



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83041 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/505

A61K 31/44

A61K 31/53

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 13/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ВКЛЮЧАЄ ІНГІБІТОР PDE4 Й ІНГІБІТОР PDE5

1

2

(21) a200511710

(22) 19.05.2004

(86) PCT/EP2004/050869, 19.05.2004

(31) 03011609.9

(32) 22.05.2003

(33) EP

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ДУНКЕРН ТОРСТЕН, ХАТЦЕЛЬМАНН АРМІН,
ШУДТ КРИСТІАН, ГРИММІНГЕР ФРІДРІХ, ГОФРАНИ
ХОССЕЙН АРДЕШІР

(73) НІКОМЕД ГМБХ

(56) COMPTON C H ET AL: "Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study" LANCET, XX, XX, vol. 358, no. 9278, 28 July 2001 (2001-07-28), pages 265-270

GHOFRANI H A ET AL: "Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial" LANCET, XX, XX, vol. 360, no. 9337, 21 September 2002 (2002-09-21), pages 895-900

WOLDA S L: "PDE4 INHIBITORS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" EMERGING DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS, LONDON, GB, vol. 5, no. 3, 2000, pages 309-319

BAYES M ET AL: "GATEWAYS TO CLINICAL TRIALS" METHODS AND FINDINGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY, PROUS, BARCELONA, ES, vol. 24, no. 8, October 2002 (2002-10), pages 525-532

TORPHY T J ET AL: "Phosphodiesterases: the journey towards therapeutics" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 157-159

DAL PIAZ V ET AL: "Phosphodiesterase 4 inhibitors, structurally unrelated to Rolipram, as promising agents for the treatment of asthma and other pathologies" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER,

PARIS, FR, vol. 35, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 463-480

WO 02064584 A1, 22.08.2002

(57) 1. Застосування комбінації інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 для приготування лікарського засобу, призначеного для запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, або лікування або зменшення тяжкості захворювання, яке вибирають з групи, яка включає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму, алергічний бронхіт, хронічний бронхіт, хронічну серцеву недостатність, нефрит, ревматоїдний артрит або емфізему в пацієнта, який цього потребує, в якій інгібітор PDE4 вибраний з групи 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятної солі та інгібітор PDE5 вибраний із групи, яка включає 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]пїридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл), 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он (варденафіл) та фармацевтично прийнятні солі цих речовин.

2. Застосування за п.1, де інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор PDE5 являє собою 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

3. Застосування за п.1, де інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор PDE5 являє собою (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-

(13) C2

(11) 83041

(19) UA

гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

4. Застосування за п.1, де інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор PDE5 являє собою 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

5. Застосування за будь-яким з пп.1-4, в якому захворюванням є ХОЗЛ.

6. Фармацевтична композиція, яка містить як фіксовану комбінацію:

(а) ефективну кількість інгібітора PDE4 й

(б) ефективну кількість інгібітора PDE5 та необов'язково

(в) фармацевтично прийнятний носій, в якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор PDE5, вибраний із групи, яка включає 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл), 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) та фармацевтично прийнятні солі цих речовин.

7. Фармацевтична композиція за п.6, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

8. Фармацевтична композиція за п.6, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

9. Фармацевтична композиція за п.6, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

10. Фармацевтична композиція, яка містить як фіксовану комбінацію для перорального введення:

(а) ефективну кількість інгібітора PDE4 й

(б) ефективну кількість інгібітора PDE5 та необов'язково

(в) фармацевтично прийнятний носій, в якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор PDE5, вибраний із групи, яка включає 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл), 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) та фармацевтично прийнятні солі цих речовин.

11. Фармацевтична композиція за п.10, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

12. Фармацевтична композиція за п.10, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

13. Фармацевтична композиція за п.10, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

14. Фармацевтична комбінація, яка містить у вигляді вільної комбінації:

(а) ефективну кількість інгібітора PDE4 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій й

(б) ефективну кількість інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій,

в якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор PDE5, вибраний із групи, яка включає 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл), 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) та фармацевтично прийнятні солі цих речовин.

15. Фармацевтична комбінація за п.14, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-

дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

16. Фармацевтична комбінація за п.14, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-

метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

17. Фармацевтична комбінація за п.14, у якій інгібітор PDE4 являє собою 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-бензамід (рофлуміласт) або його фармацевтично прийнятну сіль та в якій інгібітор PDE5 являє собою 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (варденафіл) або його фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід стосується комбінації деяких відомих активних сполук, призначених для лікувальних цілей. Сполуки, які застосовуються в комбінації, запропоновані в даному винаході, є відомими активними сполуками із класу інгібіторів фосфодіестерази 4 (PDE4) і відомими активними сполуками із класу інгібіторів фосфодіестерази 5 (PDE5). Їх спільне застосування в контексті, запропонованому в даному винаході, не описане в попередньому рівні техніки.

У здорових легенях людини в стані спокою та при фізичному навантаженні завжди є ділянки з хорошою й поганою вентиляцією або з відсутністю вентиляції, розташовані поруч одна з одною (неоднорідність вентиляції). Поки не встановлений механізм приводить до того, що в капілярах, сусідніх з альвеолами, у яких вентиляція є слабкою або відсутньою, перфузія є слабкою або відсутня. Це відбувається для мінімізації неефективної перфузії на ділянках легень, які не беруть участь у газообміні. Під час фізичних вправ розподіл вентиляції змінюється (задійються нові альвеоли) й підсилюється перфузія відповідного капілярного ложа. Навпаки, якщо внаслідок фізіологічних або патологічних процесів (обструкція дихальних шляхів) вентиляція зменшена, то потік через капіляри зменшується внаслідок звуження кровоносних судин. Це явище називається "гіпоксичним звуженням судин" (механізм Ейлера-Лільебранда). Якщо цей адаптаційний механізм порушений ("порушене узгодження"), то, незважаючи на достатню вентиляцію й нормальну перфузію в легенях, може відбуватися більш-менш виражений колапс газообміну, який може бути скомпенсований лише в недостатньому ступені, незважаючи на додаткове посилення вентиляції або перфузії. При цих умовах є ділянки, які не вентилуються, але в яких відбувається інтенсивна перфузія (перфузія шунтувальним потоком), і такі, які добре вентилуються, але в яких не відбувається перфузія (вентиляція "мертвого" простору). Наслідками такої узгодженості вентиляції/перфузії є гіпоксемія (погіршення газообміну із супутнім зниженням насичення артеріальної крові киснем), непродуктивна перфузія (неекономічна перфузія ділянок, які не вентилуються) і непродуктивна вентиляція (неекономічна вентиляція ділянок з поганою перфузією).

У пацієнтів із запальними й дегенеративними порушеннями легень, такими як, наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіт, бронхіальна астма, фіброз легень, емфізема, інтенстиціальні легеневі порушення й пневмонії, спостерігається частковий або глобальний розлад дихання. Причиною є неадекватна адаптація внутрішньолегеневих станів перфузії до неоднорідного розподілу вентиляції. Неузгодженість обумовлена впливом вазоактивних (запальних) медіаторів, яке переважає над механізмом фізіологічної адаптації, і частково структурними змінами капілярів легень, які розвиваються при прогресуванні захворювання. Цей ефект особливо помітний при фізичному навантаженні й при збільшенні потреби в кисні й проявляється у вигляді утруднення дихання (гіпоксії) і обмеження працездатності.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є важливою проблемою суспільної охорони здоров'я, і за даними дослідження, опублікованого Світовим банком/Всесвітньою організацією охорони здоров'я [Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the global burden of disease study. Science, 1996, т.274, стор.740-3], до 2020р. воно можливо виявиться на п'ятому місці серед поширених в усьому світі захворювань. ХОЗЛ є патологічним станом, який характеризується обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке не повністю оборотно, у тому числі й при лікуванні бронхорозширювальними препаратами. Обмеження прохідності дихальних шляхів звичайно є й прогресуючим, і таким, яке супроводжує аномальна запальна реакція легень на токсичні частинки й гази (наприклад, при палінні). ХОЗЛ характеризується хронічним запаленням всіх дихальних шляхів, паренхіми й судинної системи легень. За механізмом це запалення чітко відрізняється від запалення при астмі, яке у пацієнтів зі стабільним станом захворювання з обмеженим успіхом можна лікувати кортикостероїдами. Крім того, передбачається, що в патогенезі ХОЗЛ важливу роль відіграють інші явища, тобто структурні зміни/ремоделювання дихальних шляхів, а також легеневих капілярів, що приводить до ослаблення перфузії й порушенню функції ендотелію. Дотепер відсутня терапія ХОЗЛ, яка приводить довилікування. Застосовуються антихолінергічні лікарські

препарати (іпратропій бромід, тіотропій бромід й окситропій бромід) і агоністи β -адренорецептора короточасної й пролонгованої дії (салметерол, тербуталін-сульфат). Лікування β_2 -агоністами може супроводжуватися важкими побічними ефектами, такими як тахікардія, відчуття неспокою, порушення сну й тремор. Побічними ефектами, які спостерігаються при лікуванні тіотропій бромідом й іпратропій бромідом, є розвиток сухості в роті, тремору, тахікардії й стійкого запору. При лікуванні ХОЗЛ протизапальний вплив кортикостероїдів надійно не підтверджений, оскільки їх ефективність при щоденному лікуванні стійкого ХОЗЛ дуже мала, вони приводять лише до ослаблення симптоматики, не поліпшують виживаність і слід враховувати побічні ефекти (наприклад, розвиток виразкового езофагіту).

Бронхіальна астма є широко поширеним хронічним запальним захворюванням, від якого в усьому світі страждають 5% дорослих й 5-15% всіх дітей. У США від астми страждають 14 мільйонів чоловік, з яких щорічно 500000 госпіталізуються й понад 5000 помирають внаслідок клінічного прояву астми. При астмі запалення приводить до обмеженого надходження повітря в легені внаслідок гострого звуження бронхів, набряку стінок дихальних шляхів, утворення хронічної слизової пробки й ремоделювання стінок дихальних шляхів. Структурно великі й дрібні ділянки дихальних шляхів заповнені пробками, які складаються із суміші слизу, сироваткових білків, запальних клітин і продуктів розпаду клітин. Крім того, можна спостерігати інфільтрацію еозинофілних гранулоцитів і лімфоцитів, гіпертрофію епітеліальних бокалоподібних клітин і гладеньком'язових клітин, капілярну кровотечу, розриви епітелію й потовщення базальної мембрани. В астматичному стані можна спостерігати значну неузгодженість вентиляції/перфузії. При лікуванні застосовують β_2 -агоністи короточасної й пролонгованої дії. Однак описані небажані побічні ефекти, включаючи тахікардію, відчуття занепокоєння, порушення сну й тремор. Для лікування дітей часто застосовують хромглікат (династрієву сіль хромгліцинової кислоти, ДНХГ). Основними побічними ефектами, які проявляються при використанні ДНХГ, є бронхоспазм, кашель, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту й дерматит. Залежно від пацієнта, який страждає від астми, кортикостероїди використовують шляхом інгаляційного, перорального й внутрішньовенного (при астматичному стані) введення. Залежно від шляху введення можуть виникати такі побічні ефекти, як остеомаліяція, розвиток синдрому Кушинга, депресія, ожиріння, виникнення цукрового діабету й підвищена сприйнятливості до інфекцій.

Ревматоїдний артрит (РА) є найпоширенішим ревматичним захворюванням, від якого страждають 0,5% усього населення Німеччини й понад 2,1 мільйони людей у США. Проявами РА є двостороння болючість, підвищення температури, набряк суглобів, запалення суглобів, атома, періодична гарячка, тривалий біль і тугорухливість зранку. При РА імунна система впливає на клітини суглобової сумки, що приводить до аутоімунного запалення, яке називається синовітом. Крім того, місцеве запалення суглобів у страждаючого від ревматоїд-

ного артриту пацієнта приводить до підвищеної частоти серцево-судинного захворювання, викликаного супутньої васкулітом [Bacon, P.A. i in. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int. Rev. Immunol.*, 2002, т.21(1), стор.1-17]. Порушення функції ендотелію приводить до змін у залежному від ендотелію розширенні судин [Hurlimann, D. i in. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2002, т.106(17), стор.2184-2187]. Лікарські засоби, які звичайно застосовуються для лікування РА, зменшують біль і запалення. Ослаблення болю, набряку й запалення досягається шляхом лікування анальгетиками (наприклад, ацетамінофеном) і нестероїдними протизапальними лікарськими препаратами (НСПЗП, наприклад, ібупрофеном, целекоксибом і рофекоксибом). Для зміни перебігу захворювання застосовують модифікуючі захворювання лікарські препарати протиревматичні, (МЗПРП) (наприклад, препарат золота (міохристин), протималярійні препарати (плаквен-тил), пеніциламін (депен)). Також застосовують кортикостероїди, що обумовлено їх протизапальним й імунодепресивним впливом.

Циклічні 3'5'-нуклеотидфосфодіестерази (PDE) являють собою великий клас ферментів, розділений принаймні на 11 різних груп, які за структурними, біохімічними і фармакологічними характеристиками відрізняються один від одного.

PDE4 відрізняються здатністю викликати селективне, що характеризується високою спорідненістю гідролітичне розкладання вторинного посередника, циклічного нуклеотиду, циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ). В останні роки відкритий цілий ряд селективних й активних інгібіторів PDE4, призначених для лікування ХОЗЛ й астми.

Огляд відомих інгібіторів PDE4 наведений у роботах Dal Piaz й ін. [Dal Piaz V й ін., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, т.35, с.463] й Wolda [Wolda SL. PDE4 Inhibitors and chronic obstructive pulmonary disease. *Emerging Drugs*, Ashley Publications, Лондон, GB, т.5, No. 3,2000, стор.309-319].

Compton й ін. [Compton CH й ін., *Lancet*, 2001, т.358, с.265] описали ефективне підтримуюче лікування пацієнтів, які страждають від ХОЗЛ, за допомогою інгібітора PDE4 ціломіласту.

PDE5 відрізняються здатністю викликати селективне, що характеризується високою спорідненістю гідролітичне розкладання вторинного посередника, циклічного нуклеотиду, циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ). З попереднього рівня техніки відомий цілий ряд сполук, які інгібують PDE5, і вони описані, як активні й ефективні сполуки, призначені для лікування еректильної дисфункції й легеневої гіпертензії.

Ghofrani й ін. [Ghofrani HA й ін., *Lancet*, 2002, т.360, с.895] описали вплив лікування силденафілом на пацієнтів, які страждають від фіброзу легень і легеневої гіпертензії. Ghofrani й ін. показали, що силденафіл селективно впливає на ділянки легень з хорошою вентиляцією, поліпшуючи газообмін.

McPherson й ін. [McPherson й ін., FEBS Letters, 1999, т.464, с.48] показали, що інгібітор PDE5 відновлює викликане ізопротеренолом порушення секреції муцину в клітинах, які за фенотипом подібні із клітинами, що беруть участь у кистозному фіброзі.

Torphy й ін. [Torphy TJ й ін. Trends in Pharmacological Sciences, 2000, т.21, с.157] у доповіді на конференції повідомили, вплив інгібіторів PDE4 при ХОЗЛ і РА обумовлений їх добре відомою здатністю пригнічувати вивільнення медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлин й IL-12 (інтерлейкін-12), з різних запальних клітин (нейтрофілів, макрофагів). У цій же доповіді Torphy й ін. описали застосування інгібіторів PDE5 для лікування еректильної дисфункції.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають інгібітор PDE4 у комбінації з інгібітором PDE5, і способів запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5).

Зокрема, він стосується композицій і способів лікування захворювань, опосередковуваних фосфодіестеразою 4 (PDE4) і/або фосфодіестеразою 5 (PDE5), шляхом введення інгібітора PDE4 у комбінації з інгібітором PDE5.

У зв'язку із цим об'єктом даного винаходу є конкретний лікарський засіб, що задовольняє наступним умовам:

- здійснює виражений протизапальний вплив й
- здійснює вплив, який відновлює узгодження, або антимодельючий вплив.

У контексті даного винаходу термін "вплив, який відновлює узгодження", означає, що комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 здатне приводити до розширення судин легеневого кола кровообігу й до одночасного перерозподілу кровотоку з його посиленням на ділянках легень з хорошою вентиляцією. Внаслідок цього зменшується викликана захворюванням перфузія шунтувальним потоком. Вплив, який відновлює узгодження, приводить до поліпшення газообміну й у стані спокою, і при фізичному навантаженні й тим самим до поліпшення насичення артеріальної крові киснем.

У контексті даного винаходу термін "антимодельючий вплив" означає, що комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 здатне приводити до відновлення балансу між проліферацією й загибеллю гладеньком'язевих клітин, фібробластів й епітеліальних клітин та/або зменшувати надлишкове продукування позаклітинного матриксу в судинній системі легень.

Відповідно до винаходу в цей час виявлено, що комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 задовольняє вказаним вище умовам.

Відповідно до цього першим об'єктом даного винаходу є комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 для запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання або лікування або зменшення тяжкості захворювання в пацієнта, який цього потребує, при цьому захворюванні є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5).

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування комбінації інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 для приготування лікарського засобу, призначеного для запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання або лікування або зменшення тяжкості захворювання в пацієнта, який цього потребує, при цьому захворюванні є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5).

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), або лікування або зменшення тяжкості захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), шляхом введення пацієнтові, який цього потребує, фіксованої комбінації ефективної кількості інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5, і необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), або лікування або зменшення тяжкості захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), шляхом введення пацієнтові, який цього потребує, вільної комбінації ефективної кількості інгібітора PDE4 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій і інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), або лікування або зменшення тяжкості захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), шляхом введення пацієнтові, який цього потребує, одночасно ефективної кількості (1) інгібітора PDE4 й (2) інгібітора PDE5.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), або лікування або зменшення тяжкості захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), шляхом введення пацієнтові, який цього потребує, одного за іншим, через короткі проміжки часу або тривалі проміжки часу, у будь-якому порядку, необхідному пацієнтові, який цього потребує, ефективної кількості (1) інгібітора PDE4 й (2) інгібітора PDE5.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка ефективна для запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), або лікування або зменшення тяжкості захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), цей спосіб включає змішування ефективної кількості інгібітора PDE4 й

інгібітора PDE5 з фармацевтично прийнятним носієм.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає як фіксовану комбінацію ефективну кількість інгібітора PDE4 й ефективну кількість інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає як фіксовану комбінацію для перорального введення ефективну кількість інгібітора PDE4 й ефективну кількість інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає як вільну комбінацію (а) ефективну кількість інгібітора PDE4 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій й (б) ефективну кількість інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування фармацевтичної композиції, яка включає як фіксовану комбінацію ефективну кількість інгібітора PDE4 й ефективну кількість інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій для лікування ХОЗЛ, бронхіальної астми, алергічного бронхіту, хронічного бронхіту, хронічної серцевої недостатності, нефриту, ревматоїдного артриту або емфіземи.

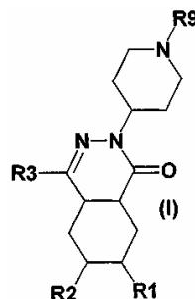
Іншим об'єктом даного винаходу є застосування фармацевтичної композиції, яка включає як вільну комбінацію (а) ефективну кількість інгібітора PDE4 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій й (б) ефективну кількість інгібітора PDE5 і необов'язково фармацевтично прийнятний носій для лікування ХОЗЛ, бронхіальної астми, алергічного бронхіту, хронічного бронхіту, хронічної серцевої недостатності, нефриту, ревматоїдного артриту або емфіземи.

Комбіноване лікування, яке є об'єктом даного винаходу, включає введення інгібітора PDE4 з інгібітором PDE5 для запобігання виникненню захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5).

Таким чином, даний винахід стосується комбінованого застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 для запобігання симптомів або лікування захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5).

Інгібітори PDE4, застосовні в даному винаході, можуть являти собою будь-яку сполуку, для якої відомо, що вона інгібує фермент PDE4, або для якої виявлено, що вона діє, як інгібітор PDE4, а не сполуки, для яких показано, що поряд з PDE4 вони деякою мірою інгібують терапевтичний ефект інших представників групи PDE.

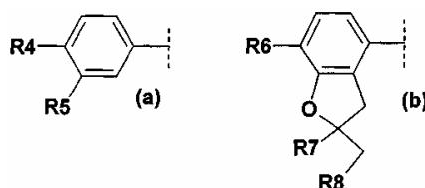
Одна група інгібіторів PDE4, які можуть успішно застосовуватися в даному винаході [далі в даному винаході називаються "ВИБРАНІ ІНГІБІТОРИ PDE4"] включає сполуку формули (1)



у якій

R1 й R2 означають водень або спільно утворюють додатковий зв'язок,

R3 означає похідне бензолу формули (а) або (б)



у якій

R4 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором,

R5 означає C₁-C₈-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором,

R6 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором,

R7 означає C₁-C₄-алкіл й

R8 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або в якій

R7 й R8 спільно й із включенням двох атомів вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють спіро-з'єднане 5-, 6- або 7-членне вуглеводневе кільце, яке необов'язково включає атом кисню або атом сірки,

R9 означає C₁-C₄-алкіл, -S(O)₂-R10, -S(O)₂-(CH₂)_n-R11, -(CH₂)_m-S(O)₂-R12, -C(O)R13, -C(O)-(CH₂)_n-R14, -(CH₂)_m-C(O)-R15, гетарил або арил2-(C₁-C₄)-алкіл,

R10 означає C₁-C₄-алкіл, 5-диметиламінонафталін-1-іл, -N(R16)R17, феніл або феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19,

R11 означає -N(R16)R17,

R12 означає -N(R16)R17,

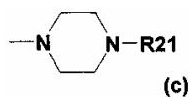
R13 означає C₁-C₄-алкіл, гідроксикарбоніл-C₁-C₄-алкіл, феніл, піридил, 4-етилпіперазин-2,3-діон-1-іл або -N(R16)R17,

R14 означає -N(R16)R17,

R15 означає -N(R16)R17, феніл, феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19 та/або R20,

R16 й R17 незалежно один від одного означають водень, C₁-C₇-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкілметил, феніл або феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19 та/або R20, або R16 й R17 спільно й із включенням атома азоту, з яким

вони зв'язані, утворюють 4-морфолінільне, 1-піролідинільне, 1-піперидинільне, 1-гексагідроазепінове або 1-піперазинільне кільце формули (с)



у якій

R21 означає пірид-4-іл, пірид-4-ілметил, C₁-C₄-алкілдиметиламіногрупу, диметиламінокарбонілметил, N-метилпіперидин-4-іл, 4-морфоліноетил або тетрагідрофуран-2-ілметил,

R18 означає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, карбоксил, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, амінокарбоніл, C₁-C₄-алкілкарбоніламіногрупу або моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінокарбоніл,

R19 означає галоген, аміногрупу, нітрогрупу, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R20 означає галоген,

Гетарил означає піримідин-2-іл, тієно-[2,3-(1)піримідин-4-іл, 1-метил-1Н-піразоло-[3,4-сі]піримідин-4-іл, тіазоліл, імідазоліл або фураніл,

Арил1 означає піридил, феніл або феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19,

Арил2 означає піридил, феніл, феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19, 2-оксо-2Н-хромен-7-іл або 4-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)феніл,

n означає ціле число, яке дорівнює від 1 до 4,

m означає ціле число, яке дорівнює від 1 до 4, або його фармацевтично прийнятну сіль, або його N-оксид або його фармацевтично прийнятну сіль.

C₁-C₄-Алкіл означає лінійний або розгалужений алкільний радикал, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є бутильний, ізобутильний, вторбутильний, трет-бутильний, ізопропільний, етильний і метильний радикали.

C₁-C₄-Алкоксил означає радикал, який додатково до атома кисню містить лінійний або розгалужений алкільний радикал, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкоксильні радикали, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю, які можна відзначити в контексті даного винаходу, являють собою, наприклад, бутоксильний, ізобутоксильний, вторбутоксильний, трет-бутоксильний, пропоксильний, ізопропоксильний, етоксильний і метоксильний радикали.

C₁-C₄-Алкоксил означає радикал, який додатково до атома кисню містить лінійний або розгалужений алкільний радикал, який містить від 1 до 8 атомів вуглецю. Алкоксильні радикали, які містять від 1 до 8 атомів вуглецю, які можна відзначити в контексті даного винаходу, являють собою, наприклад, октилоксильний, гептилоксильний, ізогептилоксильний (5-метилгексилоксильний), гексилоксильний, ізогексилоксильний (4-метилпентилоксильний), неогексилоксильний (3,3-диметилбутуксильний), пентилоксильний, ізопентилоксильний (3-метилбутуксильний), неопентилоксильний (2,2-диметилпропоксильний), бутуксильний, ізобутуксильний, вторбутуксильний, трет-бутуксильний, пропоксильний, ізопропоксильний, етоксильний і метоксильний радикали.

C₁-C₄-Алкоксил, який повністю або переважно заміщений фтором являє собою, наприклад, 2,2,3,3,3-пентафторпропоксильний, перфторетоксильний, 1,2,2-трифторетоксильний і переважно - 1,1,2,2-тетрафторетоксильний, 2,2,2-трифторетоксильний, трифторметоксильний і дифторметоксильний радикал, з яких переважним є дифторметоксильний радикал. У зв'язку із цим "переважно" означає, що більше половини атомів водню C₁-C₄-алкоксигрупи замінені атомами фтору.

C₃-C₇-Циклоалкоксил означає циклопропілоксил, циклобутилоксил, циклопентилоксил, циклогексилоксил або циклогептилоксил, з яких переважними є циклопропілоксил, циклобутилоксил і циклопентилоксил.

C₃-C₇-Циклоалкілметоксил означає циклопропілметоксил, циклобутилметоксил, циклопентилметоксил, циклогексилметоксил або циклогептилметоксил, з яких переважними є циклопропілметоксил, циклобутилметоксил і циклопентилметоксил.

C₃-C₅-циклоалкоксил означає циклопропілоксил, циклобутилоксил і циклопентилоксил.

C₃-C₅-циклоалкілметоксил означає циклопропілметоксил, циклобутилметоксил і циклопентилметоксил.

У контексті даного винаходу галоген означає бром, хлор або фтор.

Які спірально зв'язані 5-, 6- або 7-членні вуглеводневі кільця, які необов'язково включають атом кисню або атом сірки, можна відзначити цикlopентанове, циклогексанове, циклогептанове, тетрагідрофуранове, тетрагідропіранове й тетрагідротіофенове кільця.

C₁-C₄-Алкоксикарбоніл означає карбонільну групу, з якою зв'язаний один із вказаних вище C₁-C₄-алкоксильних радикалів. Прикладами є метоксикарбонільний [CH₃O-C(O)-] й етоксикарбонільний [CH₃CH₂O-C(O)-] радикали.

C₁-C₄-Алкілкарбоніламіновий радикал означає, наприклад, пропіоніламіновий [C₃H₇C(O)NH-] й ацетиламіновий радикал [CH₃C(O)NH-].

Моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінові радикали додатково до атома азоту містять один або два із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів. Переважними є ди-C₁-C₄-алкіламінові радикали, особливо - диметиламіновий, діетиламіновий і діізопропіламіновий радикал.

Моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінокарбонільні радикали додатково до карбонільної групи містять один або два із вказаних вище C₁-C₄-алкіламінових радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є N-метильний, N,N-диметильний, N-етильний, N-пропільний, N,N-диетильний- і N-ізопропіламінокарбонільний радикал.

Солі, які підпадають під термін "фармацевтично прийнятні солі", являють собою нетоксичні солі сполук, які звичайно одержують за реакцією вільної основи з підходящою органічною або неорганічною кислотою або за реакцією кислоти з підходящою органічною або неорганічною основою. Можна особливо відзначити фармацевтично прийнятні органічні й неорганічні кислоти, які звичайно застосовуються у фармацевтиці. Підходящими, зокрема, є розчинні у воді й нерозчинні у воді мо-

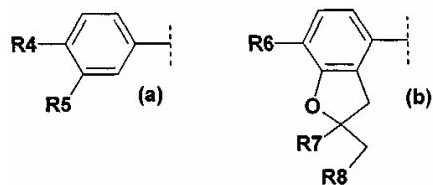
лекулярні солі з кислотами, такими як, наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)-бензойна кислота, масляна кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, щавлева кислота, винна кислота, памова кислота, стеаринова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота й 1-гідрокси-2-нафтоїна кислота, причому кислоти використовують при одержанні солей - залежно від того, чи є кислота одно- або багатоосновною і залежно від того, яка сіль необхідна - у кількісному еквімолярному співвідношенні або в співвідношенні, яке відрізняється від нього. Як приклади солей з основами відзначаються літєві, натрієві, калієві, кальцієві, алюмінієві, магнієві, титанові, амонієві, меглумінові й гуанідинієві солі, і в цьому випадку при одержанні солей основи використовують у кількісному еквімолярному співвідношенні або в співвідношенні, яке відрізняється від нього.

Слід розуміти, що вказані активні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі також можуть знаходитися, наприклад, у вигляді своїх фармацевтично прийнятних сольватів, зокрема, у вигляді своїх гідратів.

ВИБРАНІ ІНГІБІТОРИ PDE4, які слід зазначити, включають сполуку формули (1), у якій

R1 й R2 спільно утворюють додатковий зв'язок,

R3 означає похідне бензолу формули (a) або (b)



у якій

R4 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R6 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R7 означає метил й

R8 означає водень,

R9 означає C₁-C₄-алкіл, -S(O)₂-R10, -C(O)R_n, -C(O)-(CH₂)_n-R14, -(CH₂)_m-C(O)-

R15, гетарил, арил1 або арил2-(C₁-C₂)-алкіл,

R10 означає C₁-C₄-алкіл, 5-диметиламінонафталін-1-іл, феніл або феніл, заміщений за допомогою R18,

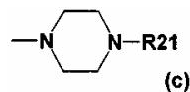
R13 означає C₁-C₄-алкіл, гідроксикарбоніл-C₁-C₄-алкіл, піридил, 4-етилпіперазин-2,3-діон-1-іл або -N(R16)R17,

R14 означає -N(R16)R17,

R15 означає -N(R16)R17, феніл або феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19 та/або R20,

R16 й R17 незалежно один від одного означають водень, C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл, заміщений за допомогою R18 та/або R19 та/або R20, або R16 й R17 спільно й із включенням атома азоту, з

яким вони зв'язані, утворюють 4-морфолінільне кільце або 1-піперазинільне кільце формули (c)



у якій

R21 означає диметиламіно-C₁-C₄-алкіл,

R18 означає галоген, нітрогрупу, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R19 означає аміногрупу,

R20 означає галоген,

Гетарил означає піримідин-2-іл, тієно-[2,3-d]піримідин-4-іл або 1-метил-1H-піразоло-[3,4-d]піримідин-4-іл,

Арил1 означає феніл або феніл, заміщений за допомогою R18,

Арил2 означає піридил, феніл, 2-оксо-2H-хромен-7-іл або 4-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)феніл,

n дорівнює 1 або 2,

m дорівнює 1 або 2,

або її фармацевтично прийнятну сіль, або її N-оксид або її фармацевтично прийнятну сіль.

ВИБРАНІ ІНГІБІТОРИ PDE4, які є переважними, включають сполуку, вибрану із групи, яка включає

(4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

(4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-2-(1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

(4aS,8aR)-2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-(3,4-діетоксифеніл)-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

5-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8a-тетрагідро-1H-фталазин-2-іл]-піперидин-1-іл]-5-оксопентанову кислоту,

(4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-2-[1-(1-піридин-4-ілметаноїл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

трет-бутиламід 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8a-феніламід тетрагідро-1H-фталазин-2-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти,

4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8a-тетрагідро-1H-фталазин-2-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиламід 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8a-тетрагідро-1H-фталазин-2-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиламід (цис)-4-[4-(7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-1-оксо-4a,5,8a-тетрагідро-1H-фталазин-2-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти,

(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(5-диметиламінонафталін-1-сульфоніл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піридин-4-ілметилпіперидин-4-іл)-4a,5,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-он,

(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(морфолін-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-2-{1-[2-(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)-2-оксоетил]-піперидин-4-іл}-4-(3,4-диметоксифеніл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-нафталін-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(2-оксо-2H-хромен-7-ілметил)-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(2-морфолін-4-іл)-2-оксоетил]-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-фенетилпіперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-2-[1-(морфолін-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піридин-3-ілметилпіперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піридин-2-ілметилпіперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-2-[1-(2-морфолін-4-ілетаноїл)-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-діетоксифеніл)-2-(1-[2-(4-диметиламіноетил)-піперазин-1-іл]-етаноїл)-піперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідро-1H-фалазин-2-іл]-піперидин-1-іл}-N-ізопропілацетамід,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-[1-(4-1,2,3-тіадіазол-4-ілбензил)-піперидин-4-іл]-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 1-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідро-1H-фалазин-2-іл]-піперидин-1-іл}-метаноїл)-4-етилпіперазин-2,3-діон,
 етиловий ефір 4-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідро-1H-фалазин-2-іл]-піперидин-1-іл}-етаноїламіно)-бензойної кислоти,
 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідро-1H-фалазин-2-іл]-піперидин-1-іл}-ацетамід,
 або її фармацевтично прийнятну сіль, або її N-оксид або її фармацевтично прийнятну сіль.
 ВИБРАНІ ІНГІБІТОРИ PDE4, які є особливо переважними, включають сполуку, вибрану із групи, яка включає
 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,

(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піридин-2-ілметилпіперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фалазин-1-он,
 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідро-1H-фалазин-2-іл]-піперидин-1-іл}-ацетамід,
 або її фармацевтично прийнятну сіль, або її N-оксид або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Одержання вибраних інгібіторів PDE4, а також їх застосування як інгібіторів фосфодіестерази (PDE) 4 описано в [WO02/064584].
 Інша група інгібіторів PDE4, які успішно можна застосовувати в даному винаході, включає сполуку, вибрану із групи, яка включає
 N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-3-циклопентилокси-4-метоксибензамід [МНН (міжнародна непатентована назва): ПІКЛАМІЛАСТ] і його солі; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO 92/12961];
 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(етиламіно)-8-ізопропіл-3H-пуридин [Код сполуки: V-11294A]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO95/00516];
 N-[9-метил-4-оксо-1-феніл-3,4,6,7-тетрагідропіроло[3,2,1-jk][1,4]бензо-діазепін-3(R)-іл]піридин-4-карбоксамід [Код сполуки: CI-1018]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO 96/11690];
 3,7-дигідро-3-(4-хлорфеніл)-1-пропіл-1H-пуридин-2,6-діон [МНН: АРОФІЛІН]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [Європейський патент EP0435811];
 N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід [Код сполуки: AWD-12-281]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO98/09946];
 N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-[5-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід [Код сполуки: AWD-12-343]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO9 8/09946];
 тетрагідро-5-[4-метокси-3-[(1S,2S,4R)-2-норборнілокси]феніл]-2(1H)-піримідон [МНН: АТІ-ЗОРАМ]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [Європейський патент EP 0389282];
 β-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-1,3-дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-пропанамід [Код сполуки: CDC-801]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO 97/23457];
 2-(2,4-дихлорфенілкарбоніл)-3-уреїдобензофуран-6-іловий ефір метансульфонової кислоти [МНН: ЛІРИМІЛАСТ]; одержання цієї

сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [Європейський патент EP 0731099];

3,5-дихлор-4-[8-метокси-2-(трифторметил)хінолін-5-ілкарбоксимідо]-піридин-1-оксид [Код сполуки: SCH-351591]; одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO 00/26208];

цис-4-ціано-4-[3-циклопентилокси-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонову кислоту [MHN: циломіласт], одержання цієї сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO 93/19749];

3-циклопропілметокси-4-диформетокси-N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-бензамід [MHN: РОФЛУМІЛАСТ], а також його N-оксид [3-циклопропілметокси-4-диформетокси-N-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)бензамід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE4 розкрито в заявці на [міжнародний патент WO 95/01338];

сполуки з кодами сполук CDC-998, IC-485, CC-1088 й KW4490;

і фармацевтично прийнятні солі вказаних вище сполук. У цій другій групі інгібіторів PDE4 особливо переважними є рофлуміласт, рофлуміласт-N-оксид, циломіласт й AWD-12-281.

Інгібітори PDE5, застосовні в даному винаході, можуть являти собою будь-яку сполуку, для якої відомо, що вона інгібує фермент PDE5, або для якої виявлено, що вона діє, як інгібітор PDE5, і яка є лише або в основному лише інгібітором PDE5, а не сполуки, для яких показано, що поряд з PDE5 вони деякою мірою інгібують терапевтичний ефект інших представників групи PDE.

Група інгібіторів PDE5, які успішно можна застосовувати в даному винаході, включає сполуку, вибрану із групи, яка включає

SY-39: 4-метил-5-(4-піридиніл)тіазол-2-карбоксамід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент EP 0199968];

ДИПІРИДАМОЛ: 2,2',2'',2'''-[(4,8-дипіридинопіримідо[5,4-(і)піримідин-2,6-дііл)-динтірило]-тетраетанол, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент DE 1116676];

SKF-96231: 2-(2-пропоксифеніл)пуридин-6(1H)-он, 2-(2-пропоксифеніл)-1,7-дигідро-5H-пуридин-6-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент EP 0293063];

ER-21355: 1-[6-хлор-4-(3,4-метилendioксибензиламіно)хіназолін-2-іл]-піперидин-4-карбонова кислота, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 93/07124];

SCH-51866: (+)-цис-5-метил-2-[4-(трифторметил)бензил]-3,4,5,6а,7,8,9-октагідроциклопент[4,5]імідазо[2,1-b]пуридин-4-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 94/19351];

ятих солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 94/19351];

A-02131-1: 5-[6-фтор-1-(фенілметил)-1H-індазол-3-іл]-2-фуранметанол, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент EP 0667345];

SCH-59498: цис-2-гексил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9а-октагідроциклопент[4,5]імідазо[2,1-b]пуридин-4-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 91/19717];

E-4010: 4-(3-хлор-4-метоксибензиламіно)-1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-фталазин-6-карбонітрил, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 96/05176];

ТАДАЛАФІЛ: (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12а-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]тридо[3,4-b]індол-1,4-діон, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 95/19978];

ВАРДЕНАФІЛ: 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 99/24433];

UK-343664: 1-етил-4-[[3-[3-етил-4,7-дигідро-7-оксо-2-(2-піридинілметил)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-4-пропоксифеніл]сульфоніл]-піперазин, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 98/49166];

T-0156: метиловий ефір 2-(2-метилпіридин-4-ілметил)-1-оксо-8-(2-піримідинілметокси)-4-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2-дигідро[2,7]нафтиридин-3-карбонової кислоти, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 00/12503];

DA-8159: 3-(1-метил-7-оксо-3-пропіл-6,7-дигідро-1H-тіазоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]-4-пропоксibenзолсульфонамід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 00/27848];

FR-181074: 1-(2-хлорбензил)-3-ізобутирил-2-пропіліндол-6-карбоксамід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 96/32379];

FR-226807: N-(3,4-диметоксибензил)-2-гідрокс-1(R)-метилетиламіно]-5-нітробензамід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 99/54284];

СИЛДЕНАФІЛ: 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 94/19351];

них солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент EP 0463756];

KF-31327: 3-етил-8-[2-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]бензиламіно]-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-тіон, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 98/08848];

T-1032: метиловий ефір 2-(4-амінофеніл)-1-оксо-7-(2-піридинілметокси)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-1,2-дигідроізохінолін-3-карбонової кислоти, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 98/38168];

FR-229934: пентан-1-сульфонової кислоти [1-[3-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-3H-бензоімідазол-5-іл]-метаноіл]-амід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 99/00373];

BMS-263504: 1-[[3-(7,8-дигідро-8-оксо-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-6-іл)-4-пропоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 99/64004];

WIN-65579: 1-циклопентил-6-(3-етокси-4-піридиніл)-3-етил-1,7-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент US 5294612];

UK-371800: 3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-[2-метокси-1(R)-метилетокси]піридин-3-іл]-2-метил-6,7-дигідро-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 99/54333];

BF/GP-3 85: 2-(1H-імідазол-1-іл)-6-метокси-4-(2-метоксietiламіно)-хіназолін, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент EP 0579496];

CP-248: (1 Z)-N-бензил-2-[6-фтор-2-метил-3-(3,4,5-триметоксибензиліден)-3H-інден-1-іл]-ацетамід, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент WO 97/47303];

ЗАПРИНАСТ: 3,6-дигідро-5-(о-пропоксифеніл)-7H-сим-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент DE 2162096]; i

ВЕЧАРИНОН: 3,4-дигідро-6-[4-(3,4-диметоксибензоіл)-1-піперазиніл]-2(1H)-хінолінон, одержання цих сполук й їх фармацевтично прийнятних солей, а також їх застосування як інгібіторів PDE5 розкрито в заявці на [патент DE 3142982].

Одна група інгібіторів PDE5, які особливо переважні для даного винаходу [далі в даному винаході називається "ВИБРАНІ ІНГІБІТОРИ PDE5"], включає ТАДАПАФІЛ, СИЛДЕНАФІЛ, ВАРДЕНА-

ФІЛ, UK 357903, E8010 й TA-1790 і фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

"Захворювання, при яких є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5)", які можна відзначити, зокрема, являють собою гострі й хронічні захворювання різної етіології з фактором запалення, фактором неузгодженості та/або фактором ремоделювання. Захворювання, які можна відзначити як приклади являють собою ХОЗЛ, бронхіальну астму, алергічний бронхіт, хронічний бронхіт, хронічну серцеву недостатність, нефрит, ревматоїдний артрит й емфізему.

Вираз "фактор неузгодженості" означає фактор захворювання, що характеризується:

1. більш-менш вираженим колапсом функції альвеолярного газообміну, що приводить до гіпоксемії (погіршення газообміну зі зниженням вмісту кисню в крові пацієнта), непродуктивної перфузії (неекономічної перфузії ділянок, які не вентилуються) і непродуктивної вентиляції (неекономічної вентиляції ділянок з поганою перфузією) і/або

2. більш-менш вираженим колапсом перфузії скелетних м'язів, що приводить до непродуктивної перфузії м'язових груп, які не знаходяться у напруженому стані, що погіршує перфузію м'язових груп, які знаходяться у напруженому стані.

У контексті даного винаходу фактор неузгодженості захворювання приводить до обмеження працездатності пацієнта внаслідок недостатнього надходження кисню в м'язи в сполученні з "виснаженням" резервів серцево-судинної й дихальної систем і це приводить до обмеження працездатності м'язів. Клінічними симптомами є обмеження працездатності й залежні від навантаження стійке або тимчасове утруднення дихання.

У контексті даного винаходу регуляція "узгодження перфузії/потреби" у скелетних м'язах за аналогією з легенями відбувається шляхом місцевого виділення ендогенних судинорозширювальних речовин (особливо NO/цГМФ). Орієнтована на потребу перфузія відбувається переважно в м'язових групах, які знаходяться у напруженому стані (м'язова селективність), а в самих м'язових групах - переважно в типах волокон, які знаходяться в особливо напруженому стані, (внутрішньом'язова селективність). Таким чином, тип напруженого стану, тривалість напруженого стану й рівень напруженого стану при фізіологічних умовах у кожному випадку визначають конкретні профілі перфузії. Різні запальні порушення (наприклад, ХОЗЛ) можуть привести до неузгодженості перфузії/потреби. Наслідком цього є непродуктивна перфузія в м'язових групах, які не знаходяться у напруженому стані, і погіршення перфузії в м'язових групах, які знаходяться у напруженому стані, що приводить до обмеження працездатності м'язів.

Вираз "ремоделюючий фактор" означає структурні зміни морфології дихальних шляхів, засновані на викликаній фактором росту проліферації гладеньком'язевих клітин і фібробластів в епітелії та/або судинній системі дихальних шляхів, що приводять до гіперплазії.

Вираз "комбіноване застосування" (або "комбінація") включає введення інгібітора PDE4 й інгі-

бітора PDE5 як частини конкретного режиму лікування для забезпечення сприятливого ефекту внаслідок спільного впливу цих терапевтичних засобів. Введення цих терапевтичних засобів у комбінації звичайно проводять протягом певного періоду часу (звичайно хвилин, годин, днів або тижнів залежно від вибраної комбінації). Звичайно не мається на увазі, що "комбіноване застосування" включає введення двох із цих терапевтичних засобів як частини окремих режимів монотерапії, які випадково або довільно приводять до комбінації, запропонованим у даному винаході.

У контексті даного винаходу "комбіноване застосування" або "комбінація" слід розуміти як таке, що означає, що окремі компоненти можна вводити одночасно (у вигляді комбінованого лікарського засобу - "фіксованої комбінації") або більш-менш одночасно, або, відповідно, один за іншим (з окремих пакувальних одиниць - у вигляді "вільної комбінації"; безпосередньо один за іншим або ж, альтернативно, через відносно тривалий проміжок часу). Наприклад, один терапевтичний засіб можна приймати ранком й одне пізніше вдень. Або, при іншому режимі, один терапевтичний засіб можна приймати один раз на день, а інший два рази на тиждень. Слід розуміти, що, якщо окремі компоненти вводять безпосередньо один за іншим, то затримка введення другого компонента не повинна бути такою, щоб не виявився сприятливий терапевтичний ефект комбінації.

Слід розуміти, що даний винахід включає всі комбінації конкретних і переважних об'єктів даного винаходу, описаних у даній заявці. Таким чином, зрозуміло, що даний винахід стосується всіх сполук, вказаних у даній заявці як прикладів інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5, і всіх можливих комбінаціям, які логічно випливають із цього. Зокрема, комбінаціями, які можна відзначити як переважні приклади комбінації інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5,

комбінація силденафілу й рофлуміласту,
комбінація силденафілу й циломіласту,
комбінація тадалафілу й рофлуміласту,
комбінація тадалафілу й циломіласту,
комбінація варденафілу й рофлуміласту, і
комбінація варденафілу й циломіласту.

Одночасне введення можна виконати будь-яким підходящим шляхом і переважно воно виконується шляхом введення терапевтичних засобів суб'єктові, який цього потребує, пероральним шляхом, або внутрішньовенним шляхом, або внутрішньом'язовим шляхом, або шляхом підшкірної ін'єкції, при якому форма, яку вводять, має постійний відносний вміст кожного терапевтичного засобу.

Більш-менш одночасне введення або введення кожного терапевтичного засобу одного за іншим можна виконати будь-яким підходящим шляхом, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, пероральні шляхи, внутрішньовенні шляхи, внутрішньом'язові шляхи й безпосереднє всмоктування через тканини слизових оболонок. Терапевтичні засоби можна вводити тими самими шляхами або різними шляхами. Наприклад, обидва терапевтичні засоби комбінації можна вводити перорально. В іншому прикладі перший терапевтичний засіб ви-

раної комбінації можна вводити шляхом внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції, а другий терапевтичний засіб комбінації можна вводити перорально. Послідовність, у якій вводяться терапевтичні засоби, не є критично важливою.

Найбільш переважним шляхом введення інгібітора PDE4 є пероральний шлях. В іншому переважному варіанті виконання інгібітор PDE4 вводять шляхом внутрішньовенного вливання або ін'єкції. В іншому варіанті виконання інгібітор PDE4 вводять шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Маються на увазі й інші шляхи введення, включаючи внутрішньоназальний і черезшкірний шляхи й за допомогою інгаляції.

Найбільш переважним шляхом введення інгібітора PDE5 є пероральний шлях. В іншому переважному варіанті виконання інгібітор PDE5 вводять шляхом внутрішньовенного вливання або ін'єкції. В іншому варіанті виконання інгібітор PDE5 вводять шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Маються на увазі й інші шляхи введення, включаючи внутрішньоназальний і черезшкірний шляхи й за допомогою інгаляції.

Терапевтичний засіб (засоби), запропоновані в даному винаході, можна вводити різними способами, відомими в даній галузі техніки, хоча для багатьох випадків терапевтичного застосування переважним шляхом введення фіксованої комбінації інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5, запропонованої в даному винаході, є пероральний шлях. Переважним шляхом введення вільної комбінації інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5, запропонованої в даному винаході, є пероральний шлях.

У випадку фармацевтичної композиції, яка призначена для перорального введення, терапевтичний засіб (засоби) використовують для виготовлення лікарських засобів способами, які відомі самі по собі й з якими знайомий фахівець у даній галузі техніки. Терапевтичні засоби переважно використовувати як лікарський засіб у комбінації з підходящим фармацевтичним носієм у формі таблеток, таблеток з покриттям, капсул, таблеток у формі капсул, емульсій, суспензій, сиропів або розчинів, переважно, якщо вміст терапевтичного засобу становить від 0,1 до 95мас.%, і при підходящому виборі носія можна одержати фармацевтичну форму для введення, яка точно придатна для терапевтичного засобу (засобів) і/або для необхідного початку впливу (наприклад, форму пролонгованої дії або ентérosолюбільну форму).

Фахівець у даній галузі техніки внаслідок своєї підготовки знає, які носії або інертні наповнювачі є підходящими для потрібних фармацевтичних композицій. Додатково до розчинників, гелеутворюючих речовин, інертних наповнювачів для таблеток й інших носіїв активної сполуки можна використовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергуючі речовини, емульгатори, протистіпнувачі, речовини, які змінюють смак, консерванти, солюбілізатори, барвники або речовини, які підсилюють проникність, і комплексують утворюючі агенти (наприклад, циклодекстрини).

Підходящі пероральні дозувальні форми рофлуміласту описані в заявці на [міжнародний патент WO 03/070279].

Терапевтичний засіб (засоби) вводять у кількостях, які за порядком величини відповідають звичайним індивідуальним дозам. Імовірно, може виявитися, що індивідуальні впливи терапевтичних засобів роблять взаємний позитивний вплив і підсилюються й тому при комбінованому введенні терапевтичного засобу (засобів) відповідні дози можна знизити в порівнянні з нормою.

У випадку перорального, внутрішньовенного або підшкірного введення інгібітора PDE4 добова доза, імовірно, буде знаходитися в діапазоні від 0,001 до 3мг/кг маси тіла суб'єкта, який піддається лікуванню, переважно - шляхом введення один раз на добу.

У випадку перорального введення ВИБРАНИХ ІНГІБІТОРІВ PDE4 (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піримідин-2-ілпіперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-ону, (4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-(1-піридин-2-ілметилпіперидин-4-іл)-4a,5,8,8a-тетрагідро-2H-фталазин-1-ону або 2-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-диметоксифеніл)-1-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідро-1H-фталазин-2-іл]-піперидин-1-іл]-ацетаміду добова доза для дорослих становить від 0,1 до 10мг, переважно - від 0,5 до 2мг.

У випадку перорального введення 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпіриділ)-4-ілбензаміду (РОФЛУМІЛАСТ) добова доза для дорослих знаходиться в діапазоні 50-1000мг, переважно - у діапазоні 250-500мг, переважно - шляхом введення один раз на добу.

У випадку перорального, внутрішньовенного або підшкірного введення інгібітора PDE5 добова доза, імовірно, буде знаходитися в діапазоні від 0,001 до 3мг/кг маси тіла суб'єкта, який піддається лікуванню, переважно - шляхом введення один раз на добу.

Таблетки з композиціями силденафілу, тадалафілу й варденафілу є в продажі під торговельними назвами віагра®, ціаліс® і левітра® відповідно.

Наявні в продажі таблетки з композиціями силденафілу містять 25, 50 або 100мг силденафілу. Відповідно до короткого опису характеристик продукту силденафілу при монотерапії інгібітор PDE5 силденафіл звичайно вводять дорослим перорально в добовій дозі, що становить 25, 50 або 100мг.

Наявні в продажі таблетки з композиціями варденафілу містять 5, 10 або 20мг варденафілу. Відповідно до короткого опису характеристик продукту варденафілу при монотерапії інгібітор PDE5 варденафіл звичайно вводять дорослим перорально в добовій дозі, що становить 5, 10 або 20мг.

Наявні в продажі таблетки з композиціями тадалафілу містять 10 або 20мг тадалафілу. Відповідно до короткого опису характеристик продукту тадалафілу при монотерапії інгібітор PDE5 тадалафіл звичайно вводять дорослим перорально в добовій дозі, що становить 10 або 20мг.

Приклади

Введення комбінацій

Приклад 1

Пацієнтам, які страждають від ХОЗЛ відповідно до визначення, наведеного у документі ["Global Initiative for chronic obstructive lung disease"

(Pauwels R.A. і ін., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, т.163, стор.1256-1276)] перорально вводять одну таблетку рофлуміласту (що містить 500мг рофлуміласту) на добу й один раз на добу таблетку віагри (що містить 50мг силденафілу).

Приклад 2

Пацієнтам, які страждають від ХОЗЛ відповідно до визначення, наведеного у документі ["Global Initiative for chronic obstructive lung disease" (Pauwels R.A. і ін., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, т.163, стор.1256-1276)] перорально вводять одну таблетку рофлуміласту (що містить 500мг рофлуміласту) на добу й через день таблетку ціалісу (що містить 10мг тадалафілу).

Приклад 3

Пацієнтам, які страждають від ХОЗЛ відповідно до визначення, наведеного у документі ["Global Initiative for chronic obstructive lung disease" (Pauwels R.A. і ін., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, т.163, стор.1256-1276)] перорально вводять одну таблетку рофлуміласту (що містить 500мг рофлуміласту) на добу й один раз на добу таблетку левітра (що містить 10мг варденафілу).

Внаслідок здатності інгібувати PDE4 й PDE5 комбінації, запропоновані в даному винаході, застосовні в медицині й ветеринарії, де, наприклад, комбінації застосовні для запобігання або ослаблення прояву симптомів захворювання або лікування або зменшення тяжкості захворювання в пацієнта, який цього потребує, при цьому захворюванні є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5). Вказані захворювання мають різну етіологію і характеризуються фактором запалення, фактором неузгодженості й структурних змін морфології дихальних шляхів (фактором ремоделювання). Таким чином, комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5, пропоноване в даному винаході, застосовно для запобігання або ослаблення прояву запалення або лікування або зменшення тяжкості запалення, неузгодженості ремоделювання.

Відповідно до винаходу несподівано було виявлено, що комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 при лікуванні ХОЗЛ, бронхіальної астми, алергічного бронхіту, хронічного бронхіту, хронічної серцевої недостатності, нефриту, ревматоїдного артриту або емфіземи приводить до кращих результатів, ніж лікування за допомогою інгібітора PDE4 або інгібітора PDE5, оскільки комбіноване застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 приводить до синергетичного ефекту. Синергетичний ефект являє собою механізм сильного взаємного впливу, який здійснюється на патологічні прояви впливом інгібіторів PDE4

й інгібіторів PDE5. Наприклад, імунні клітини, задіяні в ХОЗЛ, активність яких можна пригнітити лікуванням за допомогою інгібіторів PDE4, можуть продукувати цитокіни й фактори росту, які індуюють процеси структурного ремоделювання судинної системи й впливають на них. На ці процеси ремоделювання також впливають інгібітори PDE5, для яких відомо, що вони впливають на проліферацію. Таким чином, спільне застосування інгібітора PDE4 й інгібітора PDE5 для лікування ХОЗЛ, бронхіальної астми, алергічного бронхіту, хронічного бронхіту, ревматоїдного артриту або емфіземи є більш ефективним, ніж лікування окремими інгібіторами. Крім того, лікування ХОЗЛ, бронхіальної астми, алергічного бронхіту, хронічного бронхіту, хронічної серцевої недостатності, нефриту, ревматоїдного артриту або емфіземи за допомогою композиції, яка включає інгібітори PDE4 й PDE5, дозволяє змінювати схему дозування обох інгібіторів, щоб одержати необхідне співвідношення концентрацій інгібіторів PDE4 й PDE5 з урахуванням різних фармакокінетичних характеристик цих лікарських препаратів.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, можна призначати пацієнтові у вигляді "упаковки для пацієнта", яка містить препарати для повного курсу лікування в одній упаковці. У порівнянні із традиційними формами препа-

ратів, коли фармацевт готує призначену пацієнтові фармацевтичну форму шляхом розділення об'ємного препарату, упаковки для пацієнта мають ту перевагу, що в розпорядженні пацієнта завжди є листок-вкладиш, звичайно відсутній у традиційних формах препаратів. Показано, що включення листка-вкладиша в упаковку поліпшує дотримання пацієнтом призначень лікаря й тому приводить до більш успішного загалом лікування. Слід розуміти, що введення комбінації, запропонованої в даному винаході, за допомогою однієї упаковки для пацієнта або упаковок для пацієнта для кожної сполуки-компонента, які містять листок-вкладиш, який вказує пацієнтові, як правильно застосовувати даний винахід, є переважною додатковою особливістю даного винаходу. Таким чином, застосування фармацевтичної композиції, запропонованої в даному винаході, може допомогти пацієнтові (1) запобігти або ослабити прояв симптомів захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), або та/або лікувати або зменшити тяжкість захворювання, при якому є шкідливою активність фосфодіестерази 4 (PDE4) і/або фосфодіестерази 5 (PDE5), шляхом застосування однієї комбінації, і (2) поліпшити дотримання ним режиму лікування, що зумовлено застосуванням "упаковки для пацієнта".