

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393457** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.03.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.06.07**

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/416* (2006.01)  
*A61K 31/4178* (2006.01)  
*A61K 31/56* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/517* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01)

---

**(54) СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АНТАГОНИСТАМИ TRPA1 КАНАЛОВ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ**

---

(31) **102021000015098**

(32) **2021.06.09**

(33) **IT**

(86) **PCT/IB2022/055276**

(87) **WO 2022/259133 2022.12.15**

(71) Заявитель:  
**ФЛОНЕКСТ С.Р.Л. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Джеппетти Пьеранджело, Нассини  
Ромина, Де Логу Франческо (IT)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, являющимся антагонистами TRPA1 каналов, для применения в предотвращении и/или лечении заболеваний сетчатки, в частности в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна. Настоящее изобретение также относится к офтальмической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, для местного офтальмического применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, предпочтительно дегенерации желтого пятна.

---

**A1**

**202393457**

**202393457**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580184EA/019

### СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АНТАГОНИСТАМИ TRPA1 КАНАЛОВ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям, являющимся антагонистами канала с транзиторным рецепторным потенциалом-анкрин 1 (TRPA1) для применения в предотвращении и/или лечении заболеваний сетчатки, в частности в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна. Настоящее изобретение также относится к офтальмической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для местного офтальмического применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, предпочтительно дегенерации желтого пятна.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сетчатка представляет собой прозрачную светочувствительную структуру, расположенную на глазном дне. Центральная область сетчатки, называемая макулой, содержит многочисленные фоторецепторы, называемые колбочками, которые представляют собой светочувствительные клетки, отвечающие за центральное и цветовое зрение, тогда как палочковидные клетки, фоторецепторы, окружающие макулу, реагируют на более низкие уровни света, но не чувствительны к цвету.

Сетчатка может поражаться различными типами патологий, которые, в зависимости от пораженной области сетчатки, могут иметь серьезные последствия для зрения.

Повреждение сетчатки может быть прямым или косвенным. Среди патологий с непрямым поражением сетчатки имеется глаукома. Глаукома представляет собой глазное заболевание, возникающее из-за повышенного внутриглазного давления, которое, в частности, возникает из-за закупорки путей оттока водянистой влаги, жидкости, которая циркулирует внутри глаза, обеспечивая питание важных глазных структур. В результате увеличивается соотношение между вырабатываемой и выделяемой водянистой влагой, и давление внутри луковицы увеличивается, превышая нормальные 14-16 мм рт. ст. Если данное повышение давления является значительным или длится долгое время, оно может привести к повреждению зрительного нерва. Помимо поражения зрительного нерва патология характеризуется также изменениями слоя нервных волокон сетчатки, что косвенно приводит и к повреждению сетчатки.

Современная медицинская терапия по существу основана на применении глазных капель с функцией снижения выработки водянистой влаги или увеличения ее выведения. Первым примененным лекарственным средством был пилокарпин, алкалоид растения *Pilocarpus jaborandi*, который сегодня мало применяется из-за некоторых неприятных побочных эффектов. Для лечения глаукомы в настоящее время применяют бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы (включая ацетазоламид и диклофенамид), альфа-стимуляторы и простагландины (латанопрост).

Дегенерация желтого пятна является одной из патологий, непосредственно повреждающих сетчатку.

Дегенерация желтого пятна представляет собой возрастное мультифакториальное заболевание, поражающее желтое пятно. Дегенерация желтого пятна является прогрессирующим заболеванием и является основной причиной необратимой слепоты у взрослых старше 50 лет. Фактически данное заболевание связано со старением, и поэтому ему суждено оказывать все более широкое влияние на население мира из-за возросшей средней продолжительности жизни. Известны две различные формы возрастной дегенерации желтого пятна: сухая форма (неэкссудативная или атрофическая) и влажная форма (экссудативная или неоваскулярная). Сухая форма возрастной дегенерации желтого пятна вызывает изменения в пигментном эпителии сетчатки, который играет решающую роль в поддержании здоровья и хорошего функционирования палочек и колбочек. Накопление продуктов жизнедеятельности в колбочках и палочках может привести к образованию друз, видимых в виде желтых пятен, которые характеризуют начальную фазу возрастной дегенерации желтого пятна. Сухая форма характеризуется прогрессирующим истончением центральной части сетчатки, которая плохо питается капиллярами и атрофируется, что приводит к образованию атрофического поражения в макулярной области. Участки хориоретинальной атрофии (называемые географической атрофией) возникают в более запущенных случаях сухой формы возрастной дегенерации желтого пятна.

Влажная форма дегенерации желтого пятна, с другой стороны, характеризуется ростом аномальных кровеносных сосудов из сосудистой оболочки в соответствии с макулой (хориоидальная неоваскуляризация). Очаговый макулярный отек или кровоизлияние могут привести к увеличению макулярной области или локализованному отслоению пигментного эпителия сетчатки. Наконец, нелеченая неоваскуляризация приводит к образованию субмакулярного дискообразного рубца. Данные вновь образованные кровеносные сосуды происходят почти исключительно из сосудистой оболочки (хориоидальная неоваскуляризация) и вызывают образование фиброваскулярного рубца, разрушающего центральную часть сетчатки.

В общем, влажная дегенерация желтого пятна, которая более агрессивна, чем сухая форма, может вызвать быструю и тяжелую потерю центрального зрения, вызванную рубцеванием кровеносных сосудов. У пациентов с влажной формой возрастной дегенерации желтого пятна наблюдается быстрая потеря зрительных функций, обычно в течение нескольких дней или недель. Первым симптомом обычно является искажение зрения, характеризующееся наличием скотом или метаморфопсии (искривление прямых линий) вследствие образования новых сосудов вблизи или в центре макулы.

Большинство доступных способов лечения направлены на предотвращение или лечение влажной формы неоваскулярной дегенерации желтого пятна. Однако на сегодняшний день до сих пор не существует устоявшегося подхода к лечению сухой формы. Пациенты с обширными друзами, изменениями пигментации и/или географической

атрофией могут снизить риск развития запущенной формы возрастной дегенерации желтого пятна на 25%, принимая антиоксидантные витаминные и минеральные добавки, которые обычно включают по меньшей мере лютеин или другие витамины и иногда цинк или другие питательные вещества. В последнее время жирные кислоты омега-3 стали назначаться пациентам, страдающим сухой формой возрастной дегенерации желтого пятна, и они включены вместе с антиоксидантами в число пищевых добавок, представленных на рынке.

Данные витаминные и антиоксидантные добавки можно применять для смягчения прямого повреждения сетчатки, особенно прямого дегенеративного повреждения, но не косвенного повреждения. Фактически было замечено, что пищевые добавки, которые могут значительно снизить риск прогрессирующей дегенерации желтого пятна, не приносят пользы при лечении глаукомы, поскольку они не снижают глазное давление. Таким образом, очевидно, что данные два типа патологий, хотя оба затрагивают сетчатку, имеют разные молекулярные механизмы. Фактически повреждение, вызванное избыточным глазным давлением, характеризующее глаукому, локализуется на уровне внутренних клеток сетчатки (ганглиозных, амакриновых, горизонтальных, биполярных клеток), а не пигментного эпителия сетчатки (т.е. слоя РПЭ, из пигментного эпителия сетчатки) и фоторецепторов (палочек и колбочек).

Для изучения двух патологий, а именно глаукомы и дегенерации желтого пятна, применяют две модели животных, которые на молекулярном уровне представляют типичные поражения, выявленные у пациента с глаукомой и у пациента с дегенерацией желтого пятна. На животной модели глаукомы поражение локализуется во внутренних клетках сетчатки (ганглиозных, амакриновых, горизонтальных, биполярных клетках) и не затрагивает пигментный эпителий сетчатки (Souza Monteiro de Araújo et al., 2020), тогда как животная модель дегенерация желтого пятна показывает повреждение центрального полюса сетчатки, которое может также распространяться на периферическую область (Kiuchi, Current Eye Research 2002, Machalinska, Neurochemical Res. 2010, Wang, Invest Ophthalmol Vis Sci 2014, Commentaries NEURAL REGENERATION RESEARCH December 2014, Hanus, Cell Death Disc 2016, Chowers, Invest Ophtalmol 2017 и Koh, Journal of Photochemistry & Photobiology, 2019). Кроме того, было замечено, что потеря клеток пигментного эпителия сетчатки на мышинной модели дегенерации желтого пятна влияет не только на фоторецепторы, но и на нижележащий слой хориокапилляров. На животной модели глаукомы не наблюдалось повреждения хориокапиллярного слоя, лежащего под фоторецепторами. Ввиду очевидной разницы между данными двумя патологиями, прямо или косвенно поражающими сетчатку, лекарственные средства, применяемые сегодня для лечения глаукомы, не могут быть применены для лечения дегенерации желтого пятна, и в частности сухой дегенерации желтого пятна, и наоборот.

Кроме того, что касается дегенерации желтого пятна, большинство доступных способов лечения направлено на предотвращение или лечение влажной формы дегенерации желтого пятна, а не сухой формы, для которой на сегодняшний день до сих пор не

существует устоявшегося подхода к лечению.

Фармакологическое лечение при влажной форме дегенерации желтого пятна включает периодическое введение в стекловидное тело лекарственных средств, являющихся антагонистами фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF), таких как ранибизумаб, бевацизумаб или афлиберцепт. Кроме того, кортикостероидные лекарственные средства, такие как триамцинолон, можно вводить вместе с анти-VEGF лекарственными средствами путем внутриглазной инъекции. Интравитреальный способ введения представляет собой инвазивный путь введения, который может привести к повышению внутриглазного давления, головной боли, витриту (воспалению глаза), отслойке стекловидного тела, кровоизлиянию в сетчатку (кровоотечению из задней части глаза), нарушениям зрения и болям в глазах. Интравитреальное введение может также вызвать септический эндофтальмит, серьезное внутриглазное воспалительное заболевание, возникающее в результате инфицирования полости стекловидного тела, которое, хотя и встречается нечасто (около 1/1000), в тяжелых случаях может привести к потере зрения вплоть до полной слепоты.

Таким образом, очевидно, что для долговременного лечения возрастной дегенерации желтого пятна необходимо обеспечить новые, неинвазивные способы лечения, которые позволяют предотвратить и/или продлить лечение без побочных эффектов, связанных со способом введения.

#### СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявитель обратился к проблеме обеспечения новой терапии для предотвращения и/или длительного лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, в частности дегенерации желтого пятна, которая не связана с неудобствами и побочными эффектами существующих способов лечения, в частности способов лечения, требующих интравитреального введения, и, возможно, равной или большей эффективности.

Заявитель неожиданно обнаружил, что новая терапия, основанная на введении по меньшей мере одного соединения, являющегося антагонистом канала TRPA1, может быть полезна для предотвращения и лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, таких как дегенерация желтого пятна.

Соответственно, первый аспект настоящего изобретения представляет собой соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии.

В частности, заявитель отметил, что соединения, действующие как соединения, являющиеся антагонистами канала TRPA1, могут быть, в частности, эффективны в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна.

Следовательно, соединения являющиеся антагонистами каналов TRPA1, описанные в настоящей заявке на патент, могут быть с успехом применены для предотвращения и/или

лечения дегенерации желтого пятна, и, в частности, как сухой старческой дегенерации желтого пятна, так и влажной старческой дегенерации желтого пятна.

Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению представляет собой местную глазную офтальмическую композицию для применения в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна.

Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой набор, содержащий местную глазную офтальмическую композицию, контейнер, который содержит и дозатор, где указанная местная офтальмическая композиция предназначена для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, указанного выше.

Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой способ предотвращения и/или лечения дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерации желтого пятна, который включает введение пациенту по меньшей мере одного соединения, являющегося антагонистом канала TRPA1, или офтальмической композиции для применения согласно настоящему изобретению.

Последний аспект настоящего изобретения представляет собой комбинацию соединения, являющегося антагонистом канала TRPA1, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства для одновременного, раздельного или последовательного применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Первый аспект настоящего изобретения представляет собой соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки.

Заявитель полагает, что ингибирование активности канала TRPA1 и последующих звеньев сигнального пути может предотвращать и/или лечить дегенеративные заболевания

сетчатки.

Выражение "антагонист TRPA1 канала" предназначено для обозначения соединения, способного оказывать ингибирующую активность канала TRPA1 и последующих звеньев сигнального пути. Соединения для применения согласно настоящему изобретению действуют как антагонисты канала TRPA1, поскольку они ингибируют его активность.

Антагонист рецептора TRPA1 настоящего изобретения связывается с рецептором TRPA1 с высоким сродством. В любом случае аффинность связывания указанного антагониста TRPA1 выше, чем аффинность связывания между указанным антагонистом и другим подтипом рецепторов суперсемейства TRP. Предпочтительно, аффинность связывания указанного антагониста TRPA1 по меньшей мере в 100 раз выше, чем аффинность связывания между указанным антагонистом и другим подтипом рецепторов суперсемейства TRP. Тесты для определения того, является ли соединение антагонистом рецептора TRPA1, описаны, в частности, в Radresa et al. *The Open Pain Journal* 2013, 6, (Suppl1 M14) 137-153.

TRP каналы представляют собой большое и гетерогенное семейство мембранных ионных каналов, проницаемых для одновалентных и двухвалентных катионов, в частности для ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), в значительной степени участвующих в модуляции активации сенсорных путей. У млекопитающих идентифицировано 28 подтипов рецепторов, разделенных на шесть подсемейств: канонические (TRPC1-7), ваниллоиды (TRPV1-6), анкирины (TRPA), меластатин (TRPM1-8), полицистины (TRPP1-3) и муколипины (TRPP1-3).

TRPA1 канал представляет собой единственный член семейства анкиринов.

В частности, TRPA1 канал экспрессируется в первичных сенсорных нейронах дорсального, тройничного, узлового и блуждающего ганглиев, которые дают начало афферентным нервным волокнам, передающим сенсорные сигналы различного рода (механические, химические и тепловые).

TRPA1 канал действует как хемосенсор окислительного стресса в тканях, подверженных воспалению, и играет ключевую роль в передаче сигнала о болевом раздражителе.

Соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения согласно настоящему изобретению можно, например, выбрать из соединений, описанных в статьях *Expert Opin. Ther. Patents* 2012, 22, 663-95, *Pharm. Pat. Anal.* 2015, 4, 75-94 и *Expert Opin. Ther. Patents* 2020, 30, 643-657.

Примеры данных соединений также описаны, среди прочего, в статьях Fanger et al. *TRPA1 as an Analgesic Target*, *The Open Drug Discovery Journal*, 2010, 2, 64-70 и Chen et al. *TRPA1 as a drug target - promise and challenges*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2015, 388: 451-463, а также в патентных документах, представленных в настоящем изобретении, и в соответствующих цитируемых источниках. Соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения согласно настоящему изобретению, может быть получено,

например, как описано в приводимых в настоящем изобретении источниках.

Соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения согласно настоящему изобретению можно выбрать из соединений, относящихся к одному из следующих классов:

- 1) пуриновые производные и биоизостеры;
- 2) сульфаниламидные производные;
- 3) оксимные производные;
- 4) амидные производные;
- 5) полициклические гетероароматические производные;
- 6) индазольные производные и биоизостеры;
- 7) фенилкарбаматные производные и биоизостеры; или
- 8) декалиновые производные;

их солей, оптических изомеров, сольватов и пролекарств.

Предпочтительно, соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения согласно настоящему изобретению можно выбрать из соединений, относящихся к одному из следующих классов:

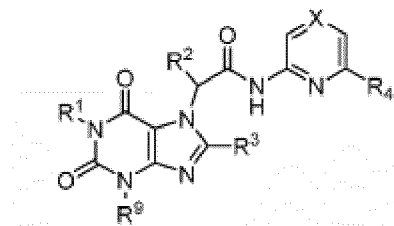
- 2) сульфаниламидные производные;
- 5) полициклические гетероароматические производные; или
- 6) индазольные производные и биоизостеры;

их солей, оптических изомеров, сольватов и пролекарств.

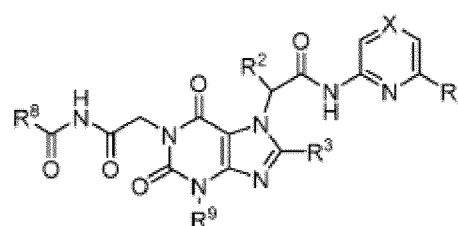
Химические классы соединений, приведенных ниже, описаны ниже.

1) пуриновые производные и их биоизостеры, такие как те, что показаны среди других в документах:

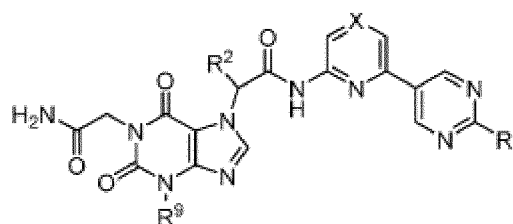
WO2019152465A1 (Eli Lilly), относящийся к соединениям общей формулы



1.1



1.2

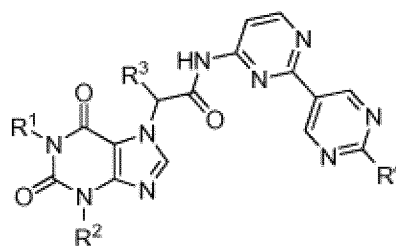


1.3,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2015164643A1 (Hydra Biosciences), относящийся к соединениям общей формулы

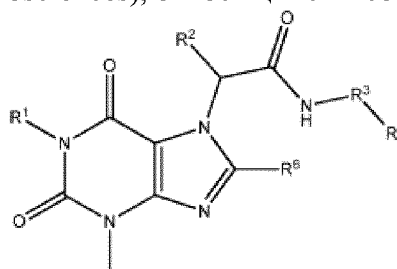




1.4,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

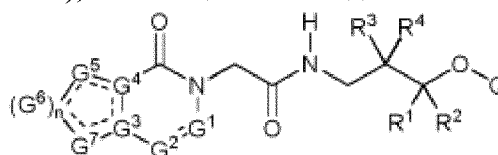
WO2016044792A1 (Hydra Biosciences), относящийся к соединениям общей формулы



1.5,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

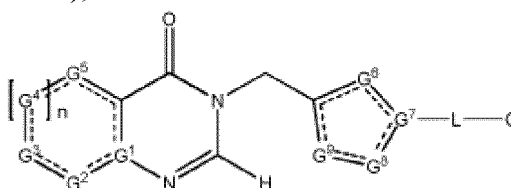
WO2015155306A1 (Almirall), относящийся к соединениям общей формулы



1.6,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

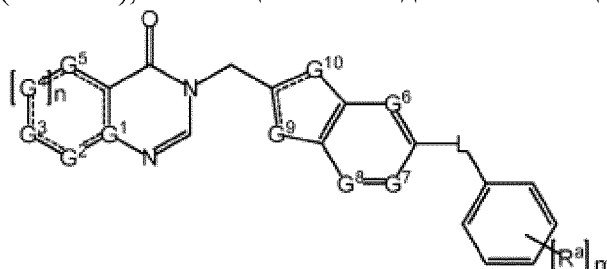
WO2017060488A1 (Almirall), относящийся к соединениям общей формулы



1.7,

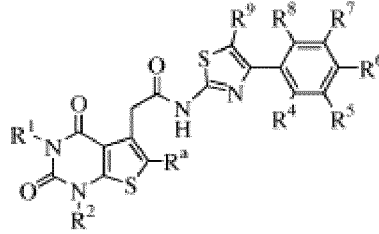
где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2017064068A1 (Almirall), относящийся к соединениям общей формулы



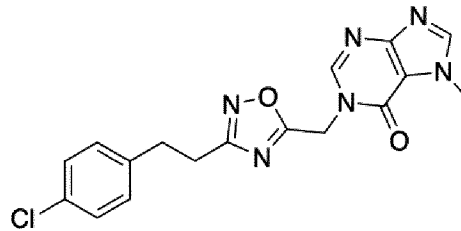
1.8,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
 WO2015056094A2 и WO2016042501A1 (Glenmark), относящийся к соединениям  
 общей формулы



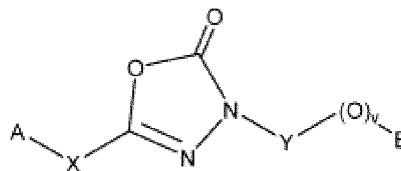
1.9,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
 J. Med. Chem. 2016, 59, 2794-2809 (Amgen), относящийся к соединению AM-0902  
 (CAS No. 1883711-97-4) формулы



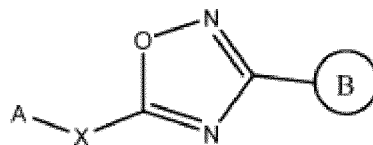
AM-0902

WO2018096159A1 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям  
 общей формулы



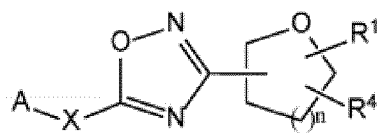
1.10,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе; WO2018162607A1  
 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям общей формулы



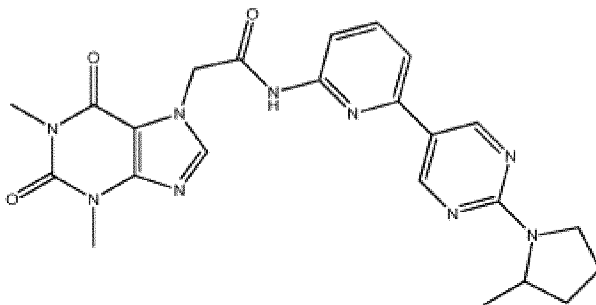
1.11,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе; WO2019182925A1  
 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям общей формулы



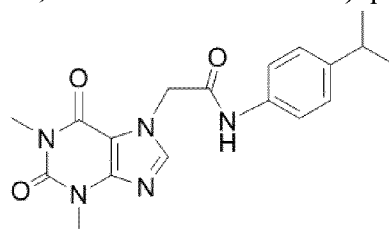
1.12,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
 WO2021074198A1 (Boheringer), относящиеся к тетразольным производным,  
 выбранным из списка, состоящего из девяти соединений по п. 1 (список 1.13);  
 WO2013023102A1 (Hydra Biosciences), относящийся к соединениям общей формулы



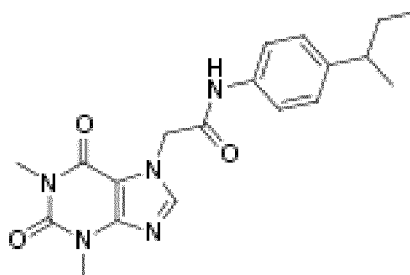
1.13,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе.  
 Предпочтительными соединениями этого класса являются соединения  
 HC-030031 (Hydra Biosciences, CAS No. 349085-38-7) формулы

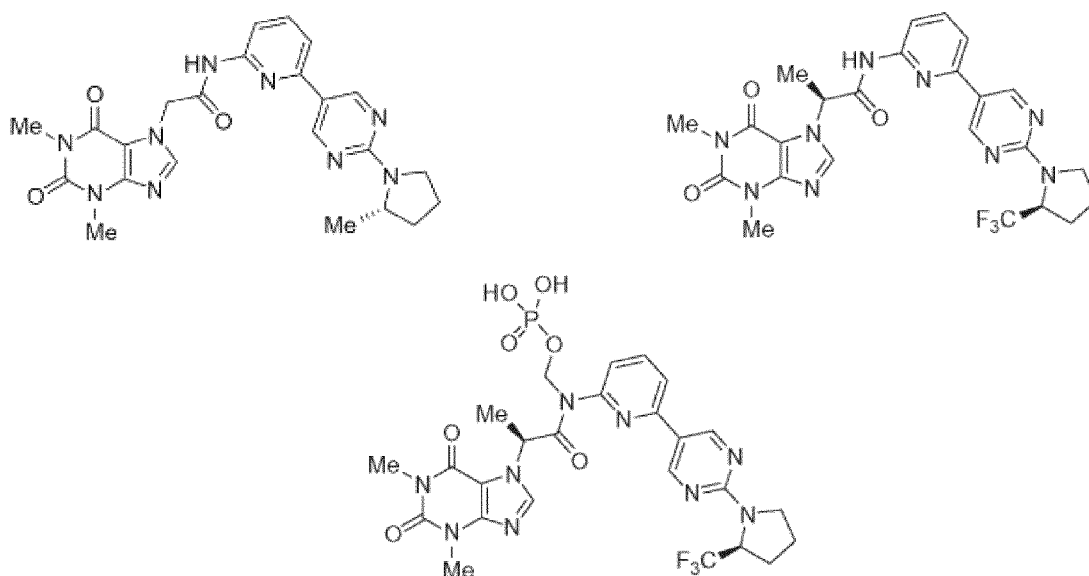


HC-030031.

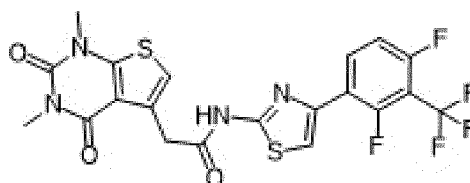
И аналогично показанные в WO2012050641A1;  
 Chembridge-5861528 (Alomone Labs, CAS No.: 332117-28-9) формулы



CB-189625 и HX-100 (Hydra Biosciences и Cubist Pharmaceuticals) и аналогичные  
 формулы

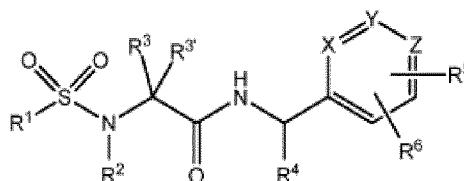


GRC 17536 (Glenmark Pharmaceuticals, CAS No: 1649479-05-9) формулы:



2) сульфамидные производные, такие как те, что показаны среди других в документах:

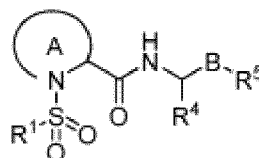
WO2014049047A1 (Hoffmann La Roche), относящийся к соединениям общей формулы



2.1,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2015052264A1 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям общей формулы

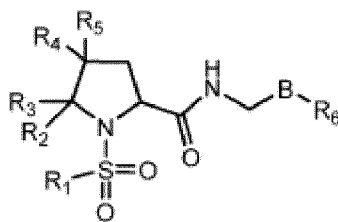


2.2,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2016128529A1 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям

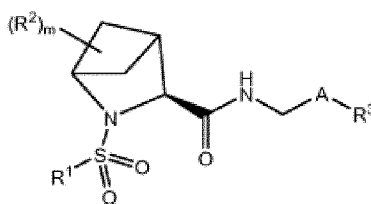
общей формулы



2.3,

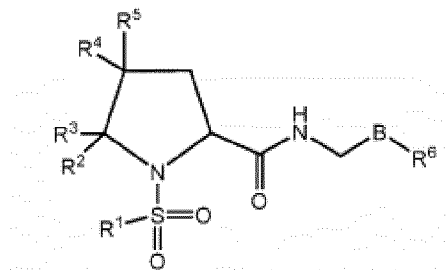
где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2018015410A1 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям общей формулы



2.4,

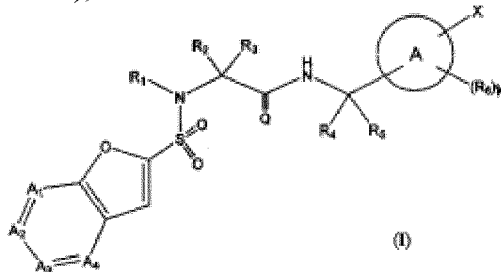
где заместители имеют значения, указанные в самом документе; WO2018029288A1 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям общей формулы



2.5,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

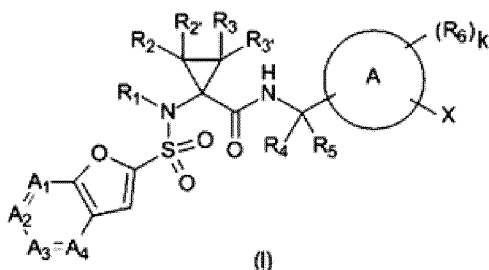
WO2015115507 A1 (Ajinomoto), относящийся к соединениям общей формулы



2.6,

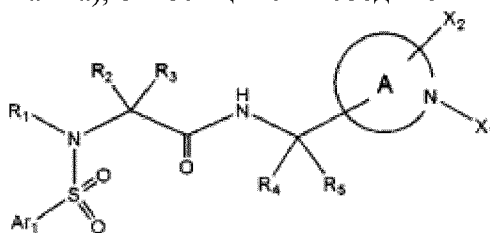
где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2017018495A1 (EA Pharma), относящийся к соединениям общей формулы



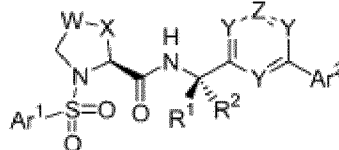
2.7,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
WO2017135462A1 (EA Pharma), относящийся к соединениям общей формулы



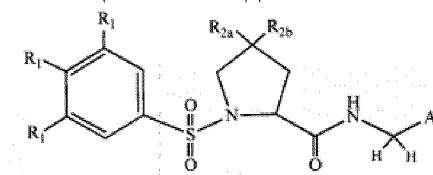
2.8,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
WO2010141805A1 (Janssen), относящийся к соединениям общей формулы



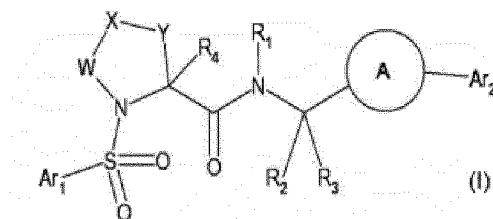
2.9,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
WO2012152983 (Orion), относящийся к соединениям общей формулы



2.10,

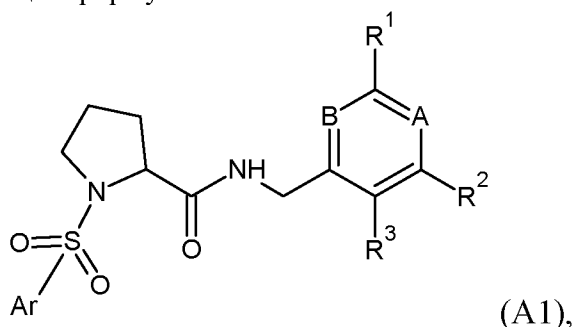
где заместители имеют значения, указанные в самом документе;  
EP2805718 (WO2013108857A1, Ajinomoto), относящийся к соединениям общей формулы



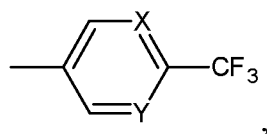
2.11,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединения данного класса представлены следующей общей формулой A1

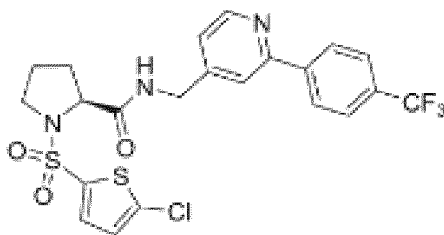


где A и B, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять собой группу СН или атом азота, Ar может представлять собой 5- или 6-членный ароматический цикл, выбранный из группы, состоящей из арила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиррола, имидазола, фурана, тиофена и тиазола, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора или хлора, и R1, R2 и R3, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять собой атом водорода, фторметильную группу или остаток формулы:

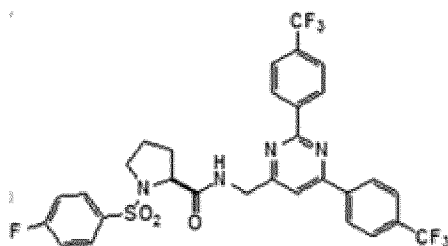


где X и Y, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять СН группу или атом азота.

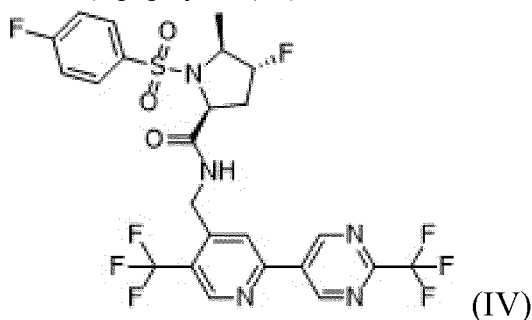
Предпочтительными соединениями данного класса являются соединения JNJ-41477670 (Janssen) формулы



Janssen



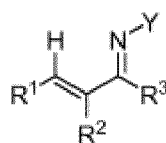
GDC-0334 (Genentech/Roche) формулы (IV)



В особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки представляет собой соединение формулы (IV).

В частности, соединение формулы (IV) способно предотвращать и/или лечить дегенерацию желтого пятна, как сухую старческую дегенерацию желтого пятна, так и влажную старческую дегенерацию желтого пятна. Фактически, как показано в экспериментальном разделе, соединение формулы (IV) оказалось, в частности, эффективным в защите сетчатки от  $\text{NaIO}_3$ -индуцированного повреждения клеток слоя РПЭ, что имеет фундаментальное значение для поддержания функции фоторецепторов макулы.

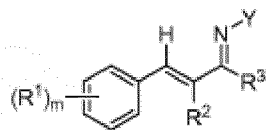
3) оксимные производные, такие как те, что показаны среди других в документах: WO2009089083A1 (Abbott), относящийся к соединениям общей формулы



3.1,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

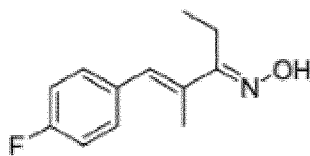
WO2009089082A1 (Abbott), относящийся к соединениям общей формулы



3.2,

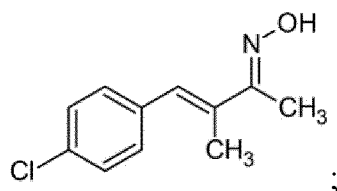
где заместители имеют значения, указанные в самом документе.

Предпочтительными соединениями данного класса являются соединения A967079 (Abbott) формулы:

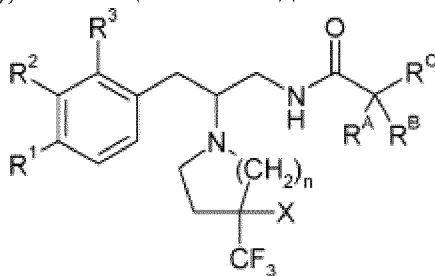


Описанный в документе Pain 2011, 152, 1165-1172;  
AP-18 (CAS No. 55224-94-7) формулы:



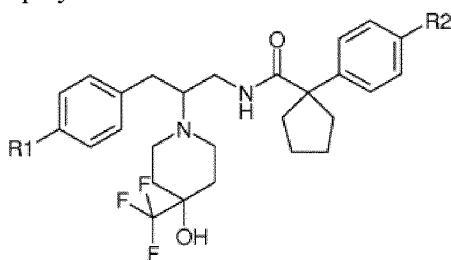


4) амидные производные, такие как те, что показаны среди других в документах: WO2016067143A1 (Pfizer), относящийся к соединениям общей формулы



4.1,

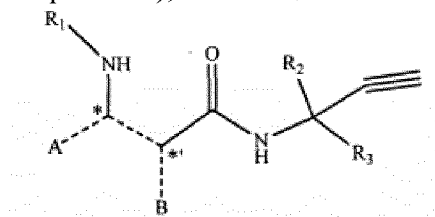
в частности, соединение формулы



4.1.1,

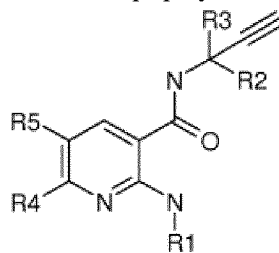
где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2014053694A1 (Orion Corporation), относящийся к соединениям общей формулы



4.2,

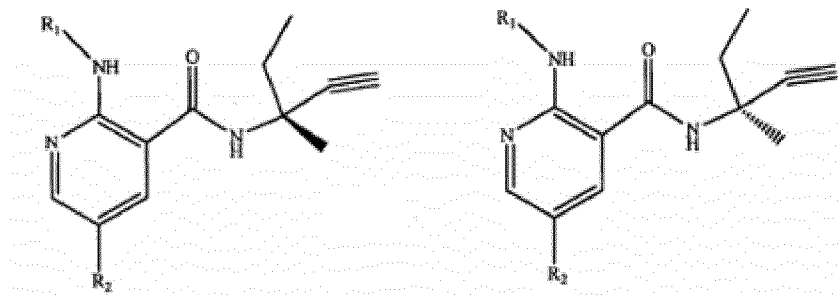
в частности, пиридин-3-карбоксамидной формулы



4.2.1,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

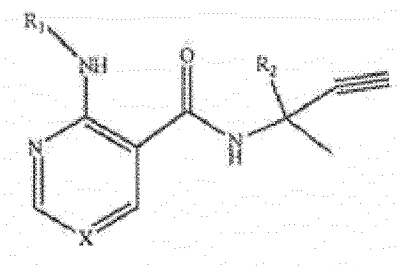
WO2015144976A1 (Orion Corporation), относящийся к соединениям общей формулы где заместители имеют значения, указанные в самом документе;



4.3a

4.3b,

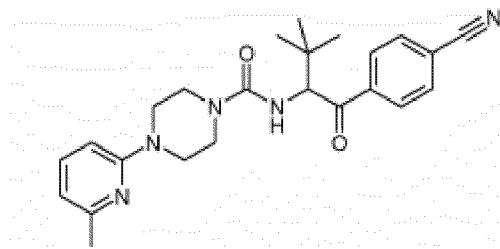
WO2015144977A1 (Orion Corporation), относящийся к соединениям общей формулы



4.4,

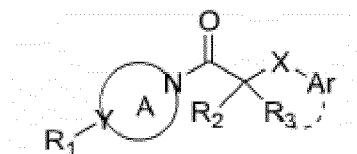
где заместители имеют значения, указанные в самом документе; особенно интересное соединение Orion Pharma представляет собой соединение, указанное сокращением ODM-108.

WO2012050512A1 (ASTRAZENECA), относящийся к соединениям общей формулы



4.5,

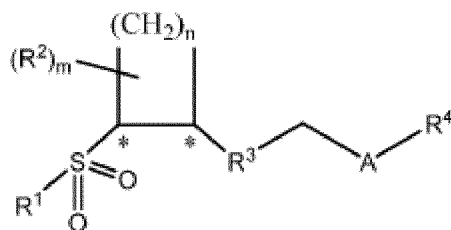
где заместители имеют значения, указанные в самом документе; WO2020244460A1 (HANGZHOU WESTAN PHARMACEUTICAL), относящийся к соединениям общей формулы



4.6,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2018015411A1 (Hoffmann La Roche, Genentech), относящийся к соединениям общей формулы

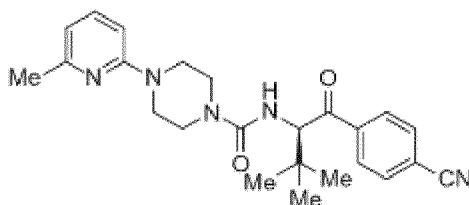


4.7,

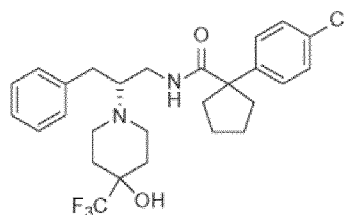
где R3 представляет собой -NHCO- или -CONH- и другие заместители, имеющие значение, указанное в самом документе.

Предпочтительными соединениями данного класса являются следующие соединения:

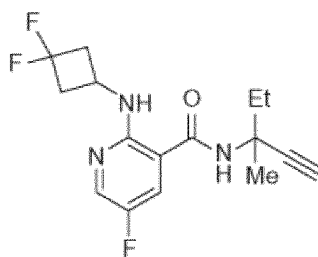
AZ465 (ASTRAZENECA) формулы



Pfizer формулы

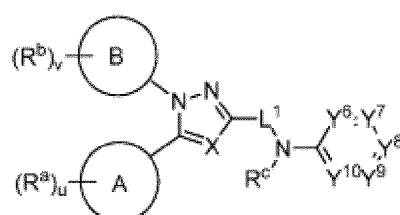
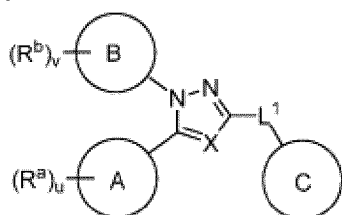


Orion формулы



5) полициклические гетероароматические производные такие как те, что показаны среди других в документах:

WO2015103060A1 и WO2018009717A1 (Algomedix), относящийся к соединениям общей формулы

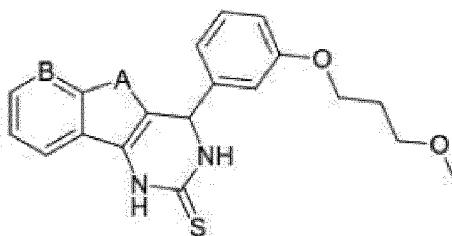


5.1

5.2,

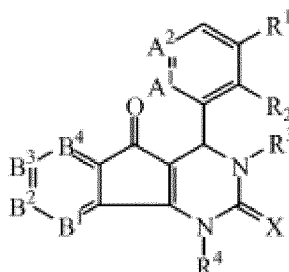
где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 3464-3468 (Amgen), относящийся к соединениям общей формулы



5.3,

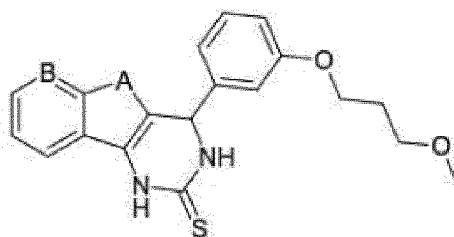
где заместители имеют значения, указанные в самом документе; WO2009147079A1 (Janssen), относящийся к соединениям общей формулы



5.4,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе.

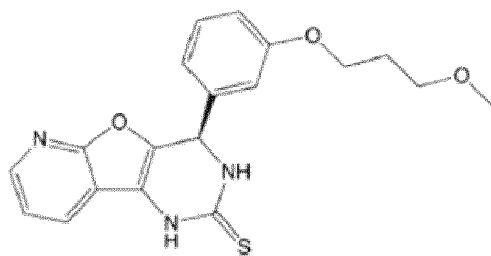
Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединения данного класса представлены следующей общей формулой A2



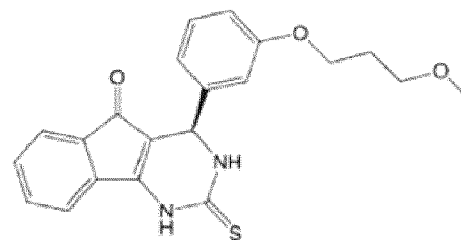
(A2),

где А может представлять атом кислорода, -NH- группу или карбонильную группу - (C=O)-, и В может представлять -CH- группу или атом азота.

Предпочтительными соединениями класса полициклических гетероароматических производных являются соединения формулы (I) и (II), представленные ниже:



(I)



(II)

Соединение формулы (I) представляет собой антагонист TRPA1 каналов, разработанный Amgen (соединение 10, CAS No 1620518-03-7).

Соединение формулы (II) представляет собой Антагонист TRPA1 каналов, разработанный Janssen (Compound 43, CAS No 1198174-47-8).

В особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение для применения согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (II).

В частности, соединение формулы (II) способно предотвращать и/или лечить дегенерацию желтого пятна, как сухую возрастную дегенерацию желтого пятна, так и влажную возрастную дегенерацию желтого пятна. Фактически, как показано в экспериментальном разделе, соединение формулы (II) оказалось, в частности, эффективным в защите сетчатки от NaIO<sub>3</sub>-индуцированного повреждения клеток слоя РПЭ, что имеет фундаментальное значение для поддержания функции фоторецепторов макулы.

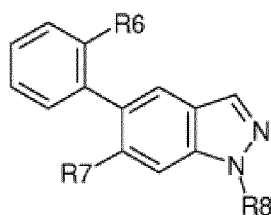
В следующем особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение для применения согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I).

В частности, соединение формулы (I) способно предотвращать и/или лечить дегенерацию желтого пятна, как сухую возрастную дегенерацию желтого пятна, так и влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

Фактически, как показано в экспериментальном разделе, соединение формулы (II) оказалось, в частности, эффективным в защите сетчатки от NaIO<sub>3</sub>-индуцированного повреждения клеток слоя РПЭ, что имеет фундаментальное значение для поддержания функции фоторецепторов макулы.

б) индазольные производные и биоизостеры такие как те, что показаны среди других в документах:

J. Med. Chem. 2014, 57, 5129-5140 (Novartis), относящийся к соединениям общей формулы

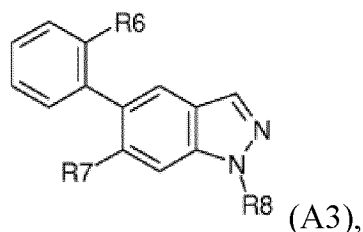


## 6.1,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

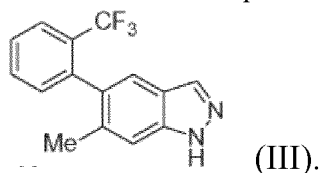
ACS Med Chem Lett. 2017; 8, 666-671 (Pfizer, amino и арилиндазолы, таблицы 1 и 2);

Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединения данного класса представлены следующей общей формулой А3:



где R6, R7 и R8, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять атом водорода, алкильную группу, содержащую 1-3 атомов углерода, или трифторметильную группу.

Предпочтительное соединение данного класса приведено ниже:



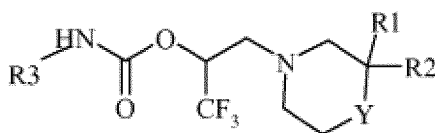
Соединение формулы (III) представляет собой антагонист TRPA1 каналов, разработанный Novartis (CAS No 1613505-14-8).

В особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение для применения согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (III).

В частности, соединение формулы (III) способно предотвращать и/или лечить дегенерацию желтого пятна, как сухую возрастную дегенерацию желтого пятна, так и влажную возрастную дегенерацию желтого пятна. способно предотвращать и/или лечить дегенерацию желтого пятна, как сухую возрастную дегенерацию желтого пятна, так и влажную возрастную дегенерацию желтого пятна

7) фенилкарбаматные производные и биоизостеры, такие как те, что показаны среди других в документах:

WO2014056958A1 (Hofmann - La Roche), относящийся к соединениям общей формулы

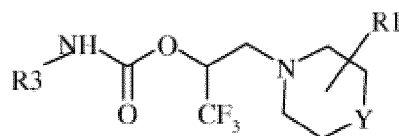


## 7.1,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

WO2014060341A1 (Hofmann - La Roche), относящийся к соединениям общей

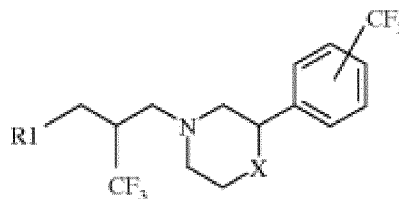
формулы



7.2,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

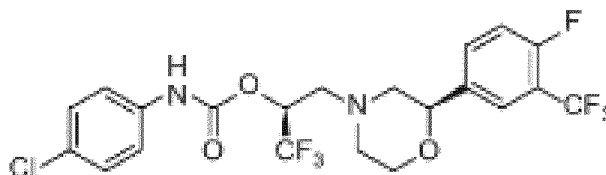
WO2014072325A1 (Hofmann - La Roche), относящийся к соединениям общей формулы



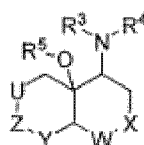
7.3,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе.

Предпочтительными соединениями данного класса являются соединения Hofmann - La Roche

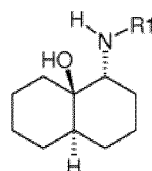


8) декалиновые производные такие как те, что показаны среди других в документах: WO2011043954A1 (Merck), относящийся к соединениям общей формулы



8.1,

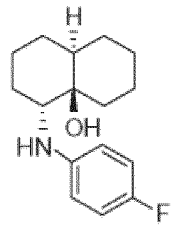
в частности, соединения формулы



8.1.1,

где заместители имеют значения, указанные в самом документе;

Предпочтительными соединениями данного класса являются соединения



Соединение, являющееся антагонистом канала TRPA1, для применения согласно настоящему изобретению может быть в форме соли, оптического изомера, в чистом виде или в смеси, сольвата или пролекарства, при условии, что оно является фармацевтически приемлемым.

Термин «пролекарство» относится к биологически неактивной молекуле, которая после введения в организм подвергается химическим превращениям под действием ферментов, которые ее активируют. Таким образом, пролекарство является предшественником активного ингредиента.

Предпочтительно, соединение для применения согласно настоящему изобретению выбрано из соединений, относящиеся к классу полициклических производных или индазольных производных, поскольку они характеризуются хорошими фармакокинетическими свойствами и лучшим профилем действия.

Соединения, являющиеся антагонистами TRPA1 каналов, предпочтительно относящиеся к классу полициклических производных или индазольных производных, способны предотвращать и/или лечить по меньшей мере одно дегенеративное заболевание, выбранное из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

Согласно предпочтительному аспекту изобретения, соединения настоящего изобретения, предпочтительно относящиеся к классу полициклических производных или индазольных производных, способны предотвращать и/или лечить определенный тип дегенеративного заболевания: дегенерацию желтого пятна. Дегенерация желтого пятна относится к макрокатегории макулопатий.

В настоящем изобретении, термин "дегенерация желтого пятна" применяют для обозначения определенного типа дегенеративной макулопатии.

Термин «макулопатия» относится к патологии, которая поражает центральную часть сетчатки, называемую макулой. Макулопатии можно разделить на приобретенные макулопатии, миопические макулопатии и наследственные макулопатии. Согласно другому аспекту настоящего изобретения, соединения являющиеся антагонистами TRPA1 каналов, можно применять для предотвращения и/или лечения миопической макулопатии. Миопическая макулопатия возникает у людей с дегенеративной или патологической близорукостью. В частности, у субъектов, страдающих миопической макулопатией, сетчатка не может адаптироваться к удлинению луковицы и получает травмы. При патологической близорукости могут возникать макулярные кровоизлияния с внезапным



снижением остроты зрения, иногда с искажением изображения.

Наиболее распространенной приобретенной макулопатией является возрастная дегенерация желтого пятна.

Дегенерация желтого пятна представляет собой заболевание, характеризующееся ухудшением состояния макулы, центральной части сетчатки, отвечающей за центральное зрение.

В настоящем изобретении, выражения «возрастная дегенерация желтого пятна» и «старческая дегенерация желтого пятна» указывают на дегенеративную макулопатию сетчатки, описанную выше. Согласно настоящему изобретению соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, как определено выше, является пригодным для предотвращения и/или лечения обеих форм дегенерации желтого пятна, а именно сухой старческой дегенерации желтого пятна и влажной старческой дегенерации желтого пятна.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, предпочтительно офтальмической композиции, более предпочтительно глазной местной офтальмической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, являющегося антагонистом TRPA1 каналов, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерации желтого пятна в обеих ее формах.

В фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению, указанное по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, относится к одному из классов 1)-8), описанных выше, предпочтительно к классам 2) 5) и 6), более предпочтительно к классам 5) и 6), соответственно полициклических гетероароматических производных или производных индазола и биоизостеров.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение, относящееся к классу сульфамидных производных, имеет общую формулу A1), указанную выше. Более предпочтительно, указанное соединение, принадлежащее к классу сульфамидных производных и имеющее общую формулу A1), представляет собой соединение формулы (IV), указанное выше.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение, принадлежащее к классу полициклических производных, присутствующих в указанной фармацевтической композиции, имеет общую формулу A2), причем указанное соединение выбрано из соединения формулы (I) или (II), указанных выше.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, соединение, принадлежащее к классу индазольных производных и биоизостеров, присутствующих в

указанной фармацевтической композиции, имеет общую формулу А3.

Более предпочтительно, указанное соединение, принадлежащее к классу индазольных производных и биоизостеров и имеющее общую формулу А3, представляет собой соединение формулы (III), указанную выше.

Согласно одному аспекту, офтальмическая композиция содержит множество соединений, являющихся антагонистами TRPA1 каналов, предпочтительно по меньшей мере два соединения, являющиеся антагонистами TRPA1 каналов, причем указанные соединения, являющиеся антагонистами TRPA1 каналов, предпочтительно принадлежат к классу полициклических производных и/или индазольных производных, предпочтительно выбранных из соединений формулы (I) или (II) и (III), указанных выше, даже более предпочтительно из соединений формулы (I) и (III).

Фармацевтическая композиция, предпочтительно офтальмическая, для применения согласно настоящему изобретению, можно с пользой применять для предотвращения и/или лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, предпочтительно выбранных из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии.

Предпочтительно, указанная дегенеративная патология сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна, в частности сухую старческую дегенерацию желтого пятна и влажную старческую дегенерацию желтого пятна.

Фармацевтическую композицию для применения согласно настоящему изобретению можно вводить согласно любому пути введения, при условии, что он пригоден для достижения концентраций на уровне сетчатки, которые являются эффективными для предотвращения или лечения рассматриваемой патологии. Предпочтительно фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению является офтальмической композицией, пригодной для внутреннего или наружного введения в глаза. Согласно одному варианту осуществления настоящая композиция представляет собой композицию, подходящую для введения в задний сегмент глаза, например, путем инъекции или хирургического имплантата, в частности, подходящую для введения в сетчатку, склеру, заднюю камеру, стекловидное тело, субретинальное пространство или в супрахориоидальный сегмент глаза

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящая композиция представляет собой композицию, подходящую для введения в передний сегмент глаза путем инъекции или хирургического имплантата, в частности, подходящую для введения в сетчатку, склеру, заднюю камеру, стекловидное тело, субретинальное пространство или в супрахориоидальный сегмент глаза.

В другом более предпочтительном варианте осуществления композиция для применения согласно настоящему изобретению представляет собой местную офтальмическую композицию, подходящую для наружного введения на глаз, например, путем нанесения в мешочек нижнего века или свод конъюнктивы, на внешнюю поверхность

роговицы.

Местную офтальмическую композицию для применения согласно настоящему изобретению можно формулировать, например, в виде раствора, суспензии, эмульсии, геля, мази, глазных вкладышей или лечебных контактных линз. Местное применение композиции настоящего изобретения, например, в форме капель или глазных капель, преимущественно позволяет лечить неинвазивным способом одно или несколько заболеваний сетчатки, в частности дегенерацию желтого пятна, и позволяет избежать неудобств и побочных эффектов интравитреального введения, которое сегодня обычно применяют для лечения дегенерации желтого пятна.

Офтальмическая композиция для применения согласно настоящему изобретению может содержать одну или несколько офтальмологически приемлемых добавок и/или вспомогательных веществ, выбранных из тех, которые обычно применяют для офтальмологических составов.

"Офтальмологически приемлемое вспомогательное вещество" представляет собой инертное вспомогательное вещество, который позволяет вводить лекарственное средство в глаза и/или веки для лечения глазного заболевания или состояния без оказания вредного воздействия на глаза. Как правило, это вещества, которые способствуют повышению эффективности и переносимости продуктов, в которых они содержатся, а также способствуют их сохранению с течением времени.

Примерами указанных офтальмологически приемлемых добавок или вспомогательных веществ являются загустители, усилители проницаемости, буферные агенты, регуляторы осмолярности, антиоксиданты, консерванты и поверхностно-активные вещества.

Загустители, имеющие функцию увеличения вязкости композиции и, следовательно, времени контакта лекарственного средства с поверхностями глаза, выбирают из производных целлюлозы, предпочтительно гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, поливинилуксусного спирта, декстрана, желатина, глицерина, полисорбата 80 и других гелеобразователей.

Усилители проницаемости, которые обладают функцией увеличения проницаемости лекарственного средства через глазные мембраны, предпочтительно выбирают из циклодекстринов, хелатирующих агентов, краун-эфиров, желчных кислот и солей желчных кислот.

Буферные агенты имеют функцию обеспечения и поддержания pH композиции как можно ближе к физиологическому, поддерживаемому между 6 и 8. Это действие необходимо для обеспечения хорошей переносимости препаратов и поддержания их эффективности. Предпочтительным буфером является фосфатный буфер, но также включены и другие буферы, способные поддерживать pH в требуемом диапазоне, при условии, что они подходят для применения в офтальмологии.

Регуляторы осмолярности представляют собой соли, способные сделать жидкую

композицию изотонической глазным жидкостям. Предпочтительной солью является хлорид натрия (NaCl), но можно применять и другие биологически приемлемые соли, такие как хлорид калия (KCl), хлорид кальция (CaCl<sub>2</sub>) и хлорид магния (MgCl<sub>2</sub>) и их смеси, или такие вещества, как пропиленгликоль, глицерин, декстроза, декстран 40 и 70 или буферные вещества, описанные выше.

Антиоксиданты предотвращают или замедляют порчу продуктов в результате действия кислорода воздуха. Среди данных веществ наиболее часто применяют этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), тиомочевину, тиосульфат натрия, метабисульфит натрия и бисульфит натрия.

Консерванты представляют собой вещества, которые подавляют размножение бактерий, которое может произойти после открытия продукта. Подходящие консерванты включают, например, соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния, гидрохлорид бензетония, хлорбутанол, ЭДТА, ртутные консерванты (такие как тимеросал), фенилэтиловый спирт, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновая кислота. Многие из данных агентов представляют собой поверхностно-активные соединения, которые, помимо ингибирования размножения бактерий, способствуют проникновению лекарственных средств через роговицу.

Поверхностно-активные вещества выполняют функцию стабилизации композиции и способствуют проникновению активных ингредиентов в структуры глаза. Примерами поверхностно-активных веществ являются полисорбаты и поллоксамеры.

В одном варианте осуществления, офтальмическая композиция для применения согласно настоящему изобретению представляет собой водную офтальмическую композицию, например, в виде глазных капель для местного введения в передний сегмент глаза.

Водная офтальмическая композиция антагониста TRPA1 каналов содержит воду в количестве, достаточном для достижения соответствующей концентрации компонентов композиции.

Предпочтительно, в жидкой, предпочтительно водной, офтальмической композиции, антагонист TRPA1 каналов присутствует в концентрациях в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 5% мас./об., более предпочтительно от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% мас./об., еще более предпочтительно приблизительно 0,5% мас./об. водной композиции.

Офтальмическая композиция для применения согласно настоящему изобретению может, например, содержать терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, являющегося антагонистом TRPA1 каналов, хлорид натрия, хлорид магния, моно и ди-основный фосфат натрия и воду для офтальмического применения в объеме до 100 мл.

В одном варианте осуществления, местная офтальмическая композиция, предпочтительно жидкая композиция, для применения согласно настоящему изобретению

может быть частью набора, содержащего композицию, контейнер, содержащий композицию, и дозатор. В случае глазных капель дозатор представляет собой дозатор капель.

В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция, предпочтительно офтальмическая, для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одно другое фармацевтически активное соединение.

В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая композиция, предпочтительно офтальмическая, для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более лекарственных средств, являющихся антагонистом, фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) и/или кортикостероидные лекарственные средства.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к способу предотвращения и/или лечения по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, предпочтительно выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, включающему введение субъекту по меньшей мере одного соединения, являющегося антагонистом TRPA1 каналов, или фармацевтической композиции, предпочтительно офтальмической, содержащей по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна, и указанное соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, выбрано из соединений, принадлежащих к классу полициклических производных, причем указанное соединение, принадлежащее к классу полициклических производных, представляет собой соединение формулы (I), и соединений, принадлежащих к классу индазольных производных, причем указанное соединение, принадлежащее к классу индазольных производных, представляет собой соединение формулы (III).

В качестве ориентира способ согласно настоящему изобретению может включать местное глазное введение 1-100 мг/на одно введение по меньшей мере одного антагониста TRPA1 каналов, всего 1-5 ежедневных введений.

Точная доза и схема введения данного антагониста TRPA1 во время лечения или профилактики вышеупомянутых заболеваний зависят от многих факторов, таких как путь введения или степень дистресса человека, получающего лечение.

В альтернативном варианте осуществления, способ включает введение одного или более лекарственных средств, обычно применяемых для лечения дегенерации желтого пятна, предпочтительно анти-VEGF лекарственных средств и/или кортикостероидных лекарственных средств, в комбинации с соединением, являющимся антагонистом TRPA1 каналов, или с офтальмической композицией для применения согласно настоящему

изобретению.

В данном варианте осуществления, указанное лекарственное средство, применяемое в настоящее время для лечения дегенерации желтого пятна, относится к анти-VEGF лекарственному средству и/или кортикостероидному лекарственному средству, может вводиться до, во время или после введения соединения, являющегося антагонистом TRPA1 каналов, и/или офтальмической композиции, описанной выше.

Примеры анти-VEGF лекарственных средств, применяемых в настоящее время для лечения дегенерации желтого пятна, которые можно вводить в комбинации с офтальмической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, представляет собой ранибизумаб, бевацизумаб, и/или афлиберцепт.

Примеры кортикостероидных лекарственных средств применяемых в настоящее время для лечения дегенерации желтого пятна, которые можно применять в комбинации с офтальмической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, представляют собой кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, мепреднизон, беклометазон, триамцинолон, параметазон, мометазон, будесонид, флуоцинонид, галцинонид, флуметазон, флунизолид, флутиказон, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон и/или флуокортолон.

В частности, способ предотвращения и/или лечения дегенеративного заболевания сетчатки включает введение по меньшей мере одного из кортикостероидных лекарственных средств, перечисленных выше, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки выбрано из диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии.

Согласно настоящему изобретению, введение анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства может осуществляться одновременно, раздельно или последовательно.

В другом варианте осуществления, способ предотвращения и/или лечения по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, как определено ранее, включает введение субъекту композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, и по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из анти-VEGF лекарственных средств и кортикостероидных лекарственных средств.

В указанном варианте осуществления, лекарственное средство, применяемое в настоящее время для лечения заболеваний сетчатки, например, дегенерации желтого пятна, уже включено в композицию настоящего изобретения и поэтому вводится совместно с соединением, являющимся антагонистом TRPA1 каналов, и/или композицией, содержащей указанное соединение.

Финальный аспект настоящего изобретения относится к комбинации по меньшей мере одного соединения, являющегося антагонистом TRPA1 каналов, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства для

одновременного, отдельного или последовательного применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерация желтого пятна в обеих формах.

Предпочтительно комбинация для применения согласно настоящему изобретению включает соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к классам 2, 5) и 6), как определено выше, более предпочтительно соединение формулы I - IV согласно настоящему описанию.

В предпочтительном варианте осуществления, указанная комбинация является пригодной для предотвращения и/или лечения дегенерации желтого пятна, в частности сухой возрастной дегенерации желтого пятна и влажной возрастной дегенерации желтого пятна.

В указанном варианте осуществления, комбинация включает анти-VEGF лекарственное средство, выбранное из ранибизумаба, бевацизумаба или афлиберцепта.

В указанном варианте осуществления, комбинация включает кортикостероидное лекарственное средство, выбранное из кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, мепреднизона, беклометазона, триамцинолона, параметазона, мометазона, будесонида, флуоцинонида, галцинонида, флуметазона, флунизотида, флутиказона, бетаметазона, дексаметазона, гидрокортизона и флуоокортолона.

#### ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1А показывает иммунофлуоресцентные изображения слоя РПЭ в сетчатке, полученные на 4-й день у мышей в модели дегенерации желтого пятна, индуцированной NaIO<sub>3</sub>, после обработки NaIO<sub>3</sub> или его носителем, (V1) и обработанных:

соединением формулы (IV) (указанным как FN-005) - класс 2) сульфамидные производные; или

соединением формулы (I) (указанным как FN-006) - класс 5) гетероароматическими полициклическими производными; или

соединением формулы (II) (указанным как FN-007) - класс 5) гетероароматическими полициклическими производными; или

соединением формулы (III) (указанным как FN-008) - класс 6) индазольными производными и биоизостерами;

или их средой (V2).

RPE65 указывает на антитело, применяемое для окрашивания слоя РПЭ.

Надписи, показанные на каждой панели фигуры 1А, указывают:

V1/V2: мышам вводили носитель (V1), в котором растворен NaIO<sub>3</sub>, до и после введения носителя, в котором растворены различные лекарственные средства (V2), и, таким образом, они не получали никакого активного лечения. Носитель V2, в котором были растворены различные лекарственные средства, состоял из 4% диметилсульфоксида

(DMCO), 4% Tween 80 в 0,9% NaCl.

V2/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили носитель, в котором растворены различные лекарственные средства (V2), до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе (V1), для получения мышей с дегенерацией желтого пятна.

FN-005/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (IV) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.

FN-006/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (I) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.

FN-007/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (II) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе..

FN-008/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (III) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.

Фигура 1B представляет собой гистограмму, представляющую совокупные данные иммунофлуоресцентного эксперимента, показанного на Фигуре 1A.

Фигура 2A показывает иммунофлуоресцентные изображения биомаркера окислительного стресса 4-гидроксинонена (4-HNE) в сетчатке, полученные на 4-й день у мышей в модели дегенерации желтого пятна, индуцированной NaIO<sub>3</sub>, после обработки NaIO<sub>3</sub> или его носителем (V1), и обработанных:

соединением формулы (IV) (указанным как FN-005) - класс 2) сульфамидными производными; или

соединением формулы (I) (указанным как FN-006) - класс 5) гетероароматическими полициклическими производными; или

соединением формулы (II) (указанным как FN-007) - класс 5) полициклическими гетероароматическими производными; или

соединением формулы (III) (указанным как FN-008) - класс 6) индазольных производных и биоизостеров;

или их средой (V2).

Надписи, показанные на каждой панели фигуры 2A, указывают:

V1/V2: мышам вводили носитель, в котором растворены различные лекарственные средства (V1), до и после введения им носителя (V2), в котором растворен NaIO<sub>3</sub>. Данные мыши представляют собой контрольную группу.

V2/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили носитель (V2), в котором растворяли различные лекарственные средства, до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе, с получением мышей с дегенерацией желтого пятна.

FN-005/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (IV) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.

FN-006/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (I) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.

FN-007/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (II) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.



FN-008/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили соединение формулы (II) до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе.

Фигура 2В представляет собой гистограмму, представляющую совокупные данные иммунофлуоресцентного эксперимента, показанного на Фигуре 2А.

#### ПРИМЕРЫ

Пример 1 - мышинная модель дегенерации желтого пятна

Для тестирования соединений для применения согласно настоящему изобретению была получена мышинная модель дегенерации желтого пятна.

Эксперименты *in vivo* проводили в соответствии с итальянским законодательством (Законодательный декрет 26/2014) и руководящими принципами, предусмотренными европейскими правилами (директива ЕС 2010/63/EU). Исследование проводили после утверждения протокола Министерством здравоохранения (протокол № 135/2022-PR).

Для создания валидной модели дегенерации желтого пятна системное введение (через ретроорбитальную вену) NaIO<sub>3</sub> проводили мышам-самцам C57BL/6J в возрасте 5-8 недель и массой 22-25 г, поставляемым компанией Charles River (Милан, Италия). Для проведения описанных ниже экспериментов в общей сложности применяли 36 мышей. Животных содержали в условиях с контролируемой температурой и влажностью (12-часовой цикл темнота/свет, свободный доступ к пище и воде). Эксперименты проводились в помещении с контролируемой температурой (от 20 до 22°C) с 8:00 до 20:00. По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии путем ингаляции смеси 50% O<sub>2</sub>/50% CO<sub>2</sub> в течение 1 минуты. Применяемые в исследовании реагенты NaIO<sub>3</sub>, ДМСО, Tween 80 и NaCl 0,9% получали у компании Merck Life Science SRL (Милан, Италия).

Соединения, тестируемые в примере 2 (соединения, относящиеся к классу 2) сульфамидных производных, имеющих формулу (IV) (GDC-0334) и именуемых в дальнейшем как FN-005; соединение, принадлежащее к классу 5) полициклических гетероароматических производных, имеющее формулу (I) (соединение 10, Amgen) и именуемое в дальнейшем как FN-006; соединение, принадлежащее к классу 5) полициклических гетероароматических производных, имеющее формулу (II) (соединение 43, Janssen) и именуемое в дальнейшем как FN-007; и соединение, принадлежащее к классу 6) индазольных производных и биоизостеров, имеющее формулу (III) (соединение 31, Novartis) и называемое в дальнейшем (FN-008)], синтезированы в соответствии с способами, известными в данной области техники.

Мышиная модель, полученная путем системного введения (через ретроорбитальную вену) NaIO<sub>3</sub>, представляет собой модель дегенерации желтого пятна.

Фактически, наблюдали, что через 3 дня после введения NaIO<sub>3</sub> вызывал стойкое повреждение сетчатки у мышей, подвергнутых экспериментам, с характеристиками, аналогичными тем, которые наблюдались при возрастной дегенерации желтого пятна у людей.

Пример 2 - Введение предпочтительных соединений, принадлежащих к классам 2), 5) и 6), как указано в настоящем описании

С целью оценки эффективности предпочтительных соединений, принадлежащих к классам 2), 5) и 6) настоящего описания, в уменьшении и лечении повреждений сетчатки, типичных для дегенерации желтого пятна, ставили эксперимент на 6 группах модельных мышей, полученных по способу, описанному в примере 1.

В частности, тестировали следующие соединения:

- соединение, принадлежащее к классу 2) сульфамидных производных, имеющее формулу (IV) (GDC-0334) и называемое в настоящем изобретении FN-005;
- соединение, принадлежащее к классу 5) полициклических гетероароматических производных, имеющее формулу (I) (соединение 10, Amgen) и называемое в настоящем изобретении FN-006;
- соединение, принадлежащее к классу 5) полициклических гетероароматических производных, имеющее формулу (II) (соединение 43, Janssen) и называемое в настоящем изобретении FN-007; и
- соединение, принадлежащее к классу 6) индазольных производных и биоизостеров, имеющее формулу (III) (соединение 31, Novartis) и называемое в настоящем изобретении (FN-008).

Мышам вводили местно через глазные капли соединения, указанные выше, или их носитель, состоящий из 4% ДМСО, 4% Tween 80 в 0,9% NaCl.

В частности, группе из 6 мышей (применяемой в качестве контроля) вводили путем закапывания за 60 минут до инъекции в ретроорбитальную вену (1 мл/кг) носитель (V1) (NaCl, 0,9%) NaIO<sub>3</sub> и затем 3 раз в день глазные капли (5 мкл), содержащие носитель (V2) (4% ДМСО, 4% Tween 80 в NaCl 0,9%) лекарственного средства.

Еще 30 мышей получали, в группах по 6 мышей каждая, за 60 минут до введения в ретроорбитальную вену (1 мл/кг) NaIO<sub>3</sub> (1%, 20 мг/кг) и в дальнейшем 3 раза в день глазные капли (5 мкл) 10 мМ раствора вышеуказанных соединений FN-005, FN-006, FN-007, FN-008 или их носителя (V2) (4% ДМСО, 4% Tween 80 в 0,9% NaCl) путем закапывание.

Для каждой группы мышей проводили первое введение (день 1) соединения формулы (IV), соединения формулы (I), соединения формулы (II) и соединения формулы (III) или носителя (V2) за 60 минут до инъекции NaIO<sub>3</sub> или его носителя (V1), и второе и третье введение проводили через 6 и 12 часов после инъекции носителя (V1) или NaIO<sub>3</sub> соответственно. Через два дня (день 2 и день 3) после инъекции носителя (V1) или NaIO<sub>3</sub> соединения формул (IV), (I), (II), и (III) или носитель (V2) вводили различным группы мышей в 8:00, 14:00 и 20:00.

В 09:00 на 4-й день после обработки носителем (V1) или NaIO<sub>3</sub> мышей, которым давали соединения, указанные выше как FN-005, FN-006, FN-007, FN-008 или их носитель (V2), умерщвляли (как приведено выше), глазные яблоки извлекали и обрабатывали для последующего анализа повреждений.

Пример 3 - Иммунофлуоресценция для оценки повреждения пигментного эпителия сетчатки

Прямую иммунофлуоресценцию применяли для оценки повреждения РПЭ

(пигментированного эпителия сетчатки), который соответствует слою пигментированных клеток, непосредственно примыкающему к нейросенсорной сетчатке, питающему зрительные клетки сетчатки и прочно прикрепленному к подлежащей сосудистой оболочке и вышележащим зрительным клеткам сетчатки.

Интенсивность окрашивания слоя РПЭ определяли количественно с применением первичного антитела (RPE65, #ab13826, мышинное моноклональное, 1:100, Abcam, Кембридж, Великобритания), с которым связывалось второе меченное флуорофором антитело (Alexa Fluor 488, # A28175, Thermo Fisher Scientific), в 6 группах мышей, получавших V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, соединение формулы (IV) и NaIO<sub>3</sub> (FN-005/NaIO<sub>3</sub>), с соединением формулы (I) полициклических гетероароматических производных и NaIO<sub>3</sub> (FN-006/NaIO<sub>3</sub>), соединение формулы (II) и NaIO<sub>3</sub> (FN-007/NaIO<sub>3</sub>) и соединение формулы (III) и NaIO<sub>3</sub> (FN-008/NaIO<sub>3</sub>). Ядра клеток визуализировали с помощью органического красителя DAPI (#ab228549, Abcam, Кембридж, Великобритания).

Фигуры 1А и 1В показывают репрезентативные изображения и совокупные данные иммунофлуоресцентного окрашивания слоя RPE, выполненного с применением первичного антитела (RPE65), в сетчатке, полученной на 4-й день в 6 группах мышей, обработанных V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, соединением формулы (IV) и NaIO<sub>3</sub> (FN-005/NaIO<sub>3</sub>), соединением формулы (I) и NaIO<sub>3</sub> (FN-006/NaIO<sub>3</sub>), соединением формулы (II) и NaIO<sub>3</sub> (FN-007/NaIO<sub>3</sub>) и соединением формулы (III) и NaIO<sub>3</sub> (FN-008/NaIO<sub>3</sub>).

Обработки, указанные выше, показаны на фигуре 1А как: V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, FN-005/NaIO<sub>3</sub>, FN-006/NaIO<sub>3</sub>, FN-007/NaIO<sub>3</sub> и FN-008/NaIO<sub>3</sub>.

У мышей, получивших инъекцию NaIO<sub>3</sub>, наблюдали снижение интенсивности окрашивания слоя РПЭ на  $60,7 \pm 5,00\%$  ( $P < 0,01$  по сравнению с V1/V2) (фигура 1А и 1В). Обработка глазными каплями с соединением формулы (IV), соединением формулы (I), соединением формулы (II) и соединением формулы (III) статистически значимо снижало индуцированное NaIO<sub>3</sub> повреждение слоя RPE по сравнению с V2 на  $84,5 \pm 33\%$  ( $P < 0,01$  против V2/NaIO<sub>3</sub>),  $48,0 \pm 9,1\%$  ( $P < 0,01$  против V2/NaIO<sub>3</sub>),  $60,0 \pm 12,8\%$  ( $P < 0,01$  против V2/NaIO<sub>3</sub>) и  $96,8 \pm 20,0\%$  ( $P < 0,01$  против V2/NaIO<sub>3</sub>) соответственно (Фигура 1А и 1В).

Данные, относящиеся к значению интенсивности флуоресценции, представлены для каждой обработки как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$  по сравнению с V1/V2; § $p < 0,05$  по сравнению с NaIO<sub>3</sub> на фигуре 1В. Статистический анализ с применением теста однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Бонферрони.

#### Пример 4 - оценка окислительного стресса на уровне сетчатки

Уровень окислительного стресса также оценивали по всей толще сетчатки путем измерения интенсивности иммунофлуоресценции активных карбонильных форм, 4-гидроксиноненаля (4-HNE), конечного индикатора окислительного стресса.

Уровни 4-HNE количественно определяли с применением первичного антитела (#ab48506, моноклональное мышинное [HNEJ-2], 1:40, Abcam, Кембридж, Великобритания), с которым связывалось второе меченное флуорофором антитело (Alexa Fluor 594, #A A32742, Thermo Fisher Scientific), в 6 группах мышей, обработанных, как описано выше.

Ядра клеток визуализировали с помощью органического красителя DAPI (#ab228549, Абсам, Кембридж, Великобритания).

Фигуры 2А и 2В показывают репрезентативные изображения и совокупные данные иммунофлуоресцентного окрашивания биомаркером окислительного стресса 4-HNE в 6 группах мышей, обработанных V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, соединением формулы (IV) и NaIO<sub>3</sub> (FN-005/NaIO<sub>3</sub>), соединением формулы (I) и NaIO<sub>3</sub> (FN-006/NaIO<sub>3</sub>), соединением формулы (II) и NaIO<sub>3</sub> (FN-007/NaIO<sub>3</sub>) и соединением формулы (III) и NaIO<sub>3</sub> (FN-008/NaIO<sub>3</sub>).

Указанные выше обработки показаны на фигуре 2А как: V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, FN-005/NaIO<sub>3</sub>, FN-006/NaIO<sub>3</sub>, FN-007/NaIO<sub>3</sub> и FN-008/NaIO<sub>3</sub>.

Введение NaIO<sub>3</sub> вызывало увеличение иммунофлуоресценции 4-HNE во всей ткани сетчатки на 62,89±4,20% (P<0,001 по сравнению с V1/V2) (фигура 2А и 2В).

Обработка соединением формулы (IV), соединением формулы (I), соединением формулы (II) и соединением формулы (III) статистически значимо снижал уровни 4-HNE в сетчатке соответственно на 64,16±17,51% (P<0,01 по сравнению с V2/NaIO<sub>3</sub>), 59,56±6,31% (P<0,01 по сравнению с V2/NaIO<sub>3</sub>), 50,32±6,30% (P<0,01 против V2/NaIO<sub>3</sub>), 62,10±7,55% (P<0,01 против V2/NaIO<sub>3</sub>) (фигуры 2А и 2В).

Данные, относящиеся к значению интенсивности флуоресценции, представлены для каждой обработки как среднее±SEM. \*p<0,05 по сравнению с V1/V2; §p<0,05 против NaIO<sub>3</sub> на фигуре 2В. Статистический анализ с применением теста однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Бонферрони.

Таким образом, на основе экспериментальных данных можно заключить, что испытуемые соединения оказывают защитное действие на NaIO<sub>3</sub>-индуцированное повреждение клеток слоя РПЭ, что имеет принципиальное значение для поддержания фоторецепторной функции макулы. Кроме того, было обнаружено, что тестируемые соединения, имеющие формулу (IV), (I), (II) и (III), защищают сетчатку от индуцированного NaIO<sub>3</sub> увеличения 4-HNE.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии.

2. Соединение для применения по п. 1, где указанная дегенеративная патология представляет собой дегенерацию желтого пятна.

3. Соединение для применения по п. 1 или 2, где указанная дегенерация желтого пятна представляет собой сухую сенильную дегенерацию желтого пятна.

4. Соединение для применения по п. 1 или 2, где указанная дегенерация желтого пятна представляет собой влажную сенильную дегенерацию желтого пятна.

5. Соединение для применения по любому из пунктов 1-4, относящееся к одному из следующих классов:

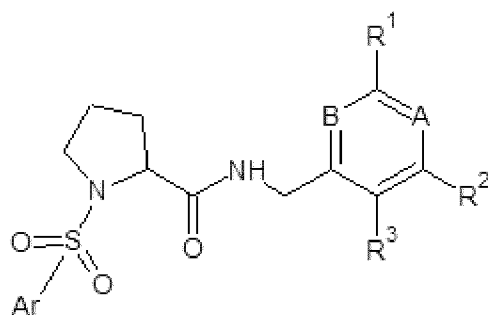
2) сульфамидные производные;

5) полициклические гетероароматические производные; или

6) индазольные производные и биоизостеры,

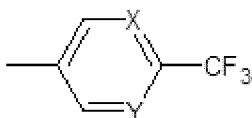
их соли, оптические изомеры, сольваты и пролекарства.

6. Соединение для применения по п. 5, где указанное соединение, принадлежащее к классу 2) сульфамидных производные, имеет общую формулу A1:



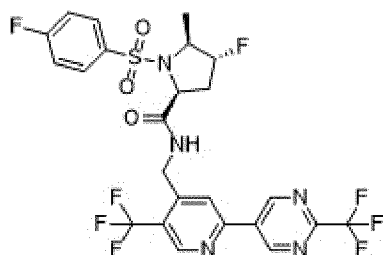
(A1)

где А и В, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять СН группу или атом азота, Ar могут представлять 5 или 6-членный ароматический цикл, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из арила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиррола, имидазола, фурана, тиофена и тиазола, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора или хлора, и R1, R2 и R3, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой фторметильную группу или остаток формулы:



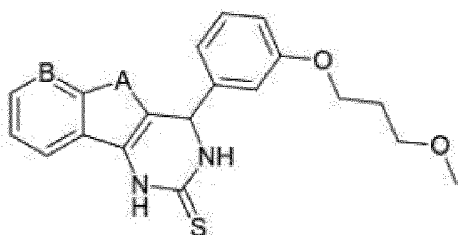
где X и Y, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять СН группу или атом азота.

7. Соединение для применения по п. 6, где указанное соединение, относящееся к классу 2) сульфамидные производные и имеющее общую формулу А1, представляет собой соединение формулы (IV):



(IV)

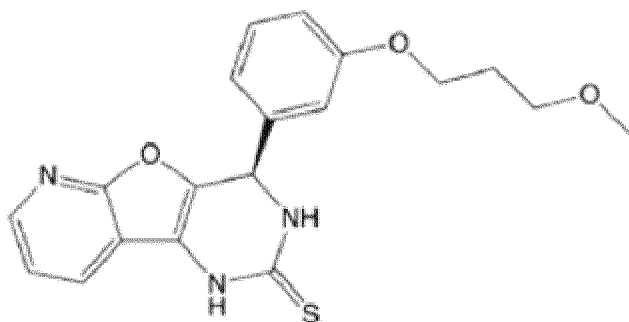
8. Соединение для применения по п. 5, где указанное соединение, относящееся к классу 5) полициклические гетероароматические производные, имеет общую формулу А2:



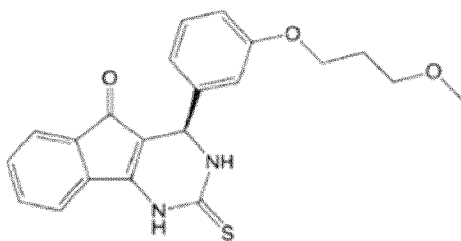
(A2)

где А может представлять атом кислорода, -NH- группу или карбонильную группу - (C=O)-, и В может представлять -СН- группу или атом азота.

9. Соединение для применения по п. 8, где указанное соединение, относящееся к классу 5) полициклические гетероароматические производные и имеющее общую формулу А2, представляет собой соединение формулы (I) или соединение формулы (II):

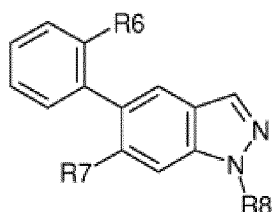


(I)



(II)

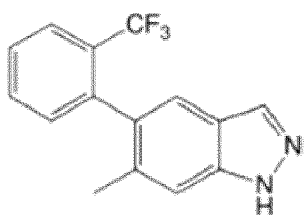
10. Соединение для применения по п. 5, где указанное соединение, относящееся к классу б) индазольные производные и биоизостеры, имеет общую формулу A3:



(A3)

где R6, R7 и R8, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять атом водорода, алкильную группу, содержащую 1-3 атомов углерода, или трифторметильную группу.

11. Соединение по п. 10, где указанное соединение, относящееся к классу б) индазольные производные и биоизостеры и имеющее общую формулу A3, представляет собой соединение формулы (III):



(III).

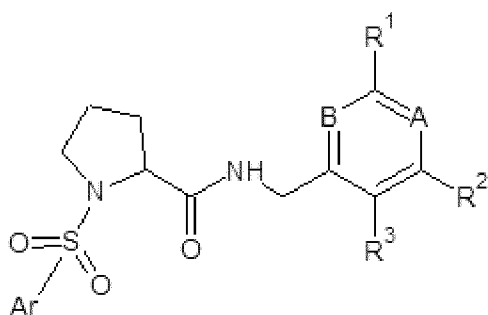
12. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, причем указанное дегенеративное заболевание сетчатки предпочтительно выбрано из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной

хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

13. Композиция для применения по п. 12, где указанное по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, принадлежит к одному из следующих классов:

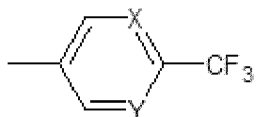
- 2) сульфамидные производные;
- 5) полициклические гетероароматические производные; или
- 6) индазольные производные и биоизостеры, их соли, оптические изомеры, сольваты и пролекарства.

14. Композиция для применения по п. 12 или 13, где указанное соединение, относящееся к классу 2) сульфамидные производные, имеет общую формулу A1:



(A1)

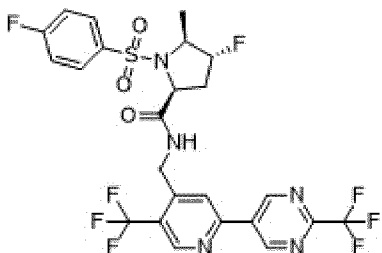
где А и В, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять СН группу или атом азота, Ar могут представлять 5 или 6-членный ароматический цикл, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из арила, пиридина, пиримидина, пиразина, пиррола, имидазола, фурана, тиофена и тиазола, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним или несколькими атомами фтора или хлора, и R1, R2 и R3, одинаковые или отличные друг от друга, представляют собой фторметильную группу или остаток формулы:



где X и Y, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять СН группу или атом азота.



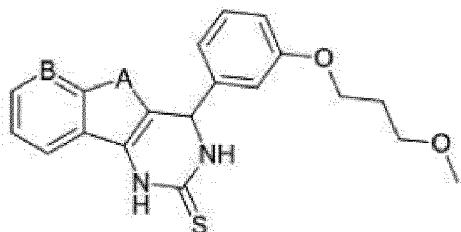
15. Композиция для применения по п. 14, где указанное соединение, относящееся к классу 2) сульфамидные производные и имеющее общую формулу A1, представляет собой



соединение формулы (IV):

(IV)

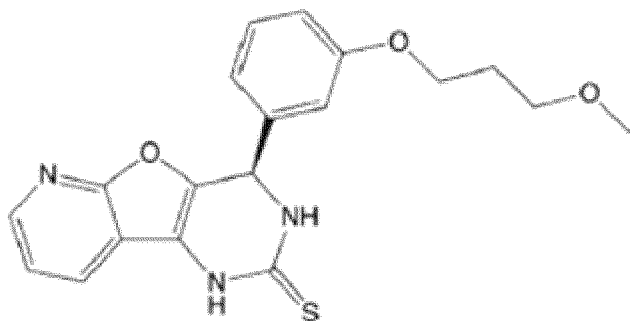
16. Композиция для применения по п. 12 или 13, где указанное соединение, относящееся к классу 5) полициклические гетероароматические производные, имеет общую формулу A2:



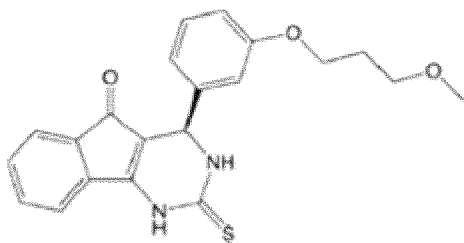
(A2)

где А может представлять атом кислорода, -NH- группу или карбонильную группу - (C=O)-, и В может представлять -CH- группу или атом азота.

17. Композиция для применения по п. 16, где указанное соединение, относящееся к классу 5) полициклические гетероароматические производные и имеющее общую формулу A2, представляет собой соединение формулы (I) или соединение формулы (II):

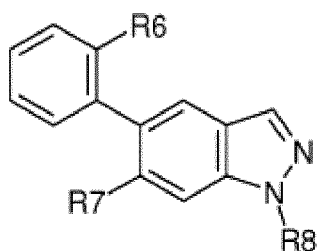


(I)



(II)

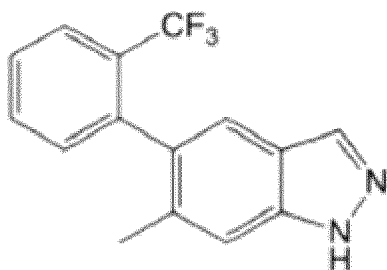
18. Композиция для применения по п. 12 или 13, где указанное соединение, относящееся к классу б) индазольные производные и биоизостеры, имеет общую формулу А3:



(A3)

где R6, R7 и R8, одинаковые или отличные друг от друга, могут представлять атом водорода, алкильную группу, содержащую 1-3 атомов углерода, или трифторметильную группу.

19. Соединение по п. 18, где указанное соединение, относящееся к классу б) индазольные производные и биоизостеры и имеющее общую формулу А3, представляет собой соединение формулы (III):



(III).

20. Композиция для применения по любому из пунктов 12-19, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна.

21. Композиция для применения по п. 20, где указанное дегенерация желтого пятна представляет собой сухую сенильную дегенерацию желтого пятна.

22. Композиция для применения по п. 20, где указанное дегенерация желтого пятна представляет собой влажную сенильную дегенерацию желтого пятна.

23. Композиция для применения по любому из пунктов 12-22, где указанная

композиция представляет собой офтальмическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, и по меньшей мере одно офтальмологически приемлемое вспомогательное вещество.

24. Композиция для применения по п. 23, где указанная офтальмическая композиция представляет собой местную офтальмическую композицию, предпочтительно указанная офтальмическая композиция представляет собой водный раствор.

25. Композиция для применения по п. 24, где соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 5% вес/об.

26. Композиция для применения по п. 25, где соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% вес/об.

27. Композиция для применения по п. 25 или 26, где соединение, являющееся антагонистом TRPA1 каналов, присутствует в концентрации приблизительно 0,5% вес/об водной композиции.

28. Набор, содержащий офтальмическую композицию для местного применения, контейнер, содержащий ее, и дозатор, где указанная композиция предназначена для применения по любому из пунктов 12-27.

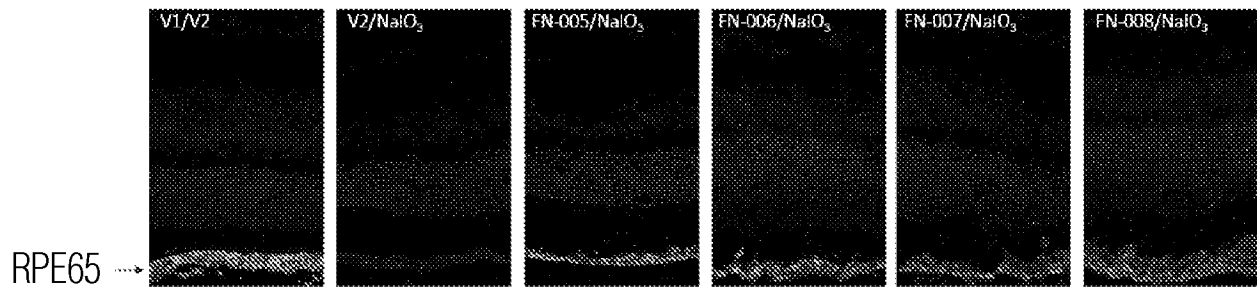
29. Комбинация соединения, являющегося антагонистом TRPA1 каналов, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства для одновременного, отдельного или последовательного применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии.

30. Комбинация по п. 29, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна, в частности сухую сенильную дегенерацию желтого пятна или влажную сенильную дегенерацию желтого пятна.

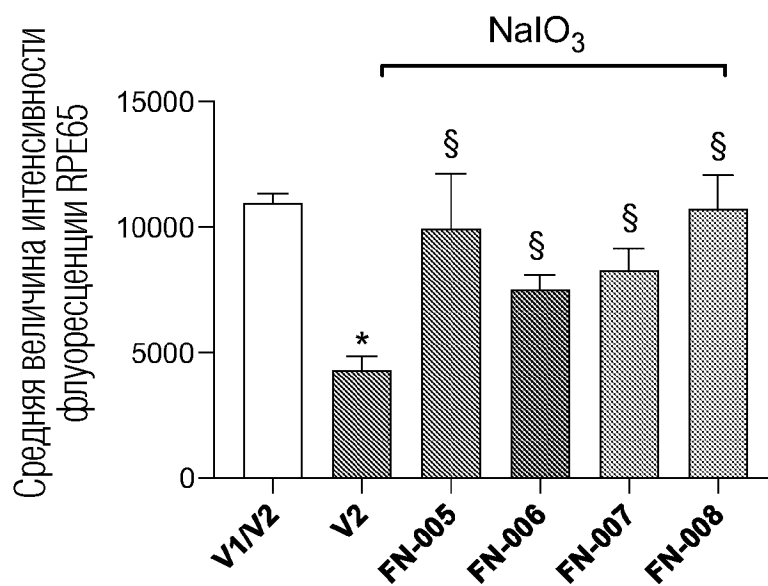
31. Комбинация по п. 30, где указанное анти-VEGF лекарственное средство выбрано из ранибизумаба, бевацизумаба и/или афлиберцепта.

32. Комбинация по п. 30, где указанное кортикостероидное лекарственное средство выбрано из кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, мепреднизона, беклометазона, триамцинолона, параметазона, мометазона, будесонида, флуоцинонида, галцинонида, флуметазона, флунизотида, флутиказона, бетаметазона, дексаметазона, гидрокортизона и/или флуокортолона.

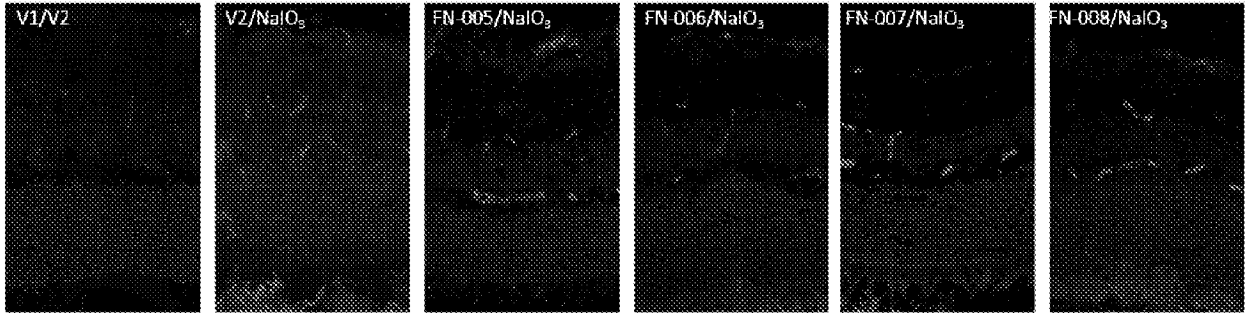
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

