



(51) МПК
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/519 (2019.02); *A61K 45/05* (2019.02); *A61K 31/47* (2019.02); *A61P 43/00* (2019.02); *A61P 11/12* (2019.02); *A61P 1/00* (2019.02); *A61P 15/00* (2019.02); *A61K 2123/00* (2019.02); *A61K 2300/00* (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2016148447, 11.05.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.05.2015Дата регистрации:
21.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.05.2014 GB 1408384.4;
07.10.2014 GB 1417719.0

(43) Дата публикации заявки: 19.06.2018 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 21.05.2019 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.12.2016(86) Заявка РСТ:
GB 2015/051377 (11.05.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/173551 (19.11.2015)Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, ООО "Патентные
поверенные Квашнин, Сапельников и
партнеры"

(72) Автор(ы):

ЭББОТТ-БАННЕР Кэтарин (GB),
ХАНРАХАН Джон (СА),
ТОМАС Дэвид (СА)

(73) Патентообладатель(и):

ВЕРОНА ФАРМА ПиэлСи (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 00/58308 A1, 05.10.2000. WO
2012/020016 A1, 16.02.2012. FRANCIOSI LG
et al. Efficacy and safety of RPL554, a dual
PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers
and in patients with asthma or chronic
obstructive pulmonary disease: finding from
four clinical trials. Lancet Respir. Med. 2013
Nov; 1(9): 714-27 Реферат [онлайн] [найденно
(см. прод.)**(54) НОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

(57) Реферат:

Группа изобретений касается средства активации или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента. В этом качестве предложено применять 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его соль (варианты), применять его для производства лекарственного средства того же назначения и соответствующий

способ (варианты). Предложены композиции 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она с антагонистом лейкотриенового рецептора или с потенциатором (корректором) CFTR (варианты) и продукт для активации или усиления CFTR (варианты). Технический результат: 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиримидо[6,1-

а]изохинолин-4-он эффективен при мутациях CFTR и не вызывает диареи. Изобретение можно использовать при лечении колита, болезни Крона, глютеновой болезни, синдрома раздраженной

толстой кишки, нарушения всасывания желчной кислоты или дивертикулита, кистозного фиброза, панкреатита и синдрома Шегрена. 15 н. и 13 з.п. ф-лы, 19 ил., 9 пр.

(56) (продолжение):

21.12.2018] (найден из интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429275). RU 2512682 C2, 10.04.2014. US 2013/0045988 A1, 21.02.2013. LEIER G. et al. Sildenafil acts as potentiator and corrector of CFTR but might be not suitable for the treatment of CF lung disease. *Cell Physiol. Biochem.* 2012; 29(5-6): 775-90 [онлайн] [найден 24.12.2018] (найден из интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613978). US 2013/0224293 A1, 29.08.2013. ZHAO Y. et al. MRP transporters as membrane machinery in the bradykinin-inducible export of ATP. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2010 Apr; 381(4): 315-20 Реферат [онлайн] [найден 26.12.2018] (найден из интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20135098). PATHOMTHONGTAWEECHAIN. et al. Pranlucast inhibits renal epithelial cyst progression via activation of AMP-activated protein kinase. *Eur. J. Pharmacol.* 2014 Feb 5; 724: 657-76. Реферат [онлайн] [найден 26.12.2018] (найден из интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360935). BARONI D. et al. Direct interaction of CFTR potentiator and CFTR corrector with phospholipid bilayers. *Eur. Biophys. J.* 2014 Jul; 43(6-7): 341-6. Epub 2014 Apr 26. Реферат [онлайн] [найден 24.12.2018] (найден из интернет: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771136). ГРЭХАМ-СМИТ Д.Г. и др. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М., Медицина 2000 с.136 главы 10 и 10.1.

R U 2 6 8 8 1 9 1 C 2

R U 2 6 8 8 1 9 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/519 (2019.02); *A61K 45/05* (2019.02); *A61K 31/47* (2019.02); *A61P 43/00* (2019.02); *A61P 11/12* (2019.02); *A61P 1/00* (2019.02); *A61P 15/00* (2019.02); *A61K 2123/00* (2019.02); *A61K 2300/00* (2019.02)

(21)(22) Application: **2016148447**, **11.05.2015**(24) Effective date for property rights:
11.05.2015Registration date:
21.05.2019

Priority:

(30) Convention priority:
12.05.2014 GB 1408384.4;
07.10.2014 GB 1417719.0(43) Application published: **19.06.2018** Bull. № 17(45) Date of publication: **21.05.2019** Bull. № 15(85) Commencement of national phase: **12.12.2016**(86) PCT application:
GB 2015/051377 (11.05.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/173551 (19.11.2015)Mail address:
105064, Moskva, a/ya 88, OOO "Patentnye poverennye Kvashnin, Sapelnikov i partnery"

(72) Inventor(s):

EBBOTT-BANNER Ketarin (GB),
KHANRAKHAN Dzhon (CA),
TOMAS Devid (CA)

(73) Proprietor(s):

VERONA FARMA PieLSi (GB)(54) **NEW TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to a means of activating or enhancing a cystic fibrous transmembrane conductance regulator (CFTR) in a patient. As such, it is proposed to use 9,10-dimethoxy-2-(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(N-carbamoyl-2-aminoethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one or a salt thereof (versions), use thereof for producing a medicament for the same purpose and a corresponding method (versions). Disclosed are compositions of 9,10-dimethoxy-2-(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(N-carbamoyl-2-aminoethyl)

-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one with a leukotriene receptor antagonist or CFTR potential (corrector) (versions) and a product for activating or enhancing CFTR (versions).

EFFECT: proposed 9,10-dimethoxy-2-(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(N-carbamoyl-2-aminoethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one is effective in CFTR mutations and does not cause diarrhea; invention can be used in treating colitis, Crohn's disease, gluten's disease, irritable colon syndrome, disturbed absorption of bile acid or diverticulitis, cystic fibrosis, pancreatitis and Sjögren's

syndrome.

28 cl, 19 dwg, 9 ex

R U 2 6 8 8 1 9 1 C 2

R U 2 6 8 8 1 9 1 C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к лечению заболеваний, связанных с муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (CFTR), например, кистозного фиброза (CF).

5 Уровень техники

CFTR контролирует трансмембранную проводимость и секрецию Cl⁻ в эпителиальных клетках. Таким образом, он контролирует движение жидкостей через мембраны. Недостаточная активность CFTR может привести к недостатку жидкостей в дыхательных путях или других органах, что является нежелательным.

10 Некоторые заболевания связаны с нарушением CFTR, в основном кистозный фиброз. Кистозный фиброз является наиболее распространенным смертельным генетическим заболеванием у людей европеоидной расы, и, как оценено, от 1 из 2000 до 1 из 3000 новорожденных в Евросоюзе страдают CF.

15 RPL554 (9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он) представляет собой двойной PDE3/PDE4 ингибитор и описывается в WO 00/58308. В качестве комбинированного PDE3/PDE4 ингибитора, RPL554, как известно, имеет как противовоспалительную, так и бронхолитическую активность. В WO 00/58308 предлагается применение ряда соединений, включая RPL554, в качестве противовоспалительных лекарственных средств

20 для лечения симптомов ряда заболеваний, включая CF.

Хотя противовоспалительные лекарственные средства часто полезны для лечения симптомов некоторых состояний, связанных с нарушением CFTR, в области медицины все еще сохраняется потребность в лечених, которые способны решать основную этиологию таких условий, посредством модуляции активности CFTR. В связи с этим

25 ряд лекарственных средств, модифицирующих заболевание кистозный фиброз находятся в стадии разработки. Примером может служить ivacaftor (VX770), который описывается в WO 2011/0722241.

Лекарственными средствами, модифицирующими заболевание кистозный фиброз, являются различных категории лекарственных средств, относящиеся к

30 противовоспалительным. Кроме того, ингибирование PDE3/PDE4 не обязательно связано с успешной активацией CFTR. Например, ингибитор PDE4 (фосфодиэстераза 4) рофлумиласт, как обнаружено, не оказывает влияние на секрецию Cl⁻ в T84 клетках толстой кишки человека (Liu et al., JPET, (2005), 314:846-854). Отсутствие влияния на

35 секрецию Cl⁻ наблюдалось для милринона (ингибитор PDE 3) после назального введения субъектам с CFTR дикого типа (WT), CFTR с ΔF508 мутацией, или CFTR с G551D мутацией (Smith et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. (1999), 20:129-134). Ролипрам и Ro 20-1724 (оба ингибиторы PDE 4), как было обнаружено, не оказывают влияние на WT CFTR в CHO клетках (Charpe et al., British Journal of Pharmacology, (1998), 123:683-693).

40 Когда лекарственные средства, как обнаружено, активируют CFTR, они часто вызывают диарею в качестве побочного эффекта, что приводит к увеличению транспорта жидкостей в толстую кишку.

Сущность изобретения

45 Авторами настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что RPL554 активно модулирует активность CFTR. RPL554, как было обнаружено, активирует CFTR в первичных бронхиальных эпителиальных клетках человека, а также монослоях CFBE (иммортилизованная CF бронхиальная эпителиальная клеточная линия человека), стабильно экспрессирующих WT CFTR. Кроме того, RPL554 не имеет побочного эффекта

диареи, обычно связанного с другими лекарственными средствами, активными при CFTR.

Также было обнаружено, что RPL554 может синергетически взаимодействовать с антагонистами лейкотриенового рецептора для активации CFTR, увеличивая ток Cl⁻.

RPL554 поэтому активен в качестве модифицирующего заболевание средства для лечения кистозного фиброза, и других заболеваний, связанных с нарушением CFTR.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает соединение для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из кистозного фиброза, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), астмы, легкого заболевания легких, бронхита, бронхоэктаза, идиопатического бронхоэктаза, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, воспаления синуса, риносинусита, CFTR-связанного метаболического синдрома (CRMS), панкреатита, идиопатического хронического панкреатита и синдрома Шегрена, или для профилактики мужского бесплодия, вызванного врожденным отсутствием семявыводящих протоков, у пациента посредством модуляции активности CFTR, где соединение представляет собой 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Предпочтительно, соединение применяется, как описано далее в настоящей заявке, для лечения или профилактики кистозного фиброза посредством модуляции активности CFTR.

У пациентов с кистозным фиброзом имеется недостаточный перенос жидкости по дыхательным путям, что приводит к вязкой жидкости, что является нежелательным. Настоящее изобретение поэтому также обеспечивает соединение для применения для увеличения подвижности слизи и/или уменьшения вязкости слизи, или для применения для облегчения очищения слизистых путей от слизистой оболочки, у пациента, страдающего от кистозного фиброза, где соединение представляет собой 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую (i) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (ii) антагонист лейкотриенового рецептора.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую (i) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (ii) потенциатор CFTR или корректор CFTR.

Краткое описание чертежей

На Фиг. 1 показаны результаты тестов на активацию дикого типа (WT) CFTR в монослоях бронхиальных эпителиальных клеток кистозного фиброза (CFBE) в камерах Уссинга посредством RPL554 и форсколина.

На Фиг. 2 показана зависимость от времени для активации WT CFTR в монослоях клеток CFBE посредством RPL554, генистеина и форсколина.

На Фиг. 3 показана зависимость от времени для активации WT CFTR в первичных бронхиальных эпителиальных клетках (HBE) человека.

На Фиг. 4 показана зависимость реакции от концентрации форсколина (Fsk) для тока CFTR в клетках яичника китайского хомячка (CHO).

На Фиг. 5 показана чувствительность CFTR в клетках CHO к CFTR ингибитору Inh-

172.

На Фиг. 6 показана зависимость от концентрации RPL554 в качестве усилителя CFTR в клетках СНО.

На Фиг. 7 показана зависимость от времени активации CFTR посредством RPL554 и ингибирования посредством Inh-172.

На Фиг. 8 показано сравнение эффектов RPL554 и VX770 на WT CFTR в клетках СНО в ходе субмаксимальной стимуляции форсколином.

На Фиг. 9 показаны результаты активности потенциатора для RPL554 в клетках CFBE, экспрессирующих ΔF508 CFTR.

На Фиг. 10 показано усиление WT CFTR в клетках CFBE WT после 1 мкМ форсколина.

На Фиг. 11 показана зависимость от времени для усиления с помощью RPL554 дикого типа WT-CFTR в клетках CFBE WT после стимуляции с помощью форсколина.

На Фиг. 12 показана стимуляция токов Cl^- посредством MRP4 ингибитора (MK571) в низкотемпературных скорректированных CFBE ΔF508-CFTR клетках.

На Фиг. 13 показана активация RPL554 токов Cl^- с помощью RPL554 в низкотемпературных скорректированных CFBE ΔF508-CFTR клетках.

На Фиг. 14 показаны результаты для MK571 (MRP4inh) + стимуляция для DMSO, RPL554 и IBMX.

На Фиг. 15 показаны результаты после предварительной обработки MK571 (MRP4inh) для DMSO, RPL554 и IBMX.

На Фиг. 16 показана зависимость от времени для активации и усиления CFTR в НВЕ клетках пациента ΔF508/R117H.

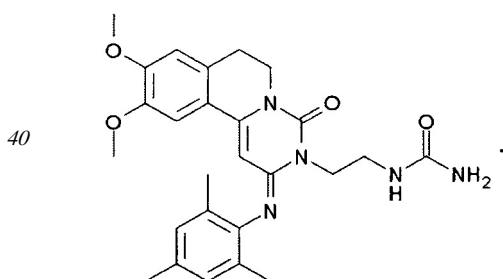
На Фиг. 17 показано сравнение общей активации CFTR в НВЕ клетках пациента ΔF508/R117H с обработкой с помощью RPL554 и VX770 (Ivacaftor) после контроля, аденозина и форсколина при низкой и высокой концентрациях.

На Фиг. 18 показано влияние на измеренный I_{SC} для RPL554 самого по себе ("контроль") или в комбинации с Lumacaftor ("Lumacaftor") после стимуляции форсколином.

На Фиг. 19 показана зависимость от времени для RPL554 усиления CFTR в клетках НВЕ после стимуляции форсколином.

Подробное описание изобретения
RPL554

9,10-Диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он может обозначаться как RPL554. RPL554 имеет следующую структуру:



45 Систематические названия для RPL554 включают 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он и N-{2-[(2E)-2-(мезитилимино)-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]-изохинолин-3(4H)-ил]этил}мочевина.

Соединением, применяемым для лечения согласно настоящему изобретению, может

быть RPL554 или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты представляет собой соль фармацевтически приемлемой кислоты.

Во избежание сомнений, RPL554 может, при желании, применяться в форме сольвата. Кроме того, во избежание сомнений, RPL554 может применяться в любой таутомерной форме.

Заболевания и состояния

RPL554 может активировать, стимулировать и усиливать CFTR. RPL554, поэтому, может лечить заболевания и состояния посредством модуляции активности CFTR. CFTR экспрессируется в ряде типов клеток и в частности в эпителиальных клетках. Функция CFTR состоит в обеспечении хлоридного канала через мембрану клетки, которые вырабатывают слизь, пот, слюну и слезы. Эти каналы имеют жизненно важное значение для функции нескольких органов, в том числе легких, поджелудочной железы и пищеварительной системы. Многие заболевания и состояния, связанные с функцией CFTR. В частности, они включают кистозный фиброз, нарушения со стороны поджелудочной железы (например, идиопатический панкреатит) и мужское бесплодие, вызванное врожденным отсутствием семявыводящих протоков.

Активность белка CFTR была связана с проблемами, влияющими на пищеварительную и дыхательную системы, в дополнение к состояниям, описанным выше. Как правило, RPL554 может применяться для лечения состояний, связанных с функцией CFTR, посредством модуляции активности CFTR. Такие состояния хорошо известны.

Заболеваниями или состояниями, которые можно лечить или предотвращать, как правило, выбираются из следующих: кистозный фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма, легкое заболевание легких, бронхит, бронхоэктаз, идиопатический бронхоэктаз, аллергический бронхолегочный аспергиллез, воспаление синуса, риносинусит, CFTR-связанный метаболический синдром (CRMS), панкреатит, идиопатический хронического панкреатит и синдром Шегрена, или заболеванием или состоянием, которое может быть предотвращено, является мужское бесплодие, вызванное врожденным отсутствием семявыводящих протоков. Например, заболеванием или состоянием может быть кистозный фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), легкая астма, тяжелая астма, легкое заболевание легких, хронического бронхит, хронического бронхоэктаз, идиопатический хронического бронхоэктаз, аллергический бронхолегочный аспергиллез, хронического воспаление синуса, хронического риносинусит, CFTR-связанный метаболический синдром (CRMS), острый панкреатит, хронического панкреатит, идиопатический острый панкреатит, идиопатический хронического панкреатит, синдром Шегрена или мужское бесплодие, вызванное врожденным отсутствием семявыводящих протоков.

Предпочтительно заболеванием или состоянием является кистозный фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхит, бронхоэктаз, идиопатический бронхоэктаз, аллергический бронхолегочный аспергиллез, воспаление синуса, риносинусит, CFTR-связанный метаболический синдром (CRMS), панкреатит или идиопатический хронического панкреатит. Более предпочтительно, заболеванием или состоянием является кистозный фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, воспаление синуса, риносинусит, CFTR-связанный метаболический синдром (CRMS) или идиопатический хронического панкреатит. Наиболее предпочтительно заболеванием или состоянием является кистозный фиброз.

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее

изобретение обеспечивает RPL554 для применения для лечения или профилактики кистозного фиброза посредством модуляции активности CFTR, в частности для применения для лечения кистозного фиброза посредством модуляции CFTR.

Предпочтительно, модуляция активности CFTR включает активацию CFTR, стимуляцию CFTR или усиление CFTR. Более предпочтительно, модуляция активности CFTR включает активацию CFTR.

Соединение может применяться для усиления подвижности слизи или уменьшения вязкости слизи, у пациента, страдающего от кистозного фиброза. Соединение может применяться для облегчения очистки дыхательных путей от слизистой оболочки, у пациента, страдающего от кистозного фиброза.

Пациенты

RPL554 может модулировать активность CFTR дикого типа или мутанта CFTR. Как правило, пациент имеет мутацию CFTR. Большое число мутаций CFTR было обнаружено от индивидуумов, страдающих от CF и других CFTR-связанных нарушений. Примеры общих мутаций включают F508del (Δ F508), G542X, G551D, N1303K, W1282X, R117H, R553X, P537H, G85E, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, I507del (Δ I507), 1898+1G->A, 1898+5G->T, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, 3898insC, 3120+1kbbdel8.6kb, и 711+1G->T. Такие мутации могут быть классифицированы по их действию. Существует 6 классов мутаций CFTR. Как правило, мутацией CFTR является мутация класса III или класса IV. Например, мутацией может быть мутация синхронизации. Мутацией синхронизации является мутация, которая уменьшает открытие канала в белках CFTR в мембране. Мутацией CFTR может быть Δ F508, R117H, G542X, G551D, N1303K или W1282X. Предпочтительно, мутацией CFTR является Δ F508, R117H или G551D, например, Δ F508. Например, пациент может иметь Δ F508 мутацию или R117H мутацию, или как Δ F508, так и R117H мутации.

RPL554, как было показано, особенно эффективен при модуляции мутации R117H в CFTR, которая вызывает нарушения проводимости и синхронизации. Мутации CFTR, которые вызывают дефекты синхронизации, могут быть классифицированы как мутации класса III. Примеры мутаций класса III включают G551D, G178R, G551S, S549N и G1349D. Мутации CFTR, которые вызывают дефекты проводимости, классифицируются как мутации класса IV. Примеры мутаций класса IV включают R117H, R347P, R117C и R334W. Таким образом, пациент может иметь мутацию CFTR, выбранную из G551D, G178R, G551S, S549N, G1349D, R117H, R117C, R347P и R334W. Это примеры мутаций синхронизации CFTR. Как правило, пациент имеет мутацию CFTR, которой является R117H или G551D.

Другие мутации CFTR классифицируются как мутации CFTR класса I, класса II, класса V и класса VI. Для мутаций класса I, CFTR не продуцируется. Примеры мутаций класса I включают G542X, W1282X, R553X и 621+1G?T. У пациентов, имеющих мутацию CFTR класса II, имеется нарушение в миграции белка CFTR в плазматическую мембрану. Примеры мутаций класса II включают F508del (Δ F508), N1303K, I507del (Δ I507) и R560T. Для мутаций класса V, уменьшается синтез CFTR. Примеры мутаций класса V включают 3849+10kbC?T, 2789+5G?A, 3120+1G?A и 5T. У пациентов, имеющих мутацию CFTR класса VI, имеется нарушение стабильности продуцированного белка CFTR. Примеры мутаций класса VI включают 4326delTC, Q1412X и 4279insA.

Пациент может иметь гомозиготную или гетерозиготную мутацию CFTR. Часто пациент является гомозиготным или гетерозиготным с мутацией класса III или класса IV. Как правило, пациент является гомозиготным с двумя копиями мутации класса III или класса IV, или гетерозиготный с копией мутации класса III или класса IV и копией

мутации класса I, II, V или VI.

Пациент может быть гетерозиготным класса III/класса I, гетерозиготным класса IV/класса I, гетерозиготным класса III/класса II, гетерозиготным класса IV/класса II, гетерозиготным класса III/класса V, гетерозиготным класса IV/класса V, гетерозиготным класса III/класса VI или гетерозиготным класса IV/класса VI, где гетерозиготный класса X/класса Y означает, что одна аллель несет мутацию CFTR класса X, и другая аллель несет мутацию класса Y. Например, пациент может быть гетерозиготным с одной аллелью, проявляющей R117H мутацию CFTR, и другой аллелью, проявляющей ΔF508 мутацию CFTR. Альтернативно, пациент может быть гетерозиготным с одной аллелью, проявляющей G551D мутацию CFTR, и другой аллелью, проявляющей ΔF508 мутацию CFTR.

Как указано выше, побочным эффектом, наблюдаемым при применении некоторых лекарственных средств, активных при модуляции CFTR, является диарея. Диарея является нежелательным побочным эффектом, который может ограничить применение лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, так как пациент может не желать или не иметь возможности принимать лекарственное средство в виду этого побочного эффекта. Это особенно касается пациентов, которые уже страдают от диареи или подвержены диареи.

Клинические исследования показывают, что RPL554 не вызывает диарею у пациентов. Соответственно, RPL554 может применяться для лечения пациента, который подвержен или страдает от диареи. Подверженность диареи может быть связана с одним из целого ряда причин, например, наследственная предрасположенность к диареи, предрасположенность к диареи из-за факторов окружающей среды, или предрасположенность к диареи, вызванная предварительно существующим состоянием. Предварительно существующим состоянием этого типа является, как правило, состояние пищеварительной системы.

Как правило, указанным пациентом, страдающим от или подверженным диареи, является пациент, страдающий от язвенного колита, болезни Крона, микроскопического колита, глютенной болезни, синдрома раздраженной толстой кишки, нарушения всасывания желчной кислоты или дивертикулита. Диарея может быть вызвана рядом состояний, таких как вирусные инфекции, бактериальные инфекции, язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит, глютенная болезнь, синдром раздраженной толстой кишки, нарушение всасывания желчной кислоты, дивертикулит или аллергия.

Фармацевтическая композиция

RPL554 может присутствовать в фармацевтической композиции. Как правило, фармацевтическая композиция может содержать RPL554 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Фармацевтическая композиция может быть такой, как описано далее.

Фармацевтические композиции могут вводиться субъекту любым подходящим путем введения, включая, но без ограничения к этому, ингаляционный, пероральный, назальный, местный (включая трансдермальный) и парентеральный пути введения. Введение посредством ингаляции является предпочтительным. Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению могут вводиться, например перорально, в виде множества доз в день, в виде одной ежедневной дозы или одной еженедельной дозы. Необходимо понимать, что любая форма активных агентов, применяемых в композиции согласно настоящему изобретению, (т.е. свободное основание, фармацевтически приемлемая соль, сольват и т.д.), которая является подходящей для конкретного способа введения, может применяться в фармацевтических композициях, описанных в настоящей

заявке.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, как правило, содержат терапевтически эффективное количество активного агента. Специалистам в данной области техники будет понятно, однако, что фармацевтическая композиция может содержать более чем терапевтически эффективное количество, т.е., валовые составы, или менее чем терапевтически эффективное количество, т.е., отдельные однократные дозы, предназначенные для многократного введения для достижения терапевтически эффективного количества. В одном варианте выполнения настоящего изобретения, композиция будет содержать около 0.01-95 мас. % активного агента, включая около 0.01-30 мас. %, как например, около 0.01-10 мас. %, где точное количество зависит от самой композиции, пути введения, частоты введения доз и т.д. В другом варианте выполнения настоящего изобретения, композиция, подходящая для ингаляции, например, содержит около 0.01-30 мас. % активного агента, или еще в одном варианте выполнения настоящего изобретения композиция содержит около 0.01-10 мас. % активного агента.

Любой обычный носитель или эксципиент может применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению. Выбор конкретного носителя или эксципиента, или комбинаций носителей или эксципиентов, будет зависеть от способа введения, применяемого для лечения конкретного субъекта или вида медицинского состояния или болезненного состояния. В этом отношении, получение подходящей композиции для конкретного способа введения будет находиться в рамках компетенции специалиста в фармацевтической области. Кроме того, носители или эксципиенты, применяемые в таких композициях, являются коммерчески доступными. В качестве дальнейшей иллюстрации, обычные методики получения композиций описываются в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Md. (2000); and H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Md. (1999).

Типичные примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают, но без ограничения к этому, следующие: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза, и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; ржаной солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как какао масло и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферизирующие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический соляной раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; сжатые газы-пропелленты, такие как хлорфторуглероды и гидрофторуглероды; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях.

Фармацевтические композиции, как правило, получают путем тщательного и непосредственного смешивания или перемешивания активного агента/активного ингредиента с фармацевтически приемлемым носителем и один или более необязательными ингредиентами. Полученная равномерно перемешанная смесь может затем быть формована или загружена в таблетки, капсулы, пилюли, канистры, картриджи, дозаторы и тому подобное с применением обычных методик и оборудования.

Как правило, фармацевтические композиции подходят для ингаляционного введения. Фармацевтическая композиция может вводиться посредством ингалятора сухого порошка (DPI) или ингалятора отмеренных доз (MDI).

5 Подходящие композиции для ингаляционного введения, как правило, находятся в форме аэрозоля или порошка, например, композиция в виде сухого порошка. Такие композиции, как правило, вводят с применением хорошо известных устройств для введения, таких как, аэрозольный ингалятор, ингалятор сухого порошка или ингалятор отмеренных доз, примеры которых описаны далее.

10 Альтернативно, композиция, содержащая активный агент(ы)/активный ингредиент(ы), может вводиться путем ингаляции с применением аэрозольного ингалятора. Такие аэрозольные устройства, как правило, производят высокоскоростной поток воздуха, который вызывает распыление композиции в виде тумана, который переносится в дыхательные пути субъекта. Соответственно, когда полученный в виде композиции для применения в аэрозольном ингаляторе, активный агент(ы)/активный ингредиент(ы), как правило, растворяется в подходящем носителе для образования раствора. 15 Альтернативно, активный агент(ы)/активный ингредиент(ы) может быть микронизирован и объединен с подходящим носителем с образованием суспензии микронизированных частиц респирабельного размера, где микронизированный, как правило, определяется как имеющий частицы, в которых по меньшей мере 90 процентов 20 частиц имеют средний массовый диаметр менее чем около 10 мкм. Термин "средний массовый диаметр" означает диаметр, такой что половина массы частиц содержится в частицах с большим диаметром, и половина содержится в частицах с меньшим диаметром.

25 Подходящие аэрозольные устройства включают ингалятор RespiMat[®] Soft Mist[™] (Boehringer Ingelheim), AERx[®] Pulmonary Delivery System (Aradigm Corp.) и PARI LC Плюс Reusable Nebulizer (Pari GmbH). Примерная композиция для применения в аэрозольном ингаляторе (ингаляторе с распылением) содержит изотонический водный раствор, содержащий от около 0,05 мкг/мл до около 10 мг/мл RPL554. В одном варианте 30 выполнения настоящего изобретения такой раствор имеет рН около 3.5-6.0.

Альтернативно, композиция, содержащая активный агент(ы)/активный ингредиент(ы), может вводиться путем ингаляции посредством ингалятора сухого порошка (DPI). Такие DPI, как правило, вводят активный агент в виде свободнотекучего порошка, который диспергируется в потоке воздуха субъекта в ходе вдоха. Для достижения 35 состояния свободнотекучего порошка, активный агент(ы)/активный ингредиент(ы), как правило, получают в виде композиции с подходящими эксципиентами, такими как лактоза, крахмал, маннит, декстроза, полимолочная кислота, полилактид-со-гликоlid, и их комбинации. Как правило, активный агент(ы)/активный ингредиент(ы) микронизируется и объединяется с эксципиентами с образованием смеси, подходящей 40 для ингаляции. Соответственно, в одном варианте выполнения настоящего изобретения, активный агент(ы)/активный ингредиент(ы) находится в микронизированной форме. Например, композиция согласно настоящему изобретению для применения в DPI содержит сухую лактозу, имеющую размер частиц от около 1 мкм до около 100 мкм (например, сухая измельченная лактоза), и микронизированные частицы активного 45 агента. Такая композиция в виде сухого порошка может быть получена, например, путем объединения лактозы с активным агентом и затем сухого смешивания компонентов. Альтернативно, если желательно, активный агент может быть получен в виде композиции без эксципиента. Композиция затем, как правило, загружается в DPI, или в картриджи или капсулы для ингалятора для применения с DPI. DPI хорошо

известны специалистам в данной области техники, и многие такие устройства являются коммерчески доступными, где типичные устройства включают Aerolizer[®] (Novartis), Airmax[™] (IVAX), ClickHaler[®] (Innovata Biomed), Diskhaler[®] (GlaxoSmithKline), Diskus[®] or Accuhaler (GlaxoSmithKline), Easyhaler[®] (Orion Pharma), Eclipse[™] (Aventis), FlowCaps[®] (Hovione), Handihaler[®] (Boehringer Ingelheim), Pulvinal[®] (Chiesi), Rotahaler[®] (GlaxoSmithKline), SkyeHaler[™] or Certihaler[™] (SkyePharma), Twisthaler (Schering-Plough), Turbuhaler[®] (AstraZeneca), Ultrahaler[®] (Aventis), и тому подобное.

Альтернативно, композиция, содержащая активный агент, может вводиться посредством ингаляции с применением ингалятора отмеренных доз (MDI). Такие MDI, как правило, выгружают отмеренное количество активного агента с применением сжатого газа-пропеллента. Композиции в виде отмеренных доз таким образом, как правило, содержат раствор или суспензию активного агента в сжиженном пропелленте, как например хлорофторуглерод, такой как CCl₃F, или гидрофторалкан (HFA), такой как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан (HFA 227), хотя HFA в общем являются предпочтительными, так как хлорофторуглероды оказывают воздействие на озоновый слой. Дополнительные необязательные компоненты HFA композиций включают со-растворители, такие как этанол или пентан, и поверхностно-активные вещества, такие как сорбит триолеат, олеиновая кислота, лецитин и глицерин. Смотрите, например, патент США №5,225,183, автором которого являются Purewal et al., EP 0717987 A2 (компания Minnesota Mining and Manufacturing), и WO 92/22286 (компания Minnesota Mining and Manufacturing). Примерная композиция для применения в MDI содержит около 0.01-5 мас. % активного агента; около 0-20 мас. % этанола; и около 0-5 мас. % поверхностно-активного вещества; где оставшуюся часть составляет HFA пропеллент. Такие композиции, как правило, получают путем добавления охлажденного или сжатого гидрофторалкана в подходящий контейнер, содержащий активный агент, этанол (если присутствует) и поверхностно-активное вещество (если присутствует). Для получения суспензии, активный агент микронизируют и затем объединяют с пропеллентом. Композицию затем загружают в аэрозольную канистру, которая образует часть MDI. MDI хорошо известны специалистам в данной области техники, и многие такие устройства являются коммерчески доступными, где типичные устройства включают AeroBid Inhaler System (Forest Pharmaceuticals), Atrovent Inhalation Aerosol (Boehringer Ingelheim), Flovent[®] (GlaxoSmithKline), Maxair Inhaler (3M), Proventil[®] Inhaler (Schering), Serevent[®] Inhalation Aerosol (GlaxoSmithKline) и тому подобное. Альтернативно, композиция в виде суспензии может быть получена путем распыления с сушкой покрытия из поверхностно-активного вещества на микронизированные частицы активного агента. Смотрите, например, WO 99/53901 (Glaxo Group Ltd.) и WO 00/61108 (Glaxo Group Ltd.).

Дополнительные примеры способов получения респираторных частиц и композиций и устройств, подходящих для дозированной ингаляции, описаны в патентах США №5,874,063, авторами которого являются Briggner et al.; №5,983,956, авторами которого являются Trofast; №6,221,398, авторами которого являются Jakupovic et al.; №6,268,533, авторами которого являются Gao et al.; №6,475,524, авторами которого являются Bisrat et al.; и №6,613,307, автором которого является Cooper.

Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть подходящими для перорального введения. Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в виде капсул, таблеток, пилюль, пастилок, саше, драже, порошков,

гранул, или в виде раствора, или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле; или в виде эликсира или сиропа и тому подобного; где каждая из форм содержит определенное количество активного агента.

5 В случае предназначения для перорального введения в виде твердой лекарственной формы (т.е., в виде капсул, таблеток, пилюль и тому подобного), композиция, как правило, будет содержать активный агент и один или более фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или фосфат дикальция. Твердые лекарственные формы могут также содержать: наполнители или добавки, такие как
10 крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинил пирролидон, сахароза и/или камедь; гигроскопические вещества, такие как глицерин; распадающиеся вещества, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или маниоковый крахмал, альгиновая кислота,
15 определенные силикаты, и/или карбонат натрия; добавки для замедления растворения, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и/или глицерин моностеарат; абсорбенты, такие как каолин и/или бентонитовая глина; смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат
20 натрия и/или их смеси; окрашивающие агенты; и буферизующие агенты.

Агенты высвобождения, смачивающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в фармацевтических композициях. Примерные покрывающие агенты для таблеток, капсул, пилюль и тому подобного, включают применяемые для
25 энтеральных покрытий, такие как целлюлозы ацетат фталат, поливинил ацетат фталат, гидроксипропилеметилцеллюлозы фталат, сополимеры метакриловой кислоты и сложного эфира метакриловой кислоты, целлюлозы ацетат тримеллитат, карбоксиметил этил целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, и тому подобное. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: растворимые в
30 воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, натрия метабисульфат, натрия сульфит и тому подобное; растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота,
35 этилендиаминтетрауксусная кислота, сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Композиции могут также быть составлены для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения активного агента с применением, в качестве примера, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, или других полимерных
40 матриц, липосом и/или микросфер. Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать опалесцирующие агенты и могут быть получены таким образом, что они высвобождают активный агент только, или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, при необходимости, замедленным образом. Примеры вставляемых композиций, которые
45 могут применяться, включают полимерные вещества и воски. Активный агент может также быть получен в микро-инкапсулированной форме, при необходимости, с одним или более вышеописанных эксципиентов. Подходящие жидкие лекарственные формы для перорального введения, в качестве иллюстрации, фармацевтически приемлемые

эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Жидкие лекарственные формы, как правило, содержат активный агент и инертный разбавитель, такой как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат бензиловый спирт бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (например, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь и их смеси.

В случае если они предназначены для перорального введения, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть упакованы в виде единичной дозированной формы. Термин «единичная дозированная форма» означает физически дискретную единицу, подходящую для дозирования субъекту, т.е. каждая единица содержит предварительно определенное количество активных агентов, рассчитанное для оказания желательного терапевтического действия или по отдельности или в сочетании с одной или несколькими дополнительными единицами. Например, такая единичная дозированная форма может представлять собой капсулы, таблетки, пилюли и тому подобное.

Композиции согласно настоящему изобретению можно также вводить парентерально (например, подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутривенной инъекцией). Для такого введения активный агент представляют в стерильном растворе, суспензии или эмульсии. Репрезентативные растворители для получения таких составов включают воду, солевой раствор, спирты с низкой молекулярной массой, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, масла, желатин, эфиры жирных кислот, такие как этилолеат и тому подобное. Типичным парентеральным составом является стерильный водный раствор активного агента с pH 4-7. Парентеральные составы могут содержать также один или несколько солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов, смачивающих агентов, эмульгаторов и диспергирующих агентов. Этим составам может быть придана стерильность посредством применения стерильной инъекционной среды, стерилизующего агента, фильтрации, облучения или нагрева.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут вводиться трансдермально с применением известных систем и эксципиентов для трансдермальной доставки. Например, активные агенты могут быть смешаны с усилителями проницаемости, такими как пропиленгликоль, монолаурат полиэтиленгликоля, азациклоалкан-2-оны и тому подобные, и введены в пластырь или аналогичную систему доставки. Дополнительные эксципиенты, включая гелеобразующие агенты, эмульгаторы и буферы, могут применяться в таких трансдермальных композициях при желании.

Доза

Терапевтически эффективное количество соединения, как описано в настоящей заявке, вводится пациенту. В лечених согласно настоящему изобретению, RPL554 или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты могут обеспечиваться в любой подходящей дозе. Типичная доза составляет от 0.1 мкг до 100 мг в соответствии с активностью конкретного соединения, возрастом, массой и состояниями субъекта, подлежащего лечению, вида и серьезности заболевания и частоты и пути введения. Количество RPL554, присутствующее в однократной дозе, может составлять от 1 мкг

до 50 мг, от 1 мкг до 10 мг, от 1 мкг до 1 мг, от 1 мкг до 500 мкг, от 1 мкг до 100 мкг или от 1 мкг до 50 мкг (т.е. 0.001 мг - 0.050 мг). Альтернативно, количество RPL554, присутствующее в однократной дозе, может составлять от 1 мкг до 50 мг, от 10 мкг до 50 мг, от 100 мкг до 50 мг или от 250 мкг до 50 мг. Доза RPL554 может составлять от 1 мг/кг до 500 мг/кг, или от 50 мг/кг до 250 мг/кг (кг массы пациента). Доза может вводиться так часто, как требуется. Это может происходить как и когда требуется доза, или может следовать режиму, такому как три или более раз ежедневно, дважды ежедневно, один раз ежедневно, три или более раз в неделю, дважды в неделю или один раз в неделю.

Предпочтительно, активный агент для модуляции CFTR вводится посредством ингаляции.

Лечение активным соединением, как описано в настоящей заявке, как правило содержит введение терапевтически эффективного количества активного соединения (соединений).

Комбинация

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что RPL554 и антагонисты лейкотриенового рецептора имеют аддитивный или синергетический эффект при активации CFTR. Комбинации лекарственных средств, в которых активные ингредиенты действуют через различные физиологические пути и все же достигают аддитивной или синергетической активности, особенно полезны. Часто терапевтическое преимущество возникает потому, что комбинация может достигать терапевтически полезного эффекта с применением более низких концентраций каждого активного компонента. Это обеспечивает сведение к минимуму побочных эффектов лекарственного средства. Таким образом, комбинация может быть составлена таким образом, что каждый активный ингредиент присутствует в концентрации, которая является субклинической в клетках, отличных от целевых клеток заболевания. Комбинация, тем не менее, терапевтически эффективна в целевых клетках, которые реагируют на оба ингредиента.

Настоящее изобретение поэтому обеспечивает композицию, содержащую RPL554 и антагонист лейкотриенового рецептора. Антагонистом лейкотриенового рецептора является, как правило, антагонист D4 лейкотриенового рецептора. Предпочтительно, антагонист лейкотриенового рецептора представляет собой ингибитор белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 4 (MRP4).

Антагонистом лейкотриенового рецептора может быть МК-571, МК-886, монтелукаст, зафирлукаст или пранлукаст.

Композиция, содержащая два активных ингредиента, как описано в настоящей заявке, может представлять собой фармацевтическую композицию. Композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов могут быть такими, как описано в настоящей заявке. Композиция может вводиться, как описано в настоящей заявке. Например, композиция может вводиться посредством ингаляции.

Два активных ингредиента могут быть в виде свободной или фиксированной комбинации. Предпочтительно, два активных ингредиента находятся в виде фиксированной комбинации. Например, они могут быть перемешаны.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию, как описано в настоящей заявке, для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR.

Настоящее изобретение обеспечивает применение 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты для получения лекарственного средства для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR в комбинации с антагонистом лейкотриенового рецептора, как описано в настоящей заявке.

Настоящее изобретение обеспечивает применение антагониста лейкотриенового рецептора, как описано в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR в комбинации с 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-оном или его фармацевтически приемлемой солью присоединения кислоты.

Доза каждого из активных ингредиентов может быть независимо, как описано выше для RPL554. Комбинация двух активных ингредиентов, или каждый ингредиент сам по себе, может вводиться посредством ингаляции, как описано в настоящей заявке.

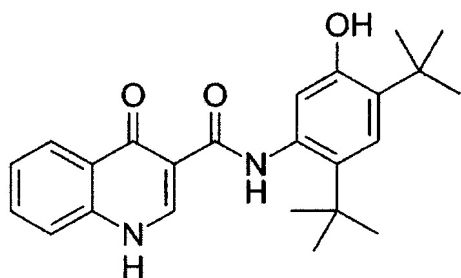
Авторами настоящего изобретения также обнаружено, что (i) RPL554 и (ii) потенциатор CFTR или корректор CFTR имеет аддитивный или синергетический эффект при активации или усилении CFTR. Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает композицию, содержащую RPL554 или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и потенциатор CFTR. Настоящее изобретение также обеспечивает композицию, содержащую RPL554 или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и корректор CFTR.

Композицией, содержащей два активных ингредиента, как описано в настоящей заявке, может быть фармацевтическая композиция. Композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов могут быть такими, как описано в настоящей заявке. Композиция может вводиться, как описано в настоящей заявке. Например, композиция может вводиться посредством ингаляции.

Два активных ингредиента могут быть в форме фиксированной или свободной комбинации. Предпочтительно, два активных ингредиента находятся в форме фиксированной комбинации. Например, они могут быть смешаны.

Потенциатором CFTR может быть любой подходящий потенциатор CFTR. Например, потенциатором CFTR может быть VX770 (Ivacaftor), QBW251, NPPB (5-нитро-2-(3-фенилпропиламино)-бензоат), VRT532 (4-метил-2-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол), PG-01 (N-метил-N-[2-[[4-(1-метилэтил)фенил]амино]-2-1H-индол-3-ацетамид), или фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты одного из этих соединений. VX-770 или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты являются предпочтительными. Известное лекарственное средство VX-770 (Ivacaftor, Kalydeco[®]) одобрено для лечения кистозного фиброза у пациента с G551D мутацией и имеет структуру

5



10

и формулу N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид.

15

Корректором CFTR может быть любой подходящий корректор CFTR или его любая фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты. Например, корректором CFTR является, как правило, VX809 (Lumacaftor, 3-{6-[1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропанкарбонил]амино}-3-метилпиридин-2-ил}бензойная кислота), VX661 (1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-6-фтор-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1H-индол-5-ил]-циклопропанкарбоксамид), Согг-4а (N-{2-[(5-хлор-2-метоксифенил)амино]-4'-метил-4,5'-би-1,3-тиазол-2'-ил}бензамид), VRT532 (4-метил-2-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол) или фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты одного из этих соединений. Lumacaftor или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты являются предпочтительными.

20

Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает композицию, содержащую (i) RPL554 или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (ii) потенциатор CFTR или корректор CFTR. Как правило, компонентом (ii) является потенциатор CFTR.

25

Настоящее изобретение также обеспечивает продукт, содержащий (а) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (б) потенциатор CFTR или корректор CFTR для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR.

30

35

Как правило, продукт содержит (а) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (б) N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR.

40

Настоящее изобретение также обеспечивает 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR в комбинации с потенциатором CFTR или корректором CFTR.

45

Настоящее изобретение также обеспечивает потенциатор CFTR или корректор CFTR для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции

активности CFTR в комбинации с 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-оном или его фармацевтически приемлемой солью присоединения кислоты.

5 Настоящее изобретение также обеспечивает применение 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо [6,1-a]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты для получения лекарственного средства для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR в комбинации
10 с потенциатором CFTR или корректором CFTR.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение потенциатора CFTR или корректора CFTR для получения лекарственного средства для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR
15 в комбинации с 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-оном или его фармацевтически приемлемой солью присоединения кислоты.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, у пациента, как описано
20 в настоящей заявке, посредством модуляции активности CFTR, где способ включает введение пациенту (а) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и (б) потенциатора CFTR или корректора CFTR.

25 Пациент, подлежащий лечению комбинацией RPL554 и потенциатора CFTR или корректора, как правило, имеет мутацию CFTR, которая может быть мутацией CFTR класса III или класса IV. Как обсуждается выше, RPL554 является особенно эффективным при модуляции активности CFTR, в результате мутаций синхронизации или проводимости, таких как мутации CFTR класса III и класса IV, соответственно.
30 Потенциаторы CFTR и корректоры CFTR могут быть эффективными при коррекции или усилении активности CFTR, в результате мутаций, отличных от мутаций синхронизации и проводимости, например, мутаций класса I, II, V или VI, как описано выше. Корректоры CFTR могут быть особенно эффективными при коррекции активности CFTR в результате мутаций CFTR класса II.

35 Пациенты, страдающие от кистозного фиброза и других нарушений, связанных с CFTR, могут быть гомозиготными или гетерозиготными носителями дефективных генов CFTR. Часто, пациенты, страдающие от кистозного фиброза являются гомозиготными носителями $\Delta F508$ мутации. Комбинация RPL554 и потенциатора или корректора CFTR может быть особенно эффективной при лечении пациентов, которые являются
40 гетерозиготными носителями мутаций CFTR. В частности, гетерозиготные пациенты, имеющие мутацию синхронизации или проводимости на одной аллели и другую мутацию (не синхронизации или не проводимости) CFTR на другой аллели, могут лечиться путем применения этой комбинации, потому что корректор CFTR корректирует миграцию дефектов, и RPL554 модулирует активность дефектов, возникающих в результате
45 мутаций синхронизации или проводимости. Например, пациент может быть гетерозиготным с одной аллелью, проявляющей мутацию CFTR класса III или класса IV, и другой аллелью, проявляющей мутацию CFTR класса II. Пациент может быть гетерозиготным класса III/класса I, гетерозиготным класса IV/класса I, гетерозиготным

класса III/класса II, гетерозиготным класса IV/класса II, гетерозиготным класса III/класса V, гетерозиготным класса IV/класса V, гетерозиготным класса III/класса VI или гетерозиготным класса IV/класса VI, где гетерозиготный класса X/класса Y означает, что одна аллель несет мутацию CFTR класса X, и другая аллель несет мутацию класса Y. Например, пациент может быть гетерозиготным с одной аллелью, проявляющей R117H мутацию CFTR, и другой аллелью, проявляющей $\Delta F508$ мутацию CFTR.

Альтернативно, пациент может быть гетерозиготным с одной аллелью, проявляющей G551D мутацию CFTR, и другой аллелью, проявляющей $\Delta F508$ мутацию CFTR.

Доза каждого из активных ингредиентов может быть независимо как описано выше для RPL554. Комбинация двух активных ингредиента, или каждый ингредиент сам по себе, может вводиться посредством ингаляции, как описано в настоящей заявке.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Однако они не ограничивают настоящее изобретение каким-либо образом. В связи с этим, важно понимать, что конкретные анализы, применяемые в разделе Примеры, предназначены только для обеспечения индикации активности. Есть много анализов, доступных для определения такой активности, и, следовательно, отрицательный результат в каком-либо конкретном анализе не является определяющим.

Примеры

Пример 1 - Тест на активность активатора на WT CFTR в монослоях CFBE
RPL554 добавили точно при трех концентрациях (0.1, 1.0, 10 мкМ) к бронхиальным эпителиальным монослоям кистозного фиброза (CFBE), экспрессирующим WT CFTR. DMSO (диметилсульфоксид) применяли в качестве отрицательного контроля. Генистеин (50 мкМ) и форсколин (10 мкМ) применяли в качестве положительных контролей. Результаты показаны на Фиг. 1 и 2, которые демонстрируют, что RPL554 сам по себе может активировать каналы WT CFTR в CFBE монослоях.

Пример 2 - Тест на активность активатора на WT CFTR в первичных клетках НВЕ
После предварительной обработки с 100 нМ амилорида для ингибирования токов ENaC, добавили RPL554 или форсколин (10 мкМ; апикально), а затем последовательно генистеин (50 мкМ; апикально), CFTRinh-172 и АТР (100 мкМ). Результаты показаны на Фиг. 3, которые демонстрируют, что RPL554 сам по себе может активировать WT CFTR каналы в весьма деференцированных первичных НВЕ монослоях.

Пример 3 - RPL554 протестировали в качестве усилителя WT CFTR в клетках СНО, применяя метод пэтч-клампа всей клетки

Концентрация форсколина (Fsk), дающая субмаксимальный ответ, была определена. Форсколин-стимулированные токи измеряли при концентрациях от 100 нМ до 50 мкМ и применяли для определения EC50 (Фиг. 4). Затем подтвердили, что ток обусловлен CFTR.

Для того, чтобы определить, действительно ли CFTR каналы несут ток, индуцированный 2 мкМ форсколина, исследовали чувствительность тока при +40 мВ к CFTR ингибитору CFTRinh-172 (Inh 172) (Фиг. 5).

Затем оценили способность RPL554 усиливать ответ WT CFTR на 2 мкМ форсколина в пэтчах с целыми клетками. Чтобы оценить влияние RPL554 на активность CFTR в ходе субмаксимальной стимуляции, СНО клетки стимулировали с помощью 2 мкМ форсколина, затем подвергли воздействию только RPL554. Зависимость от концентрации RPL554 в качестве усилителя CFTR показана на Фиг. 6.

Зависимость от времени активации CFTR с помощью RPL554 и ингибирования с помощью Inh 172 (ток при +40 мВ, нормализованный к току с 2 мкМ форсколина) на Фиг. 7 показывает ответ на RPL554 при этих условиях. Чувствительность к CFTRinh-

172 подтверждает, что она обусловлена CFTR каналами.

Пример 4 - Сравнение модуляции WT активности CFTR в CHO клетках с помощью RPL554 и одобренного потенциатора (VX770, Kalydeco®)

5 Эффекты на WT CFTR в CHO клетках в ходе субмаксимальной стимуляции форсколином сравнили для RPL554 и VX770 (Фиг. 8). RPL554 усиливает активность WT CFTR в CHO клетках, и этот ответ составляет >50% от ответа VX770.

Пример 5 - Стимуляция CFBE ΔF508-CFTR клеток

10 CFBE ΔF508-CFTR клетки инкубировали при 29°C в течение 24 часов, чтобы частично освободить CFTR. Клетки стимулировали с 10 мкМ форсколина на апикальной стороне и затем с RPL554 при 100 нМ, 300 нМ, 1 мкМ, 3 мкМ и 10 мкМ, причем DMSO применяли в качестве контроля. Результаты показаны на Фиг. 9, которые демонстрируют, что RPL554 стимулирует CFBE ΔF508-CFTR клетки.

Пример 6 - Усиление активации WT-CFTR в CFBE клетках с помощью RPL554

15 CFBE клетки культивировали в ALI в течение одной недели до их поляризации. Клетки стимулировали апикально с помощью форсколина, затем с помощью RPL554 и гегнестеина, как показано на Фиг. 10 и 11. RPL554 действует в качестве усилителя WT-CFTR.

Пример 7 - RPL554 и антагонист лейкотриенового рецептора в CFBE ΔF508-CFTR клетках

20 CFBE ΔF508-CFTR клетки стимулировали с помощью агониста лейкотриенового рецептора D4 (MRP4 ингибитор) MK571 (20 мкМ), и это увеличило CFTR-зависимый Isc в 6 раз (Фиг. 12) и усилило ответ на RPL554. Это означает, что происходит значительное высвобождение cAMP из эпителиальных клеток дыхательных путей при базальных условиях. Результаты для RPL554 в отсутствие предварительной обработки с MRP4inh показаны на Фиг. 13. MK571 и RPL554 взаимодействуют синергетическим образом при применении вместе (Фиг. 14). MK571 и RPL554 (3 мкМ) вызвали аддитивное увеличение активности CFTR при добавлении последовательно (Фиг. 15).

30 Эти результаты предполагают, что RPL554 сам по себе или в комбинации с антагонистами лейкотриенового рецептора (например, блокаторы MRP4) может быть полезен для лечения CF.

Пример 8 - RPL554 и VX-770 в НВЕ клетках ΔF508/R117H пациента

35 Первичные НВЕ пациента F508del/R117H выращивали на границе раздела воздух-жидкость (ALI) до хорошо деференцированного состояния (4 недели), затем поддерживали в камерах Уссинга с базолатеральным-апикальным Cl⁻ градиентом. Монослой последовательно подвергли воздействию либо апикального аденозина (10 мкМ), либо форсколина (1 или 10 мкМ, билатерально), затем апикально RPL554 (10 мкМ) и наконец VX-770 (100 нМ), как указано. Результаты с течением времени для каждой обработки показаны на Фиг. 16. Применяли следующие концентрации агентов: амилорид 100 мкМ, аденозин 10 мкМ, форсколин 1 мкМ или 10 мкМ, RPL554 10 мкМ, 40 VX-770 100 нМ, CFTRinh172 10 мкМ, и АТФ 100 мкМ. Сравнение общей активации показано на Фиг. 17.

Было показано, что RPL554 вызывает значительное усиление активации CFTR в этих CF мутациях при контрольных условиях (без агониста) и в ходе физиологической стимуляции аденозином. Относительный эффект RPL554 постепенно становится все меньше с увеличением концентрации форсколина, подтверждая PDE эффект ингибирования для RPL554.

Пример 9 - Эффект RPL554 самого по себе и комбинации с Lumacaftor

Первичные бронхиальные эпителиальные клетки (НВЕ) человека получили у двух

гетерозиготных R117H/ΔF508 пациентов (пациенты 1 и 2). Эффект RPL554 на НВЕ клетка каждого из этих пациентов оценили с применением камеры Уссинга путем измерения тока короткого замыкания (I_{SC}) CFTR-зависимого Cl^- транспорта. RPL554 применяли с предварительной стимуляцией форсколином, самим по себе или в комбинации с корректором CFTR Lumacaftor. Во всех экспериментах применяли 2 мкМ форсколин, 10 мкМ RPL554 и 10 мкМ Lumacaftor.

Сопrotивление НВЕ клеток, полученных у пациента 1, составляла около $550 \Omega \text{ см}^{-2}$. Эффект на измеренный I_{SC} для RPL554 самого по себе ("контроль") или в комбинации с Lumacaftor ("Lumacaftor") после стимуляции форсколином для НВЕ клеток пациента 1 показано на Фиг. 18. Показанными результатами является средний ответ при $n=4$.

Сопrotивление НВЕ клеток, полученных у пациента 2, было около $850 \Omega \text{ см}^{-2}$. На Фиг. 19 показана зависимость от времени для RPL554 усиления CFTR в НВЕ клетках пациента 2 после стимуляции форсколином.

(57) Формула изобретения

1. Применение соединения, которое представляет собой 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо [6,1-a]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты в качестве средства активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента.

2. Применение по п. 1, где пациент страдает от кистозного фиброза.

3. Применение по п. 1 или 2, где пациент имеет мутацию CFTR.

4. Применение по п. 3, где мутация CFTR представляет собой мутацию CFTR класса III или мутацию CFTR класса IV.

5. Применение по п. 3 или 4, где мутация CFTR представляет собой G551D, G178R, G551S, S549N, G1349D, R117H, R117C, R347P или R334W, предпочтительно мутация CFTR представляет собой R117H.

6. Применение по любому из предшествующих пунктов, где пациент является гетерозиготным с (i) одной аллелью, проявляющей мутацию CFTR класса III или класса IV, и (ii) другой аллелью, проявляющей мутацию CFTR класса II.

7. Применение по любому из пп. 1-6, где пациент подвержен или страдает от диареи.

8. Применение по п. 7, где пациент страдает от язвенного колита, болезни Крона, микроскопического колита, глютеновой болезни, синдрома раздраженной толстой кишки, нарушения всасывания желчной кислоты или дивертикулита.

9. Применение по любому из предшествующих пунктов, где соединение предназначено для введения посредством ингаляции.

10. Применение по п. 1, где соединение применяется в качестве средства для увеличения подвижности слизи и/или уменьшения вязкости слизи или для облегчения очищения дыхательных путей от слизистой оболочки у пациента.

11. Применение 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты для получения лекарственного средства для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8.

12. Способ активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8,

причем способ содержит введение 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты пациенту.

13. Композиция для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), содержащая (i) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (ii) антагонист лейкотриенового рецептора.

14. Композиция по п. 13, где антагонистом лейкотриенового рецептора является антагонист лейкотриенового рецептора D4, предпочтительно антагонистом лейкотриенового рецептора является ингибитор белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 4 (MRP4).

15. Композиция по п. 13 или 14, где антагонист лейкотриенового рецептора представляет собой МК-571, МК-886, монтелукаст, зафирлукаст или пранлукаст.

16. Применение композиции по любому из пп. 13-15 в качестве средства для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8.

17. Продукт для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), содержащий (a) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (b) антагонист лейкотриенового рецептора, как определено в любом из пп. 13-15.

18. Применение 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты в качестве средства для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8, в комбинации с антагонистом лейкотриенового рецептора, как определено в любом из пп. 13-15.

19. Применение антагониста лейкотриенового рецептора, как определено в любом из пп. 13-15, в качестве средства для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8, в комбинации с 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-оном или его фармацевтически приемлемой солью присоединения кислоты.

20. Способ активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8, где способ включает введение пациенту (a) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и (b) антагониста лейкотриенового рецептора, как определено в любом из пп. 13-15.

21. Композиция для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), содержащая (i) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (ii) потенциатор CFTR или корректор CFTR.

22. Композиция по п. 21, где потенциатором CFTR является Ivacaftor (VX770, N-(2,4-

ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид), NPPB (5-нитро-2-(3-фенилпропиламино)-бензоат), VRT532 (4-метил-2-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол), PG-01 (N-метил-N-[2-[4-(1-метилэтил)фенил]амино]-2-1H-индол-3-ацетамид) или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или корректором CFTR является VX809 (Lumacaftor, 3-{6-[[1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропанкарбонил]амино]-3-метилпиридин-2-ил}бензойная кислота), VX661 (1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-6-фтор-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1H-индол-5-ил]-циклопропанкарбоксамид), Corr-4a (N-{2-[(5-хлор-2-метоксифенил)амино]-4'-метил-4,5'-би-1,3-тиазол-2'-ил}бензамид), VRT532 (4-метил-2-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол) или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

23. Композиция по п. 21 или 22, в которой потенциатор CFTR или корректор CFTR представляет собой N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (Ivacaftor) или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

24. Применение композиции по любому из пп. 21-23 в качестве средства для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8.

25. Продукт для активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), содержащий (а) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и (б) потенциатор CFTR или корректор CFTR, как определено в любом из пп. 21-23.

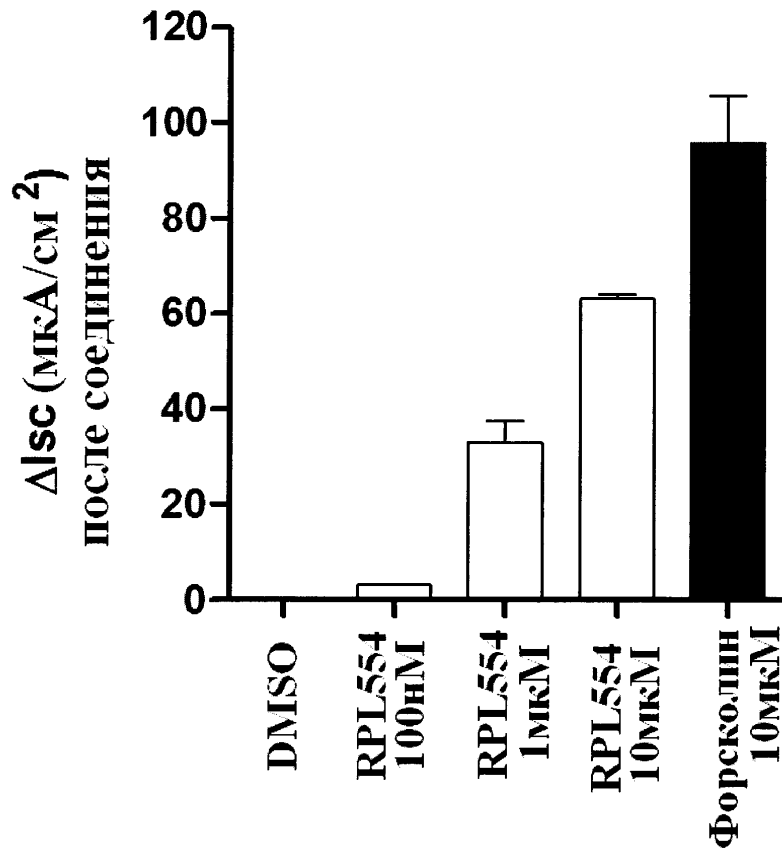
26. Применение 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты в качестве средства активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8, в комбинации с потенциатором CFTR или корректором CFTR, как определено в любом из пп. 21-23.

27. Применение потенциатора CFTR или корректора CFTR, как определено в любом из пп. 21-23, в качестве средства активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8, в комбинации с 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-оном или его фармацевтически приемлемой солью присоединения кислоты.

28. Способ активации, стимуляции или усиления муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) у пациента, как определено в любом из пп. 1 и 3-8, причем способ включает введение пациенту (а) 9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и (б) потенциатора CFTR или корректора CFTR, как определено в любом из пп. 21-23.

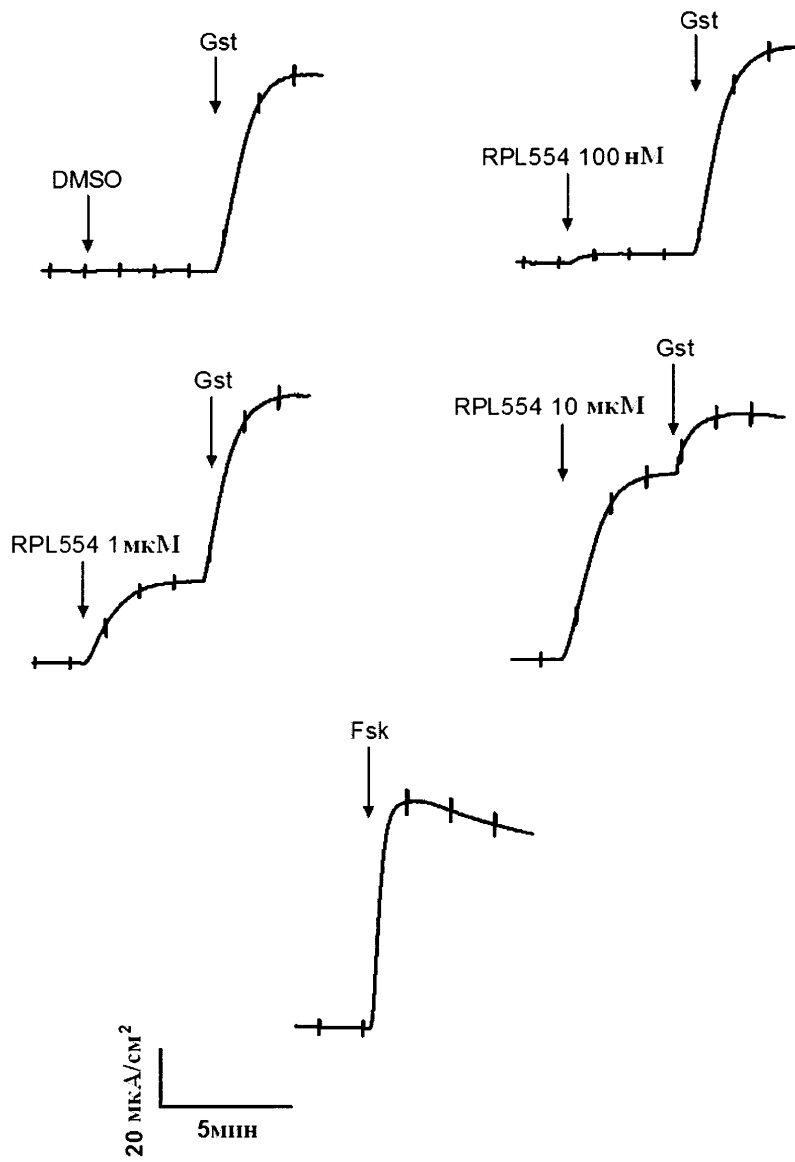
1

1/12



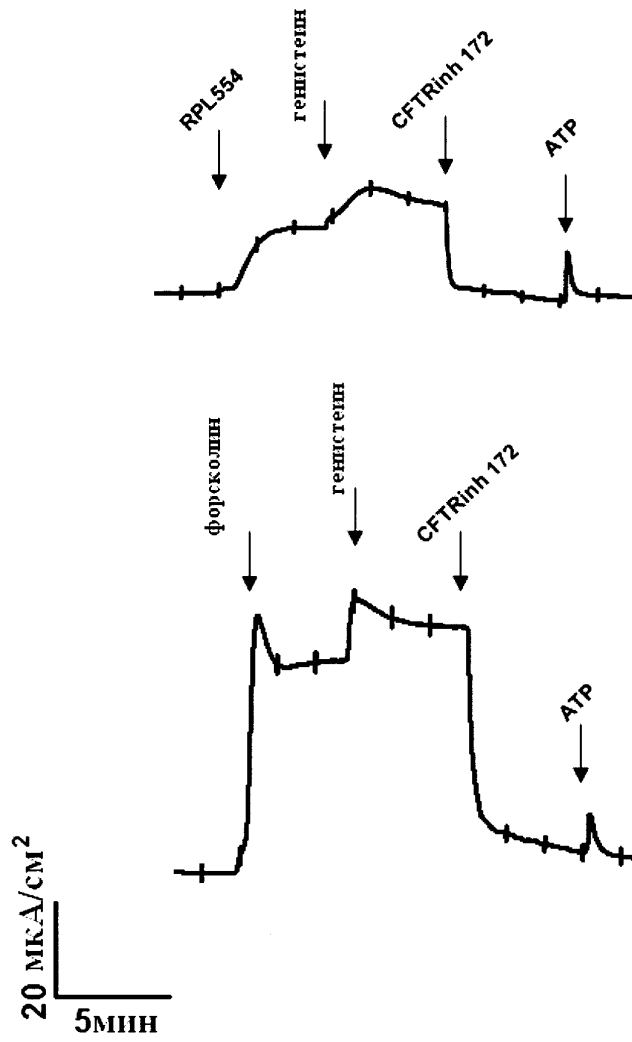
Фиг. 1

2



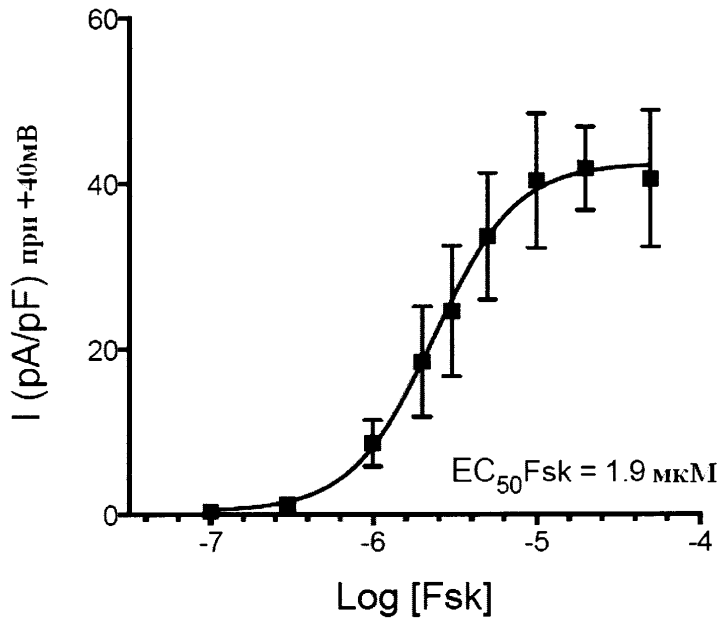
Фиг. 2

3/12

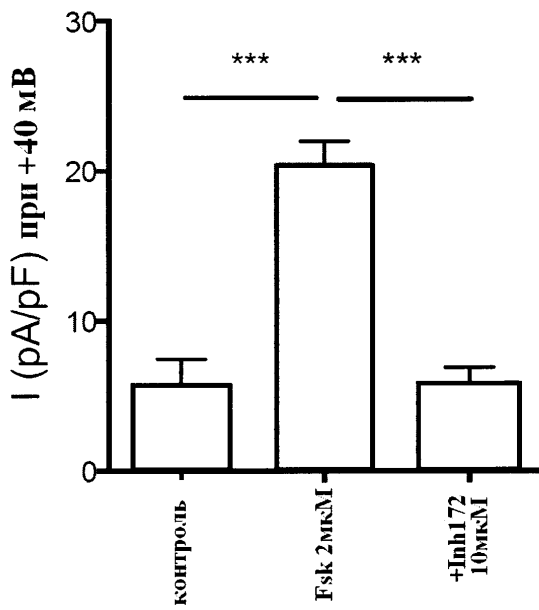


Фиг. 3

4/12

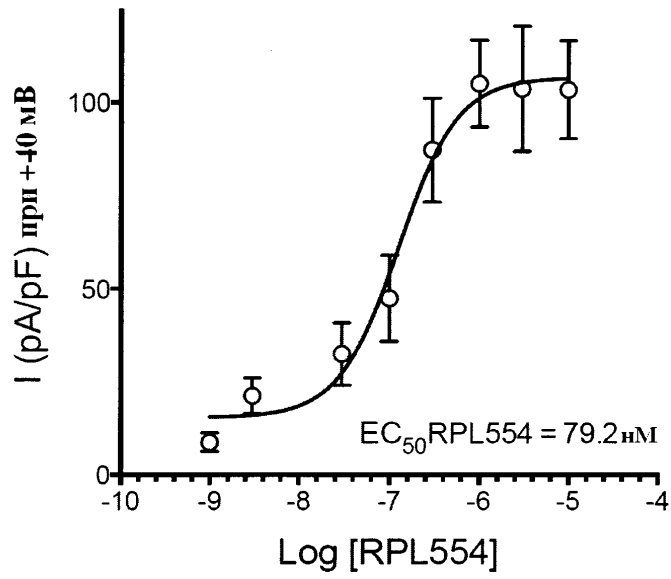


Фиг. 4

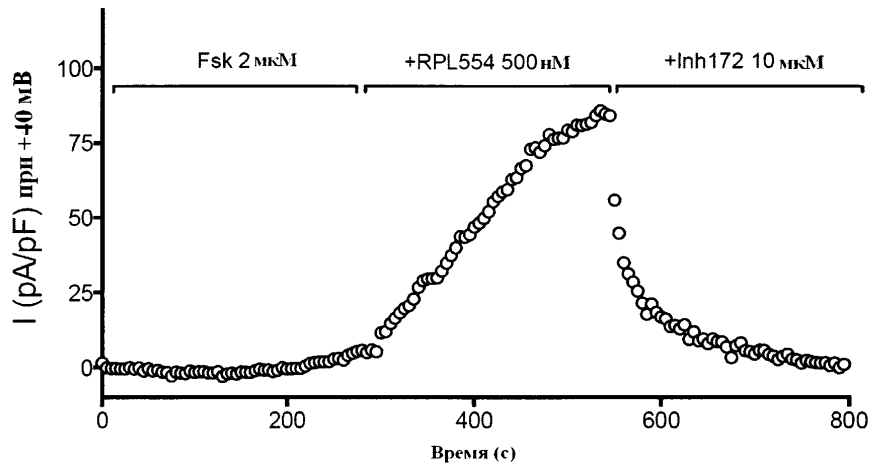


Фиг. 5

5/12

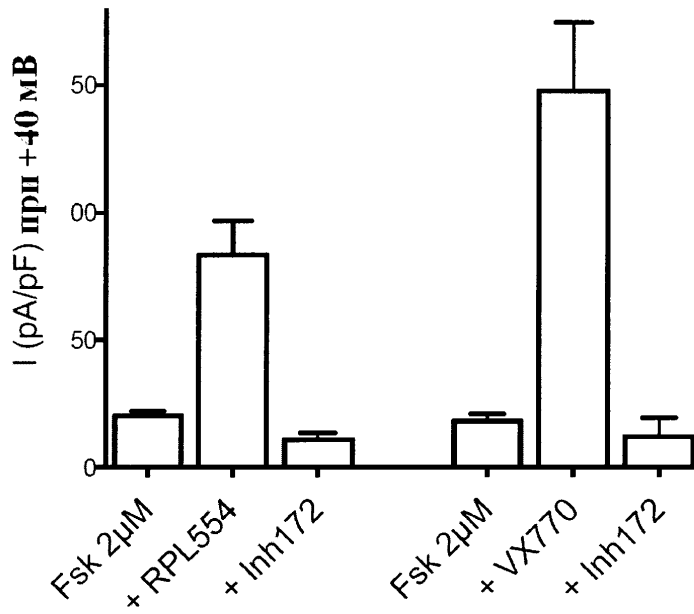


Фиг. 6

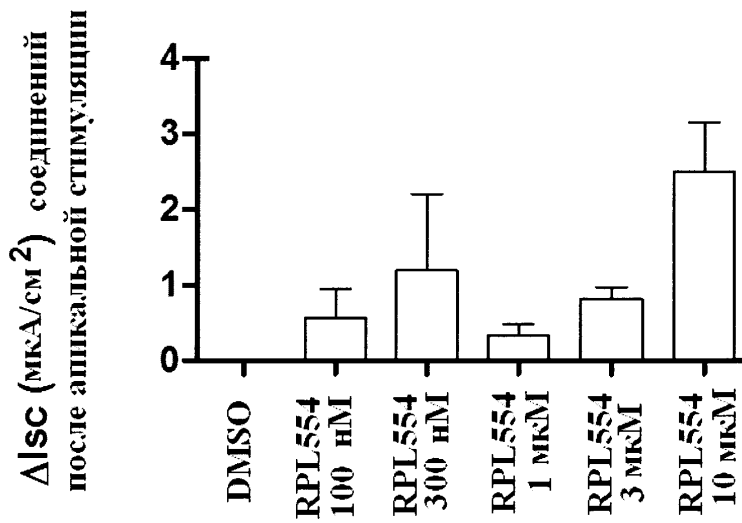


Фиг. 7

6/12

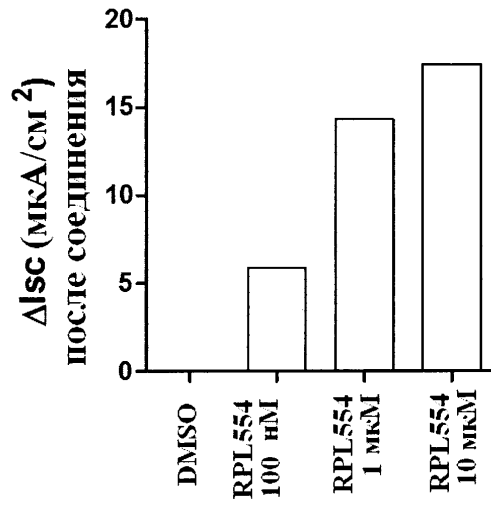


Фиг. 8

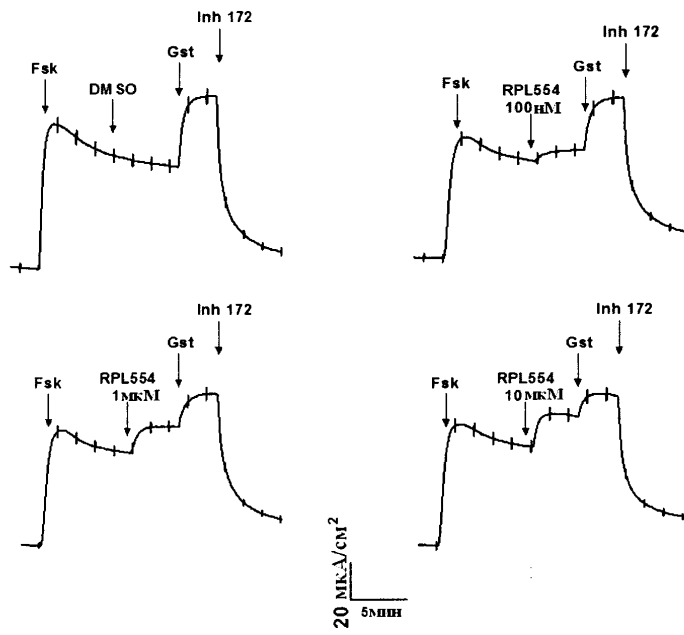


Фиг. 9

7/12

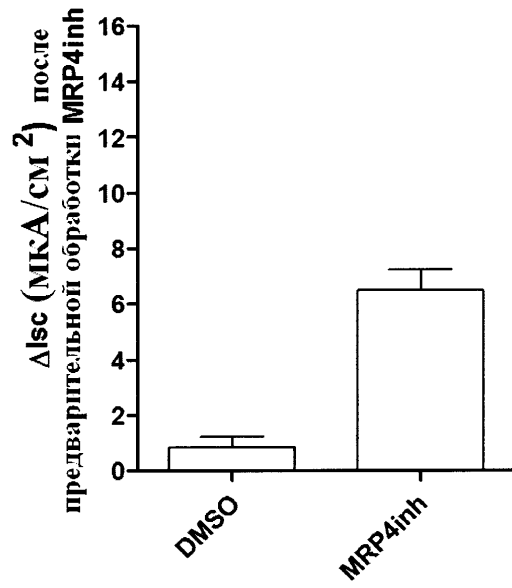


Фиг. 10

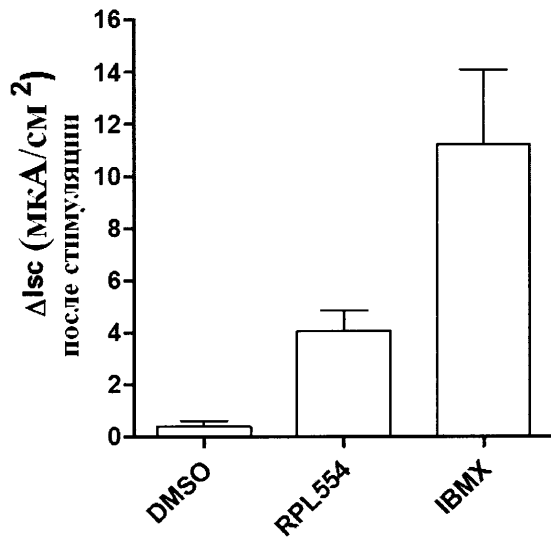


Фиг. 11

8/12

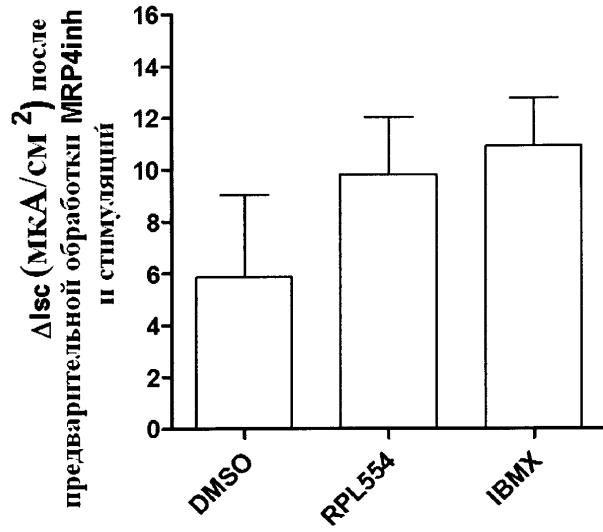


Фиг. 12

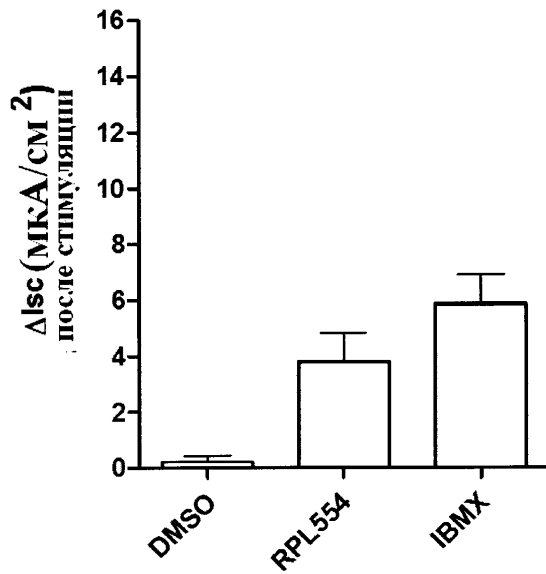


Фиг. 13

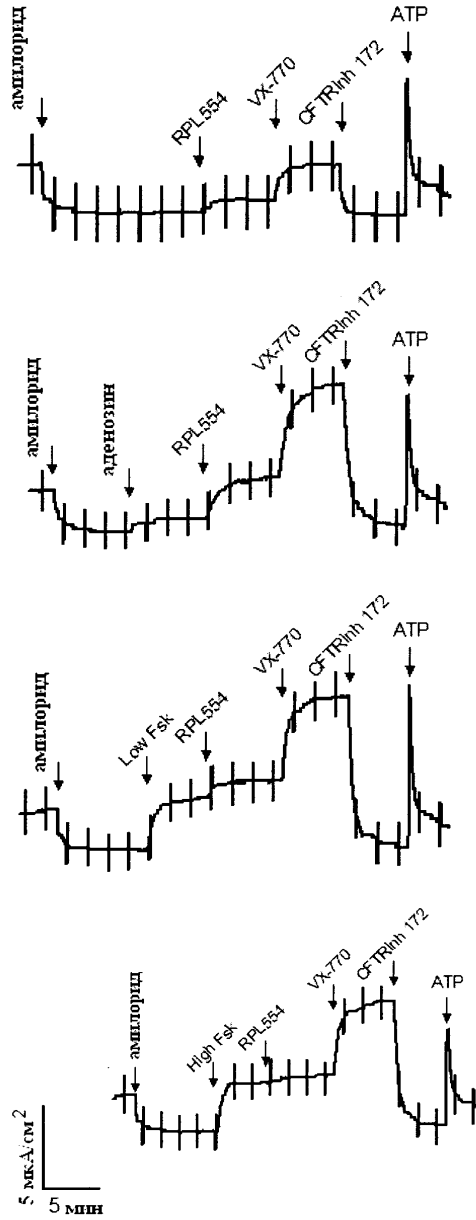
9/12



Фиг. 14

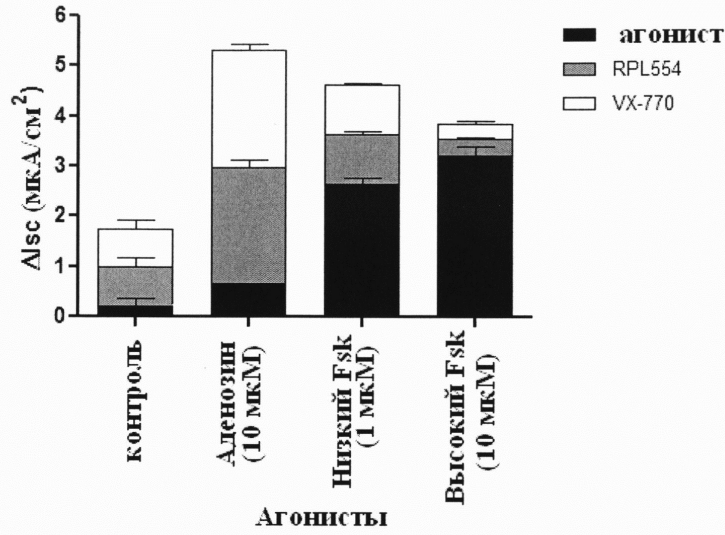


Фиг. 15



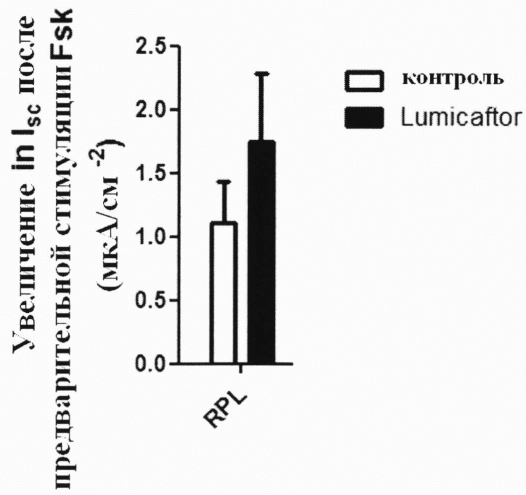
Фиг. 16

11/12



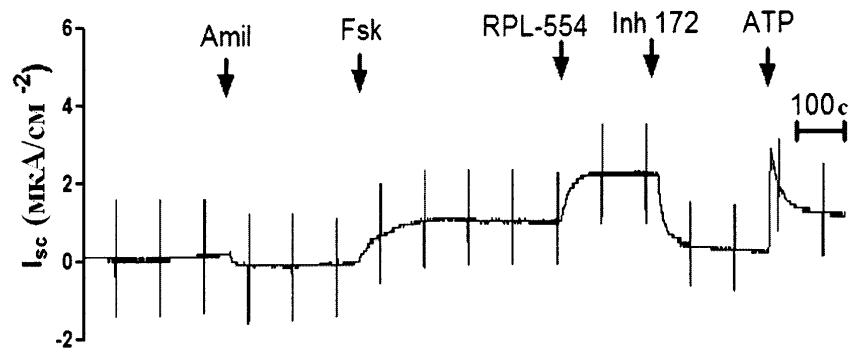
Фиг. 17

Эффект агониста после форсколина



Фиг. 18

12/12



Фиг. 19