

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042855**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.29

(21) Номер заявки
202092888

(22) Дата подачи заявки
2019.07.05

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИИ АГОНИСТОВ PPAR И ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ p38 ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 18183317.9

(32) 2018.07.13

(33) EP

(43) 2021.04.19

(86) PCT/EP2019/068079

(87) WO 2020/011661 2020.01.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КИНАРУС АГ (СН)

(72) Изобретатель:
Бауш Александр, Райт Мэттью (СН)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) HEATHER F. LAKATOS ET AL.: "The Role of PPARs in Lung Fibrosis", PPAR RESEARCH, vol. 2007, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1-10, XP055538465, US, ISSN: 1687-4757, DOI: 10.1155/2007/71323, abstract
H. TANIGUCHI ET AL.: "Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis", EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, vol. 35, no. 4, 8 December 2009 (2009-12-08), pages 821-829, XP055538463, ISSN: 0903-1936, DOI: 10.1183/09031936.00005209, abstract

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

B1

042855

042855 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств.

Уровень техники

Фиброзирующие расстройства часто представляют собой тяжелые заболевания, ведущие к потере функции определенных органов и ухудшению качества жизни. В Соединенных Штатах распространенность фибропролиферативных заболеваний увеличивается из-за старения населения и повышения распространения ожирения и нарушений обмена веществ. Примерно 45% смертей в США связаны с наличием одного или более фибропролиферативных заболеваний.

При фиброзе происходит избыточное накопление внеклеточного матрикса (состоящего в основном из коллагена), что обычно приводит к потере функции, когда нормальная ткань заменяется бесклеточной рубцовой тканью. Фиброзирующие заболевания часто поражают определенные органы. Фиброзирующие заболевания печени включают цирроз печени, который может возникнуть в результате хронической инфекции гепатита В или С, диабета, ожирения, аутоиммунного поражения и хронического воздействия токсических веществ, включая алкоголь. Фиброзирующие заболевания почек являются следствием повреждения почек и могут способствовать развитию почечной недостаточности. Наличие тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза в почках отражает хроническое прогрессирующее заболевание почек и считается основным механизмом, приводящим к терминальной стадии почечной недостаточности. В основе развития фиброза почек обычно лежит сахарный диабет I и II типа. Хроническая почечная недостаточность часто является признаком фиброза почек и может быть вызвана воздействием химических веществ и нефротоксических лекарственных средств. Кроме того, фиброз почек может быть вызван инфекциями и генетическими причинами. Например, гипоксические и ишемические явления, которые снижают кровоток и оксигенацию тканей, вызывают фиброз и потерю функции сердечной ткани. Сердечные миоциты могут погибать и замещаться фиброзной тканью.

Например, фиброзирующие заболевания легких включают интерстициальные заболевания легких, характеризующиеся воспалением и фиброзом легких. Такие заболевания легких могут иметь определенные причины, включая основное сосудистое заболевание, саркоидоз, силикоз или системную склеродермию. Однако в большинстве случаев причины неизвестны. Идиопатический фиброз легких - редкое, но тяжелое заболевание, причина которого неизвестна. ИФЛ обнаруживается с помощью дифференциальной диагностики, когда исключены другие причины, такие как отмеченные выше. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) связаны с дисфункцией легких из-за фиброза. Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) - это разновидность ИЗЛ, которой страдают примерно 170 тысяч человек в Европе и 130 тысяч человек в США. ИФЛ - это смертельное заболевание, при котором средняя выживаемость составляет 3-5 лет с момента постановки диагноза. Менее 30% пациентов могут прожить более 5 лет. До недавнего времени не было продемонстрировано никаких эффективных вариантов лечения, кроме трансплантации легких. Наиболее частая причина смерти - дыхательная недостаточность из-за прогрессирующей потери функции легких.

Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило нинтеданиб (nintedanib), ингибитор рецепторной тирозинкиназы, для лечения ИФЛ. Однако с ним связаны значительные системные побочные эффекты, включая побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение уровня ферментов печени, снижение аппетита, головную боль, потерю веса и гипертонию. В 2014 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило пирфенидон (pirfenidone) для лечения ИФЛ. Механизм действия пирфенидона при лечении ИФЛ не установлен. Пирфенидон необходимо принимать в высокой дозе (801 мг) три раза в сутки во время еды. Пирфенидон также оказывает значительные побочные эффекты, включая тошноту, сыпь, боль в животе, инфекцию верхних дыхательных путей, диарею, утомляемость, головную боль, диспепсию, головокружение, рвоту, анорексию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и синусит. Что еще более важно, и нинтеданиб, и пирфенидон эффективны лишь частично, замедляя скорость снижения легочной функции примерно на 50%. Ни одно из этих лекарственных средств не влияет на общую смертность и не улучшает качество жизни пациентов с ИФЛ.

Таким образом, остается потребность в эффективных антифибротических подходах к лечению фиброзирующих заболеваний, в частности, в повышении эффективности и переносимости лечения фиброзирующих заболеваний легких, включая ИФЛ.

Раскрытие сущности изобретения

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, например соединение формулы I или II, как определено ниже в настоящем документе, такое как памапимод, подходит для предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств, в частности фиброзирующих заболеваний легких, таких как ИФЛ. В стандартной модели, установленной для исследований ИФЛ, неожиданно было обнаружено, что лечение фармацевтической комбинацией согласно настоящему изобретению обеспечивает больший эффект в отношении уменьшения фиброза легких, чем лечение только агонистом PPAR или только ингибитором р38, и обеспечивает улучшенную эффективность и переносимость при пероральном введении. Кроме

того, неожиданно было обнаружено, что указанная фармацевтическая комбинация синергетически регулирует экспрессию ряда воспалительных генов семейств интерлейкина/рецептора интерлейкина, TNF/рецептора TNF, и СС- и СХС-хемокинов, что указывает на потенциально сильные противовоспалительные эффекты, не проявляемые каждым из этих агентов по отдельности.

Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

- (a) агонист PPAR;
- (b) ингибитор киназы p38; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, содержащему 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 указанного набора.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 приведена масса легких, нормализованная к массе тела отдельных животных. Инстиляция блеомицина приводила к значительному увеличению нормализованной массы легких по сравнению с контрольной группой, не получавшей блеомицина. Существенно более низкие нормализованные массы легких наблюдались в группах, получавших 25 мг/кг пиоглитазона или 100 мг/кг памапимода отдельно или в комбинации (группы 3, 4 и 5 по сравнению с группой 2, $p < 0,05$, t-тест). Примечательно, что комбинация уменьшала нормализованную массу легких в большей степени, чем положительный контроль пирфенидон.

На фиг. 2 показано влияние на показатель для оценки фиброза в каждой группе лечения. Индукция блеомицином 1,5 Ед/кг с последующим ежедневным введением 200 мкл носителя (группа 2) вызвала значительный фиброз с наивысшим средним индексом фиброза по группе (4,8). Существенно меньший фиброз, на что указывают более низкие средние индексы фиброза по группе, наблюдался в группах, получавших 25 мг/кг пиоглитазона или 100 мг/кг памапимода отдельно или в комбинации (группы 3, 4 и 5 по сравнению с группой 2, $p < 0,05$, t-тест). Самый низкий средний индекс фиброза по группе наблюдался в группе 5, что указывает на то, что комбинация пиоглитазона и памапимода более эффективна для снижения показателя фиброза, чем каждый из этих агентов по отдельности. Примечательно, что указанная комбинация снижала нормализованный показатель фиброза в большей степени, чем положительный контроль пирфенидон.

Подробное описание изобретения

Для целей толкования настоящего описания будут применяться следующие ниже определения. При необходимости термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот. Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для того, чтобы ограничивать настоящее изобретение.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с определенным аспектом, вариантом реализации или примером изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанным в данном документе, если они не являются несовместимыми. Все признаки, приведенные в настоящем описании (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого описанного таким образом способа или процесса могут быть объединены в любой комбинации, кроме комбинаций, где по крайней 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 признаков, раскрытых в настоящем документе (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, описанного в настоящем документе.

Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" следует толковать как открытые термины (то есть означающие "содержащий, но не ограничивающийся..."), если не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые разбавители, вспомогательные вещества или носители" относится к разбавителям, вспомогательным веществам или носителям, который подходит для применения у людей и/или животных без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), с разумным соотношением "риск/польза". "Разбавители" - это агенты, которые добавляют к общему объему активного агента, со-

ставляющего твердую композицию. В результате объем твердой композиции увеличивается, что облегчает обращение с ней. Разбавители удобны, когда доза лекарственного средства в твердой композиции мала, и без разбавителей твердая композиция была бы слишком маленькой. "Вспомогательные вещества" могут представлять собой связующие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, добавки для покрытия или их комбинации. Таким образом, вспомогательные вещества предназначены для нескольких целей. "Носители" могут представлять собой растворители, суспендирующие агенты или носители для доставки соединений субъекту.

Термин "фиброзирующие заболевания или расстройства" предназначен для обозначения медицинских состояний организма, известных в данной области техники, связанных с заболеваниями или расстройствами органов, в которых образуется избыток волокнистой соединительной ткани с нарушенной функцией. Соответственно, термин "фиброзирующие заболевания или расстройства" включает, но не ограничивается ими, заболевания или расстройства, выбранные из группы, состоящей из фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза сердца, фиброза глаз или фиброза кожи.

Термин "фиброз легких" относится к группе фиброзирующих заболеваний или расстройств, поражающих легкие, таких как идиопатический фиброз легких (ИФЛ), семейный интерстициальный фиброз легких, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), криптогенная организуемая пневмония (КОП), саркоидоз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и асбестоз. Термины "фиброзирующие заболевания или расстройства, поражающие легкие" и "фиброзирующее заболевание или расстройство легких" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к респираторному заболеванию, при котором рубцы образуются из-за накопления избыточной волокнистой соединительной ткани в тканях легких, в основном коллагена, что приводит к прогрессирующей потере функции легких. Накопление избыточной фиброзной соединительной ткани приводит к утолщению альвеолярных стенок, что приводит к снижению функции легких. Как следствие, пациенты страдают от одышки, не могут заниматься физическими упражнениями и подвержены риску пневмонии или других серьезных инфекций легких. У некоторых пациентов может быть диагностирована конкретная причина заболевания, но у других вероятная причина может быть не определена, это состояние называется идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ). Не существует методов лечения фиброза или предотвращения дальнейшей потери функции легких. Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило нинтеданиб, ингибитор рецепторной тирозинкиназы, для лечения ИФЛ. Однако с ним связаны значительные системные побочные эффекты, включая побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение уровня ферментов печени, снижение аппетита, головную боль, потерю веса и гипертонию. В 2014 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило пирфенидон для лечения ИФЛ. Пирфенидон также оказывает значительные побочные эффекты, включая тошноту, сыпь, боль в животе, инфекцию верхних дыхательных путей, диарею, утомляемость, головную боль, диспепсию, головокружение, рвоту, анорексию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и синусит. Что еще более важно, и нинтеданиб, и пирфенидон оказывают только частичное действие, замедляя скорость снижения легочной функции примерно на 50%. Ни один из препаратов не влияет на смертность от всех причин и не улучшает качество жизни пациентов с ИФЛ.

Термин "идиопатический фиброз легких (ИФЛ)" относится к заболеванию легких, которое возникает у людей среднего и пожилого возраста (средний возраст на момент постановки диагноза 66 лет, диапазон 55-75 лет). ИФЛ ограничен легкими и связан с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

Причина.

ИФЛ неизвестна, однако считается, что курение в анамнезе, генетические факторы и неблагоприятные воздействия окружающей среды вызывают патологические изменения, которые приводят к фиброзу ремоделированию легочной ткани. После повреждения легких эпителиальные клетки высвобождают медиаторы воспаления, инициирующие антифибринолитический коагуляционный каскад, который запускает активацию тромбоцитов и образование тромба. За этим следует проникновение лейкоцитов (например, нейтрофилов, макрофагов и Т-клеток). Привлеченные лейкоциты секретируют профиброзные цитокины, такие как IL-1 β , TNF- α и TGF- β . На последующем этапе фибробласты и миофибробласты производятся из эпителиальных клеток, претерпевающих переход от эпителия к мезенхиме, а также фиброцитов из костного мозга и резидентных фибробластов, которые пролиферируют и дифференцируются в миофибробласты. Эти клетки выделяют коллаген и другие фиброзные компоненты. ИФЛ - хроническое, прогрессирующее, необратимое и в конечном итоге летальное заболевание легких. Продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 3-5 лет.

Термин "семейный интерстициальный фиброз легких" относится к заболеванию, сходному с ИФЛ, которым поражены два или более родственных индивидуума. Предполагается, что семейный интерстициальный фиброз легких связан с изменениями длины теломер или генными мутациями.

Термин "неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)" относится к заболеванию, вызванному реакцией на определенные лекарственные средства, ВИЧ, а также другими состояниями. Это заболевание характеризуется в основном воспалением клеток интерстиция. Фиброзная форма определя-

ется утолщением и рубцеванием легочной ткани.

Термин "криптогенная организирующаяся пневмония (КОП)" относится к заболеванию с воспалительными изменениями альвеол, аналогично обычной пневмонии, но также с вовлечением бронхиол. Гистологически КОП характеризуется легким очаговым интерстициальным воспалением без фиброза и наличием зачатков грануляционной ткани, состоящей из мононуклеарных клеток, пенистых макрофагов и фиброзной ткани (тельца Массона) в дистальных воздушных ходах.

Термин "саркоидоз" относится к заболеванию, при котором происходит аномальное скопление воспалительных клеток в комочки, называемые гранулемами. Когда заболевание поражает легкие, может наблюдаться хрип, кашель, одышка или боль в груди.

Термин "хроническая обструктивная болезнь легких" (ХОБЛ) относится к хроническому воспалительному заболеванию легких, которое вызывает затрудненный отток воздуха из легких. Симптомы включают затрудненное дыхание, кашель, выделение слизи (мокроты) и хрипы.

Термин "асбестоз" относится к заболеванию, характеризующемуся длительным воспалением и рубцеванием легких из-за воздействия асбеста.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобные; или образованные с 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, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфовая кислота, этансульфовая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфовая кислота, бензолсульфовая кислота, 4-хлорбензолсульфовая кислота, 2-нафталинсульфовая кислота, 4-толуолсульфовая кислота, камфорсульфовая 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 тому подобные; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и тому подобное. Предпочтительные соли включают соли присоединения кислоты, образованные соляной кислотой.

Термины "субъект" и "пациент" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, в частности, к людям.

Используемый в настоящем документе термин "примерно" обозначает приведенное измерение +/- 10%.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

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

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или устройств у субъекта.

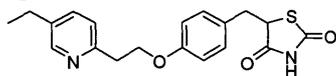
Агонисты PPAR.

Используемый в настоящем документе термин "агонист PPAR" относится к лекарственному средству, которое активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), такой как рецептор PPAR гамма, рецептор PPAR альфа, рецептор PPAR дельта или их комбинации, и включает агонисты PPAR гамма, такие как, например, пиоглитазон, троглитазон или росиглитазон, агонисты PPAR альфа, такие как, например, фибраты, такие как безафибрат, фенофибрат (фенофибровая кислота), клофибрат или гемфиброзил, двойные агонисты PPAR (агонисты PPAR альфа/гамма или PPAR альфа/дельта), такие как, например, алеглитазар, мураглитазар, тезаглитазар, рагаглитазар, сароглитазар, GFT505 или навеглитазар, агонисты PPAR дельта, такие как, например, GW501516, панагонисты PPAR (агонисты PPAR альфа/дельта/гамма) или селективные модуляторы PPAR, такие как, например, INT131, и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. Обычно в фармацевтических комбинациях по настоящему изобретению применяют агонисты PPAR гамма, модуляторы PPAR, агонисты PPAR альфа и/или двойные агонисты PPAR альфа/гамма, в частности, в фармацевтических комбинациях по 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 группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей, еще более конкретно агонисты PPAR гамма, выбранные из группы, состоящей из

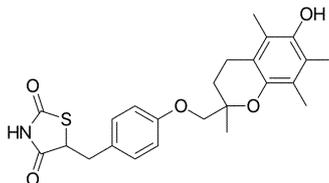
пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона и их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно пиоглитазона или его фармацевтически приемлемых солей. Агонисты PPAR альфа, применяемые в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, состоящей из безафибрата, фенофибрата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

В одном варианте реализации в фармацевтических комбинациях по настоящему изобретению применяют агонист PPAR из группы тиазолидиндионов. Подходящими агонистами PPAR из группы тиазолидиндионов являются, например, пиоглитазон, троглитазон, росиглитазон или их фармацевтически приемлемые соли. Особенно подходящим агонистом PPAR из группы тиазолидиндионов является пиоглитазон или его фармацевтически приемлемая соль, в частности пиоглитазона гидрохлорид.

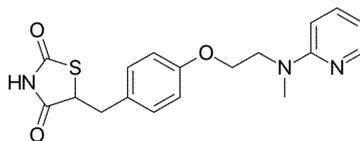
Пиоглитазон (pioglitazone) описан, например, в патенте США № 4687777 или в документе Dornandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso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



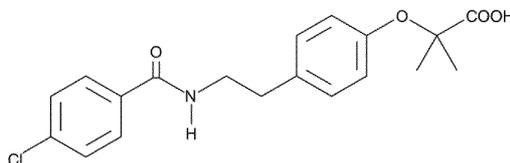
Троглитазон (troglitazone) описан, например, в документе Florez JC, Jablonski KA, Sun MW, Bayley N, Kahn SE, Shamoon H, Hamman RF, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr; 92(4): 1502-9 и представлен структурной формулой, приведенной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



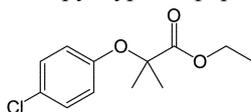
Росиглитазон (rosiglitazone) описан, например, в документе Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med. 2007 Jun 14; 356(24):2457-71. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jul 5; 357(1):100. Росиглитазон описан, например, в документе Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, Ginsberg HN, Kirchner K,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



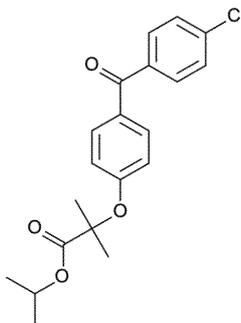
Безафибрат (bezafibrate) описан, например, в документе I. Goldenberg, M. Benderly, U. Goldbourt, Vascular health and risk management. 2008, 4(1): 131-141 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



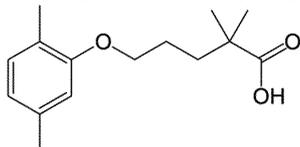
Клофибрат (clofibrate) описан, например, в документе Rabkin SW, Hayden M, Frohlich J. *Atherosclerosis*. 1988 Oct; 73(2-3):233-40 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



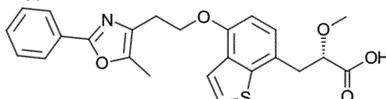
Фенофибрат (fenofibrate) (фенофибровая кислота) описан, например, в документе Schima SM, Maciejewski SR, Hilleman DE, Williams MA, Mohiuddin SM. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Apr; 11(5):731-8 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



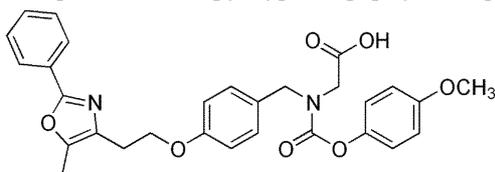
Гемфиброзил (gemfibrozil) описан, например, в документе Adabag AS, Mithani S, Al Aloul B, Collins D, Bertog S, Bloomfield HE; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *Am Heart J*. 2009 May; 157(5):913-8 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



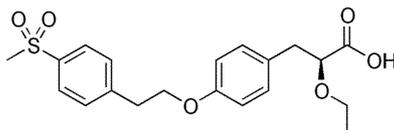
Алеглитазар (aleglitazar) описан, например, в документе Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, Nicholls SJ, Rydén L, Neal B, Malmberg K, Wedel H, Buse JB, Henry RR, Weichert A, Cannata R, Svensson A, Volz D, Grobbee DE; AleCardio Investigators. *JAMA*. 2014 Apr 16; 311(15):1515-25 и представлен структурной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



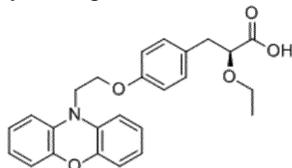
Мураглитазар (muraglitazar) описан, например, в документе Fernandez M, Gastaldelli A, Triplitt C, Hardies J, Casolaro A, Petz R, Tantiwong P, Musi N, Cersosimo E, Ferrannini E, DeFronzo RA. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct; 13(10):893-902 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



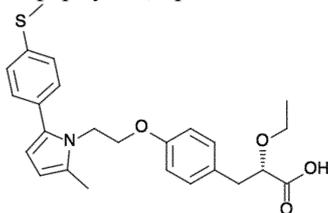
Тезаглитазар (tesaglitazar) описан, например, в документе Bays H, McElhattan J, Bryzinski BS; GAL-LANT 6 Study Group. *Diab Vase Dis Res*. 2007 Sep; 4(3):181-93 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



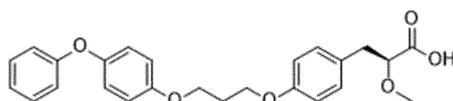
Рагаглитазар (ragaglitazar) описан, например, в документе Saad MF, Greco S, Osei K, Lewin AJ, Edwards C, Nunez M, Reinhardt RR; Ragaglitazar Dose-Ranging Study Group. *Diabetes Care*. 2004 Jun; 27(6):1324-9 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



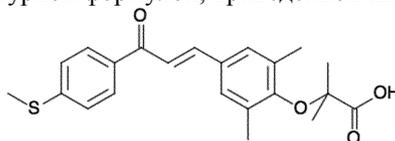
Сароглитазар (saroglitazar) описан, например, в документе Agrawal R. *Curr Drug Targets*. 2014 Feb; 15(2):151-5. и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



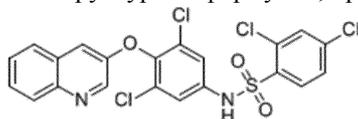
Навеглитазар (naveglitazar) описан, например, в документе Ahlawat P, Srinivas NR. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2008 Jul-Sep; 33(3): 187-90. GW501516 описан, например, в документе in Wang X, Sng MK, Foo S, Chong HC, Lee WL, Tang MB, Ng KW, Luo B, Choong C, Wong MT, Tong BM, Chiba S, Loo SC, Zhu P,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



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



INT131 описан, например, в документе 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 представлен структурной формулой, приведенной ниже:



Активация PPAR агонистом PPAR обычно сильна в диапазоне от низконаномолярного до низкомикромолярного, например, в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения активация PPAR является слабой или частичной, то есть в способах по настоящему изобретению применяют агонист PPAR, который дает максимальную активацию рецептора PPAR в системе анализа репортера от 10% до 100% по сравнению со стандартным агонистом PPAR, про который известно, что он вызывает максимальную активацию PPAR.

Ингибиторы киназы p38.

Термин "ингибитор киназы p38" или "ингибитор p38", которые в настоящем документе используются взаимозаменяемо, относится к лекарственному средству, которое ингибирует митоген-активируемую протеинкиназу p38 (MAP), например, p38-альфа (МАРК14), p38-бета (МАРК11), p38-гамма (МАРК12/ЕРК6) и/или p38-дельта (МАРК13/САРК4). Примеры ингибиторов p38 включают соединения формул I и II и их фармацевтически приемлемые соли, как определено в настоящем документе. Дополнительные примеры ингибиторов p38 включают памапимод, акумапимод, лосмапимод, 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.

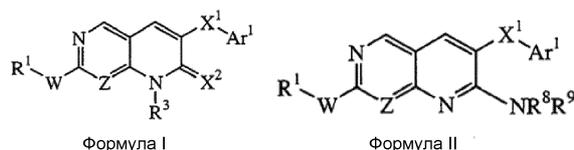
В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению содержит:

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

где указанный ингибитор p38 ингибирует p38-альфа, p38-бета, p38-гамма или p38-дельта или их комбинации, предпочтительно ингибируют p38-альфа и/или p38-бета, более предпочтительно ингибируют p38-альфа.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор p38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соедине-

ние формулы I или 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 R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)- и R²² представляет собой алкил или алкокси;

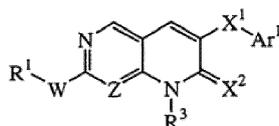
R¹ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил-замещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоамино (где R¹² представляет собой галогеналкил,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

R³ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, 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;

R⁷ представляет собой водород или алкил; и

R⁸ и R⁹ независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, -C(O)-R⁸¹ (где R⁸¹ представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкокси, арилокси, амина, моно- или диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино) или R⁸ и R⁹ совместно образуют =CR⁸²R⁸³ (где R⁸² и R⁸³ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил) и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I



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 R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)- и R²² представляет собой алкил или алкокси;

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

циклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксиль, 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 или носителей.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 представляет собой NR^4 и X^2 представляет собой NR^7 , или каждый из X^1 и X^2 представляют собой O, где R^4 и R^7 такие, как определено выше.

В другом варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по 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 такие, как определено выше.

В другом варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по 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.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^2 представляет собой водород и R^1 представляет собой гетероалкил, или наоборот.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил или цианоалкил.

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

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный 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 гидроксильалкила, предпочтительно из водорода, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 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-гидроксипропила, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропила и 2-гидрокси-1-метилэтила.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксиль, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино) или ацил.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил или цианоалкил.

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

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 и X^2 представляют собой O.

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

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по 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.

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

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой алкил, предпочтительно C_1 - C_5 -алкил, более предпочтительно C_1 - C_4 -алкил и еще более предпочтительно C_1 - C_3 -алкил. В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой этил или метил, предпочтительно метил.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой гетероалкил, предпочтительно 2-гидрокси-пропил.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где W представляет собой NH.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где Z представляет собой N.

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

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X^1 представляет собой NR^4 и X^2 представляет собой NR^7 , или каждый из X^1 и X^2 представляют собой O, где R^4 и R^7 такие, как определено выше; и

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

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

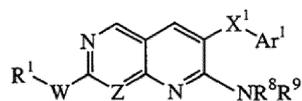
где W представляет собой NR^2 , где R^2 представляет собой водород, алкил, ацил или алкоксикарбонил; и

где Ar^1 представляет собой арил; и

где Z представляет собой N.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где каждый из X^1 и X^2 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 галогенными заместителями, и где R^1 представляет собой гетероалкил, и где R^3 представляет собой алкил или гетероалкил.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор р38 для применения в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы II



Формула II

или его фармацевтически приемлемую соль, где Ar^1 , W, X^1 , Z, R^1 , R^8 и R^9 такие, как определено в

любом из вариантов реализации выше.

Если не указано иное, следующие термины имеют значения, приведенные ниже:

Термин "ацил" обозначает радикал $-C(O)R$, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил имеют значения, определенные в настоящем документе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и тому подобное.

Термин "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 имеют значения, определенные в настоящем документе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, формиламино, ацетиламино, циклогексилкарбониламино, циклогексилметилкарбониламино, бензоиламино, бензилкарбониламино и тому подобное.

Термин "алкокси" обозначает радикал $-OR$, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, бутокси и тому подобное.

Термин "алкоксикарбонил" обозначает радикал $R-O-C(O)-$, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе.

Термин "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 углерода. Примеры включают метил, этил, пропил, 2-пропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и тому подобное. Предпочтительны C_1 - C_3 -алкильные группы, в частности, этил и метил.

Термин "алкилсульфонил" обозначает радикал $R-S(O)_2-$, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе.

Термин "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 включают метилен, этилен, 2,2-диметилэтилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и тому подобное.

Термин "арил" обозначает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, необязательно замещенный независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, $Y-C(O)-R$ (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу и R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), гетероалкил, гетероалкилокси, гетероалкиламино, галоген, нитро, циано, amino, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсульфониламино, гетероалкилсульфониламино, сульфониламино, метилendiокси, этилендиокси, гетероцикллил или гетероцикллилалкил. Предпочтительны моноциклические арильные группы, необязательно замещенные, как описано выше. Более конкретно, термин "арил" включает, но не ограничивается ими, фенил, необязательно замещенный независимо одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, $Y-C(O)-R$ (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу и R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), гетероалкил, гетероалкилокси, гетероалкиламино, галоген, нитро, циано, amino, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсульфониламино, гетероалкилсульфониламино, сульфониламино, метилendiокси, этилендиокси, гетероцикллил и гетероцикллилалкил.

Особенно предпочтительными арильными группами являются замещенные фенильные группы, выбранные группы, состоящей из хлорфенила, метоксифенила, 2-фторфенила, 2,4-дифторфенила, 1-нафтила и 2-нафтила.

Термин "арилсульфонил" обозначает радикал $R-S(O)_2-$, где R представляет собой арил, как определено в настоящем документе.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, как определено в настоящем документе, связанной непосредственно через алкиленовую группу, например, бензил.

Термин "арилокси" обозначает радикал $-OR$, где R представляет собой арил, как определено в настоящем документе, например, фенокси.

Термин "арилоксикарбонил" обозначает радикал $R-C(=O)-$, где R представляет собой арилокси, например, феноксикарбонил.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному одновалентному циклическому углеводородному радикалу, содержащему от трех до семи атомов углерода в кольце, или, более конкретно, тем из определенных соединений, которые перечислены в прилагаемых таблицах или описаны в примерах. Следует понимать, что эти радикалы могут быть сгруппированы также в группу, охватывающую только такие радикалы, но первого или второго приоритетного применения или обоих приоритетных применений, например, циклопропил, циклобутил, циклогексил, 4-метилциклогексил и тому подобное. "Циклоалки-

лалкил" означает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу и R^b представляет собой циклоалкильную группу, как определено в настоящем документе, например, циклогексилметил и т.п.

Термин "замещенный циклоалкил" обозначает циклоалкильный радикал, как определено в настоящем документе, в котором один, два или три (предпочтительно один) атом водорода в кольце независимо заменены на циано или $-Y-C(O)R$ (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу и R представляет собой водород, алкил галогеналкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино, диалкиламино или необязательно замещенный фенил) или, более конкретно, те из конкретных соединений, которые перечислены в прилагаемых таблицах или описаны в примерах.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор и хлор.

Термин "галогеналкил" обозначает алкил, замещенный одним или более одинаковыми или разными атомами галогена, например $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ и тому подобное.

Термин "гетероалкил" обозначает алкильный радикал, как определено в настоящем документе, в котором один, два или три атома водорода замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-OR^a$, $-N(O)_nR^bR^c$ (где n равно 0 или 1, если R^b и R^c оба независимо представляют собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и 0, если нет) и $-S(O)_nR^d$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), при условии, что точка присоединения гетероалкильного радикала расположена на атоме углерода, где R^a представляет собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил; R^b и R^c независимо друг от друга представляют собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилсульфонил, аминсульфонил, моно- или диалкиламиносульфонил, аминоалкил, моно- или диалкиламиноалкил, гидроксидалкил, алкоксидалкил, гидроксидалкилсульфонил или алкоксидалкилсульфонил; и когда n равно 0, R^d представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил, и когда n равно 1 или 2, R^d представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, амино, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино. Предпочтительные гетероалкильные группы включают гидроксидалкильные группы, предпочтительно C_1 - C_6 гидроксидалкильные группы. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксибутил, 2,3-дигидроксибутил, 2-гидрокси-1-метилпропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 2-метилсульфонилэтил, аминсульфонилметил, аминсульфонилэтил, аминсульфонилпропил, метиламиносульфонилметил, метиламиносульфонилэтил, метиламиносульфонилпропил и тому подобное. Особенно предпочтительными гетероалкильными группами являются 2-гидроксипропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил или 2-гидрокси-1-метилэтил.

Термин "гидроксидалкил" обозначает алкильный радикал, как определено в настоящем документе, замещенный одной или более, предпочтительно одной, двумя или тремя гидроксигруппами, при условии, что один и тот же атом углерода не несет более одной гидроксигруппы. Предпочтительные примеры включают, но не ограничиваются ими, гидроксидметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксидметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил, 2-(гидроксидметил)-3-гидроксипропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил и 2-гидрокси-1-метилэтил, предпочтительно 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксидметил)-2-гидроксиэтил, более предпочтительно 2-гидроксипропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил и 2-гидрокси-1-метилэтил. Соответственно, при использовании в настоящем документе термин "гидроксидалкил" используется для определения подгруппы гетероалкильных групп.

Термин "гетероалкилкарбонил" обозначает группу $R^a-C(=O)-$, где R^a представляет собой гетероалкильную группу. Типичные примеры включают ацетилдиметилкарбонил, аминметилкарбонил, 4-ацетилдиокси-2,2-диметилбутан-2-оил, 2-амино-4-метилпентан-2-оил и т.п.

Термин "гетероалкилокси" обозначает группу R^a-O- , где R^a представляет собой гетероалкильную группу. Типичные примеры включают $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-$ и т.п.

Термин "гетероалкилоксикарбонил" обозначает группу $R^a-C(=O)$, где R^a представляет собой гетероалкилокси. Типичные примеры включают 1-ацетилдиокси-метоксикарбонил $(Me-C(=O)-OCH_2-OC(=O)-)$ и т.п.

Термин "гетероарил" обозначает одновалентный моноциклический или бициклический радикал, содержащий от 5 до 12 атомов в кольце, содержащий по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома в кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O или S, остальные атомы кольца представляют собой C, при условии, что точка присоединения гетероарильного радикала будет расположена на ароматическом кольце. Гетероарильное кольцо необязательно замещено независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксид, алкокси, галогена, нитро или циано. Более конкретно термин "гетероарил" включает, но не ограничивается ими, пиридил, фуранил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пирролил, пиазолил, пиримидинил, бензофуранил, тетрагидробензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил бензоксазолил, хинолил, тетрагидрохинолинил, изохинолил, бен-

зимидазол, бензизоксазол или бензотиенил, имидазо[1,2-а]-пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазол и их производные.

Термин "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 т.п.

Термин "гетероалкилзамещенный циклоалкил" обозначает циклоалкильный радикал, как определено в настоящем документе, где один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале заменены гетероалкильной группой, при условии, что гетероалкильный радикал присоединен к циклоалкильному радикалу через углерод-углеродную связь. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, 1-гидроксиметилциклопентил, 2-гидроксиметилциклогексил и т.п.

Термин "гетерозамещенный циклоалкил" обозначает циклоалкильный радикал, как определено в настоящем документе, где один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале заменены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, амина, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино, 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, амино, моноалкиламино или диалкиламино), $-X-Y-C(O)R$ (где X представляет собой O или NR' , Y представляет собой алкилен или отсутствует, R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, амино, моноалкиламино, диалкиламино 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), так что, когда n равно 0, R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил или тиенил, и, когда n равно 1 или 2, R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, тиенил, амино, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-, 3- или 4-гидроксициклогексил, 2-, 3- или 4-аминоциклогексил, 2-, 3- или 4-метансульфонамидоциклогексил и тому подобное, предпочтительно 4-гидроксициклогексил, 2-аминоциклогексил или 4-метансульфонамидоциклогексил.

Термин "гетерозамещенный циклоалкилалкил" обозначает радикал R^aR^b , где R^a представляет собой гетерозамещенный циклоалкильный радикал и R^b представляет собой алкиленовый радикал.

Термин "гетероциклоамино" обозначает насыщенную одновалентную циклическую группу из 4-8 атомов кольца, где один атом кольца представляет собой N , а остальные атомы кольца представляют собой C . Типичные примеры включают пиперидин и пирролидин.

Термин "гетероциклил" обозначает насыщенный или ненасыщенный неароматический циклический радикал из 3-8 атомов кольца, в котором один или два атома кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N , O или $S(O)_n$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), остальные атомы кольца представляют собой C , где один или два атома C могут быть необязательно заменены карбонильной группой. Гетероциклильное кольцо может быть необязательно замещено независимо одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, гетероалкила, галогена, нитро, циано, цианоалкила, гидрокси, алкокси, амина, моноалкиламино, диалкиламино, аралкила, $-(X)_n-C(O)R$ (где X представляет собой O или NR' , n равно 0 или 1, R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидрокси (когда n равен 0), алкокси, амино, 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 галогеналкил, и R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил) или $-S(O)_nR$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), так что, когда n равно 0, R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и когда n равно 1 или 2, R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино или гетероалкил. Более конкретно, термин "гетероциклил" 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-диоксотетрагидро-2H-тиопиранил), пирролинил, имидазолил, N -метансульфонилпиперидин-4-ил и их производные.

Термин "гетероциклилалкил" обозначает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу и R^b представляет собой гетероциклильную группу, как определено выше, например, тетрагидропиранил-2-илметил, 2- или 3-пиперидинилметил, 3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил и т.п.

Термин "(гетероциклил)(циклоалкил)алкил" обозначает алкильный радикал, в котором два атома водорода заменены гетероциклильной группой и циклоалкильной группой.

Термин "(гетероциклил)(гетероарил)алкил" обозначает алкильный радикал, в котором два атома водорода заменены гетероциклильной группой и гетероарильной группой.

Термин "амино" обозначает радикал $-NH_2$.

Термин "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 т.п.

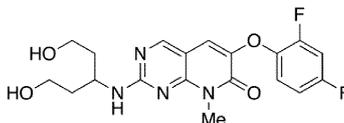
Термин "диалкиламино" обозначает радикал $-NRR'$, где R и R' независимо представляют собой ал-

кильную, гидроксиалкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как определено в настоящем документе. Типичные 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, (циклогексилметил)(этил)амино и т.п.

"Необязательно замещенный фенил" обозначает фенильное кольцо, которое необязательно замещено независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями, более предпочтительно двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гетероалкила, галогена, нитро, циано, amino, метилendiокси, этилендиокси и ацила, предпочтительно галоген, наиболее предпочтительно фтор.

Таким образом, в предпочтительном варианте реализации ингибитор p38 для применения в фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из памапимода, акупапимода, лосмапимода, 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, лосмапимода, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей и их смесей, или выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей, или выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, R9111, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей, или выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода и R9111 или их фармацевтически приемлемых солей, более предпочтительно памапимода, лосмапимода или дилмапимода или их фармацевтически приемлемых солей, еще более предпочтительно памапимода или дилмапимода или их фармацевтически приемлемых солей, в частности памапимода или его фармацевтически приемлемой соли.

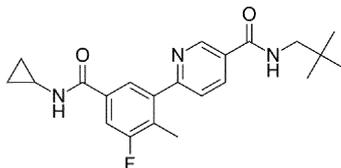
В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения ингибитор p38 представляет собой памапимод, химическое название 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, имеющий химическую формулу III, или его фармацевтически приемлемую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



Формула III

Памапимод (pamapimod) и его синтез описаны, например, в WO2008/151992 и WO2002/064594 и, например, в документе Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttmann 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.

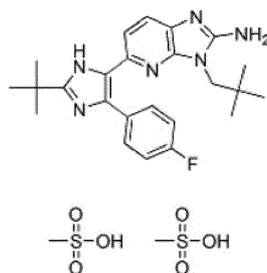
Еще одним особенно предпочтительным ингибитором p38 является лосмапимод (losmapimod), имеющий химическое название 6-(5-((циклопропиламино)карбонил)-3-фтор-2-метилфенил)-N-(2,2-диметилпропил)-3-пиридинкарбоксамид и химическую формулу IV, или его фармацевтически приемлемая соль.



Формула IV

Лосмапимод описан, например, в документе 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.

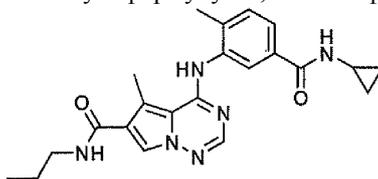
Еще одним особенно предпочтительным ингибитором p38 является LY2228820, имеющий химическое название 3-(2,2-диметилпропил)-5-[4-(4-фторфенил)-2-(2-метил-2-пропанил)-1H-имидазол-5-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин и химическую формулу V, или его фармацевтически приемлемая соль.



формула V

LY2228820 описан, например, в документе 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.

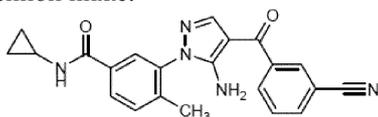
Еще одним особенно предпочтительным ингибитором p38 является BMS 582949, имеющий химическое название 4-(5-(циклопропилкарбамоил)-2-метилфениламино)-5-метил-N-пропилпиirroло[1,2-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамид и химическую формулу VI, или его фармацевтически приемлемая соль.



формула VI

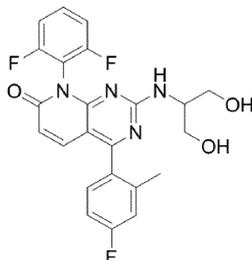
BMS 582949 описан, например, в Liu C, Lin J, Wroblewski ST, Lin S, Hynes J, Wu H, Dyckman AJ, Li T, Wityak J, Gillooly KM, Pitt S, Shen DR, Zhang RF, McIntyre KW, Salter-Cid L, Shuster DJ, Zhang H, Marathe PH, Doweyko AM, Sack JS, Kiefer SE, Kish KF, Newitt JA, McKinnon M, Dodd JH, Barrish JC, Schieven 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 p38a MAP kinase inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2010 Sep 23; 53(18):6629-39.

Акумапимод (acumapimod) имеет химическое название 3-[5-амино-4-(3-цианобензоил)-1H-пиразол-1-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид и описан, например, в публикации 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, приведенной ниже:

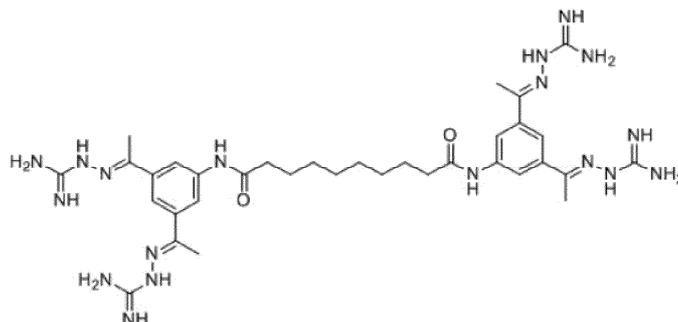


Дилмапимод (dilmapiomod) описан, например, в документе Christie JD, Vaslef S, Chang PK, May AK, Gunn SR, Yang S, Hards K, Kahl L, Powley WM, Lipson DA, Bayliff A, Lazaar AL A Randomized Dose-Escalation Study of the Safety and Anti-Inflammatory Activity of the p38

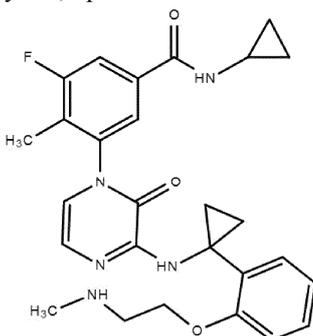
Mitogen-Activated Kinase Inhibitor Dilmapiomod in Severe Trauma Subjects at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2015 Sep; 43(9): 1859-69, и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



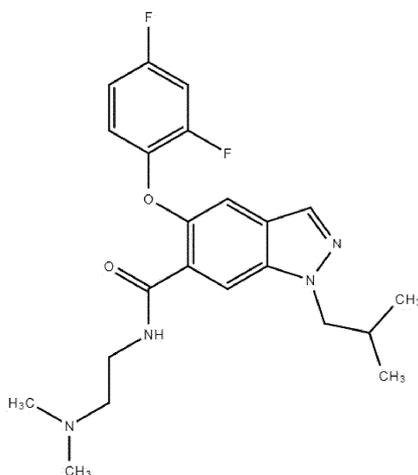
Семапимод (semapimod) описан, например, в документе Bianchi, M.; Ulrich, P.; Bloom, O.; Meistrell m, M., I. I.; Zimmerman, G. A.; Schmidtayerova, H.; Bukrinsky, M.; Donnelley, T.; Bucala, R.; Sherry, B.; Manogue, K. R.; Tortolani, A. J.; Cerami, A.; Tracey, K. J. (Mar 1995). *Molecular Medicine (Cambridge,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



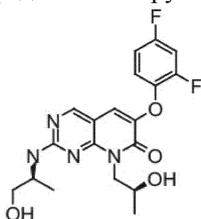
AZD7624 описан, например, в документе N, Cunoosamy D, Hegelund-Myrback T, Pehrson R, Taib Z, Jansson P, Lundin S, Greenaway S, Clarke G, Siew L. AZD7624, an inhaled p38 inhibitor for COPD, attenuates lung and systemic inflammation after LPS Challenge in humans. *Eur Resp J*. DOI: 10.1183/13993003.1 Sept 2015 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



ARRY-371797 описан, например, в документе 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 1; 21(19):4325-33, и представлен структурной формулой, приведенной ниже:

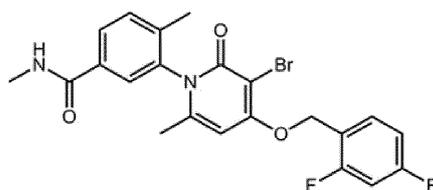


R9111 и его синтез описаны, например, в документе WO2005/047284 и, например, в документе Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;213:610-619 и представлен структурной формулой, приведенной ниже:

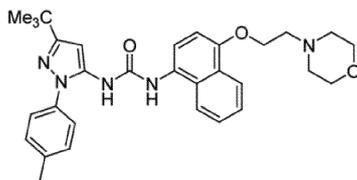


PH-797804 описан, например, в документе Xing L, Devadas B, Devraj RV, Selness SR, Shieh H, Walker JK, Mao M, Messing D, Samas B, Yang JZ, Anderson GD, Webb EG, Monahan JB. Discovery and charac-

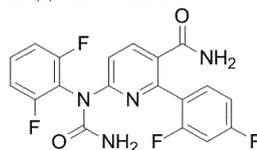
terization of atropisomer PH-797804, a p38 MAP kinase inhibitor, as a clinical drug candidate. *ChemMedChem*. 2012 Feb 6; 7(2):273-80, и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



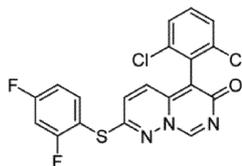
BIRB 796 описан, например, в документе Dietrich J, Hulme C, Hurley LH. The design, synthesis, and evaluation of 8 hybrid DFG-out allosteric kinase inhibitors: a structural analysis of the binding interactions of Gleevec, Nexavar, and BIRB-796. *Bioorg Med Chem*. 2010 Aug 1; 18(15):5738-48, и представлен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



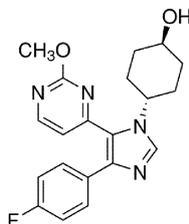
VX-702 описан, например, в документе Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum*. 2009 May; 60(5): 1232-41, и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



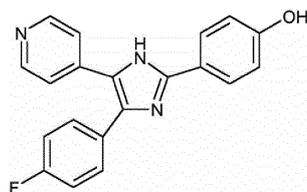
VX-745 описан, например, в документе Duffy JP, Harrington EM, Salituro FG, Cochran JE, Green J, Gao H, Bemis GW, Evindar G, Galullo VP, Ford PJ, Germann UA, Wilson KP, Bellon SF, Chen G, Taslimi P, Jones P, Huang C, Pazhanisamy S, Wang YM, Murcko MA, Su MS. The Discovery of VX-745: A Novel and Selective p38-alpha Kinase Inhibitor. *ACS Med Chem Lett*. 2011 Jul 28; 2(10):758-63, и представлен структурной формулой, приведенной ниже:



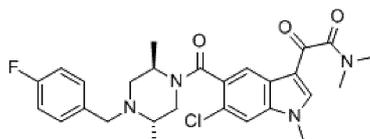
SB239063 описан, например, в документе Strassburger M, Braun H, Reymann KG. Anti-inflammatory treatment with the p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB239063 is neuroprotective, decreases the number of activated microglia and facilitates neurogenesis in oxygen-glucose-deprived hippocampal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



SB202190 описан, например, в документе 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, приведенной ниже:



SCIO469 описан, например, в документе 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, приведенной ниже:



Фармацевтические комбинации.

Как описано выше, в первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

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

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

Подходящие агонисты PPAR определены выше. В одном варианте реализации указанный агонист PPAR активирует PPAR-гамма и/или PPAR-альфа. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей. В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный агонист PPAR представляет собой агонист PPAR-гамма, предпочтительно агонист PPAR-гамма, выбранный из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемых солей, в частности пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли. В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазона гидрохлорид.

Подходящие ингибиторы киназы p38 определены выше. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанные ингибиторы киназы p38 ингибируют p38-альфа, p38-бета, p38-гамма или p38-дельта или их комбинации, предпочтительно ингибируют p38-альфа и/или p38-бета, более предпочтительно ингибируют p38-альфа. Другие пригодные ингибиторы киназы p38 представляют собой соединения формулы I или II или их фармацевтически приемлемые соли, как определено выше. Другими пригодными ингибиторами киназы p38 являются ингибиторы киназы p38, выбранные из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лосмапимода, 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, в частности, памапимод, лосмапимод, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, или выбранные из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лосмапимода, 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, в частности, памапимод, лосмапимод, LY2228820, BMS 582949 или их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно памапимод, лосмапимод, дилмапимод или R9111 или их фармацевтически приемлемые соли, более предпочтительно памапимод или дилмапимод или их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно памапимод или его фармацевтически приемлемая соль.

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой, например, комбинированный препарат или фармацевтическую композицию для одновременного, раздельного или последовательного применения. Используемый в настоящем документе термин "комбинированный препарат" относится, в частности, к "набору из частей" в том смысле, что указанный агонист PPAR и указанный ингибитор p38 можно дозировать независимо, либо в отдельной форме, например, в виде отдельных таблеток, либо путем применения различных фиксированных комбинаций с определенными количествами активных ингредиентов. Отношение количества агониста PPAR к количеству ингибитора p38, вводимых в составе комбинированного препарата, может варьироваться, например, для того, чтобы соответствовать потребностям популяции пациентов, подлежащих лечению, или потребностям одного пациента, которые могут быть разными в зависимости от возраста, пола, массы тела пациента и т. д. От-

дельные части комбинированного препарата (набор из частей) можно вводить одновременно или последовательно, то есть в определенном хронологическом порядке, например, в разные моменты времени и с одинаковыми или разными интервалами времени для любой части указанного набора из частей.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинированному препарату с установленной дозой (англ. "fixed-dose combination", FDC), содержащему агонист PPAR и ингибитор р38, объединенные в стандартную дозированную форму в определенной комбинации соответствующих доз.

Фармацевтическую комбинацию также можно применять в качестве дополнительной терапии. Используемый в настоящем документе термин "дополнительная терапия" относится к совокупности реагентов для применения в терапии; 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, так что не все реагенты, применяемые в терапии, начинают давать одновременно. Например, добавление терапии ингибитором р38 пациенту, уже получающему терапию агонистом PPAR, и наоборот.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая комбинация согласно изобретению представляет собой комбинированный препарат.

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

Количество агониста PPAR и ингибитора р38, подлежащих введению, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние 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 субъекта или хозяина, подвергаемого лечению.

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

В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 оказывают аддитивный терапевтический эффект, т.е. где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 присутствуют в количестве, обеспечивающем аддитивный терапевтический эффект.

Используемый в настоящем описании термин "аддитивный" означает, что эффект, достигаемый с помощью фармацевтических комбинаций по настоящему изобретению, примерно равен сумме эффектов от применения агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора р38, в качестве монотерапии. Аддитивный эффект обеспечивает преимущество, заключающееся в большей эффективности при тех же дозах и может привести к более длительной реакции на терапию.

В более предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 оказывают синергетический терапевтический эффект, т.е., где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 присутствуют в количестве, обеспечивающем синергетический терапевтический эффект.

В еще одном более предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 оказывают синергетический терапевтический эффект в отношении регуляции экспрессии генов семейств интерлейкина/рецептора интерлейкина и/или TNF/рецептора TNF, и/или СС- и СХС-хемокинов, в частности, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 оказывают синергетический терапевтический эффект в отношении регуляции экспрессии одного или более генов интерлейкина/рецептора интерлейкина, выбранных из группы, состоящей из интерлейкина 6, интерлейкина 11, интерлейкина 12В и рецептора 1 интерлейкина 18, и/или в отношении регуляции экспрессии генов TNF/рецептора TNF, выбранных из группы, состоящей из члена суперсемейства рецепторов TNF 11 b (TNF receptor superfamily member 11b), члена суперсемейства TNF 9 (TNF receptor superfamily member 9), члена суперсемейства рецепторов TNF 10b (TNF receptor superfamily member 10b) и члена суперсемейства TNF 18 (TNF receptor superfamily member 18), и/или в отношении регуляции экспрессии СС- и СХС-хемокинов, выбранных из группы, состоящей из лиганда 7 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 7), лиганда 4 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 4), лиганда 3 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 3), лиганда 12 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 12), лиганда 2 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 2), лиганда 8 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 8), лиганда 24 хемокина с мотивом СС (C-C motif chemokine ligand 24), лиганда 10 хемокина с мотивом СХС (C-X-C motif chemokine ligand 10), лиганда 5 хемокина с мотивом СХС (C-X-C motif chemokine ligand 5), лиганда 3 хемокина с мотивом СХС (C-X-C motif chemokine ligand 3); более конкретно, указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 оказывают синергетический терапевтический эффект в отношении регуляции экспрессии одного или более генов интерлейкина/рецептора интерлейкина, выбранных из группы, состоящей из интерлейкина 6, ин-

терлейкина 11, интерлейкина 12В и рецептора 1 интерлейкина 18, и/или в отношении регуляции экспрессии генов TNF/рецептора TNF, выбранных из группы, состоящей из члена суперсемейства рецепторов TNF 11b, члена суперсемейства TNF 9, члена суперсемейства рецепторов TNF 10b и члена суперсемейства TNF 18.

Используемый в настоящем описании термин "синергический" означает, что эффект, достигаемый с помощью фармацевтических комбинаций по настоящему изобретению, больше суммы эффектов от применения указанных агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора р38, в качестве монотерапии. Такой синергический эффект обеспечивает преимущество, заключающееся в большей эффективности при тех же дозах и может привести к более длительному ответу на терапию.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 45 мг, от примерно 0,1 до примерно 30 мг или от примерно 0,1 до примерно 15 мг. Если указанный агонист PPAR находится в форме фармацевтически приемлемой соли, количества агониста PPAR, представленные в настоящем документе, рассчитываются на основе соответствующего свободного основания.

В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор р38 и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации ниже дозы, обычно необходимой для лечения диабета при помощи пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до от 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.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию (т.е. комбинацию с фиксированной дозой, как указано выше). В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию и содержит другие лекарственные или фармацевтические агенты, например, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, наполнителей или носителей.

Режимы введения и лечения.

Термины "лечение"/"лечить", используемые в настоящем документе, включают: (1) отсрочку появления клинических симптомов положения, расстройства или состояния, развивающегося у животного, особенно у млекопитающего и особенно у человека, который может иметь указанное положение, расстройство или состояние или может быть предрасположено к ним, но еще не испытывает или не проявляет клинические или субклинические симптомы указанного положения, расстройства или состояния; (2) ингибирование указанного положения, расстройства или состояния (например, остановка, уменьшение или задержка прогрессирования заболевания, или его рецидива в случае поддерживающего лечения, по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома); и/или (3) облегчение состояния (т.е. вызывание регресса указанного положения, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Польза для пациента, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо по меньшей мере ощутимой для пациента или врача. Однако следует понимать, что, когда лекарство вводят пациенту для лечения заболевания, результатом не всегда может быть эффективное лечение.

Превентивное лечение включает профилактическое лечение. В превентивных применениях фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту с подозрением на фиброзирующие заболевания или состояния, или с риском их развития. В терапевтических применениях фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий от фиброзирующего заболевания или расстройства, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки симптомов указанного заболевания. Количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарственные средства, а также от мнения лечащего врача. В случае, когда состояние субъекта не улучшается, введение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению можно осуществлять постоянно, то есть, в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни субъекта, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или состояния субъекта.

В случае, когда состояние субъекта улучшается, введение фармацевтической комбинации по на-

стоящему изобретению можно осуществлять непрерывно; альтернативно, дозу вводимых лекарственных средств можно временно уменьшить или временно приостановить на определенный период времени ("отдых от лекарств").

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно подходит для перорального, местного, инъекционного, окулярного, местного окулярного (например, субконъюнктивного, интравитреального, ретробульбарного или интракамерального), системного (т.е. энтерального или парентерального) введения или подходит для введения путем ингаляции, т.е. комбинацию вводят локально в легкие. Более предпочтительно фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению подходит для перорального, местного, инъекционного введения и/или введения путем ингаляции, наиболее предпочтительно подходит для перорального введения субъекту и содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента (активных ингредиентов) и необязательно один или более подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

Если не указано иное, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению получают известным способом, например, с помощью обычных процессов смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. При приготовлении комбинации для дозированной лекарственной формы для перорального введения можно применять любую из обычных фармацевтических сред, носители, разбавители, гранулирующие агенты, скользящие вещества, связующие, дезинтегрирующие агенты и т.п. Из-за легкости введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в этом случае, очевидно, применяются твердые фармацевтические носители.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая комбинация согласно изобретению представляет собой комбинацию для перорального применения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для местного применения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для местного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая комбинация согласно изобретению представляет собой комбинацию для применения в виде инъекций. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для инъекционного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для введения в глаз. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для местного глазного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для системного, т.е. энтерального или парентерального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для системного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

В другом предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для введения путем ингаляции, например, в виде назального спрея, или при помощи ингаляторов с сухим порошком или аэрозолем. Для доставки путем ингаляции активные соединения предпочтительно находятся в форме микрочастиц. Их можно приготовить различными способами, включая распылительную сушку, сублимационную сушку и микронизацию. Генерация аэрозоля может осуществляться с использованием, например, струйных распылителей под давлением или ультразвуковых атомизеров, предпочтительно с использованием дозированных аэрозолей на основе пропеллента, или введения микронизированных активных соединений без пропеллента, например, из ингаляционных капсул или при помощи других систем доставки "сухого порошка". Микрочастицы для доставки путем ингаляции можно приготовить в виде состава с наполнителями, которые способствуют доставке и высвобождению. Например, состав "сухого порошка" может включать микрочастицы с крупными частицами носителя, которые облегчают поступление из ИСП в легкие. Подходящие частицы носителя известны и включают частицы лактозы; они могут иметь средний аэродинамический диаметр более 90 мкм.

Активные соединения можно дозировать, как описано, в зависимости от того, ингалятор какой системы используется. В дополнение к активным соединениям формы для введения могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как, например, пропелленты (например, F11g в случае дозированных аэрозолей), поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, ароматизаторы, наполнители (например, лактоза в случае порошковых ингаляторов) или, при необходимости, другие активные вещества.

Для целей ингаляции доступно большое количество систем, с помощью которых можно получать и

вводить аэрозоли с оптимальным размером частиц, используя технику ингаляции, которая подходит для пациента. В дополнение к использованию адаптеров (спейсеров, трубок-удлинителей) и контейнеров грушевидной формы (например, Nebulator®, Volumatic®) и автоматических устройств, выпускающих спрей (Autohaler®), для дозированных аэрозолей, в частности, в случае порошковых ингаляторов доступен ряд технических решений (например, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® или ингаляторы, например, как описано в EP-A-0505321). Кроме того, комбинацию согласно настоящему изобретению можно доставлять в многокамерных устройствах, что позволяет осуществлять раздельное хранение и дозирование агониста PPAR и ингибитора р38 согласно настоящему изобретению.

В более предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту перорально, местно, путем инъекции или ингаляции, даже более предпочтительно перорально.

В предпочтительном варианте реализации фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз легких, и фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального введения, то есть, вводится перорально. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть, комбинацию с фиксированной дозой.

В другом предпочтительном варианте реализации указанное фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз легких, и фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для введения посредством ингаляции, то есть, вводится в легкие. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для введения посредством ингаляции предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации указанное фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз печени, и фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального введения, то есть, вводится перорально. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации указанное фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз почек, и фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального введения, то есть, вводится перорально. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации указанное фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз глаз, и фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального, инъекционного или местного введения, то есть, вводится перорально, при помощи инъекции или местно. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального, инъекционного или местного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации указанное фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз кожи, и фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального или местного введения, то есть, вводится перорально или местно. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального или местного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, то есть, комбинацию с фиксированной дозой.

Фармацевтическая комбинация для перорального или системного, т.е. энтерального или парентерального, введения, представляет собой, например, дозированную лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или суппозиторий.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом указанная композиция представляет собой раствор или суспензию для введения в глаз (т.е. глазные капли) или офтальмологическую мазь.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом указанная композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

Содержание активных ингредиентов в индивидуальной дозе само по себе не обязательно должно составлять терапевтически эффективное количество, так как такое 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 комби-

нированный препарат, то указанный агонист PPAR не нужно вводить в той же форме, что и указанный ингибитор р38. В качестве примера, агонист PPAR можно вводить в виде порошка путем ингаляции, тогда как ингибитор р38 можно вводить перорально в виде таблетки, или наоборот.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, содержащей дозу агониста PPAR ниже дозы, необходимой для лечения диабета с помощью указанного агониста PPAR. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, содержащей дозу агониста PPAR в 3-9 раз ниже, чем максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета, в частности в 3-9 раз ниже, чем максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета у человека. Максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета у человека, например, для агонистов PPAR гамма, таких как пиоглиитазона гидрохлорид, обычно находится в диапазоне примерно 15-45 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения при применяемой дозе агониста PPAR побочные эффекты, наблюдаемые при лечении диабета при помощи указанного агониста PPAR, снижены или отсутствуют.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, содержащей дозу агониста PPAR ниже активной дозы для терапевтически релевантного антидиабетического или антидислипидемического действия агониста PPAR, в частности, дозу ниже активной дозы для антидиабетического или антидислипидемического действия агониста PPAR у человека.

Типичный режим дозирования пиоглиитазона или его фармацевтически приемлемой соли при лечении диабета включает от 15 до 45 мг пиоглиитазона один раз в сутки.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят человеку перорально в дозе, содержащей 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, выбранного из группы, состоящей из пиоглиитазона, росиглиитазона, троглиитазона, фенофибрата, безафибрата и их фармацевтически приемлемых солей, еще более предпочтительно агониста PPAR гамма, еще более предпочтительно пиоглиитазона или его фармацевтически приемлемой соли, наиболее предпочтительно гидрохлорида пиоглиитазона, 0,1-45 мг/сутки, предпочтительно 0,1-10 мг/сутки, более предпочтительно примерно 5 мг/сутки; и содержащей дозу ингибитора р38, например, соединения формулы I или II, в частности, соединения формулы I, предпочтительно ингибитора р38, выбранного из группы, состоящей из памапимода, акумуляпимода, лосмапимода, 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 приемлемых солей, более предпочтительно памапимода или его фармацевтически приемлемой соли, 1-500 мг/сутки, предпочтительно 10-250 мг/сутки, более предпочтительно 25-150 мг/сутки, наиболее предпочтительно примерно 75 мг/сутки.

Режим дозирования.

Примерный режим лечения включает введение один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки через сутки, предпочтительно один раз в сутки и/или два раза в сутки. Комбинацию согласно настоящему изобретению обычно вводят несколько раз. Интервалы между однократными дозами могут составлять, например, менее суток, или дозы можно вводить ежедневно, или каждый второй день. Комбинацию согласно настоящему изобретению можно применять в виде постоянного непрерывного лечения. Комбинацию согласно настоящему изобретению также можно применять в режиме, в котором субъект получает циклы лечения, прерываемые перерывом ("отдых от лекарств") или периодом отсутствия лечения. Таким образом, комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с выбранными интервалами в течение непрерывного периода, составляющего одну неделю или ее часть, две недели, три недели, четыре недели, пять недель или шесть недель, а затем прекращать введение на период, составляющий одну неделю или ее часть, две недели, три недели, четыре недели, пять недель или шесть недель. Комбинация интервала лечения и периода без 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 их можно определять по ухудшению или улучшению состояния пациента, на что указывает появление или ремиссия симптомов или объективные свидетельства появления или ремиссии заболевания. В таком случае терапию можно начинать и приостанавливать по мере необходимости, и возобновлять только тогда, когда симптомы или объективные свидетельства указывают на возвращение болезни. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическую комбинацию согласно изобретению вводят один раз в сутки.

Наборы/изделия.

В одном аспекте настоящее изобретение также относится к набору для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, содержащему фармацевтическую комбинацию, описанную в данном документе, и инструкции по применению указанного набора. Предпочтительные агонисты PPAR и предпочтительные ингибиторы киназы р38, входящие в

указанную фармацевтическую комбинацию, описаны выше.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения наборы включают носитель, упаковку или контейнер, который разделен на части для одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и тому подобное, при этом каждый контейнер содержит один из отдельных элементов для применения в способе, описанном в настоящем документе. Пригодные контейнеры включают, например, бутылочки, флаконы, шприцы и пробирки. В других вариантах реализации настоящего изобретения указанные контейнеры изготавливаются из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, описанные в настоящем документе, обычно будут содержать одну или несколько фармацевтических комбинаций, описанных в настоящем документе, и упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылочки, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и предполагаемого способа введения и лечения.

Предотвращение или лечение фиброзирующих заболеваний или расстройств.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, т.е. к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы p38, и, необязательно,

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

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

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

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для получения предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта.

Также предложен способ предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или нарушений у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, как описано в настоящем документе.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанное фиброзирующее заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза сердца, фиброза глаз или фиброза кожи.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения фиброза легких.

В еще более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения фиброза легких, при этом указанный фиброз легких выбран из группы, состоящей из идиопатического фиброза легких (ИФЛ), семейного интерстициального фиброза легких, неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), криптогенной организующейся пневмонии (КОП), саркоидоза и асбестоза.

В еще более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения фиброза легких, при этом указанный фиброз легких выбран из группы, состоящей из идиопатического фиброза легких (ИФЛ), семейного интерстициального фиброза легких, неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), криптогенной организующейся пневмонии (КОП), саркоидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и асбестоза.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения фиброза легких, при этом указанный фиброз легких выбран из группы, состоящей из идиопатического фиброза легких (ИФЛ), семейного интерстициального фиброза легких и асбестоза.

В другом особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения фиброза легких, при этом указанный фиброз легких выбран из группы, состоящей из идиопатического фиброза легких (ИФЛ), семейного интерстициального фиброза легких, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и асбестоза.

В еще более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для применения в способе предотвращения или лечения идиопатического фиброза легких (ИФЛ).

В одном варианте реализации настоящего изобретение относится к фармацевтической комбинации,

содержащей:

- (a) агонист PPAR,
- (b) ингибитор киназы р38, и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный ингибитор киназы р38 предпочтительно ингибирует р38-альфа, р38-бета, р38-гамма или р38-дельта или их комбинации; более предпочтительно ингибирует р38-альфа и/или р38-бета.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

- (a) агонист PPAR,
- (b) ингибитор киназы р38, и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанный ингибитор киназы р38 выбран из группы, состоящей из памапимода, акумапимода, лосмапимода, 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 приемлемых солей.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно изобретению, содержащая

- (a) агонист PPAR,
- (b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

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

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

- (a) агонист PPAR,
- (b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

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

В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

- (a) агонист PPAR,
- (b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

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

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

- (a) агонист PPAR,
- (b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе; и, необязательно,
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанный агонист PPAR гамма выбран из группы, состоящей из пиогли-тазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

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

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанный агонист PPAR гамма выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(a) агонист PPAR гамма,

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе; и, необязательно,

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

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

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(a) агонист PPAR гамма,

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе; и, необязательно,

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

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

В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(a) агонист PPAR гамма,

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе; и, необязательно,

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей,

вспомогательных веществ или носителей,

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих 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, предпочтительно выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемой соли; и

где каждый из X^1 и X^2 в указанном соединении формулы I представляет собой O; и где Z в указанном соединении формулы I представляет собой N; и 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.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(a) агонист PPAR гамма,

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод, R9111, семапимод или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

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

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

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

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(a) агонист PPAR гамма,

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод,

лосмапимод, дилмапимод или R9111 или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений, предпочтительно памапимод или дилмапимод или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений, более предпочтительно памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

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

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

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(d) агонист PPAR гамма,

(е) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод, лосмапимод, дилмапимод или R9111 или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений, предпочтительно памапимод или дилмапимод или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений, более предпочтительно памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

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

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

где указанный агонист PPAR гамма выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы р38; и, необязательно,

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

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или нарушений у субъекта, где указанный агонист PPAR активирует PPAR альфа, PPAR гамма или PPAR дельта или их комбинации.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы р38; и, необязательно,

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

для применения в способе профилактики или лечения фиброзирующих заболеваний или нарушений у субъекта, где указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, троглитазона, росиглитазона, безафибрата, фенофибрата, клофибрата, гемфиброзила, алеглитазара, мураглитазар, тesaглитазар, тезаглитазара, сароглитазара, GFT505, навеглитазара, GW501516 и INT131 или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы р38; и, необязательно,

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

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, троглитазона, безафибрата или их фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы р38; и, необязательно,

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

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(a) агонист PPAR,

(b) ингибитор киназы р38; и, необязательно,

(с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, при этом указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(а) агонист PPAR, где указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) ингибитор киназы р38, и, необязательно,

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

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

В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(а) агонист PPAR, где указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазона гидрохлорид;

(b) ингибитор киназы р38, и, необязательно,

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

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

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(а) агонист PPAR, где указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно пиоглитазона гидрохлорид;

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

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

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

В дополнительно особенно предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(а) агонист PPAR, где указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно пиоглитазона гидрохлорид;

(b) ингибитор киназы р38, где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

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

для применения в способе предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, где указанные фиброзирующие заболевания или расстройства представляют собой идиопатический фиброз легких (ИФЛ).

Примеры

Настоящие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, без его ограничения.

Пример 1. Комбинированное лечение памапимодом и пиоглитазоном защищает от фиброза легких, индуцированного блеомицином.

1. Описание.

Блеомицин широко используется для индукции фиброза легких у мышей с целью изучения возможных методов лечения. Эффективность пиоглитазона и памапимода, дозированных индивидуально и в комбинации, по сравнению с одобренным лекарственным средством пирфенидоном, была протестирована на 21-дневной модели индуцированного блеомицином фиброза легких на мышцах. Как пиоглитазон один раз в сутки, так и памапимод один раз в сутки, вводимые индивидуально и в комбинации, значительно снижали нормализованную массу легких и показатели фиброза по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Группа, получавшая комбинацию памапимод/пиоглитазон, показала большее снижение этих параметров заболевания, чем группы, получавшие отдельные агенты. Все группы лечения показали большую эффективность, чем группа положительного контроля, получающая пирфенидон дважды в сутки. Эти результаты показывают, что комбинация пиоглитазона и памапимода эффективна для уменьшения фиброза легких, вызванного блеомицином, и является подходящей терапевтической схемой для лечения фиброза легких.

2. Материалы и методы.

2.1. Лабораторные животные.

Для этого исследования использовали самцов мышей C57BL/6 в возрасте от шести до семи недель. Животных взвешивали за день до начала исследования, и 60 животных были рандомизированы в 6 групп (N = 10 на группу) таким образом, чтобы средние массы тела были одинаковыми для разных групп. Пища и вода предоставлялись *ad libitum*, был установлен 12-часовой цикл свет/темнота.

2.2. Дизайн исследования.

Лечение в группах 2-6 начинали за день до введения блеомицина и продолжали до конца исследования на 21 день. В день -1 животным через желудочный зонд вводили: контроль - носитель (0,5% метилцеллюлоза; группа 1 и группа 2), пиоглитазон 25 мг/кг/доза (группа 3), памапимод 100 мг/кг/доза (группа 4), пиоглитазон 25 мг/кг/доза и памапимод 100 мг/кг/доза (группа 5), пирфенидон 100 мг/кг/доза (группа 6) и продолжали такое введение в течение 21 дня. Пиоглитазон и памапимод вводили один раз в сутки (QD), а пирфенидон - два раза в сутки (BID). В день 0 все мыши в группах 2-6 получали однократную инстилляцию блеомицина для индукции фиброза легких. Животные в группе 1 (которым вводили носитель с 1 по 21 день) не получали инстилляцию блеомицина, а вместо этого им вводили однократную дозу физиологического раствора, и их считали группой отрицательного контроля. Последние дозы препаратов вводили за 2-4 часа до завершения исследования на 21 день.

Массу тела, абсолютную массу легких и массу легких, нормализованную по массе тела, измеряли для всех мышей на 21 день после инстилляцией блеомицина и сравнивали с контрольными мышами, которым после инстилляцией блеомицина вводили носитель. Посткавальные доли правого легкого собирали и мгновенно замораживали. Остальные легкие фиксировали в 10% NBF, проводили гистопатологический анализ и оценивали тяжесть фиброза по модифицированной шкале Эшкрофта.

2.3. Составы с соединениями и носитель.

Носитель (0,5% метилцеллюлоза) и соединения готовили еженедельно и хранили при комнатной температуре в темноте. Всем мышам вводили дозу, начиная с -1 дня до окончания исследования на 21 день, объемом 200 мкл носителя или тестируемых соединений раз в сутки (QD) через желудочный зонд или 100 мкл пирфенидона два раза в сутки (BID) через пероральный зонд. Для групп, получавших и пирфенидон, и тестируемые соединения, пирфенидон вводили в дозе 100 мкл два раза в сутки (BID), а тестируемые соединения вводили в общем объеме 100 мкл раз в сутки (QD).

2.4. Процедуры сбора материала.

Это исследование было прекращено на 21 день для всех групп примерно через 2-4 часа после введения последней дозы соединения или носителя в качестве контроля. Всех мышей анестезировали ингаляционной анестезией изофлураном и умерщвляли смещением шейных позвонков.

Легкие каждого животного собирали и взвешивали. Посткавальную долю правого легкого отделяли при наложении нити, чтобы не было утечки из остальной части легкого. Посткавальные доли взвешивали и замораживали для дальнейшего анализа. Оставшиеся легкие каждого животного надували 10% нейтральным забуференным формалином (NBF) и затем фиксировали в 10% NBF для гистологического исследования.

2.5. Оценка фиброза.

Образцы легких обрабатывали и все доли легких от каждой мыши заключали в один парафиновый блок. Коронковые срезы четырех основных долей окрашивали трихромом по Массону. Легочные поля каждого животного исследовали в растровом формате при помощи линзы объектива 20X и линзы окуляра 10X (200X). Для каждого поля записывали оценку по модифицированной шкале Эшкрофта (Hubner et al., 2008). Индекс фиброза рассчитывали как сумму баллов поля по модифицированной шкале Эшкрофта, поделенную на количество исследованных полей. Результаты гистопатологической микроскопической оценки вводили непосредственно в электронные таблицы Excel 2016.

Конечные данные на 21 день показаны как средний балл по шкале Эшкрофта для экспериментальной группы со стандартной ошибкой среднего (SEM). Статистические различия (определяемые как $p < 0,05$) между группами анализировали с использованием t-тестов при помощи программного обеспечения Prism версии 7.0 (GraphPad, La Jolla, CA). Группы, обработанные тестируемыми соединениями, сравнивали с контрольными мышами, которым вводили блеомицин.

3. Результаты.

3.1. Абсолютная и нормализованная масса легких.

Как показано на фиг. 1, инстиляция блеомицина приводила к значительному увеличению нормализованной массы легких по сравнению с контрольными препаратами без блеомицина. Существенно более низкие нормализованные массы легких наблюдались в группах, получавших 25 мг/кг пиоглитазона или 100 мг/кг памапимода отдельно или в комбинации (группы 3, 4 и 5 по сравнению с группой 2, $p < 0,05$, t-тест). Примечательно, что комбинация уменьшала нормализованную массу легких в большей степени, чем положительный контроль пирфенидоном (группа 6).

3.2. Оценка фиброза.

Как показано на фиг. 2, индукция блеомицином 1,5 Ед/кг с последующим ежедневным введением 200 мкл носителя (группа 2) вызвала значительный фиброз с наивысшим средним индексом фиброза по

группе (4,8). Существенно меньший фиброз, на что указывают более низкие средние индексы фиброза по группе, наблюдался в группах, получавших 25 мг/кг пиоглитазона или 100 мг/кг памапимода отдельно или в комбинации (группы 3, 4 и 5 по сравнению с группой 2, $p < 0,05$, t-тест). Самый низкий средний индекс фиброза по группе наблюдался в группе 5, что указывает на то, что комбинация пиоглитазона и памапимода более эффективна для снижения показателя фиброза, чем каждый из агентов по отдельности. Примечательно, что указанная комбинация снижала нормализованный показатель фиброза в большей степени, чем положительный контроль пирфенидоном (группа 6).

Пример 2. Комбинированное лечение памапимодом и пиоглитазоном показывает синергический эффект в отношении изменений экспрессии генов интерлейкина и пути TNF в легочной ткани мышей.

1. Описание.

Фиброз - это патологический процесс, характеризующийся замещением нормальной ткани мезенхимальными клетками и внеклеточным матриксом. Последовательность событий, ведущих к фиброзу легких, включает воспаление и нарушение нормальной тканевой структуры. Некоторые цитокины участвуют в локальном повреждении и воспалении, к ним относятся интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-6, а также фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа) и родственные молекулы. Мы выполнили анализ экспрессии всего генома на легочной ткани из исследования фиброза, индуцированного блеомицином, описанного в примере 1. Неожиданно результаты показали, что пиоглитазон и памапимод обладают синергическим действием и значительно регулируют экспрессию нескольких генов интерлейкина/рецептора интерлейкина, а также TNF/рецепторов TNF. Эти данные позволяют предположить, что комбинация этих двух лекарственных средств может обеспечить лучшую терапевтическую эффективность при лечении фиброза легких, чем любое из них по отдельности.

2. Материалы и методы.

Глобальные изменения экспрессии генов определяли секвенированием РНК Illumina Next Generation в образцах легких из исследования на животных, описанного в примере 1. РНК экстрагировали из посткавальной доли, которая была мгновенно заморожена по окончании исследования. Для этого анализа были проанализированы 8 образцов из каждой из групп лечения 1-6 (всего 48 образцов). Вкратце, суммарную РНК экстрагировали для секвенирования нового поколения с использованием стандартных методов, затем были подготовлены библиотеки РНК Illumina TruSeq, включая обогащение поли-(А). Секвенирование выполняли на Illumina NextSeq 500, v2, высокий уровень, прочтение 1×75 bp с 30 млн пакетов. Демультимплексирование и обрезку остатков адаптерных последовательностей Illumina были выполнены на необработанных данных. Картирование считываний данных было выполнено с использованием эталонного генома мыши mm10.

Для биоинформатического анализа определяли средний уровень экспрессии и стандартные отклонения для каждого гена в 8 повторах на группу лечения. Затем были выполнены попарные сравнения между группами для выявления дифференциально экспрессируемых генов. Для каждого попарного анализа рассчитывались абсолютные р-значения и скорректированные р-значения с поправкой на множественность тестов. Выходные данные состояли из 1000 лучших дифференциально экспрессируемых генов. Ген считался значительно активированным или подавленным, если разница в сравнении между группами давала скорректированное значение $p < 0,10$.

3. Результаты.

В таблице ниже показаны в значительной степени регулируемые гены (скорректированное значение $p < 0,10$) для трех групп лечения по сравнению с группой заболевания, получившей только блеомицин. Ни монотерапия пиоглитазоном, ни монотерапия памапимодом не регулируют в значительной степени экспрессию членов семейств интерлейкина/рецепторов интерлейкина, TNF/рецепторов TNF или хемокинов с мотивами CC и CXC. Неожиданно было обнаружено, что комбинированное лечение пиоглитазоном/памапимодом значительно подавляло очень большое количество воспалительных цитокинов, принадлежащих к этим четырем семействам. Многие из них участвуют в патогенезе ИФЛ. Эти данные убедительно подтверждают синергизм комбинации, указывая на то, что комбинация согласно настоящему изобретению обладает потенциально сильным противовоспалительным эффектом, которые не проявляются ни одним из этих агентов по отдельности.

Таблица: синергический эффект комбинации памапимод/пиоглитазон в отношении семейств цитокинов и хемокинов интерлейкина, TNF, мотивов CC и CXC в модели блеомицина у мышей.

Результаты анализа полногеномной экспрессии в легких, полученных в исследовании 2 с блеомицином на мышях.

Интерлейкины и рецепторы	Скорректированная значимость (p)				
	Ген	ID гена	Пиоглита-зон	Памапи-мод	Комбина-ция
Интерлейкин 6	IL6	NS	NS	0,000161	снижение
Интерлейкин 12B	IL12b	NS	0,023	0,0142	снижение
Интерлейкин 36 гамма	IL1f9	NS	NS	0,033	повыше-ние
Интерлейкин 11	IL11	NS	NS	0,054	снижение
Рецептор 1 интерлейкина 18	IL18r1	NS	NS	0,076	снижение
Рецептор типа 2 интерлейкина 1	IL1r2	NS	NS	0,084	повыше-ние

NS = скорректированное значение $p > 0,10$.

TNF и рецепторы	Скорректированная значимость (p)				
	Ген	ID гена	Пиоглита-зон	Памапи-мод	Комбина-ция
член суперсемейства рецепторов TNF 11b	Tnfrsf11b	NS	NS	0,0084	снижение
член суперсемейства TNF 9	Tnfsf9	NS	NS	0,028	снижение
член суперсемейства рецепторов TNF 10b	Tnfrsf10b	NS	NS	0,055	снижение
член суперсемейства TNF 18	Tnfsf18	NS	NS	0,073	снижение
член суперсемейства TNF 15	Tnfsf15	NS	0,0079	NS	повыше-ние

NS = скорректированное значение $p > 0,10$.

Провоспалительные цитокины	Скорректированная значимость (p)				
	Ген	ID гена	Пиоглита-зон	Памапи-мод	Комбина-ция
лиганд 7 хемокина с мотивом CC	Ccl17	NS	NS	0,0014	снижение
лиганд 4 хемокина с мотивом CC	Ccl4	NS	0,042	0,0032	снижение
лиганд 3 хемокина с мотивом CC	Ccl3	NS	NS	0,0048	снижение
лиганд 12 хемокина с мотивом CC	Ccl12	NS	NS	0,021	снижение
лиганд 2 хемокина с мотивом CC	Ccl2	NS	NS	0,023	снижение
лиганд 8 хемокина с мотивом CC	Ccl8	NS	NS	0,08	снижение
лиганд 24 хемокина с мотивом CC	Ccl24	NS	0,032	NS	снижение
лиганд 10 хемокина с мотивом CXС	Cxcl10	NS	NS	0,048	снижение
лиганд 5 хемокина с мотивом CXС	Cxcl5	NS	NS	0,052	снижение
лиганд 3 хемокина с мотивом CXС	Cxcl3	NS	NS	0,094	снижение

NS = скорректированное значение $p > 0,10$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической комбинации, содержащей:

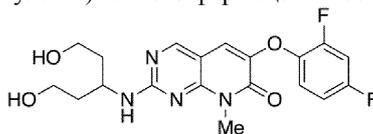
(a) агонист PPAR и

(b) ингибитор киназы р38,

для предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона и их фармацевтически приемлемых солей, и где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод или дилмапимод или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанная фармацевтическая комбинация дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III) или его фармацевтически приемлемую соль



Формула III

4. Применение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Применение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что указанную комбинацию вводят субъекту перорально.

6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что указанное фиброзирующее заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза сердца, фиброза глаз или фиброза кожи.

7. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что указанное фиброзирующее заболевание или расстройство представляет собой фиброз легких.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что указанный фиброз легких выбран из группы, состоящей из идиопатического фиброза легких (ИФЛ), семейного интерстициального фиброза легких, неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), криптогенной организующейся пневмонии (КОП), саркоидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и асбестоза.

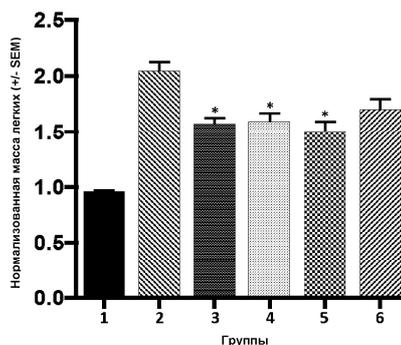
9. Применение набора для предотвращения или лечения фиброзирующих заболеваний или расстройств у субъекта, где указанный набор содержит фармацевтическую комбинацию, содержащую:

(a) агонист PPAR и

(b) ингибитор киназы р38,

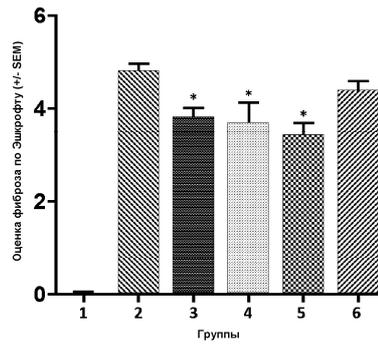
и инструкции по применению указанного набора, где указанный агонист PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона и их фармацевтически приемлемых солей, и где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод или дилмапимод или их фармацевтически приемлемые соли.

10. Применение набора по п.9, отличающееся тем, что указанная фармацевтическая комбинация дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.



*p<0.05 по сравнению с группой 2 с носителем, t-тест

Фиг. 1



* $p < 0.05$ по сравнению с группой 2 с носителем, t-тест

Фиг. 2

