



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 91385

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/675

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДІАРИЛСЕЧОВИНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1

(21) a200807897
(22) 30.10.2006
(24) 26.07.2010
(86) PCT/EP2006/010406, 30.10.2006
(31) 05024509.1
(32) 10.11.2005
(33) EP
(31) 05027450.5
(32) 15.12.2005
(33) EP
(31) 06012234.8
(32) 14.06.2006
(33) EP
(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.
(72) ЗАНДНЕР ПЕТЕР, DE, ТІНЕЛЬ ХАННА, PL/DE,
ХЮТТЕР ЙОАХІМ, DE, РІДЛЬ БЕРНД, DE, КЛЯЙН
МАРТИНА, DE

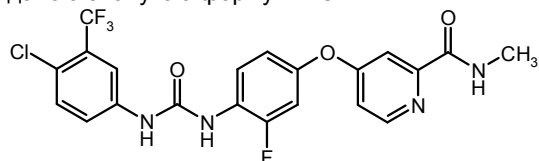
2

(73) БАЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,
DE

(56) US 2005/038080 A1, 17.02.2005

WO 2005/009961 A2, 03.02.2005

(57) Застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, поліморфу, сольвату, гідрату або їх діастереоізомерних форм для виробництва медикаменту для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, де згаданою сполукою формули I є:



(I)

Представлений винахід відноситься до фармацевтичних композицій та комбінацій для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, які містять метиламід 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфеноксипіридин-2-карбонової кислоти, необов'язково в поєднанні щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом.

Сполуки діарилсечовини, наприклад, метиламід 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфеноксипіридин-2-карбонової кислоти, що описана, наприклад, у US 20050038080, є потужними протираковими та анти-ангіогенними агентами, що проявляють різні активності, включаючи інгібіторну дію на сигнальні молекули VEGFR, PDGFR, raf, p38 та/або f1t-3 кінази. Такі сполуки діарилсечовини раніше були описані як такі, що мають різні активності, включаючи інгібування шляху Raf/MEK/ERK, raf кінази, p38 кінази, VEGFR кінази, PDGFR кінази. Такі активності та їх застосування для лікування різних захворювань та станів описані, наприклад, в WO 2005/009961.

Легенева гіпертензія відноситься до захворювань, що характеризуються постійним підвищенням легеневого артеріального тиску [L.J. Rubin, The

New England Journal of Medicine, 1997, 336(2), 111]. Поточне лікування легеневої гіпертензії залежить від стадії та механізму захворювання. Типове лікування легеневої гіпертензії включає антикоагулянтну терапію, оксигенотерапію, стандартну терапію за допомогою вазодилаторів, трансплантацію і хірургічне втручання. Терапевтичні агенти, які на даний час використовуються для лікування легеневої гіпертензії, включають, наприклад, блокатори кальцієвих каналів та легеневі вазодилатори.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, які містять сполуку формули I і необов'язково щонайменше один додатковий терапевтичний агент.

Даний винахід може використовуватися, наприклад, шляхом введення сполуки діарилсечовини формули I та необов'язково додаткового терапевтичного агента, його фармацевтично-прийнятних солей та похідних, і т.д.

Сполуки структурної формули I, їх фармацевтично-прийнятні солі, поліморфи, сольвати, гідрати, метаболіти та проліки, включаючи діастереоізомерні форми (як окремі стереоізомери, так і

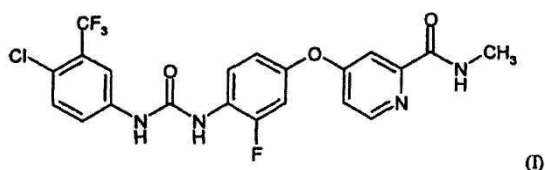
(13) C2

(11) 91385

(19) UA

суміші стереоізомерів) всі разом згадуються в даному тексті як "сполуки формули I".

Формула (I) є наступною:



Зміст таких понять як сполуки, солі і подібні, незалежно від того, вживаються вони в однині або множині, не змінюється.

Даний винахід також стосується придатних форм сполук, що описані тут, таких як фармацевтично-прийнятні солі, метаболіти та проліки. Термін "фармацевтично-прийнятна сіль" стосується відносно нетоксичної, неорганічної або органічної кислотно-адитивної солі сполуки даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, та ін. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Фармацевтично-прийнятні солі включають солі, що одержують взаємодією головної сполуки, що діє як основа, з неорганічною або органічною кислотою з утворенням солі, наприклад, солі хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, бурсинової кислоти та лимонної кислоти. Фармацевтично-прийнятні солі також включають солі, в яких головна сполука діє як кислота і взаємодіє з придатною основою з утворенням, наприклад, натрієвої, калієвої, кальцієвої, магнієвої, амонієвої та хоїнової солей. Фахівцями, крім того, буде визнано, що кислотно-адитивні солі заявлених сполук можуть бути отримані взаємодією сполук з придатною неорганічною або органічною кислотою будь-якими відомими способами. Альтернативно, солі лужних та лужноземельних металів одержують взаємодією сполук винаходу з придатною основою багатьма відомими способами.

Приклади солей сполук даного винаходу включають звичайні нетоксичні солі та солі четвертинного амонію, які утворюються, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ за допомогою добре відомих методик. Наприклад, такі кислотно-адитивні солі включають ацетати, адипати, альгірати, аскорбати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циннамати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксиетансульфонати, ітаконати, лактати, малеати, манделати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, оксалати, памоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, сульфонати, тартрати, тіоціанати, тозилати, трифторметансульфонати та ундеканати.

Основні солі включають солі лужних металів, такі як солі калію і натрію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, та солі амонію з органічними основами, такими як дициклоге-

ксиламін та N-метил-D-глюкамін. Крім того, групи, що містять основний азот, можуть бути кватернізовані такими агентами, як галогеніди нижчих алкілів, наприклад, метил-, етил-, пропіл- та бутилхлориди, -броміди та -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил- та дибутил-сульфат; і діамісульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- та стеарил-хлориди, -броміди та -йодиди, арил- або аралкіл-галогеніди, такі як бензил- та фенетил-броміди та інші монозаміщені аралкілгалогеніди або полізаміщені аралкілгалогеніди.

Сольвати для цілей даного винаходу є такими формами сполук, в яких молекули розчинника утворюють комплекс у твердому стані, і включають, але не обмежуються ними, наприклад, метанол та етанол. Гідрати є специфічною формою сольватів, в яких молекулою розчинника є вода.

Певні фармакологічно-активні агенти можуть бути модифіковані лабільними функціональними групами, що розщеплюються після введення *in vivo* для забезпечення спорідненого активного агента та фармакологічно-інактивованої похідної групи. Такі похідні, зазвичай згадувані як проліки, можуть використовуватися, наприклад, для зміни фізико-хімічних властивостей активного агента, для цільової доставки до конкретної тканини, для зміни фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей активного агента, для послаблення небажаних побічних ефектів. Проліки даного винаходу включають, наприклад, естери придатних сполук цього винаходу, що є добре переносимими, фармацевтично-прийнятними естерами, такими як алкілові естери, у тому числі метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий або пентиловий естери. Можуть використовуватися інші естери, такі як, наприклад, феніл- C₁-C₅ алкіловий, хоча метиловому естеру надається більша перевага.

Методи, які можуть використовуватися для синтезу інших проліків, описані в наступній літературі по даній темі, яку включено в даний опис у вигляді посилань для характеристики цих методів синтезу:

- Higuchi, T.; Stella, V. вид. Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975).
- Roche, E. B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).
- Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. J Pharm Sci. 1975, 64, 181-210.
- Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. R. Drugs 1985, 29, 455-473.
- Bundgaard, H., вид. Design of Prodrugs. Elsevier: New York (1985).
- Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. J. Med. Chem. 1980, 23, 1275-1282.
- Han, H-K; Amidon, G. L. AAPS Pharmsci 2000, 2, 1-11.
- Denny, W. A. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 577-595.
- Wermuth, C. G. y Wermuth, C. G. вид. The Practice of Medicinal Chemistry. Academic Press: San Diego (1996), 697-715.

- Balant, L. P.; Doelker, E. у Wolff, M. E. вид. *Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery*. John Wiley & Sons: New York (1997), 949-982.

Метаболіти сполук даного винаходу включають окисдовані похідні сполук формули I, в яких один або кілька атомів азоту заміщені гідроксильною групою; і які включають похідні, в яких атом азоту піридинової групи знаходиться у формі оксиду, згадувані у літературі як 1-оксопіридин, або мають гідроксильний замісник, згадувані у літературі як 1-гідроксипіридин.

Сполуки винаходу можуть бути одержані з використанням відомих хімічних реакцій та методик, як описано, наприклад, в наступній опублікованій міжнародній заявці WO 2005/009961.

Сполуки формули I згідно з даним винаходом можуть бути скомбіновані з додатковими терапевтичними агентами, що використовуються на даний час для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, такими як, наприклад, але без обмеження ними, антикоагулянти, діуретики, серцеві глікозиди, блокатори кальцієвих каналів, вазодилататори, аналоги простоцикліну, антагоністи ендотелію, інгібітори фосфодіестерази, інгібітори ендонуклеази, агенти, що знижують кількість ліпідів, інгібітори тромбосану та інші терапевтичні агенти, що відомі для зниження легеневого артеріального тиску.

Приклади антикоагулянтів включають, але не обмежуються ними, наприклад, Варварин, придатний для лікування пацієнтів з легеневою гіпертензією, що мають підвищений ризик тромбозу та тромбоемболії.

Приклади блокаторів кальцієвих каналів включають, але не обмежуються ними, дилтіазем, фелодипін, амлодипін та ніфедипін, особливо придатний для вазореактивних пацієнтів з катетеризацією правих відділів серця.

Приклади вазодилататорів включають, але не обмежуються ними, наприклад, простаглілін, епопростенол, трепростиніл та оксид азоту (NO).

Приклади інгібіторів фосфодіестерази включають, але не обмежуються ними, зокрема, інгібітори фосфодіестерази V, такі як, наприклад, тадалафіл, сілденафіл та варденафіл.

Приклади антагоністів ендотелію включають, але не обмежуються ними, наприклад, босентан та ситаксентан, переважно босентан.

Приклади аналогів простоцикліну включають, але не обмежуються ними, наприклад, іломедін, трепростиніл та епопростенол.

Приклади агентів, що знижують рівень ліпідів включають, але не обмежуються ними, наприклад, інгібітори HMG CoA редуктази, такі як симвастатин, правастатин, аторвастатин, ловастатин, ітавастатин, флувастатин, пітавастатин, розувастатин, ZD-4522 і церивастатин.

Приклади діуретиків включають, але не обмежуються ними, наприклад, хлорталідон, індапамід, бендрофлуметіазид, метолазон, циклопентіазид, політіазид, мефрузид, ксимапід, хлортіазид та гідрохлортіазид, особливо придатні для контролю за периферійними набряками.

Приклади інших терапевтичних агентів, відомих для зниження легеневого артеріального тиску,

включають, але не обмежуються ними, наприклад, ACE інгібітори, такі як еналаприл, раміприл, каптоприл, цилазаприл, трандолаприл, фозиноприл, квінаприл, моексиприл, лізиноприл та периндоприл, або AT II інгібітори, такі як лозартан, кандезартан, ірбезартан, ембузартан, валзартан та телмізартан, або ілопрост, бетапрост, L-аргінін, омапатрилат, кисень, особливо придатний для пацієнтів з гіпоксемією, викликану станом спокою або фізичного навантаження, або дігосин, особливо придатний для покращення функціонування правого шлуночка у пацієнтів з правошлуночковою недостатністю.

Крім того, сполуки та комбінації згідно з даним винаходом можуть комбінуватися з інгібіторами кінази та/або інгібіторами еластази.

Приклади інгібіторів кінази включають, але не обмежуються ними, наприклад, BMS-354825, канертиніб, ерлотиніб, гефітиніб, іматиніб, лапатиніб, лестортиніб, лонафарніб, пегатаніб, пелітиніб, семаксаніб, тандутиніб, типіфарніб, ваталаніб, лонідамін, фасудил, лефлуномід, борезоміб та глівек. Перевага надається глівеку.

Показання

Сполуки та комбінації згідно з даним винаходом можуть використовуватися для виробництва медикаменту для лікування, запобігання та контролювання легеневої гіпертензії. Також даний винахід передбачає способи лікування, запобігання та контролювання легеневої гіпертензії, які полягають у введенні ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули I та необов'язково щонайменше одного додаткового терапевтичного агенту згідно з винаходом. "Ефективна кількість" означає кількість сполуки, що є придатною для досягнення бажаного результату, наприклад для лікування, запобігання або контролювання захворювання або стану.

Термін "легенева гіпертензія" згідно з винаходом включає, але не обмежується ними, первинну легеневу гіпертензію, вторинну легеневу гіпертензію, спадкову легеневу гіпертензію, спорадичну легеневу гіпертензію, передкапілярну легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ідіопатичну легеневу гіпертензію, тромботичну легеневу артеріопатію, плексогенну легеневу артеріопатію та легеневу гіпертензію, що є пов'язаною або залежною від лівошлуночкової дисфункції, захворювання морального клапана, конструктивного перикардиту, аортального стенозу, кардіоміопатії, медіастинального фіброзу, аномального легеневого венозного дренажу, легеневого венооклюзивного захворювання, судинного колапену, уродженого пороку серця, легеневої венозної гіпертензії, хронічного обструктивного легеневого захворювання, дифузного захворювання сполучної тканини легені, розладів дихання уві сні, альвеолярної гіпервентиляції, високогірної гіпоксії, неонатального легеневого захворювання, альвеолярно-капілярної дисплазії, серповидноклітинної хвороби, інших розладів коагуляції, хронічної тромбоемболії, захворювання сполучної тканини, вовчака, шистосомозу, саркоїдозу або легеневого капілярного гемангіоматозу.

У відповідності з даним винаходом може лікуватися будь-яка форма легеневої гіпертензії, включаючи, але не обмежуючись ними, слабку, наприклад, пов'язану з підвищенням середнього кров'яного тиску приблизно на 20-30 мм Hg у стані спокою; середню, наприклад, пов'язану з підвищенням на 30-39 мм Hg у стані спокою; та важку, наприклад, пов'язану з підвищенням на 40 мм Hg або більше у стані спокою.

Легенева гіпертензія включає легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ), і включає первинну легенева гіпертензія (ПЛГ), ідіопатичну ЛАГ (ШАГ), спадкову ЛАГ (СЛАГ). Були опубліковані декілька систем класифікації для легеневої гіпертензії, включаючи Evian номенклатуру та класифікацію легеневої гіпертензії (ЛГ) (1998) та Перероблену номенклатуру та класифікацію Л Г (2003). Див. роботу Lewis та ін., Chest, 2004, 126, 73-10, яка включена як посилання у всій свої повноті. У відповідності з представленим винаходом можна будь-яку ЛГ, зазначену в цих класифікаційних схемах, лікувати, контролювати або запобігати їй. Фактори ризику та критерії діагностики для ЛГ описані в роботі McGoon та ін., Chest, 126, 14-34, 2004, яка включена як посилання у всій свої повноті.

Наступний перелік є класифікацією 2003 року, запропонованою Третьою Всесвітньою Конференцією з легеневої гіпертензії: ЛАГ, ІЛАГ, СЛАГ, судинний колагеноз, уроджені системні легеневі шунтування (значні, незначні, відновлювані або невідновлювані), портална гіпертензія, медикаментозна та токсична гіпертензія, інші (глікогенова хвороба, хвороба Гоше, спадкова геморагічна телеангіектазія, гемоглобінопатії, мієлопроліферативні порушення, спленектомія), пов'язані із значними венозними або капілярними ураженнями, легенева венозна гіпертензія, легеневий капілярний гемангіоматоз, лівостороннє атріал-вентрикулярне серцеве захворювання, лівостороннє захворювання клапанів серця, легенева гіпертензія, пов'язана з гіпоксемією, COPD (хронічне обструктивне легеневе захворювання), дифузне захворювання сполучної тканини легені, розлади дихання уві сні, альвеолярна гіповентиляція, високогірна гіпоксія, ЛГ внаслідок хронічного тромбозного та/або емболічного захворювання, тромбоемболічної обструкції проксимальної легеневої артерії, тромбоемболічної обструкції дистальної легеневої артерії, легеневої емболії (рак, паразити, чужорідні матеріали), саркоїдозу, гістіоцитозу Х, лімфангіоматозу, здавлювання легеневих судин (аденопатія, пухлина, фібромедиастиніт).

Будь-яке з вищезгаданих захворювань може бути пов'язане з підвищеним ризиком легеневої гіпертензії, включаючи суб'єктів, що мають, наприклад, уроджене захворювання серця (наприклад, синдром Ейзенменгера); захворювання лівих відділів серця; легеневе венозне захворювання (наприклад, фіброзне звуження тканини або закупорювання легеневих вен та венул); легеневе артеріальне захворювання; захворювання, що викликає альвеолярну гіпоксію; фіброзне легеневе захворювання; синдром Вільямса; суб'єктів з ушкодженнями вен внаслідок ін'єкцій при медика-

ментозній залежності; легеневим васкулітом (таким як синдроми Вегенера, Гудпасчура і Чург-Страуса); емфіземою; хронічним бронхітом; кіфосколиозом; муковісцидозом; гіпервентиляцією внаслідок ожиріння та зупинкою дихання під час сну (синдромом апное); фіброзом легенів; саркоїдозом; силікозом; CREST (кальциноз шкіри, синдром Рейно; розлади перистальтики стравоходу; склеродактилія та телеангіектазія) та іншими захворюваннями сполучної тканини. Наприклад, суб'єкти, які мають мутацію BMPR2 (рецептора Н морфогенетичного протеїну кісток) мають 10-20% ризик протягом життя набуття FPAH. Суб'єктів із спадковою геморагічною телеангіектазією також ідентифікували як таких, що мають ризик IPAH, особливо тих, хто є носіями мутацій в ALKI. Див. McGoon та ін., Chest, 2004, 126, 14-34.

Згідно з винаходом термін "лікування" відноситься до введення фармацевтичної композиції після виникнення симптомів легеневої гіпертензії, в той час як "запобігання" відноситься до введення перед виникненням симптомів, особливо, у пацієнтів з ризиком легеневої гіпертензії. Термін "контролювання" включає запобігання повторенню легеневої гіпертензії у пацієнтів, які страждають на легеневу гіпертензію.

Введення

Сполуки або комбінації лікарських речовин даного винаходу можуть вводитися в будь-якій формі будь-яким ефективним шляхом, включаючи, наприклад, оральний, парентеральний, ентеральний, внутрішньовенний, внутрішньоочеревинний, місцевий, трансдермальний (наприклад, з використанням будь-якого стандартного пластиру), очний, назальний, локальний, неоральний, такий як аерозольний, інгаляційний, підшкірний, внутрішньом'язовий, буккальний, сублінгвальний, ректальний, вагінальний, внутрішньоартеріальний та інтратекальний, і т.п. Вони можуть вводитися окремо або в комбінації з будь-яким(и) інгредієнтом(ами), активним(и) або неактивним(и).

Перевага надається оральному введенню.

Сполуки або комбінації лікарських речовин даного винаходу можуть бути перетворені відомими способами у звичайні композиції, які можуть бути рідкими або твердими композиціями, наприклад, але не обмежуючись лише ними, звичайні таблетки та таблетки з ентросолубільним покриттям, капсули, пілюлі, порошки, гранули, еліксири, настойки, розчини, суспензії, сиропи тверді та рідкі аерозолі та емульсії.

Приклади твердих композицій для орального введення описані в заявці на тимчасовий патент US №60/605,752.

Комбінації згідно з даним винаходом можуть вводитися в будь-який час та в будь-якій ефективній формі. Наприклад, сполуки можуть вводитися одночасно, наприклад, у вигляді одної композиції або стандартної дози (наприклад, як пілюля або рідина, що містить обидві композиції), або вони можуть вводитися як окремі композиції, але разом (наприклад, коли одна лікарська речовина вводиться внутрішньовенно, а інша вводиться орально або внутрішньом'язово). Лікарські речовини можуть також вводитися послідовно в різний час.

Агенти можуть введені у лікарські форми стандартними шляхами для досягнення бажаних швидкостей вивільнення протягом тривалого періоду часу, наприклад, 12-годинного, 24-годинного. Це може досягатися шляхом використання агентів та/або їх похідних, які мають придатний період напіввиведення метаболітів, та/ шляхом використання композицій контрольованого вивільнення.

Комбінація лікарських речовин може бути синергічною, наприклад, коли спільна дія лікарських речовин є такою, що сукупний ефект є більшим, ніж алгебраїчна сума їх індивідуальних ефектів. Таким чином, можуть призначатися менші кількості лікарських засобів, наприклад, зменшуючи токсичність та інші шкідливі або небажані ефекти, та/або використовуючи ті ж самі кількості, які використовуються, коли агенти призначаються окремо, але досягаючи більшої ефективності.

Сполуки або комбінації лікарських речовин даного винаходу можуть бути додатково скомбіновані з будь-якою іншою придатною добавкою або фармацевтично-прийнятним носієм. Такі добавки включають будь-які вже згадувані речовини, а також будь-які з речовин, що традиційно використовуються, такі, які описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Під ред. Gennaro-ra Gennaro, 20-е вид., Lippincott Williams & Wilkins, 2000); Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Під ред. Lachman та ін., 3-є вид., Lippincott Williams & Wilkins, 1986); Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Під ред. Swarbrick i Boylan, 2-е вид., Marcel Dekker, 2002). Вони можуть згадуватися тут як "фармацевтично-прийнятні носії", щоб зазначити, що вони поєднуються з активною лікарською речовиною і можуть вводитися безпечно суб'єкту для терапевтичних цілей.

Крім того, сполуки комбінації лікарських речовин згідно з даним винаходом можуть призначатися з іншими активними агентами або з іншими способами лікування, що використовуються для лікування будь-якого з вищезгаданих захворювань та/або станів.

Інші методи лікування згідно з винаходом включають, але не обмежуються ними, фізіотерапію або механотерапію, наприклад, електростимуляцію, голкотерапію, магнітотерапію або місцеве застосування поліуретанових плівок.

Даний винахід також охоплює комбінацію щонайменше однієї сполуки формули I та щонайменше одного іншого терапевтичного агента, згаданого вище, які є придатними для лікування захворювання або розладу. "Комбінації" для цілей даного винаходу включають:

- одноразові композиції або лікарські форми, які містять щонайменше одну сполуку формули I та щонайменше один інший терапевтичний агент, згаданий вище;
- комбіновані пакети, які містять щонайменше одну сполуку формули I та щонайменше один інший терапевтичний агент, згаданий вище, що повинні вводитися одночасно або послідовно;
- набори, які містять щонайменше одну сполуку формули I та щонайменше один інший терапевтичний агент, згаданий вище, упаковані окремо

один від іншого, у вигляді стандартної дози або у вигляді незалежних стандартних доз, з інструкцією, в якій зазначено, що складові можуть вводитися одночасно або послідовно, або без такої інструкції; та

- окремі незалежні лікарські форми щонайменше однієї сполуки формули I та щонайменше одного іншого терапевтичного агента, згаданого вище, які поєднують, щоб досягти терапевтичного ефекту, наприклад, лікування тих самих захворювань, при одночасному або послідовному введенні.

Доза кожного агента комбінації може вибиратися в залежності від іншого агента та/або типу захворювання та/або стану хвороби для того, щоб забезпечити необхідну терапевтичну активність. Наприклад, активні агенти в комбінації можуть подаватися та призначатися у фіксованій комбінації. "Фіксована комбінація" означає фармацевтичні форми, в яких компоненти присутні у фіксованому співвідношенні, яке забезпечує необхідну ефективність. Ці кількості можуть бути визначені у звичайному порядку для конкретного пацієнта, коли використовуються різні параметри для вибору відповідного дозування (наприклад, тип захворювання, вік пацієнта, стан хвороби, стан здоров'я пацієнта, вага, і т.п.), або кількості можуть бути відносно стандартними.

Кількість призначеного активного інгредієнта може змінюватися в широких межах, виходячи з таких міркувань як конкретна сполука та застосовувана доза, спосіб та час введення, термін лікування, вік, стать та загальний стан пацієнта, якого лікують, характер та тривалість стану, який піддають лікуванню, швидкість метаболізму лікарського засобу та її виведення, можлива комбінація лікарських засобів і т.ін.

Перевага надається кількості сполуки формули I від 20 до 2000мг, переважно від 40 до 800мг, найбільш переважно від 50 до 600мг.

Особлива перевага надається кількості метиламіду 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти у фармацевтичній композиції від 20 до 3000мг, переважно від 50 до 1500мг, найбільш переважно від 60 до 1000мг.

В іншому втіленні винаходу сполука формули I призначається в комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом в кількості, яку фахівець може визначити на свій професійний розсуд.

Фармацевтичну композицію згідно з винаходом приймають один або кілька, переважно до трьох, більш переважно до двох разів на день. Перевага надається пероральному шляху прийому. На кожний прийом кількість таблеток або капсул, що приймаються одночасно, не повинна перевищувати двох.

Тим не менш, в деяких випадках може бути корисним відхилятися від встановленої кількості в залежності від ваги тіла, індивідуального сприйняття активного інгредієнта, типу препарату та часу або інтервалу, протягом якого здійснюється прийом. Наприклад, в деяких випадках можуть

бути достатніми менші, ніж вищезазначені мінімальні кількості, в той же час в інших випадках вища зазначена межа повинна бути перевищена. У випадку призначення відносно великих кількостей, може бути доцільним поділити ці кількості на декілька окремих індивідуальних доз протягом дня.

Комбінація може містити ефективні кількості щонайменше одної сполуки формули I та щонайменше одного іншого терапевтичного агента, згаданого вище, що забезпечує більший терапевтичний ефективність, ніж коли кожна сполука застосовується поодиночі. Комбінація може бути корисною для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, для яких терапевтичний ефект не спостерігається, коли агенти використовуються поодиночі, або посилений ефект спостерігається, коли вводиться комбінація.

Відносні кількості кожної сполуки в комбінації можуть також вибиратися в залежності від їх відповідних механізмів дії та біології захворювання. Відносні кількості кожної сполуки можуть змінюватися в широких межах, і даний винахід включає комбінації для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, для яких кількості сполуки формули I та іншого терапевтичного агента можуть бути підібрані загальноприйнятим шляхом, так що обидва будуть міститися в більших кількостях.

Вивільнення одного або кількох агентів комбінації при необхідності також може контролюватися, забезпечуючи бажану терапевтичну активність, коли вони містяться в одноразовій дозованій формі, комбінованих пакетах, наборах або коли вони містяться в окремих незалежних лікарських формах.

Перевага надається комбінації, яка містить сполуку формули I та щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, яку складають інгібітори фосфодіестерази V, антагоністи ендотеліну, аналого простацикліну, інгібітори кінази та інгібітори еластази. Більш переважно використовується комбінація, яка містить метиламід 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, в яку входять тадалафіл, сілденафіл, варденафіл, босентан, ситаксентан, іломедин, трепростиніл та епопростенол. Найбільш переважно використовується комбінація, яка містить метиламід 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти і босентан або варденафіл.

Приклади:

Вплив сполуки та комбінацій лікарських речовин згідно з винаходом досліджують *in vitro* на виділених легеневи артеріях щурів та *in vivo* у щурів, оброблених монокроталіном, з легеневою гіпертензією.

Виділені маленькі легеневі артерії

Щурів-самців лінії Wistar (250-300г) анастезують ефіром і видаляють легені. Артерію лівої легені препарують і поміщують в охолоджений льодом буфер Krebs-Henseleit (KH) наступного складу (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5, і не-

обов'язково сполуку/комбінацію, що піддають дослідженню, в концентрації від 10⁻¹⁰ до 10⁻⁴ моль/л.

Для вимірювання ізометричного напруження кільцеві сегменти, 2мм довжиною, вводять в міограф з камерою для невеликих судин. Дві проволочки (діаметром 40мкм) вводять через просвіт сегментів і встановлюють згідно з методикою, описаною Mulvany та Halpern (Circulation Research 1977; 41 :19-26). Через 30 хвилин періоду врівноважування в насиченому киснем KH розчині при 37°C та pH=7,4, сегменти розтягують до їх оптимального діаметру просвіту для прояву активного натягу, який визначається на основі співвідношення: довжина внутрішньої окружності-натяг стінки сегментів шляхом встановлення їх довжини внутрішньої окружності до 90% від того значення, яке судини повинні були б мати, якщо б вони піддавалися пасивному натягу, еквівалентному натягу, який створюється трансмуральним тиском 30мм Hg.

Після цього сегменти промивають тричі KH розчином і залишають врівноважуватися протягом 30 хвилин. Потім перевіряють скорочуваність сегменту, піддаючи його дії ініціального розчину з високим вмістом K⁺ (120ммоль/л K⁺- KH розчин, який є ідентичним KH розчину, за винятком того, що NaCl замінений на KCl на еквімолярній основі).

Судини потім попередньо контракують з використанням K⁺ (50ммоль/л) KH розчину. Коли контрактура стабілізується, будують криву реакції на накопичувальну дозу досліджуваної сполуки/комбінації. Стабілізована контрактура, викликана K⁺ (50ммоль/л) KH розчину, визначається як 100% напруження. Релаксація виражається як відсоток напруження.

Тиск в легеневій артерії у щурів, оброблених монокроталіном

Щурів-самців лінії Sprague Dawley (250-300г) обробляють монокроталіном 60мг/кг підшкірно (=день 0). На 14 день після ін'єкції монокроталіну вводять досліджувану сполуку/комбінацію. На 28 день вимірюють гемодинамічні параметри, тобто, тиск в правому шлуночку, системний кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем артерій та вен, і порівнюють з необробленими тваринами.

Результати:

Щурів, оброблених монокроталіном (МСТ), рандомізують для отримання метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти 3мг/кг або носія через шлуночковий зонд один раз на день після виникнення помірної легеневої артеріальної гіпертензії, починаючи з 14 доби після ін'єкції МСТ до 28 доби. У тварин з МСТ-індукованою легеневою артеріальною гіпертензією лікування за допомогою метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти значно зменшує гіпертрофію правого шлуночка порівняно з тваринами, яким давали лише інертний носій (правий шлуночок/лівий шлуночок + контрольне співвідношення перегородки: 0,25±0,01; метиламід 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-

фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти: $0,28 \pm 0,01$ проти плацебо: $0,62 \pm 0,02$) (середнє \pm SEM). Такий ефект метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти відповідає покращенню виживання тварин (контроль коефіцієнту смертності: 0%; BAY73-4506: 0% проти плацебо: 40%).

Приклад 1: Одержання 4:1 дисперсії співпреципітату твердих композицій метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти з полівінілпіролідом.

У незакритій пробірці змішували одну частину метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-3-фторфенокси}піридин-2-карбонової кислоти як вільну основу з чотирма частинами полівінілпіролідону (PVP-25 / Kollidon 25), і розчиняли в достатній кількості 1:1 суміші ацетону та етанолу, поки увесь порошок не розчиниться. Незакриту пробірку поміщали у вакуумну шафу, температуру якої підтримували на рівні 40°C , та залишали сохнути протягом принаймні 24-48 годин.