в Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



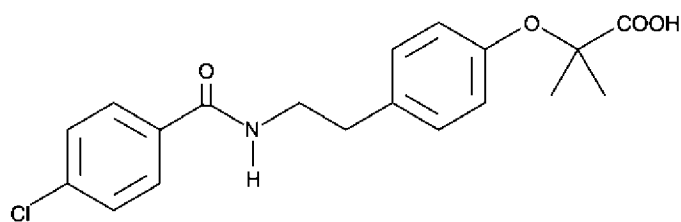
Троглитазон описан, например, в Florez JC, Jablonski KA, Sun MW, Bayley N, Kahn SE, Shamon H, Hamman RF, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1502-9 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



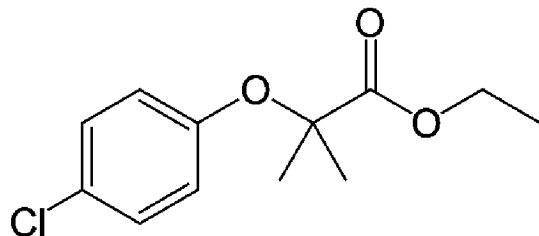
Росиглитазон описан, например, в Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2457-71. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jul 5;357(1):100. Фенофибрат описан, например, в Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, Ginsberg HN, Kirchner K, Marcovina S, Mychaleckyj JC, O'Connor PJ, Sperl-Hillen JA. Diabetologia. 2012 Jun;55(6):1641-50 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



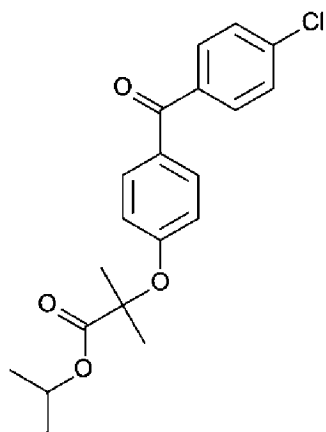
Безафибрат описан, например, в I. Goldenberg, M. Benderly, U. Goldbourt, Vascular health and risk management. 2008, 4(1): 131-141 и представлен структурной формулой,
5 указанной ниже:



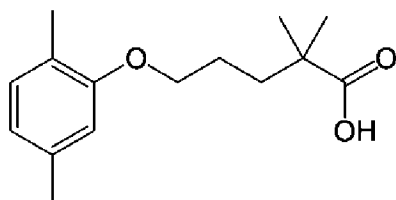
Клофибрат описан, например, в Rabkin SW, Hayden M, Frohlich J. Atherosclerosis. 1988 Oct;73(2-3):233-40 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



Фенофибрат (фенофибриновая кислота) описан, например, в Schima SM, Maciejewski SR, Hilleman DE, Williams MA, Mohiuddin SM. Expert Opin Pharmacother. 2010 Apr;11(5):731-8 и представлен структурной формулой, указанной ниже:

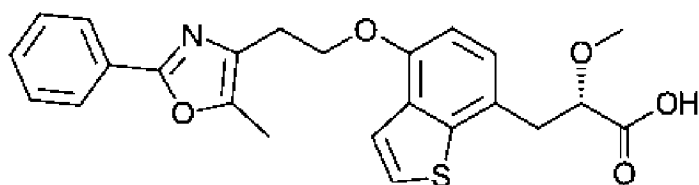


Гемфиброзил описан, например, в Adabag AS, Mithani S, Al Aloul B, Collins D, Bertog S, Bloomfield HE; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Am Heart J. 2009 May;157(5):913-8 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



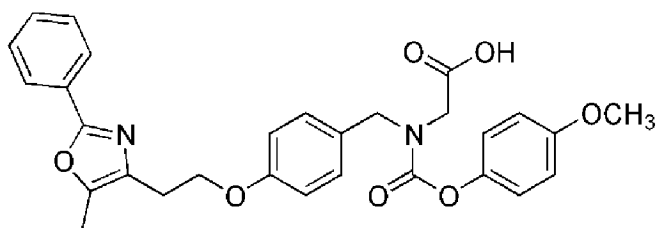
5

Алеглитазар описан, например, в Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, Nicholls SJ, Rydén L, Neal B, Malmberg K, Wedel H, Buse JB, Henry RR, Weichert A, Cannata R, Svensson A, Volz D, Grobbee DE; AleCardio Investigators. JAMA. 2014 Apr 16;311(15):1515-25 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



10

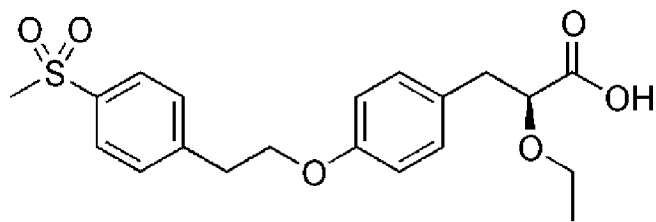
Мураглитазар описан, например, в Fernandez M, Gastaldelli A, Triplitt C, Hardies J, Casolaro A, Petz R, Tantiwong P, Musi N, Cersosimo E, Ferrannini E, DeFronzo RA. Diabetes Obes Metab. 2011 Oct;13(10):893-902 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



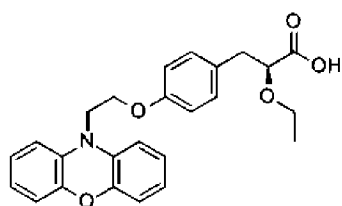
15

Тесаглитазар описан, например, в Bays H, McElhattan J, Bryzinski BS; GALLANT 6 Study Group. Diab Vasc Dis Res. 2007 Sep;4(3):181-93 и представлен структурной формулой, указанной ниже:

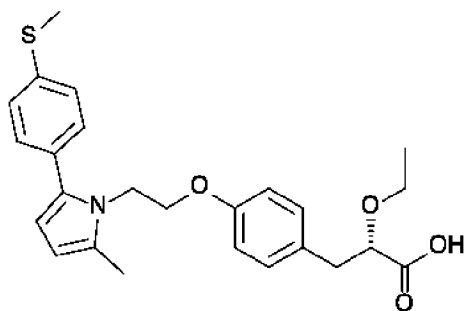
20



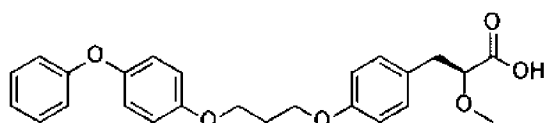
Паглитазар описан, например, в Saad MF, Greco S, Osei K, Lewin AJ, Edwards C, Nunez M, Reinhardt RR; Паглитазар Dose-Ranging Study Group. Diabetes Care. 2004 Jun;27(6):1324-9 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



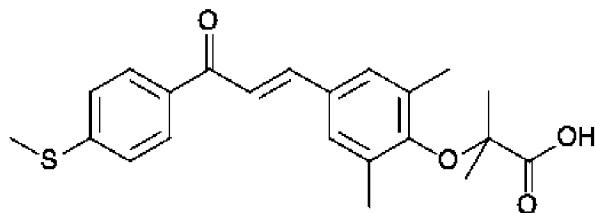
Сароглитазар описан, например, в Agrawal R. Curr Drug Targets. 2014 Feb;15(2):151-5. и представлен структурной формулой, указанной ниже:



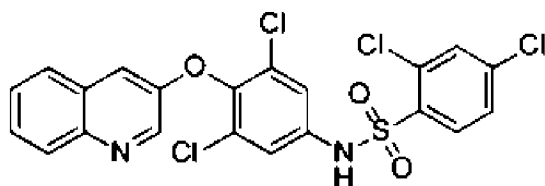
Навиглитазар описан, например, в Ahlawat P, Srinivas NR. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008 Jul-Sep;33(3):187-90. GW501516 описан, например, в Wang X, Sng MK, Foo S, Chong HC, Lee WL, Tang MB, Ng KW, Luo B, Choong C, Wong MT, Tong BM, Chiba S, Loo SC, Zhu P, Tan NS. J Control Release. 2015 Jan 10;197:138-47 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



GFT505 описан, например, в Cariou B, Staels B. Expert Opin Investig Drugs. 2014 Oct;23(10):1441-8 и представлен структурной формулой, указанной ниже:



- 5 INT131 описан, например, в. Taygerly JP, McGee LR, Rubenstein SM, Houze JB, Cushing TD, Li Y, Motani A, Chen JL, Frankmoelle W, Ye G, Learned MR, Jaen J, Miao S, Timmermans PB, Thoolen M, Kearney P, Flygare J, Beckmann H, Weiszmann J, Lindstrom M, Walker N, Liu J, Biermann D, Wang Z, Hagiwara A, Iida T, Aramaki H, Kitao Y, Shinkai H, Furukawa N, Nishiu J, Nakamura M. Bioorg Med Chem. 2013 Feb 15;21(4):979-92 и
10 представлен структурной формулой, указанной ниже:



Активация PPAR агонистом PPAR обычно является сильной в диапазоне значений от малых наномолей до микромолей, например в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ. В
15 некоторых вариантах реализации активация PPAR является слабой или частичной, то есть в способах согласно настоящему изобретению применяют агонист PPAR, который обеспечивает максимальную активацию рецептора PPAR в системе анализа по гену-репортеру, от 10% до 100% по сравнению со стандартным агонистом PPAR, который, как известно, вызывает максимальную активацию PPAR.

20

Ингибиторы киназы p38

Термин «ингибитор киназы p38» или «ингибитор p38», оба из которых взаимозаменяемо применяют в настоящей заявке, относится к лекарственному средству, которое ингибирует протеинкиназу, активированную митогеном p38 (MAP),
25 такую как p38-альфа (MAPK14), p38-бета (MAPK11), p38-гамма (MAPK12/ERK6) и/или p38-дельта (MAPK13/SAPK4). Примеры ингибиторов p38 включают соединения

формул I и II и их фармацевтически приемлемые соли, как определено в настоящей заявке. Дополнительные примеры ингибиторов р38 включают памапимод, акумапимод, лозмапимод, дилмапимод, семапимод, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469, BMS 582949 и их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению содержит:

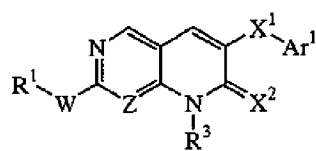
(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы р38; и, необязательно,

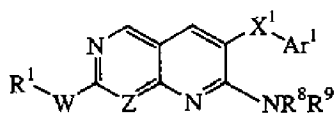
(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей;

где указанный ингибитор р38 ингибирует р38-альфа, р38-бета, р38-гамма или р38-дельта или их комбинации, предпочтительно ингибирует р38-альфа и/или р38-бета, более предпочтительно ингибирует р38-альфа.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I или II



Формула I



Формула II

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR²;

X¹ представляет собой O, NR⁴ (где R⁴ представляет собой водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X² представляет собой O или NR⁷;

Ar¹ представляет собой арил или гетероарил;

R² представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹- R²², где

R^{21} представляет собой алкилен или $-C(=O)-$, и R^{22} представляет собой алкил или алкокси;

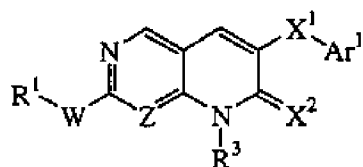
R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R^{12} - SO_2 -гетероциклоамино (где R^{12} представляет собой галоалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (где Y^1 и Y^2 либо независимо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R^{11} представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксигруппу, алкокси, аминамо, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксигруппу, алкокси, аминамо, моноалкиламино или диалкиламино), аминамо, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (где Y^3 представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ или $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} независимо представляют собой водород или алкил; и R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

R^7 представляет собой водород или алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, $-C(O)-R^{81}$ (где R^{81} представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкокси, арилокси, аминамо, моно- или диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино) или R^8 и R^9 совместно образуют $=CR^{82}R^{83}$ (где R^{82} и R^{83} независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил), и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей.

В предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR²;

5 X¹ представляет собой O, NR⁴ (где R⁴ представляет собой водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X² представляет собой O или NR⁷;

Arg¹ представляет собой арил или гетероарил;

10 R² представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹-R²², где R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R²² представляет собой алкил или алкокси;

15 R¹ представляет собой водород, алкил, галоалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоамино (где R¹² представляет собой галоалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (где Y¹ и Y² либо независимо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R¹¹ представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксид, алкокси, амина, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

20 R³ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (где R³¹ представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амина, моноалкиламино или диалкиламино), амина, моноалкиламино, диалкиламино или NR³²-Y³-R³³ (где Y³ представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ и R³⁵ независимо представляют собой водород или алкил; и R³³ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил; и

R⁷ представляет собой водород или алкил

и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей.

- 5 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 представляет собой NR^4 , и X^2 представляет собой NR^7 , или X^1 и X^2 каждый представляют собой O, где R^4 и R^7 являются такими, как определено выше.
- 10 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 представляет собой NR^4 или O, и X^2 представляет собой NR^7 или O, где R^4 и R^7 являются такими, как определено выше.
- 15 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где W представляет собой NR^2 , и где R^2 представляет собой водород, алкил, гетероалкил, ацил или алкоксикарбонил, предпочтительно водород или алкил, более предпочтительно водород.
- 20 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.
- 25 В предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^2 представляет собой водород, и R^1 представляет собой гетероалкил, или наоборот.
- 30

В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, гетероалкил или цианоалкил.

5

В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.

10

В предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и гидроксиалкила, предпочтительно из водорода, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропила, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропила, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропила, 4-гидроксипропила, 2,3-дигидроксипропила, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтила, 2,3-дигидроксипропила, 3,4-дигидроксипропила, 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропила, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропила и 2-гидрокси-1-метилэтила, более предпочтительно из водорода, 2-гидроксиэтила, 2,3-дигидроксипропила и 1-(гидроксиметил)2-гидроксиэтила, наиболее предпочтительно из водорода, 2-гидрокси-пропила, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропила и 2-гидрокси-1-метилэтила.

15

20

В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино) или ацил.

25

В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой

соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород, алкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

5 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород, алкил, галоалкил, гетероалкил или цианоалкил.

10 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой циклоалкил или циклоалкилалкил.

15 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 и X^2 оба представляют собой O.

В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой алкил или гетероалкил.

20 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой гетероалкил, предпочтительно 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил или 2-гидрокси-1-метилэтил.

25 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой алкил или гетероалкил.

30 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой алкил, предпочтительно C1-C5 алкил, более предпочтительно C1-C4 алкил, более предпочтительно C1-C3 алкил. В

особенно предпочтительном варианте реализации R^3 представляет собой этил или метил, предпочтительно метил.

5 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой гетероалкил, предпочтительно 2-гидроксипропил.

10 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где W представляет собой NH.

15 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где Z представляет собой N.

20 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где Ar^1 представляет собой арил, предпочтительно фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогеновыми заместителями, наиболее предпочтительно фенил, замещенный двумя галогеновыми заместителями в орто и пара положении. В особенно предпочтительном варианте реализации Ar^1 представляет собой 2,4-дифторфенил.

25 В еще одном дополнительном варианте реализации ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 представляет собой NR^4 , и X^2 представляет собой NR^7 или X^1 и X^2 каждый представляют собой O, где R^4 и R^7 являются такими, как определено выше; и где

30 R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил; и где

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино- или диалкиламино-) или ацил; и где

5 W представляет собой NR^2 , где R^2 представляет собой водород, алкил, ацил или алкоксикарбонил; и где

Ar^1 представляет собой арил; и где

Z представляет собой N.

10 В предпочтительном варианте реализации ингибитор p38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 и X^2 каждый представляют собой O, и где Z представляет собой N, и где W представляет собой NH, и где Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогеновыми заместителями, и
15 где R^1 представляет собой гетероалкил, и где R^3 представляет собой алкил или гетероалкил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор p38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой
20 соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль, где Ar^1 , W, X^1 , Z, R^1 , R^8 и R^9 определены в любом из вариантов реализации, приведенных выше.

25 Если не указано иное, следующие термины имеют значения, указанные ниже:

«Ацил» обозначает радикал $-C(O)R$, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил являются такими, как определено в настоящей заявке. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил,
30 циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и подобные.

- «Ациламино» обозначает радикал $-NR'C(O)R$, где R представляет собой водород или алкил, и R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил являются такими, как определено в настоящей заявке. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, формиламино, ацетиламино, циклогексилкарбониламино, циклогексилметил-карбониламино, бензоиламино, бензилкарбониламино и подобные.
- «Алкокси» обозначает радикал $-OR$, где R представляет собой алкил, как определено в настоящей заявке. Примеры представляют собой метокси, этокси, пропокси, бutoкси и подобные.
- 10 «Алкоксикарбонил» обозначает радикал $R-O-C(O)-$, где R представляет собой алкил, как определено в настоящей заявке.
- «Алкил» обозначает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов
- 15 углерода. Примеры включают метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и подобные. Предпочтительными являются C1-C3 алкильные группы, в частности, этил и метил.
- "Алкилсульфонил" обозначает радикал $R-S(O)_2-$, где R представляет собой алкил, как определено в настоящей заявке.
- 20 «Алкилен» обозначает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода. Примеры представляют собой метилен, этилен, 2,2-диметилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и подобные.
- 25 «Арил» обозначает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, который является необязательно замещенным независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галоалкила, галоалкокси, $Y-C(O)-R$ (где Y отсутствует или
- 30 представляет собой алкиленовую группу, и R представляет собой водород, алкил, галоалкил, галоалкокси, гидрокси, алкокси, амина, моноалкиламино или диалкиламино), гетероалкил, гетероалкилокси, гетероалкиламино, галоген, нитро, циано, амина, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсульфониламино,

- гетероалкилсульфониламино, сульфонамидо, метилендиокси, этилендиокси, гетероциклил или гетероциклилалкил. Моноциклические арильные группы, необязательно замещенные, как описано выше, являются предпочтительными. Более конкретно, термин арил включает, но не ограничивается ими, фенил, необязательно
- 5 замещенный независимо одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галоалкила, галоалкокси, $Y-C(O)-R$ (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и R представляет собой водород, алкил, галоалкил, галоалкокси, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), гетероалкил, гетероалкилокси,
- 10 гетероалкиламино, галоген, нитро, циано, amino, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсульфониламино, гетероалкилсульфониламино, сульфонамидо, метилендиокси, этилендиокси, гетероциклил и гетероциклилалкил. Особенно предпочтительные арильные группы представляют собой замещенные фенильные группы, выбранные из группы, состоящей из хлорфенила, метоксифенила, 2-фторфенила, 2,4-дифторфенила,
- 15 1-нафтила и 2-нафтила.
- "Арилсульфонил" обозначает радикал $R-S(O)_2-$, где R представляет собой арил, как определено в настоящей заявке.
- «Аралкил» относится к арильной группе, как определено в настоящей заявке, связанной непосредственно через алкиленовую группу, например, бензил.
- 20 «Арилокси» обозначает радикал $-OR$, где R представляет собой арил, как определено в настоящей заявке, т. е. фенокси.
- «Арилоксикарбонил» означает радикал $R-C(=O)-$, где R представляет собой арилокси, например, феноксикарбонил.
- «Циклоалкил» относится к насыщенному одновалентному циклическому
- 25 углеводородному радикалу, содержащему от трех до семи кольцевых атомов углерода или, более конкретно, таковым из конкретных соединений, перечисленных в прилагаемых таблицах или описанных в примерах. Понятно, что эти радикалы также могут быть сгруппированы в группу, охватывающую только такие радикалы, но относящиеся к первому или второму приоритету применения или к обоим приоритетам
- 30 применения, например, циклопропил, циклобутил, циклогексил, 4-метил-циклогексил и подобные.

«Циклоалкилалкил» обозначает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу, и R^b представляет собой циклоалкильную группу, как определено в настоящей заявке, т.е. циклогексилметил и подобные.

«Замещенный циклоалкил» обозначает циклоалкильный радикал, как определено в настоящей заявке, содержащий один, два или три (предпочтительно один) кольцевых атома водорода, независимо замещенных посредством циано или $-Y-C(O)R$ (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и R представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино-, диалкиламино- или необязательно замещенный фенил) или, более конкретно, те из конкретных соединений, которые перечислены в прилагаемых таблицах или описаны в примерах.

«Галоген» обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор и хлор.

«Галоалкил» обозначает алкил, замещенный одним или более одинаковыми или разными атомами галогена, например, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ и подобные.

"Гетероалкил" обозначает алкильный радикал, как определено в настоящей заявке, где один, два или три атома водорода замещены заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-N(O)_nR^bR^c$ (где n составляет 0 или 1, если R^b и R^c оба представляют собой независимо алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и 0, если не представляют) и $-S(O)_nR^d$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), при этом следует понимать, что присоединение гетероалкильного радикала осуществляется через

атом углерода, где R^a представляет собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил; R^b и R^c каждый независимо друг от друга представляют собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилсульфонил, аминосульфони́л, моно- или диалкиламиносульфонил, аминалкил, моно- или диалкиламиналкил, гидроксильный алкил, алкоксильный алкил, гидроксильный алкилсульфонил или алкоксильный алкилсульфонил; и где n составляет 0, R^d представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил, и где n составляет 1 или 2, R^d представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, амино-, ациламино-, моноалкиламино-, или диалкиламино-. Предпочтительные гетероалкильные

группы включают гидроксильные группы, предпочтительно C1-C6 гидроксильные группы. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 1-

гидроксиметилэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-метилпропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 2-метилсульфонилэтил, аминосульфонилметил, аминосульфонилэтил, аминосульфонилпропил, метиламиносульфонилметил, метиламиносульфонилэтил, метиламиносульфонилпропил и подобные. Особенно предпочтительные гетероалкильные группы представляют собой 2-гидроксипропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил или 2-гидрокси-1-метилэтил.

"Гидроксиалкил" обозначает алкильный радикал, как определено в настоящей заявке, замещенный одним или более, предпочтительно одним, двумя или тремя гидроксильными группами, при условии, что один и тот же атом углерода не несет более одной гидроксильной группы. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 4-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 3,4-дигидроксипропил, 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил и 2-гидрокси-1-метилэтил, предпочтительно 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, более предпочтительно 2-гидрокси-пропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил и 2-гидрокси-1-метилэтил. Соответственно, в настоящей заявке термин "гидроксиалкил" используется для определения подмножества гетероалкильных групп.

"Гетероалкилкарбонил" обозначает группу $R^a-C(=O)-$, где R^a представляет собой гетероалкильную группу. Иллюстративные примеры включают ацетилоксиметилкарбонил, аминометилкарбонил, 4-ацетилокси-2,2-диметил-бутан-2-оил, 2-амино-4-метил-пентан-2-оил и подобные.

"Гетероалкилокси" обозначает группу R^a-O- , где R^a представляет собой гетероалкильную группу. Иллюстративные примеры включают $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-$ и подобные.

"Гетероалкилоксикарбонил" обозначает группу $R^a-C(=O)-$, где R^a представляет собой гетероалкилокси. Иллюстративные примеры включают 1-ацетилокси-метоксикарбонил $(Me-C(=O)-OCH_2-O-C(=O)-)$ и подобные.

"Гетероарил" обозначает одновалентный одноциклический или бициклический радикал, содержащий от 5 до 12 кольцевых атомов, имеющий по меньшей мере одно

ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, или S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, при этом следует понимать, что точка присоединения гетероарильного радикала находится на ароматическом кольце. Гетероарильное кольцо
 5 необязательно замещено одним или более заместителями, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галоалкила, гетероалкила, гидрокси, алкокси, галогена, нитро или циано. Более конкретно, термин гетероарил включает, но не ограничивается ими, пиридил, фуранил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пирролил, пиразолил, пиримидинил,
 10 бензофуранил, тетрагидробензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, хинолил, тетрагидрохинолинил, изохинолил, бензимидазолил, бензизоксазолил или бензотиенил, имидазо[1,2-а]-пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил и их производные.

"Гетероаралкил" обозначает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу, и R^b представляет собой гетероарильную группу, например, пиридин-3-илметил, имидазолилэтил, пиридинилэтил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил и подобные.

"Гетероалкилзамещенный циклоалкил" обозначает циклоалкильный радикал, как определено в настоящей заявке, при этом один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале замещены гетероалкильной группой, при этом следует
 20 понимать, что гетероалкильный радикал присоединен к циклоалкильному радикалу посредством связи углерод-углерод. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, 1-гидроксиметилциклопентил, 2-гидроксиметилциклогексил и подобные.

"Гетерозамещенный циклоалкил" обозначает циклоалкильный радикал, как определено
 25 в настоящей заявке, где один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, амина, ациламина, моноалкиламина, диалкиламина, оксо($C=O$), имино, гидроксимино ($=NOH$), $NR'SO_2R^d$ (где R' представляет собой водород или алкил, и R^d представляет собой алкил, циклоалкил, гидроксиалкил, амина, моноалкиламина или
 30 диалкиламина), $-X-Y-C(O)R$ (где X представляет собой O или NR' , Y представляет собой алкилен или отсутствует, R представляет собой водород, алкил, галоалкил, алкокси, амина, моноалкиламина, диалкиламина, или необязательно замещенный фенил, и R' представляет собой H или алкил), или $-S(O)_nR$ (где n представляет собой

целое число от 0 до 2), такого, что когда n составляет 0, R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил необязательно замещенный фенил или тиенил, и когда n составляет 1 или 2, R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, тиенил, amino, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-, 3- или 4-гидроксициклогексил, 2-, 3- или 4-аминоциклогексил, 2-, 3- или 4-метансульфонамидо-циклогексил и подобные, предпочтительно 4-гидроксициклогексил, 2-аминоциклогексил или 4-метансульфонамидо-циклогексил.

"Гетерозамещенный циклоалкил-алкил" обозначает радикал R^aR^b -где R^a представляет собой гетерозамещенный циклоалкильный радикал, и R^b представляет собой алкиленовый радикал.

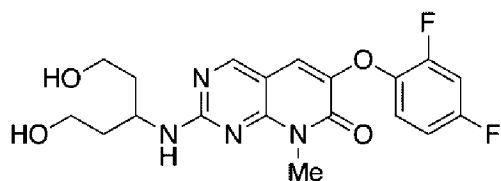
"Гетероциклоамино" обозначает насыщенную одновалентную циклическую группу, содержащую от 4 до 8 кольцевых атомов, где один кольцевой атом представляет собой N, и остальные кольцевые атомы представляют собой C. Иллюстративные примеры включают пиперидин и пирролидин.

"Гетероциклил" обозначает насыщенный или ненасыщенный неароматический циклический радикал, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов, в котором один или два кольцевых атома представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O, или $S(O)_n$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, где один или два атома C необязательно могут быть замещены карбонильной группой. Гетероциклильное кольцо необязательно может быть независимо замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галоалкила, гетероалкила, галогена, нитро, циано, цианоалкила, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, аралкила, $-(X)_n-C(O)R$ (где X представляет собой O или NR' , n составляет 0 или 1, R представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидрокси (где n составляет 0), алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, или необязательно замещенный фенил, и R' представляет собой H или алкил), $-алкилен-C(O)R^a$ (где R^a представляет собой алкил, OR или $NR'R''$, и R представляет собой водород, алкил или галоалкил, и R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил), или $-S(O)_nR$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), такого, что когда n составляет 0, R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и когда n составляет 1 или 2, R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, amino, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино или

- гетероалкил. Более конкретно термин гетероцикллил включает, но не ограничивается ими, тетрагидропиранил, пиперидино, N-метилпиперидин-3-ил, пиперазино, N-метилпирролидин-3-ил, 3-пирролидино, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-1-оксид, тиоморфолино-1,1-диоксид, 4-(1,1-диоксо-тетрагидро-2H-тиопиранил),
- 5 пирролинил, имидазолинил, N-метансульфонил-пиперидин-4-ил и их производные.
- "Гетероциклилалкил" обозначает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу, и R^b представляет собой гетероциклильную группу, как определено выше, например, тетрагидропиран-2-илметил, 2- или 3-пиперидинилметил, 3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил и подобные.
- 10 "(Гетероцикллил)(циклоалкил)алкил" обозначает алкильный радикал, где два атома водорода замещены гетероциклильной группой и циклоалкильной группой.
- "(Гетероцикллил)(гетероарил)алкил" обозначает алкильный радикал, где два атома водорода замещены гетероциклильной группой и гетероарильной группой.
- "Амино" обозначает радикал $-NH_2$.
- 15 "Моноалкиламино" обозначает радикал $-NHR$, где R представляет собой алкильную, гидроксиалкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как определено выше, например, метиламино, (1-метилэтил)амино, гидроксиметиламино, циклогексиламино, циклогексилметиламино, циклогексилэтиламино и подобные.
- "Диалкиламино" обозначает радикал $-NRR'$, где R и R' независимо представляют собой
- 20 алкильную, гидроксиалкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как определено в настоящей заявке. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются ими, диметиламино, метилэтиламино, ди(1-метилэтил)амино, (метил)(гидроксиметил)амино, (циклогексил)(метил)амино, (циклогексил)(этил)амино, (циклогексил)(пропил)амино, (циклогексилметил)(метил)амино,
- 25 (циклогексилметил)(этил)амино и подобные.
- "Необязательно замещенный фенил" обозначает фенильное кольцо, которое является необязательно независимо замещенным одним или более, предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями, более предпочтительно двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галоалкила, галоалкокси, гетероалкила, галогена, нитро, циано, amino, метилendiокси, этилендиокси и ацила, предпочтительно галогена, наиболее предпочтительно фтора.
- 30

Таким образом, в предпочтительном варианте реализации ингибитор p38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лозмапимода, дилмапимода, семапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 и их фармацевтически приемлемых солей. Более предпочтительно ингибитор p38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из памапимода, лозмапимода, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей или смесей, еще более предпочтительно памапимода или его фармацевтически приемлемой соли.

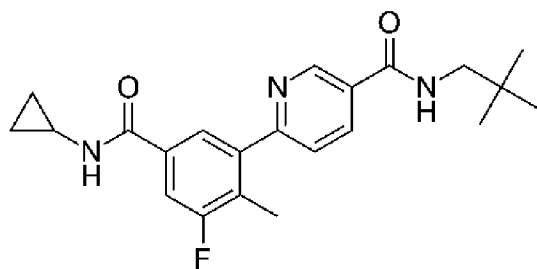
В особенно предпочтительном варианте реализации ингибитор p38 представляет собой памапимод, имеющий химическое наименование 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он и химическую формулу III, или его фармацевтически приемлемую соль.



Формула III

Памапимод и его синтез описан, например, в WO2008/151992 и в WO2002/064594 и, например, в Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity J Pharmacol Exp Ther. December 2008 327:610-619.

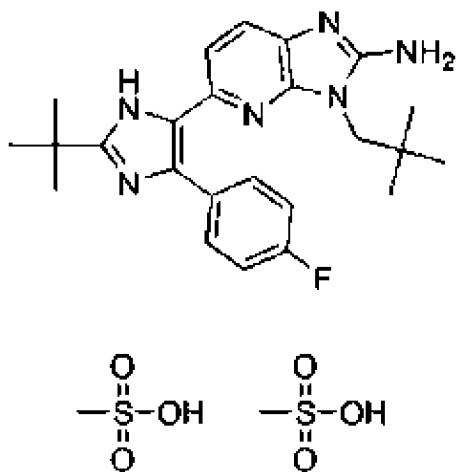
Еще один особенно предпочтительный ингибитор p38 представляет собой лозмапимод, имеющий химическое наименование 6-(5-((циклопропиламино)карбонил)-3-фтор-2-метилфенил)-N-(2,2-диметилпропил)-3-пиридинкарбоксамида и химическую формулу IV, или его фармацевтически приемлемую соль.



Формула IV

Лозмапимод описан, например, в Cheriyan J, Webb AJ, Sarov-Blat L, Elkhawad M, Wallace SM, Mäki-Petäjä KM, Collier DJ, Morgan J, Fang Z, Willette RN, Lepore JJ, Cockcroft JR, Sprecher DL, Wilkinson IB. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia. Circulation, 2011 Feb 8;123(5):515-23.

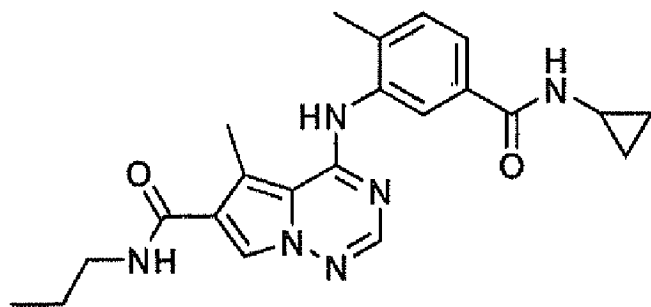
Еще один особенно предпочтительный ингибитор p38 представляет собой LY2228820, имеющий химическое наименование 3-(2,2-диметилпропил)-5-[4-(4-фторфенил)-2-(2-метил-2-пропанил)-1H-имидазол-5-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин и химическую формулу V, или его фармацевтически приемлемую соль.



Формула V

LY2228820 описан, например, в Campbell RM, Anderson BD, Brooks NA, Brooks HB, Chan EM, De Dios A, Gilmour R, Graff JR, Jambrina E, Mader M, McCann D, Na S, Parsons SH, Pratt SE, Shih C, Stancato LF, Starling JJ, Tate C, Velasco JA, Wang Y, Ye XS. Characterization of LY2228820 dimesylate, a potent and selective inhibitor of p38 MAPK with antitumor activity. Mol Cancer Ther. 2014 Feb;13(2):364-74.

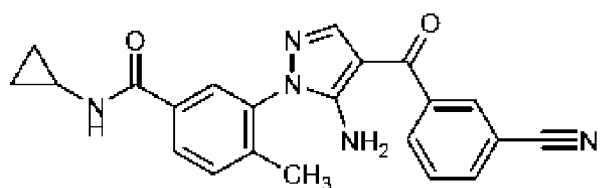
Еще один особенно предпочтительный ингибитор p38 представляет собой BMS 582949, имеющий химическое наименование 4-(5-(циклопропилкарбамоил)-2-метилфениламино)-5-метил-N-пропилпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамид, и химическую формулу VI или его фармацевтически приемлемую соль.



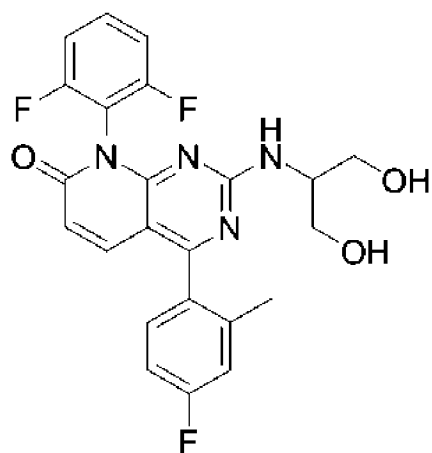
Формула VI

BMS 582949 описан, например, в Liu C, Lin J, Wroblewski ST, Lin S, Hynes J, Wu H, Dyckman AJ, Li T, Wityak J, Gillooly KM, Pitt S, Shen DR, Zhang RF, McIntyre KW, Salter-Cid L, Shuster DJ, Zhang H, Marathe PH, Doweiko AM, Sack JS, Kiefer SE, Kish KF, Newitt JA, McKinnon M, Dodd JH, Barrish JC, Schieven GL, Leftheris K. Discovery of 4-(5-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenylamino)-5-methyl-N-propylpyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide (BMS-582949), a clinical p38-alpha MAP kinase inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. J Med Chem. 2010 Sep 23; 53(18):6629-39.

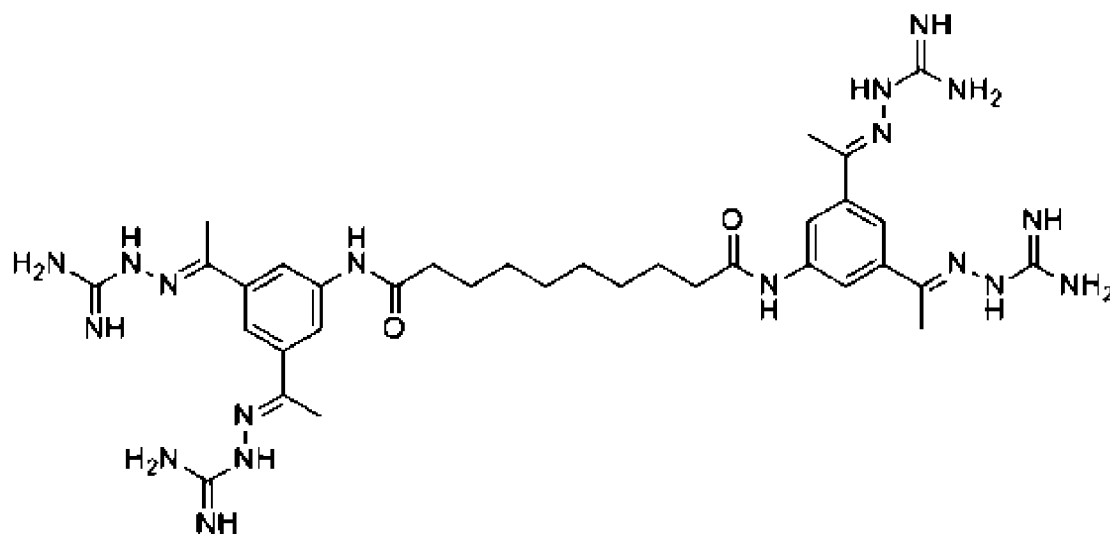
Акумапимод имеет химическое наименование 3-[5-амино-4-(3-цианобензоил)-1H-пиразол-1-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид и описан, например, в De Buck S, Hueber W, Vitaliti A, Straube F, Emotte C, Bruin G, Woessner R. Population PK-PD Model for Tolerance Evaluation to the p38 MAP Kinase Inhibitor BCT197. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015 Dec;4(12):691-700, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



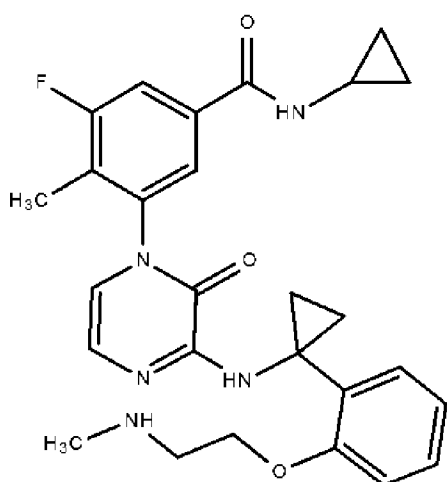
Дилмапимод описан, например, в Christie JD, Vaslef S, Chang PK, May AK, Gunn SR, Yang S, Hardes K, Kahl L, Powley WM, Lipson DA, Bayliffe AI, Lazaar AL. A Randomized Dose-Escalation Study of the Safety and Anti-Inflammatory Activity of the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Dilmapi-
 5 mod in Severe Trauma Subjects at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2015 Sep;43(9):1859-69, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



Семапимод описан, например, в Bianchi, M.; Ulrich, P.; Bloom, O.; Meistrell m, M. , I. I.;
 10 Zimmerman, G. A.; Schmidtmayerova, H.; Bukrinsky, M.; Donnelley, T.; Bucala, R.; Sherry, B.; Manogue, K. R.; Tortolani, A. J.; Cerami, A.; Tracey, K. J. (Mar 1995). Molecular Medicine (Cambridge, Mass.). 1 (3): 254–266 or in e.g. Wang J, Grishin AV, Ford HR. Experimental Anti-Inflammatory Drug Semapi-
 15 mod Inhibits TLR Signaling by Targeting the TLR Chaperone gp96. J Immunol. 2016 Jun 15;196(12):5130-7, и представлен структурной формулой, указанной ниже:

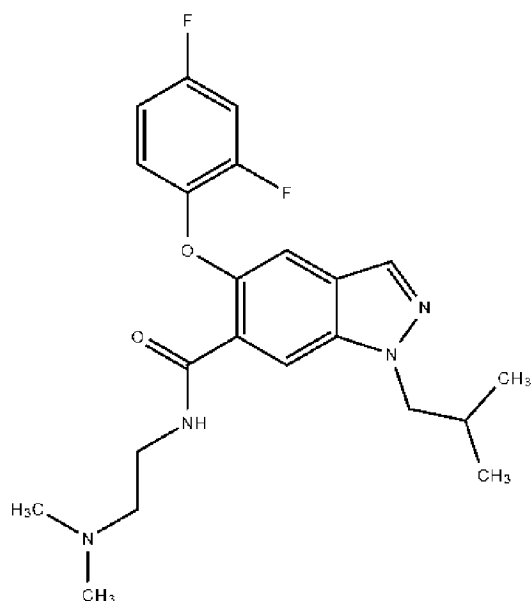


AZD7624 описан, например, в Patel N, Cunoosamy D, Hegelund-Myrback T, Pehrson R, Taib Z, Jansson P, Lundin S, Greenaway S, Clarke G, Siew L. AZD7624, an inhaled p38
 5 inhibitor for COPD, attenuates lung and systemic inflammation after LPS Challenge in humans. Eur Resp J. DOI: 10,1183/13993003.1 Sept 2015, и представлен структурной формулой, указанной ниже:

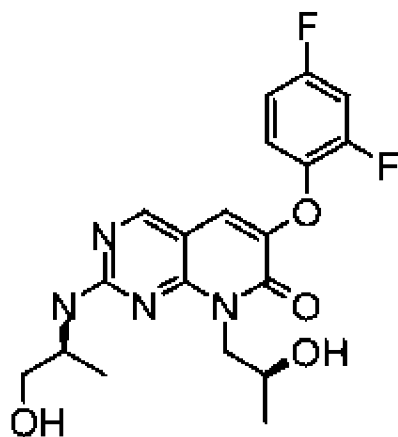


10

ARRY-371797 описан, например, в Muchir A, Wu W, Choi JC, Iwata S, Morrow J, Homma S, Worman HJ. Abnormal p38-alpha mitogen-activated protein kinase signaling in dilated cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. Hum Mol Genet. 2012 Oct
 15 1;21(19):4325-33, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



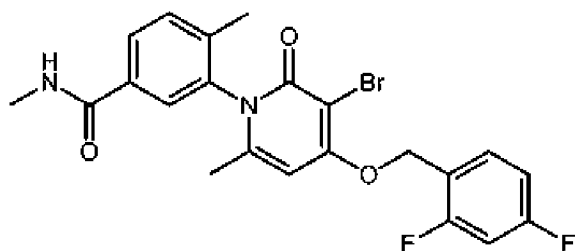
R9111 и его синтез описаны в WO2005/047284 и, например, в Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity J Pharmacol Exp Ther. December 2008 327:610-619, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



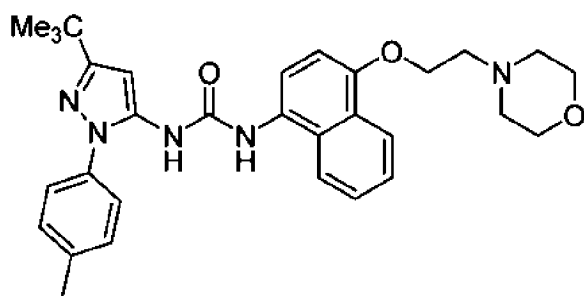
10

PH-797804 описан, например, в Xing L, Devadas B, Devraj RV, Selness SR, Shieh H, Walker JK, Mao M, Messing D, Samas B, Yang JZ, Anderson GD, Webb EG, Monahan JB. Discovery and characterization of atropisomer PH-797804, a p38 MAP kinase inhibitor, as a clinical drug candidate. ChemMedChem. 2012 Feb 6;7(2):273-80, и представлен

15 структурной формулой, указанной ниже:



5 BIRB 796 описан, например, в Dietrich J, Hulme C, Hurley LH. The design, synthesis, and evaluation of 8 hybrid DFG-out allosteric kinase inhibitors: a structural analysis of the binding interactions of Gleevec, Nexavar, and BIRB-796. *Bioorg Med Chem.* 2010 Aug 1;18(15):5738-48, и представлен структурной формулой, указанной ниже:

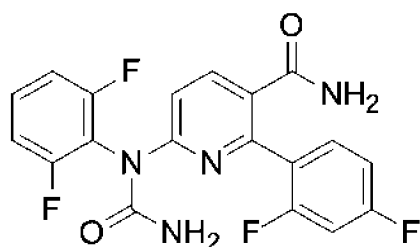


10

VX-702 описан, например, в Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT.

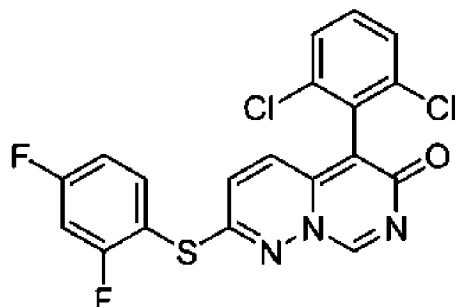
Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1232-41, и представлен структурной формулой,

15 указанной ниже:



VX-745 описан, например, в Duffy JP, Harrington EM, Salituro FG, Cochran JE, Green J, Gao H, Bemis GW, Evindar G, Galullo VP, Ford PJ, Germann UA, Wilson KP, Bellon SF,

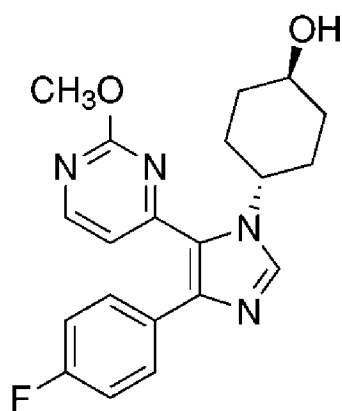
Chen G, Taslimi P, Jones P, Huang C, Pazhanisamy S, Wang YM, Murcko MA, Su MS. The Discovery of VX-745: A Novel and Selective p38-alpha Kinase Inhibitor. ACS Med Chem Lett. 2011 Jul 28;2(10):758-63, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



5

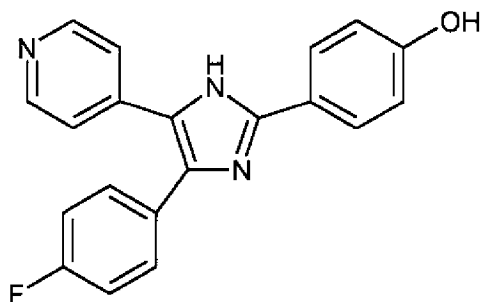
SB239063 описан, например, в Strassburger M, Braun H, Reymann KG. Anti-inflammatory treatment with the p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB239063 is neuroprotective, decreases the number of activated microglia and facilitates neurogenesis in oxygen-glucose-deprived hippocampal slice cultures. Eur J Pharmacol. 2008 Sep 11;592(1-3):55-61, и представлен структурной формулой, указанной ниже:

10

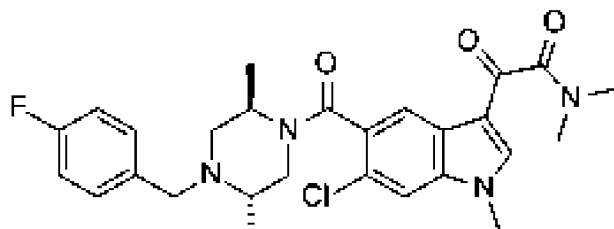


SB202190 описан, например, в Hirosawa M, Nakahara M, Otosaka R, Imoto A, Okazaki T, Takahashi S. The p38 pathway inhibitor SB202190 activates MEK/MAPK to stimulate the growth of leukemia cells. Leuk Res. 2009 May;33(5):693-9, и представлен структурной формулой, указанной ниже:

15



SCIO469 описан, например, в Sokol L, Cripe L, Kantarjian H, Sekeres MA, Parmar S, Greenberg P, Goldberg SL, Bhushan V, Shammo J, Hohl R, Verma A, Garcia-Manero G, Li YP, Lowe A, Zhu J, List AF. Randomized, dose-escalation study of the p38-alpha MAPK inhibitor SCIO-469 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):977-80, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



10 Фармацевтические комбинации

Как указано выше, в первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

Подходящие агонисты PPAR являются такими, как определено выше. В одном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой активирующий PPAR гамма и/или PPAR альфа. В предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей. В более предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой

агонист PPAR гамма, в частности, пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль. В особенно предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазона гидрохлорид.

- 5 Подходящие ингибиторы киназы р38 являются такими, как определено выше. В предпочтительном варианте реализации указанные ингибиторы киназы р38 ингибируют р38-альфа, р38-бета, р38-гамма или р38-дельта или их комбинации, предпочтительно ингибируют р38-альфа и/или р38-бета, более предпочтительно ингибируют р38-альфа. Дополнительные подходящие ингибиторы киназы р38
 - 10 представляют собой соединения формулы I или II или их фармацевтически приемлемые соли, как определено выше. Дополнительные подходящие ингибиторы киназы р38 представляют собой ингибиторы киназы р38, выбранные из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лозмапимода, дилмапимода, семапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063,
 - 15 SB202190, SCIO 469, BMS 582949 и их фармацевтически приемлемые соли, в частности, памапимод, лозмапимод, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемые соли или смеси, более конкретно, памапимод или его фармацевтически приемлемую соль.
 - 20 Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой, например, объединенный препарат или фармацевтическую композицию для одновременного, отдельного или последовательного применения.
- Используемый в настоящем документе термин «объединенный препарат», в частности, определяет «набор частей» в том смысле, что указанный агонист PPAR и указанный
- 25 ингибитор р38 можно дозировать независимо, либо в отдельной форме, например в форме отдельных таблеток, либо посредством применения различных фиксированных комбинаций с различными количествами активных ингредиентов. Соотношение количества агониста PPAR к количеству ингибитора р38, которое следует вводить в объединенный препарат, можно изменять, например, для того, чтобы удовлетворить
 - 30 потребности подгруппы пациентов, подлежащих лечению, или потребностям одного пациента, которые могут различаться в зависимости от возраста, пола, массы тела и т. д. пациента. Отдельные части объединенного препарата (набор частей) можно вводить одновременно или последовательно, то есть в хронологическом порядке, например в

разные моменты времени и с одинаковыми или разными интервалами времени для любой части набора.

5 Термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации с фиксированными дозами (FDC), которая включает агонист PPAR и ингибитор р38, объединенные в одной лекарственной форме, имеющей заданную комбинацию соответствующих доз.

10 Фармацевтическую комбинацию также можно применять в качестве дополнительной терапии. В настоящем документе термин «дополнительная» или «дополнительная терапия» обозначает совокупность реагентов для применения в терапии, при этом субъект, получающий терапию, начинает первый режим лечения одним или более реагентами до начала второго режима лечения одним или более другими реагентами в дополнение к первому режиму лечения, таким образом, не все реагенты, применяемые в терапии, начинают принимать одновременно. Например, добавление терапии
15 ингибитором р38 пациенту, уже получающему терапию агонистом PPAR, и наоборот.

В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

20 В дополнительном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой объединенный препарат.

25 Количество вводимого агониста PPAR и ингибитора р38 изменяют в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание и его тяжесть, в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, включая, например, конкретный вводимый агонист PPAR, путь введения, состояние, подлежащее лечению, целевую область, подлежащую лечению, и субъект или хозяин, подлежащий лечению.

30 В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 обеспечивают синергетический терапевтический эффект, т.е. где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 присутствуют в количестве, обеспечивающем синергетический терапевтический эффект.

В настоящем изобретении термин «синергетический» означает, что эффект, достигаемый с помощью фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, больше, чем сумма эффектов, которые являются результатом применения агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора р38, в качестве монотерапии. Преимущественно такая синергия обеспечивает большую эффективность при тех же дозах.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,1 до примерно 7,5 мг, или от примерно 0,1 до примерно 5 мг, или от примерно 5 до примерно 15 мг, или от примерно 2 до примерно 10 мг. В предпочтительном варианте реализации количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет от примерно 2 до примерно 10 мг, предпочтительно примерно 5 мг. Когда указанный агонист PPAR находится в форме фармацевтически приемлемой соли, количества агониста PPAR, предложенного в настоящем изобретении, рассчитывают на основе соответствующего свободного основания.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, или примерно 12 мг, предпочтительно примерно 5 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно пиоглитазона гидрохлорид, при этом количество пиоглитазона в комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, или примерно 12 мг, предпочтительно примерно 5 мг (на основе свободного основания пиоглитазона).

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации является ниже дозы, обычно необходимой для лечения диабета посредством пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 1 до примерно 100 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг, или от примерно 75 до примерно 100 мг.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 25 мг,

примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, или примерно 300 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 2 мг, примерно 6 мг, примерно 12 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, или примерно 150 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 50 мг, примерно 75 мг, или примерно 150 мг, наиболее предпочтительно примерно 75 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая памапимод или его фармацевтически приемлемую соль и агонист PPAR, при этом количество памапимода в комбинации составляет примерно 2 мг, примерно 6 мг, примерно 12 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, или примерно 150 мг.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,1 до примерно 7,5 мг, или от примерно 0,1 до примерно 5 мг, или от примерно 1 до примерно 15 мг, или от примерно 2 до примерно 10 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 1 до примерно 100 мг, или от примерно 10 до

примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг, или от примерно 75 до примерно 100 мг.

5

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, или примерно 12 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 2 мг, примерно 6 мг, примерно 12 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, или примерно 150 мг.

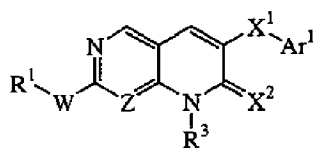
15 В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая памапимод или его фармацевтически приемлемую соль и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль (например, пиоглитазона гидрохлорид), при этом количество памапимода или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации составляет от 20 примерно 30 до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 40 до примерно 80 мг, наиболее предпочтительно примерно 75 мг (на основе свободного основания памапимода); и при этом количество пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации составляет от примерно 0,5 до примерно 10 мг, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг, наиболее предпочтительно 25 примерно 5 мг; (на основе свободного основания пиоглитазона).

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию (например, комбинацию с фиксированной дозой, как описано выше). В одном варианте 30 реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию и включает другие медицинские или фармацевтические агенты, например, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей.

Соединения формулы I для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта

Как указано выше, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли
 5 отдельно, т.е., не в комбинации с агонистом PPAR, применяют для предотвращения и лечения офтальмологических заболеваний или расстройств.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I



Формула I

10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR²;

X¹ представляет собой O, NR⁴ (где R⁴ представляет собой водород или алкил), S
 15 или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X² представляет собой O или NR⁷;

Ar¹ представляет собой арил или гетероарил;

R² представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹-R²², где
 20 R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R²² представляет собой алкил или алкокси;

R¹ представляет собой водород, алкил, галоалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоамино (где R¹² представляет собой галоалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (где Y¹ и Y² либо
 25 независимо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R¹¹ представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксигруппу, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или
 30 (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино- или диалкиламино-, амино-, моноалкиламино-, диалкиламино- или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (где Y^3 представляет собой -
 5 $C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ или $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} независимо представляют собой водород или алкил; и R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил; и

R^7 представляет собой водород или алкил;
 и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,
 10 вспомогательных веществ и носителей
 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение
 15 формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где X^1 представляет собой NR^4 , и X^2 представляет собой NR^7 или X^1 и X^2 каждый представляют собой O, где R^4 и R^7 являются такими, как определено выше.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено
 20 соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где X^1 представляет собой NR^4 или O, и X^2 представляет собой NR^7 или O, где R^4 и R^7 являются такими, как определено выше.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено
 25 соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где W представляет собой NR^2 , и где R^2 представляет собой
 30 водород, алкил, гетероалкил, ацил или алкоксикарбонил, предпочтительно водород или алкил, более предпочтительно водород.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^2 представляет собой водород, и R^1 представляет собой гетероалкил, или наоборот.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, гетероалкил или цианоалкил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^1 представляет собой циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и гидроксильного алкила, предпочтительно из водорода, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропила, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропила, 2-

гидроксibuтила, 3-гидроксibuтила, 4-гидроксibuтила, 2,3-дигидроксипропила, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтила, 2,3-дигидроксibuтила, 3,4-дигидроксibuтила, 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропила, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропила и 2-гидрокси-1-метилэтила, более предпочтительно из водорода, 2-гидроксиэтила, 2,3-дигидроксипропила и 1- (гидроксиметил)2-гидроксиэтила, наиболее предпочтительно из водорода, 2-гидроксипропила, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропила и 2-гидрокси-1-метилэтила.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино) или ацил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой водород, алкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой водород, алкил, галоалкил, гетероалкил или цианоалкил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой циклоалкил или циклоалкилалкил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где X^1 и X^2 оба представляют собой O.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^1 представляет собой алкил или гетероалкил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^1 представляет собой гетероалкил, предпочтительно 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил или 2-гидрокси-1-метилэтил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой алкил или гетероалкил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой алкил, предпочтительно C1-C5 алкил, более предпочтительно C1-C4 алкил, более предпочтительно C1-C3 алкил. В особенно предпочтительном варианте реализации R^3 представляет собой этил или метил, предпочтительно метил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний

или расстройств у субъекта, где R^3 представляет собой гетероалкил, предпочтительно 2-гидроксипропил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где W представляет собой NH.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где Z представляет собой N.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где Ar^1 представляет собой арил, предпочтительно фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогеновыми заместителями, наиболее предпочтительно фенил, замещенный двумя галогеновыми заместителями в орто и пара положении. В особенно предпочтительном варианте реализации Ar^1 представляет собой 2,4-дифторфенил.

В еще одном дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где X^1 представляет собой NR^4 , и X^2 представляет собой NR^7 или X^1 и X^2 каждый представляют собой O, где R^4 и R^7 являются такими, как определено выше; и где

R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероцикл, гетероциклалкил или (гетероцикл)(циклоалкил)алкил; и где

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксиль, алкоксиль, аминиль, моноалкиламино или диалкиламино) или ацил; и где

5 W представляет собой NR^2 , где R^2 представляет собой водород, алкил, ацил или алкоксикарбонил; и где

Ar^1 представляет собой арил; и где

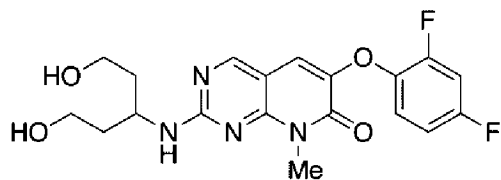
Z представляет собой N .

10 В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где X^1 и X^2 каждый представляют собой O , и где Z представляет собой N , и где W представляет собой NH , и где Ar^1 представляет собой

15 фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогеновыми заместителями, и где R^1 представляет собой гетероалкил, и где R^3 представляет собой алкил или гетероалкил.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении

20 предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное соединение формулы I представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он, Формула III).



25

Формула III.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая

(a) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше; и, необязательно,

(b) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

5 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в композиции составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от
10 примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 1 до примерно 100 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг, или от примерно 75 до примерно 100 мг.

20 В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в композиции составляет
25 примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, или примерно 300 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в композиции составляет
30 примерно 2 мг, примерно 6 мг, примерно 12 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, или примерно 150 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в композиции составляет примерно 50 мг, примерно 75 мг, или примерно 150 мг, наиболее предпочтительно примерно 75 мг.

Режимы введения и лечения

- 10 В настоящей заявке термины «лечение»/«лечить» включают: (1) задержку появления клинических симптомов статуса, расстройства или состояния, развивающегося у животного, особенно у млекопитающего и особенно у человека, которые могут быть поражены или предрасположены к статусу, расстройству или состоянию, но еще не испытывают или не демонстрируют клинических или субклинических симптомов
- 15 статуса, расстройства или состояния; (2) ингибирование статуса, расстройства или состояния (например, прекращение, уменьшение или задержка прогрессирования заболевания или его рецидива в случае поддерживающего лечения, по меньшей мере, одного клинического или субклинического симптома); и/или (3) облегчение состояния (то есть регрессию статуса, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из
- 20 его клинических или субклинических симптомов). Польза для пациента, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо, по меньшей мере, ощутимой для пациента или для врача. Однако следует понимать, что когда пациенту вводят лекарственное средство для лечения заболевания, результатом не всегда может быть эффективное лечение.
- 25 В настоящей заявке термин «задержка прогрессирования» обозначает увеличение времени появления симптома офтальмологических заболеваний или расстройств или признака, связанного с офтальмологическими заболеваниями или расстройствами, или замедление увеличения тяжести симптома офтальмологических заболеваний или расстройств. Кроме того, «задержка прогрессирования», как используется в настоящей
- 30 заявке, включает в себя обратное течение или ингибирование прогрессирования заболевания. «Ингибирование» прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта обозначает предотвращение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

- Превентивное лечение включает профилактическое лечение. В превентивных целях фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, у которого подозревают наличие или у которого существует риск развития офтальмологических заболеваний или расстройств. Для терапевтического применения фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий офтальмологическими заболеваниями или расстройствами, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного устранения симптомов заболевания. Количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. В случае, когда состояние субъекта не улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни субъекта, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния субъекта.
- В случае, когда статус субъекта улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить непрерывно; в качестве альтернативы доза вводимых лекарственных средств может быть временно уменьшена или введение временно приостановлено на определенный промежуток времени (то есть «отдых от лекарств»).
- Фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению предпочтительно подходит для перорального, местного, инъекционного, глазного, местного глазного (например, субконъюнктивного, интравитреального, ретробульбарного или интракамерального) или системного (т.е. энтерального или парентерального) введения, более предпочтительно подходит для перорального, местного и/или инъекционного, наиболее предпочтительно подходит для перорального введения субъекту и содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента(ов) и один или более

подходящих фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

Если не указано иное, фармацевтическую комбинацию или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению получают способом, известным *per se*, например, с помощью традиционных способов смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. При приготовлении комбинации для пероральной лекарственной формы можно применять любые обычные фармацевтические среды, носители, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное. Благодаря легкости их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные стандартные лекарственные формы для перорального применения, и в этом случае, очевидно, применяют твердые фармацевтические носители.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для местного глазного введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для местного глазного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для введения посредством инъекции. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для введения посредством инъекции

предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для местного глазного введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для местного глазного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

10

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для системного, например, энтерального или парентерального введения. Предпочтительными являются комбинации для перорального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для системного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению вводят субъекту перорально, местно или посредством инъекции, более предпочтительно перорально.

Фармацевтическая комбинация или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для перорального или системного, например, энтерального или парентерального введения представляет собой, например, стандартную лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или суппозиторий.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция представляет собой суспензию или раствор для глазного применения (например, глазные капли), или глазную мазь.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая памапимод или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция
5 представляет собой суспензию или раствор для глазного применения (например, глазные капли), или глазную мазь.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой
10 как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая памапимод или его фармацевтически приемлемую соль и по
15 меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

В дополнительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно
20 настоящему изобретению подходит для глазного введения для доставки указанного агониста PPAR и указанного ингибитора киназы р38 в глаз(а) субъекта. Аналогичным образом, в дополнительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, подходят для глазного введения для доставки
25 указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в глаз(а) субъекта.

Разовое содержание активных ингредиентов в отдельной дозе само по себе не должно представлять собой терапевтически эффективное количество, поскольку такое
30 количество может быть достигнуто путем введения множества дозированных единиц. Композиция согласно настоящему изобретению может содержать, например, от примерно 10% до примерно 100% терапевтически эффективного количества активных ингредиентов.

Если фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой объединенный препарат, указанный агонист PPAR не следует вводить в той же лекарственной форме, что и указанный ингибитор р38.

5

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, которая включает дозу агониста PPAR, которая ниже дозы, необходимой для лечения диабета с применением указанного агониста PPAR. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, которая включает дозу агониста PPAR, которая в 8-20 раз ниже, чем максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета, в частности в 8-20 раз ниже максимальной дозы, оцененной и протестированной для лечения диабета у человека. Максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета у человека, например, для агонистов PPAR-альфа, таких как пиоглитазона гидрохлорид, обычно находится в диапазоне примерно 30-45 мг/день. В некоторых вариантах реализации при использованной дозе агониста PPAR побочные эффекты, наблюдаемые при лечении диабета с применением указанного агониста PPAR, уменьшены или отсутствуют.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, которая включает дозу агониста PPAR, которая ниже активной дозы для терапевтически релевантного противодиабетического или антидислипидемического эффекта агониста PPAR, в частности, дозы, которая является ниже активной дозы для противодиабетического или антидислипидемического действия агониста PPAR на человека.

Обычный режим дозирования пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли в лечении диабета включает от 15 до 45 мг пиоглитазона один раз в день.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят человеку перорально в дозе, включающей дозу агониста PPAR, обычно агонистов PPAR-гамма, агонистов PPAR-альфа и/или двойных агонистов PPAR альфа/гамма, предпочтительно агониста PPAR-гамма и/или агониста PPAR-альфа, более предпочтительно агониста PPAR-гамма и/или агониста PPAR-альфа, выбранных из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей, еще более

предпочтительно агониста PPAR-гамма, еще более предпочтительно пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли, наиболее предпочтительно пиоглитазона гидрохлорида, составляющего 0,1-45 мг/день, предпочтительно 0,1-10 мг/день, более предпочтительно примерно 5 мг/день; и включающей дозу ингибитора р38, например, соединения формулы I или II, в частности, соединения формулы I, предпочтительно ингибитор р38 выбран из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лозмапимода, дилмапимода, семапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 или их фармацевтически приемлемой соли, более предпочтительно памапимода или его фармацевтически приемлемой соли, составляющего 1-500 мг/день, предпочтительно 10-250 мг/день, более предпочтительно 25-150 мг/день, наиболее предпочтительно примерно 75 мг/день.

Способы идентификации пациентов, у которых существуют подозрения на наличие или риск развития офтальмологического заболевания или расстройства, также включены в настоящее изобретение. В некоторых вариантах реализации пациентов, у которых есть подозрения на наличие или риск развития глазного заболевания или расстройства, идентифицируют, например, с помощью анализов крови, исследования глаз, например визуальной активности или визуализации глазного дна. В некоторых вариантах реализации мониторинг успешности лечения и/или идентификацию субъекта, например, идентификацию субъекта, у которого подозревают наличие или который подвержен риску развития офтальмологического заболевания или расстройства, достигают путем улучшения симптомов зрения, таких как менее искаженное зрение (метаморфопсия), более быстрое восстановление зрительных функций после воздействия яркого света (фотостресс тест), повышение остроты зрения, менее размытое зрение, лучшая способность различать цвета (особенно темные от темных и светлые от светлых), улучшение контрастной чувствительности и тому подобное.

Режим дозирования

Примерный режим лечения включает введение один раз в день, два раза в день или три раза в день через день, предпочтительно один раз в день и/или два раза в день. Комбинацию согласно настоящему изобретению обычно вводят несколько раз. Интервалы между однократными дозами могут составлять, например, менее суток,

ежедневно или через день. Комбинация согласно настоящему изобретению может быть обеспечена в виде постоянного непрерывного лечения. Комбинация согласно настоящему изобретению также может быть предложена в режиме, в котором субъект получает циклы лечения, прерванные из-за отдыха от лекарств или периода отсутствия

5 лечения. Таким образом, комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с выбранными выше интервалами в течение непрерывного периода, составляющего одну неделю или ее часть, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель или в течение шести недель, а затем прекращать на период в течение одной недели или ее части, в течение

10 двух недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель или в течение шести недель. Комбинация интервала лечения и интервала отсутствия лечения называется циклом. Цикл можно повторять один или более раз. Два или более разных цикла можно применять в комбинации для повторения лечения один или более раз. Интервалы также могут быть нерегулярными, и можно руководствоваться либо

15 ухудшением, либо улучшением состояния пациента, на которое указывают появление или ремиссия симптомов или объективное свидетельство появления или ремиссии заболевания. В таком случае терапия может быть начата и приостановлена по мере необходимости и возобновлена только тогда, когда симптомы или объективные меры указывают на возвращение заболевания. В предпочтительном варианте реализации

20 фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят один раз в день.

Изготавливаемые наборы/изделия

В одном аспекте настоящего изобретения также предложен набор для применения в

25 способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, содержащий фармацевтическую комбинацию, описанную в настоящем изобретении, и инструкции по применению набора. Предпочтительные агонисты PPAR и предпочтительные ингибиторы киназы p38, включенные в указанную фармацевтическую комбинацию, являются такими, как описано выше.

30

В некоторых вариантах реализации наборы включают носитель, упаковку или емкость, которая разделена на части для получения одной или более емкостей, таких как флаконы, пробирки и т. п., при этом каждая из емкостей содержит один из отдельных

элементов, которые применяют в способе, описанном в настоящем изобретении. Подходящие емкости включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. В других вариантах реализации емкости изготавливают из различных материалов, таких как стекло или пластик.

- 5 Изделия, предложенные в настоящем изобретении, в общем случае содержат одну или более фармацевтических комбинаций, раскрытых в настоящем изобретении, и упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, помпы, пакеты, флаконы, емкости, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и предполагаемого способа введения и лечения.

Предотвращение или лечение офтальмологических заболеваний или расстройств

- В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем изобретении, т.е. фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
- (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

- 20 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

- Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

- Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем изобретении, для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

- 30 Также предложен способ предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, включающий введение указанному субъекту

терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, как описано в настоящей заявке.

5 Как указано выше, неожиданно было обнаружено, что соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли сами по себе, т.е. не в комбинации с агонистом PPAR, применяют для предотвращения и лечения офтальмологических заболеваний или расстройств. Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний
10 или расстройств у субъекта.

Также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.
15

Также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

20 Также предложен способ предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

25 В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой макулярную
30 дегенерацию, предпочтительно макулярную дегенерацию, выбранную из возрастной макулярной дегенерации (ВМД), наследственной макулярной дегенерации (ювенильной макулярной дегенерации), например, пигментного ретинита (пигментной ретинопатии), болезни Беста, болезни Штаргардта, болезни Сорсби, диабетической

ретинопатии (ретинопатии диабетической), миопической макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинита), например, синдрома предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражений сетчатки системными лекарствами, например, хлорохиновой ретинопатии (макулопатии «бычьего глаза»).

5

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство выбрано из возрастной макулярной дегенерации (ВМД), наследственной макулярной дегенерации (ювенильной макулярной дегенерации), например, пигментного ретинита (пигментной ретинопатии), болезни Беста, болезни Штаргардта, болезни Сорсби, диабетической ретинопатии (ретинопатии диабетической), миопической макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинита), например, синдрома предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражений сетчатки системными лекарствами, например, хлорохиновой ретинопатии (макулопатии «бычьего глаза»).

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство выбраны из группы, состоящей из увеоретинита, ретинита, иммунологического хориоидита, возрастной макулярной дегенерации и глаукомы.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство выбраны из группы, состоящей из возрастной макулярной дегенерации, экссудативной макулярной

дегенерации, атрофической макулярной дегенерации, поражения сетчатки системными лекарствами и макулярного отека.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена
5 фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство выбраны из влажной (экссудативной) возрастной макулярной дегенерации, сухой
10 (неэкссудативной) возрастной макулярной дегенерации, географической атрофии (GA), пигментного ретинита (пигментной ретинопатии), болезни Штаргардта и диабетической ретинопатии (ретинопатии диабетической).

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена
15 фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (ВМД).

20 В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или
25 расстройств у субъекта, где указанные офтальмологические заболевания или расстройства представляют собой влажную (экссудативную) возрастную макулярную дегенерацию, сухую (неэкссудативную) возрастную макулярную дегенерацию или географическую атрофию.

30 В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или

расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой влажную (экссудативную) возрастную макулярную дегенерацию.

- 5 В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или
- 10 расстройство представляет собой сухую (неэкссудативную) возрастную макулярную дегенерацию.

- В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей
- 15 заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой географическую атрофию.

- 20 В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или
- 25 расстройство представляет собой болезнь Штаргардта.

- В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для
- 30 применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой пигментный ретинит (пигментную ретинопатию).

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой диабетическую ретинопатию (ретинопатию диабетическую).

В наиболее предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящей заявке, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой влажную (экссудативную) возрастную макулярную дегенерацию.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
- (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный ингибитор киназы p38 предпочтительно ингибирует p38-альфа, p38-бета, p38-гамма или p38-дельта или их комбинации; более предпочтительно ингибирует p38-альфа и/или p38-бета.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
- (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный ингибитор киназы р38 выбран из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лозмапимода, дилмапимода, семапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 или их фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая

- 10 (a) агонист PPAR;
 (b) соединение формулы I, как определено в настоящей заявке; и, необязательно,
 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей
- 15 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая

- 20 (a) агонист PPAR;
 (b) соединение формулы II, как определено в настоящей заявке; и, необязательно,
 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей
- 25 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- 30 (a) агонист PPAR;
 (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,
 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена
5 фармацевтическая комбинация, содержащая

(a) агонист PPAR-гамма;

(b) соединение формулы I, как определено в настоящей заявке; и,
необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,
10 вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В дополнительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена
15 фармацевтическая комбинация, содержащая

(a) агонист PPAR-гамма;

(b) соединение формулы II, как определено в настоящей заявке; и,
необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,
20 вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена
25 фармацевтическая комбинация, содержащая

(a) агонист PPAR-гамма;

(b) соединение формулы I, как определено в настоящей заявке; и,
необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,
30 вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта;

где указанный агонист PPAR-гамма выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона и INT131 или их фармацевтически приемлемой соли; и

где X^1 и X^2 в указанном соединении формулы I каждый представляют собой O; и

где Z в указанном соединении формулы I представляет собой N; и

5 где W в указанном соединении формулы I представляет собой NH; и

где Ar^1 в указанном соединении формулы I представляет собой арил; и

где R^1 в указанном соединении формулы I представляет собой гетероалкил; и

где R^3 в указанном соединении формулы I представляет собой алкил.

10 В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая

(a) агонист PPAR-гамма;

(b) памапимод, R9111, семапимод, или их фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно памапимод или его фармацевтически приемлемую

15 соль; и, необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта;

20 где указанный агонист PPAR-гамма выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, троглитазона, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

25 (a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта,

30 где указанный агонист PPAR активирует PPAR-альфа, PPAR-гамма или PPAR-дельта или их комбинации.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,

5 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, троглитазона, росиглитазона, безафибрата, 10 фенофибрата, клофибрата, гемфиброзила, алеглитазара, мураглитазара, тесаглитазара, рагаглитазара, сароглитазара, GFT505, навеглитазара, GW501516 и INT131 или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

20 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, троглитазона, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей.

25 В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,

30 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта,

где указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении

5 предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль;
- (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

10 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- 15
- (a) пиоглитазона гидрохлорид;
 - (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
 - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

20 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- 25
- (a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно пиоглитазона гидрохлорид;
 - (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,
 - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей

30 для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно пиоглитазона гидрохлорид;

(b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,

5 вспомогательных веществ и носителей

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта,

где указанные офтальмологические заболевания или расстройства представляют собой болезнь Крона или ulcerативный колит.

Примеры

Настоящие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без его ограничения.

5 **Пример 1: Синергетическая защита, обеспечиваемая комбинацией агониста PPAR и ингибитора P38, для предотвращения хориоидальной неоваскуляризации в мышинной модели возрастной макулярной дегенерации (ВМД)**

Краткое описание

10 CNV (хориоидальная неоваскуляризация) у мышей или крыс является принятой моделью для имитации влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Модель индуцировали лазерной фотокоагуляцией, которая создает разрывы в мембране Бруха. Последующий патологический каскад включает воспаление, ангиогенез и протеолиз.

15 Исследование развития CNV проводили на мышинной модели для оценки эффективности пиоглитазона и памапимода, отдельно или в комбинации. Для индукции CNV в глазах мышей C57Bl/6J применяли три ожога лазером. Пиоглитазон или памапимод или комбинацию пиоглитазон/памапимод вводили группам животных перорально один раз в день, начиная за один день до обработки лазером. После 14 дней лечения комбинация пиоглитазон/памапимод уменьшала площадь новых сосудов и
20 уменьшала толщину сетчатки в области CNV более, чем любой из агентов отдельно. Эти данные подтверждают возможность повышения эффективности комбинации агониста PPAR (пиоглитазон) и ингибитора P38 (памапимод) при лечении ВМД и связанных с ней заболеваний глаз.

25 **Способы**

Манипуляции с животными

Обращение с животными соответствовало Постановлению ARVO об использовании животных в исследованиях офтальмологии и зрения и Директиве ЕС 86/609/ЕЕС для экспериментов на животных, с использованием протоколов, одобренных и

контролируемых Советом по экспериментам на животных Финляндии (Experimentica Ltd. animal номер лицензии ESAVI/219/04.10.07/2014).

Получали самцов мышей C57BL/6J в возрасте 7 недель (Janvier Labs, Франция), и помещали их при постоянной температуре (22 ± 1 °C) в среду с контролируемым освещением с неограниченным доступом к пище и воде.

Для индукции CNV животных анестезировали внутривентральной инъекцией кетамина (37,5 мг/кг; Ketalar, Pfizer Oy Animal Health, Хельсинки, Финляндия) и медетомидина (0,45 мг/кг; Domitor, Orion Oy, Espoo, Finland). На роговицу наносили каплю 0,5% тропикамида (Santen), чтобы расширить зрачки. Лазерную фотокоагуляцию проводили один раз с применением диодного лазера 532 нм Lumenis Novus Spectra (Lumenis Ltd., Израиль), прикрепленного к щелевой лампе. Жидкое покрытие и гель Viscotears® (Novartis) применяли для аппланации роговицы. Осуществляли три поражения лазером на каждый глаз. После обработки лазером осуществляли обратное действие анестезии альфа-2-антагонистом медетомидина, атипамезолом (0,5 мг/кг внутривентрально, Antisedan, Orion Pharma, Эспоо, Финляндия).

Обработка лекарственным средством

Пероральные лекарственные формы готовили в носителе, довели до $4,8 \pm 0,05$ с применением буфера. Тестируемые соединения [пиоглитазон HCl (2,5 мг/мл), памапимод (10 мг/мл) и комбинацию пиоглитазон HCl (2,5 мг/мл) + памапимод (10 мг/мл)] готовили в этом носителе и обрабатывали ультразвуком перед введением (приблизительно 3 мин).

Афлиберцепт (Eylea®, Bayer Pharma AG) приобретали в виде готового раствора для интравитреальных инъекций в концентрации 40 мг афлиберцепта в 1 мл раствора. В настоящем исследовании применяли дозу, составляющую 80 мкг (объем инъекции 2 мкл) афлиберцепта на глаз мыши.

Соединения вводили перорально посредством орошения желудка (пиоглитазон, памапимод) в дозе 0,2 мл на 20 г веса мыши или путем IVT (афлиберцепт) с применением стеклянного микрошприца объемом 5 мкл (Hamilton Bonaduz AG,

Bonaduz, Switzerland). Афлиберцепт вводили только в обработанный лазером правый глаз. Объем инъекции составлял 2 мкл на глаз.

***In vivo* визуализация**

Повреждения CNV контролировали с применением Envisu R2200 SD-OCT (система
5 оптической когерентной томографии спектрального домена; Bioptigen Inc./Leica) у мышей под анестезией, как описано выше. Толщину каждой сетчатки измеряли на 24 участках случайно наложенной сетки и на всех трех участках, обработанных лазером. Общую толщину сетчатки рассматривали как толщину всех слоев от слоя нервных волокон до RPE (здоровые участки измерения) или до подразумеваемой линии,
10 соединяющей RPE вокруг участка повреждения (участки, обработанные лазером).

Сбор и окрашивание тканей

В конце исследования мышей умерщвляли путем транскардиальной перфузии сначала 0,9% раствором NaCl, затем 4% параформальдегидом в 0,1 М растворе фосфатного буфера, pH 7,4. Глаза собирали, и из каждого обработанного глаза и пятнадцати (15)
15 контрольных глаз (три образца из каждой группы обработки) готовили закрепленные на плоскости сосудистые оболочки.

Закрепленные на плоскости сосудистые оболочки окрашивали меченым флуоресцеином изолектином B4 (Vector Laboratories) для детектирования очага поражения CNV и визуализировали с применением микроскопа Leica DM IRBE (Leica
20 Microsystems, Германия) с эпифлуоресцентной насадкой и анализировали с применением программного обеспечения Image J (v.1.51f, National Institutes of Health, USA).

Анализ данных

Количественные данные собирали и анализировали с применением программного
25 обеспечения GraphPad Prism (v. 7.0, GraphPad Software Inc.). Для каждого параметра применяли критерий нормальности Д'Агостино и Пирсона. Данные, которые удовлетворяют критерию нормальности, анализировали с применением однофакторного дисперсионного анализа с критерием Тьюки для множественных сравнений, тогда как критерий Крускала-Уоллиса применяли для данных, которые не
30 удовлетворяют критерию нормальности, с применением ретроспективного анализа

Данна для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми на уровне $P < 0,05$.

Результаты

Толщина сетчатки: У животных, получавших носитель, было заметно увеличение толщины сетчатки в области CNV по сравнению с общей толщиной сетчатки в областях без CNV. Все виды лечения, по сравнению с носителем, показали меньшее увеличение толщины сетчатки области CNV, что согласуется с уменьшенной неоваскуляризацией (фигура 1 и таблица 1). Комбинация пиоглитазона и памапимода была наиболее эффективной, демонстрируя небольшое увеличение в толщине сетчатки в области CNV, составляющее $7,03 \pm 9,0\%$, по сравнению с $7,75 \pm 22,4\%$ и $9,86 \pm 17,7\%$ для только памапимода и только пиоглитазона, соответственно. Следует отметить, что памапимод и пиоглитазон, по отдельности и в комбинации, демонстрировали лучшие результаты по сравнению с положительным контролем афлиберцепта ($16,1 \pm 26,7$).

Область CNV сосудистой оболочки: Закрепленные на плоскости сосудистые оболочки готовили и окрашивали изолектином В4 для идентификации эндотелиальных клеток в новых сосудах. Места поражения CNV визуализировали с применением программного обеспечения Image J (v. 1.51f) для расчета площади положительного окрашивания. На фигуре 2 показана изолектин В4-положительная область поражения CNV. Комбинация пиоглитазон/памапимод показала наибольшее уменьшение площади окрашивания изолектином В4 по сравнению с другими видами лечения и группой, получавшей носитель. Группы, получавшие памапимод и пиоглитазон/памапимод значительно отличались от группы, получавшей только пиоглитазон (критерий Крускала-Уоллиса, за которым следовал критерий множественных сравнений Данна, $P = 0,0024$ и $P = 0,0069$, соответственно).

Таблица 1. Общая толщина сетчатки и различие в толщине сетчатки в областях CNV по сравнению с общей толщиной сетчатки. (STR001 = пиоглитазон HCl; STR002 = памапимод)

Группа	Носитель	STR001	STR002	STR001/STR002	Афлиберцепт
Общая толщина сетчатки, мкм	221±2,9 (n=10 глаз)	215,8±2,9 (n=12 глаз)	216,2±6,0 (n=10 глаз)	216,8±4,4 (n=10 глаз)	215,7±6,5 (n=10 глаз)
Различие в	19,9±20,7	9,86±17,7	7,75±22,4	7,03±9,0	16,1±26,7

толщине сетчатки в области CNV, %	(n=30 поражений)	(n=36 поражений)	(n=30 поражений)	(n=30 поражений)	(n=30 поражений)
--	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Данные выражены как среднее значение $\pm$ CO (N глаз)

Выводы

Все варианты лечения (пиоглитазон, памапимод, пиоглитазон/памапимод и
5 афлиберцепт) значительно снижали образование CNV у мышей. Комбинация
пиоглитазон/памапимод уменьшала площадь новых сосудов синергетическим образом,
что было определено иммуногистохимическим анализом (окрашивание изолектином
B4), а также уменьшала толщину сетчатки в области CNV больше, чем любой из
агентов, взятый в отдельности. Эти данные подтверждают потенциал в части большей и
10 синергетической эффективности комбинации агониста PPAR (пиоглитазон) и
ингибитора P38 (памапимод) при лечении ВМД и связанных с ней заболеваний глаз.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

5 (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,

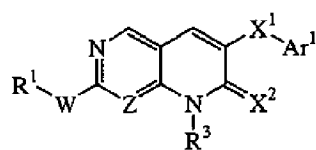
(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

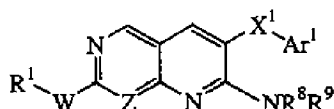
10

2. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 1, отличающаяся тем, что указанный ингибитор киназы p38 ингибирует p38-альфа и/или p38-бета.

3. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 1, отличающаяся тем, что 15 указанный ингибитор p38 представляет собой соединение формулы I или II



Формула I



Формула II

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR²;

20 X¹ представляет собой O, NR⁴ (где R⁴ представляет собой водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X² представляет собой O или NR⁷;

Arg¹ представляет собой арил или гетероарил;

R² представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹- R²², где 25 R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R²² представляет собой алкил или алкокси;

R¹ представляет собой водород, алкил, галоалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, 30 гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил,

гетероциклилалкил, R^{12} -SO₂-гетероциклоамино (где R^{12} представляет собой галоалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (где Y^1 и Y^2 либо независимо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R^{11} представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

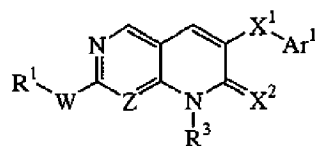
R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)- R^{31} (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (где Y^3 представляет собой -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} и R^{35} независимо представляют собой водород или алкил; и R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

R^7 представляет собой водород или алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, -C(O)- R^{81} (где R^{81} представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкокси, арилокси, амино, моно- или диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино), или R^8 и R^9 совместно образуют $=CR^{82}R^{83}$ (где R^{82} и R^{83} независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил),

и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

4. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 3, отличающаяся тем, что указанный ингибитор р38 представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль

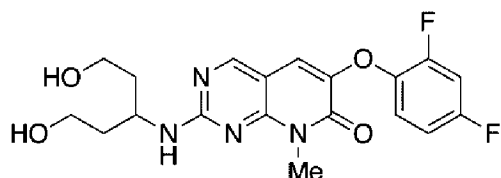


Формула I

где Ar^1 , W, X^1 , X^2 , Z, R^1 и R^3 определены в п. 3.

5. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 1, отличающаяся тем, что указанный ингибитор киназы p38 выбран из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лозмапимода, дилмапимода, семапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469, BMS 582949 и их фармацевтически приемлемых солей.

6. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 1, отличающаяся тем, что указанный ингибитор киназы p38 представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он, Формула III) или его фармацевтически приемлемую соль



Формула III

7. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR активировывает PPAR гамма и/или PPAR альфа.

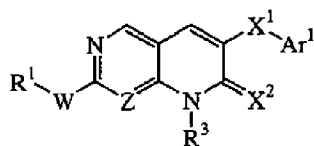
8. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR активировывает PPAR гамма.

9. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей.

10. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что указанную комбинацию вводят субъекту перорально.

12. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR^2 ;

X^1 представляет собой O, NR^4 (где R^4 представляет собой водород или алкил), S или CR^5R^6 (где R^5 и R^6 независимо представляют собой водород или алкил) или $\text{C}=\text{O}$;

X^2 представляет собой O или NR^7 ;

Ar^1 представляет собой арил или гетероарил;

R^2 представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или $-\text{R}^{21}-\text{R}^{22}$, где

R^{21} представляет собой алкилен или $-\text{C}(=\text{O})-$, и R^{22} представляет собой алкил или алкокси;

R^1 представляет собой водород, алкил, галоалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, $\text{R}^{12}-\text{SO}_2$ -гетероциклоамино (где R^{12} представляет собой галоалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (где Y^1 и Y^2 независимо отсутствуют или представляют собой алкиленовую группу, и R^{11} представляет собой водород, алкил, галоалкил, гидроксид, алкокси, амина, моноалкиламина или диалкиламина), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или

(гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоалкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амина, моноалкиламина или диалкиламина), амина, моноалкиламина, диалкиламина или $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (где Y^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ или $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} независимо представляют

собой водород или алкил; и R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил; и

R^7 представляет собой водород или алкил;

и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,

5 вспомогательных веществ или носителей,

для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

10 13. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-11 или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 12, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой макулярную дегенерацию.

15 14. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 13, или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 13, где указанная макулярная дегенерация представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (ВМД).

20 15. Набор для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, включающий фармацевтическую комбинацию, содержащую:

(a) агонист PPAR;

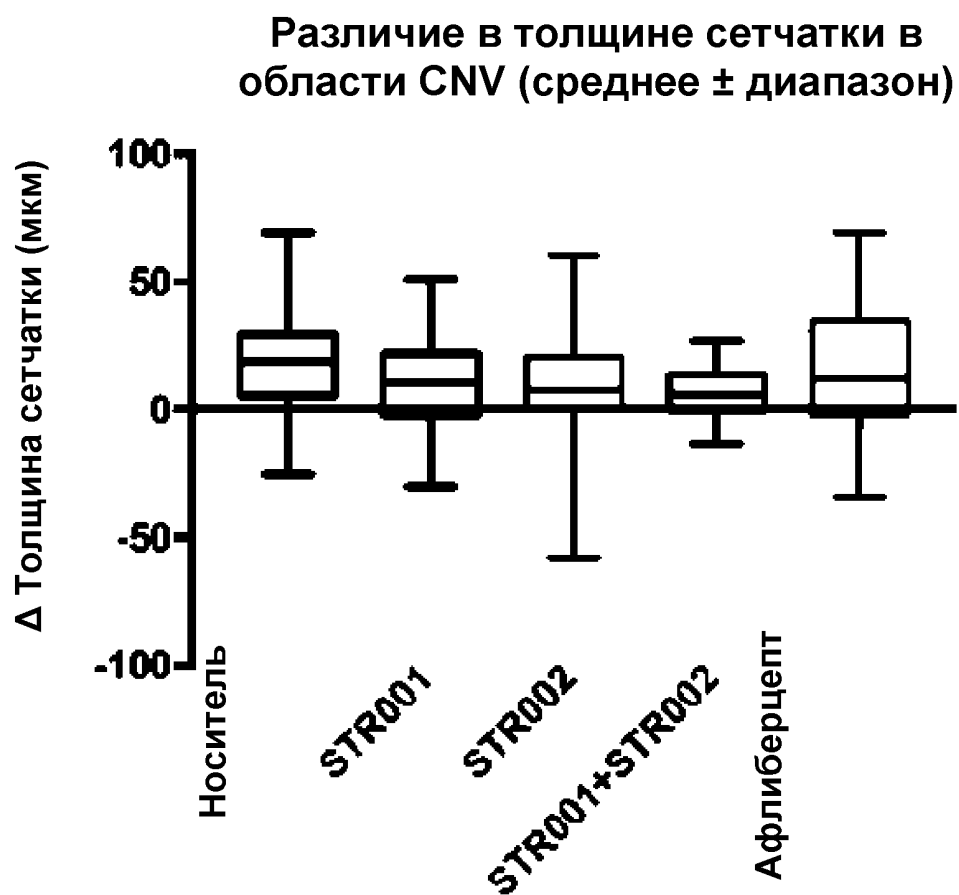
(b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,

25 вспомогательных веществ или носителей;

и инструкции по применению набора.

Фигура 1



Фигура 2

