

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201892287** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2019.06.28**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.06.06**

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

---

(31) **16173443.9**

(32) **2016.06.08**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2017/063714**

(87) **WO 2017/211830 2017.12.14**

(71) Заявитель:  
**СУШПОРТ-ВЕНЧЕ ГМБХ (СН)**

(72) Изобретатель:  
**Бауш Александр (СН)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим агонист РРАР и ингибитор Р38, для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака.

**A1**

**201892287**

**201892287**

**A1**

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим агонист PPAR и ингибитор P38, для применения в способе предупреждения, отсрочки  
5 развития или лечения рака у субъекта.

### Уровень техники

Несмотря на постоянно увеличивающееся количество противораковых препаратов, в целом, и комбинированных противораковых препаратов, в частности, рак остается  
10 третьей из наиболее распространенных причин смерти во всем мире, после сердечно-сосудистых заболеваний и инфекционных/паразитарных заболеваний; в абсолютных цифрах это соответствует 7,6 миллиона случаев смерти (около 13% от всех случаев смерти) в год. По оценкам ВОЗ, смертность вследствие рака увеличится к 2030 году до 13,1 млн., тогда как Американское онкологическое общество прогнозирует свыше  
15 1685210 новых диагностированных случаев рака и 595690 случаев смерти от рака в США в 2016 году. В исследовании, проведенном компанией McMillan Cancer Support в 2012 году в Великобритании, выявлено, что среднее время выживания онкологических пациентов, в целом, с 1970-х увеличилось с 1 года до 6 лет. Однако для многих видов рака, включая рак пищевода, желудка, легких, головного мозга и поджелудочной  
20 железы, среднее время выживания увеличилось незначительно и продолжает составлять менее одного года.

Приведенная статистика иллюстрирует тот факт, что рак остается критическим расстройством здоровья, и что существует острая потребность в новых противораковых лекарственных средствах.

25 Обоснованием применения комбинированной химиотерапии при раковых заболеваниях является использование лекарств, действующих по различным механизмам, что снижает вероятность развития резистентных раковых клеток. С другой стороны, введение двух или более лекарств для лечения определенного патологического состояния, такого как рак, обычно вызывает множество потенциальных проблем,  
30 обусловленных сложными *in vivo* взаимодействиями между лекарствами. Действие любого отдельного лекарства связано с его абсорбцией, распределением и

элиминированием. При введении в организм двух лекарств, каждое лекарство может влиять на абсорбцию, распределение и элиминирование другого лекарства и, следовательно, изменять действие другого лекарства. Например, одно лекарство может ингибировать, активировать или индуцировать выработку ферментов, участвующих в метаболическом пути элиминирования другого лекарства. Таким образом, при введении двух лекарств для лечения одного и того же состояния, невозможно предсказать, будут ли они дополнять друг друга, или не будут оказывать взаимного влияния или будут препятствовать терапевтической активности другого лекарства в организме субъекта. Взаимодействие между двумя лекарствами может влиять не только на предполагаемую терапевтическую активность каждого лекарства, но такое взаимодействие может увеличивать концентрацию токсичных метаболитов. Указанное взаимодействие также может усиливать или ослаблять побочные эффекты каждого лекарства. Таким образом, при введении двух лекарств для лечения заболевания, невозможно предсказать, какое изменение – ухудшение или улучшение – будет возникать в профиле побочных эффектов каждого лекарства. Кроме того, трудно точно предугадать, когда начнут проявляться эффекты взаимодействия между двумя лекарствами. Например, метаболические взаимодействия между лекарствами могут стать очевидными при первоначальном введении второго лекарства, после достижения равновесной концентрации двух лекарств или при прекращении приема одного из лекарств. Таким образом, трудно предсказать эффект комбинированной терапии двух или более лекарств.

### **Сущность изобретения**

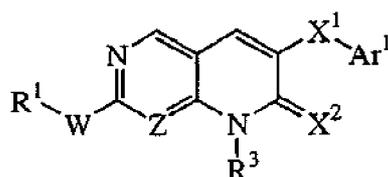
Было неожиданно обнаружено, что комбинация, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор P38, такой как памапимод, подходит для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака, в частности, рака легкого, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, гематологического рака или рака почки. В стандартной модели, признанной для изучения рака, было неожиданно обнаружено, что лечение указанное комбинацией обеспечивает усиленное противоопухолевое действие, превышающее действие любого из указанных агентов по отдельности.

Учитывая указанные неожиданные факты, авторами настоящего изобретения в данном документе изложено настоящее изобретение в его следующих аспектах.

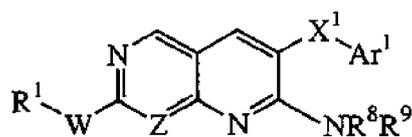
В первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) соединение формулы I или II



Формула I



Формула II

или их фармацевтически приемлемые соли, где

10 Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR<sup>2</sup>;

X<sup>1</sup> представляет собой O, NR<sup>4</sup> (где R<sup>4</sup> представляет собой водород или алкил), S или CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X<sup>2</sup> представляет собой O или NR<sup>7</sup>;

15 Ar<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R<sup>21</sup>-R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R<sup>22</sup> представляет собой алкил или алкокси;

20 R<sup>1</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероалкил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>-гетероциклоамино (где R<sup>12</sup> представляет собой галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup> (где Y<sup>1</sup> и

$Y^2$ , каждый независимо, либо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и  $R^{11}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино- или диалкиламино-, (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

5  $R^3$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$  (где  $R^{31}$  представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино- или диалкиламино-), амино-, моноалкиламино-, диалкиламино- или  $NR^{32}-Y^3-R^{33}$  (где  $Y^3$  представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{34}$ ,  $S(O)_2$  или  $S(O)_2NR^{35}$ ;  $R^{32}$ ,  $R^{34}$  и  $R^{35}$  независимо представляют собой водород или алкил; и  $R^{33}$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

$R^7$  представляет собой водород или алкил; и

15  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил,  $-C(O)-R^{81}$  (где  $R^{81}$  представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкоксильный, арилоксильный, амино-, моно- или диалкиламино-, ариламино- или арил(алкил)амино-), или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют  $=CR^{82}R^{83}$  (где  $R^{82}$  и  $R^{83}$  независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил);

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

25 Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в данном документе, для применения в способе предупреждения, отсрочки  
30 развития или лечения рака у субъекта.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.

10

### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1: Объем первичных опухолей, измеренный после вскрытия, выполненного на 46 день исследования в модели подкожного ксенотрансплантата карциномы легкого A549, описанной в Примере 1. Пиоглитазон HCL и памапимод вводили по отдельности 15 (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения + СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) 20 двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

Фиг. 2: Масса первичных опухолей, измеренная при вскрытии, выполненном на 46 день исследования в модели подкожного ксенотрансплантата карциномы легкого A549, описанной в Примере 1. Пиоглитазон HCL и памапимод вводили по отдельности 25 (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения + СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) 30 двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

Фиг. 3: Объем первичных опухолей, измеренный после вскрытия, выполненного на 20 день исследования в ортотопической сингенной модели рака толстой кишки, описанной в Примере 2. Пиоглитазон HCL и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения + СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

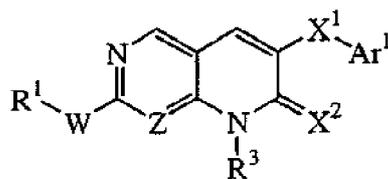
Фиг. 4: Масса первичных опухолей, измеренная после вскрытия, выполненного на 20 день исследования в ортотопической сингенной модели рака толстой кишки, описанной в Примере 2. Пиоглитазон HCL и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения + СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

### **Подробное описание изобретения**

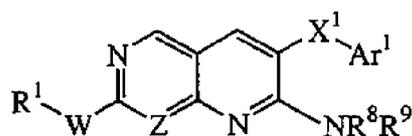
Как описано выше, в настоящем изобретении предложены фармацевтические комбинации, содержащие агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор P38, такой как памапимод, которые подходят для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака.

Так, в первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
- (b) соединение формулы I или II



Формула I



Формула II

или их фармацевтически приемлемые соли, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR<sup>2</sup>;

5 X<sup>1</sup> представляет собой O, NR<sup>4</sup> (где R<sup>4</sup> представляет собой водород или алкил), S или CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X<sup>2</sup> представляет собой O или NR<sup>7</sup>;

Ar<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил;

10 R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R<sup>21</sup>-R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R<sup>22</sup> представляет собой алкил или алкокси;

15 R<sup>1</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>-гетероциклоамино (где R<sup>12</sup> представляет собой галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup> (где Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup>, каждый независимо, либо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R<sup>11</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксид, алкокси, 20 амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R<sup>31</sup> (где R<sup>31</sup> представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или

- диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или  $\text{NR}^{32}\text{-Y}^3\text{-R}^{33}$  (где  $\text{Y}^3$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$  или  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$ ;  $\text{R}^{32}$ ,  $\text{R}^{34}$  и  $\text{R}^{35}$  независимо представляют собой водород или алкил; и  $\text{R}^{33}$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;
- $\text{R}^7$  представляет собой водород или алкил; и
- $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил,  $-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{81}$  (где  $\text{R}^{81}$  представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- или диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино), или  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  вместе образуют  $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$  (где  $\text{R}^{82}$  и  $\text{R}^{83}$  независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил);
- и необязательно
- (с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

Для интерпретации настоящего описания следует использовать следующие определения, и если это уместно, термины в единственном числе также включают множественное число, и наоборот. Следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена лишь для описания конкретных вариантов реализации, и ее не следует толковать как ограничивающую. Термины «содержащий», «имеющий» и «включающий» следует толковать как не ограничивающие термины (т.е. означающие «включая, но не ограничиваясь этим»), если не указано иное.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом реализации или примером настоящего изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанному в настоящем документе, если это является совместимым с ним. Все признаки, описанные в настоящем документе (включая все прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого описанного способа или процесса можно

- комбинировать в любых сочетаниях, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено деталями любых вышеуказанных вариантов реализации. Настоящее изобретение распространяется на
- 5 любой новый признак или на любую новую комбинацию признаков, описанных в настоящем документе (включая все прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого описанного способа или процесса.
- 10 Термины «индивидуум», «субъект» или «пациент» использованы в данном контексте взаимозаменяемо. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. Млекопитающие включают, но не ограничиваются этим, приматов (включая людей и других приматов). В предпочтительном варианте реализации субъектом является человек.
- 15
- Термины «рак» и «раковый» в данном контексте относятся или описывают физиологическое состояние млекопитающего, обычно характеризующееся нерегулируемым клеточным ростом. «Опухоль» включает одну или более раковых клеток. Примеры рака включают, но не ограничиваются этим, карциному, лимфому,
- 20 бластому, саркому и лейкоз или лимфолейкоз. Более конкретные примеры таких раковых заболеваний включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого («NSCLC»), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшной полости, гепатоцеллюлярный рак,
- 25 желудочный рак или рак желудка, включая желудочно-кишечный рак, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак желудочно-кишечного (ЖК) тракта, эндометриальный рак или рак матки, карциному слюнной железы, рак почки или почечный рак, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы,
- 30 карциному печени, карциному анального канала, пенильную карциному, а также рак головы и шеи.

Термин «метастатический рак» в данном контексте означает статус рака, например, статус рака легкого или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, при котором раковые клетки переходят из первоначального очага в один или более очагов в другом месте организма, посредством кровеносных сосудов или лимфатической системы, с  
5 образованием одной или более вторичных опухолей в одном или более очагах или органах за пределами первоначального очага или органа.

Термин «примерно» в данном контексте относится к +/- 10% от приведенного измеренного значения.

10

### Агонисты PPAR

Термин «агонист PPAR» в данном контексте относится к лекарству, которое активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), такой как гамма-рецептор PPAR, альфа-рецептор PPAR, дельта-рецептор PPAR или их комбинации. В  
15 предпочтительном варианте реализации агонист PPAR согласно настоящему изобретению активирует гамма-PPAR.

В дополнительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой агонист гамма-PPAR, выбранный из группы, включающей пиоглитазон, троглитазон и  
20 росиглитазон или их фармацевтически приемлемые соли; или агонист альфа-PPAR, выбранный из группы, включающей фибраты, такие как фенофибрат (фенофибриновая кислота), клофибрат или гемфиброзил, или их фармацевтически приемлемые соли; или двойной агонист PPAR (агонисты альфа/гамма PPAR или альфа/дельта PPAR),  
25 выбранный из группы, включающей алеглитазар, мураглитазар, тезаглитазар, рагаглитазар, сароглитазар, GFT505 и навеглитазар или их фармацевтически приемлемые соли, или агонист дельта-PPAR, такой как GW501516 или его фармацевтически приемлемая соль; или пан-агонисты PPAR (агонист альфа/дельта/гамма PPAR); или селективный модулятор PPAR, такой как, например,  
30 INT131 или его фармацевтически приемлемая соль.

30

Обычно в контексте настоящего изобретения используют агонисты гамма-PPAR, модуляторы PPAR, агонисты альфа-PPAR и/или двойные агонисты альфа/гамма-PPAR.

В частности, в контексте настоящего изобретения используют агонисты гамма-PPAR, агонисты альфа-PPAR и/или двойные агонисты альфа/гамма-PPAR, более конкретно, агонисты гамма-PPAR.

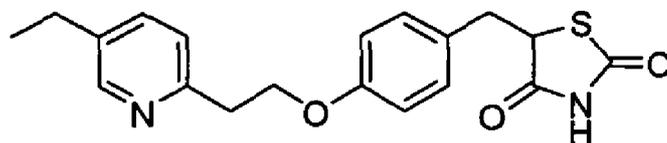
- 5 В предпочтительном варианте реализации агонист PPAR согласно настоящему изобретению представляет собой агонист гамма-PPAR или модулятор, выбранный из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, INT131 или их фармацевтически приемлемых солей.
- 10 В еще более предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой агонист гамма-PPAR, выбранный из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемых солей.
- 15 В наиболее предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, например, пиоглитазона гидрохлорид.

В дополнительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой агонист альфа-PPAR, выбранный из группы, состоящей из фенофибрата (фенофибриновой кислоты), клофибрата и гемфиброзила, предпочтительно фенофибрата (фенофибриновой кислоты) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой двойной агонист альфа/гамма-PPAR, выбранный из группы, состоящей из алеглитазара, мураглитазара, тезаглитазара, рагаглитазара, сароглитазара, GFT505 и навеглитазара или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно мураглитазара или тезаглитазара, или их фармацевтически приемлемых солей.

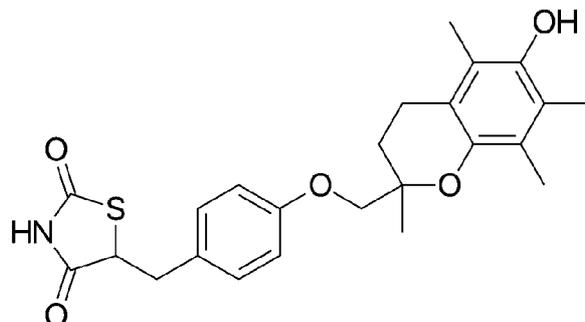
30 Пиоглитазон описан, например, в патенте США № 4687777 или в публикации Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J,

Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



5

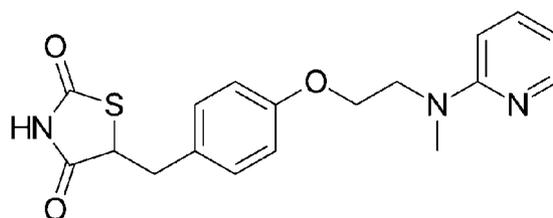
Троглитазон описан, например, в публикации Florez JC, Jablonski KA, Sun MW, Bayley N, Kahn SE, Shamooh H, Hamman RF, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr; 92(4):1502-9, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



10

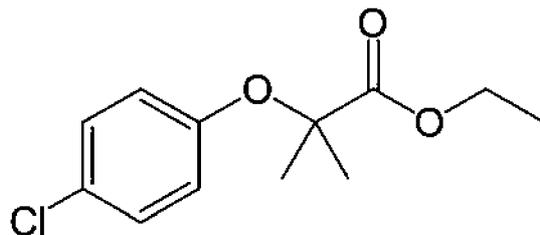
Росиглитазон описан, например, в публикации Nissen SE, Wolski K. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jul 5;357(1):100. Фенофибрат описан, например, в публикации Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, Ginsberg HN, Kirchner K, Marcovina S, Mychaleckyj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

15

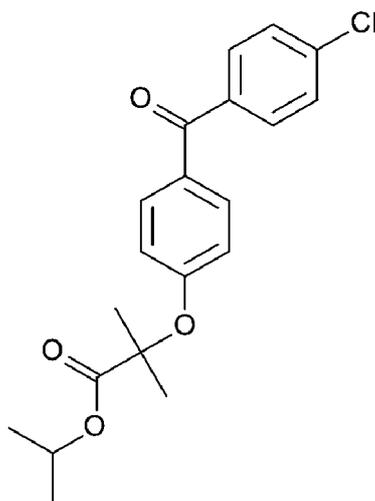


Клофибрат описан, например, в публикации Rabkin SW, Hayden M, Frohlich J. *Atherosclerosis*. 1988 Oct; 73(2-3):233-40, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:

20

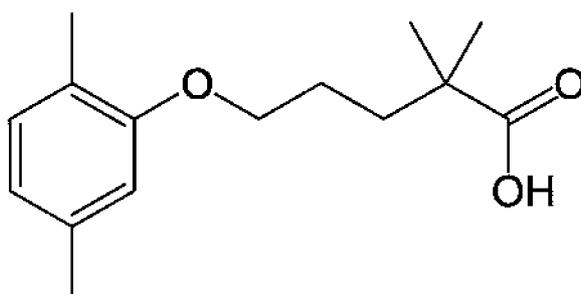


Фенофибрат (феноибриновая кислота) описан, например, в публикации Schima SM, Maciejewski SR, Hilleman DE, Williams MA, Mohiuddin SM. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Apr; 11(5):731-8, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



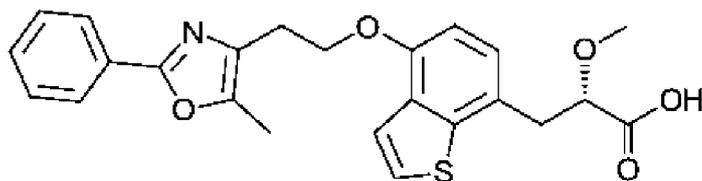
5

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

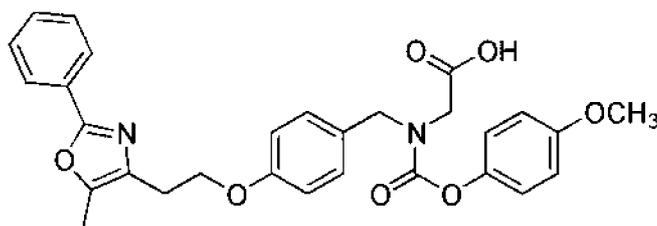


10

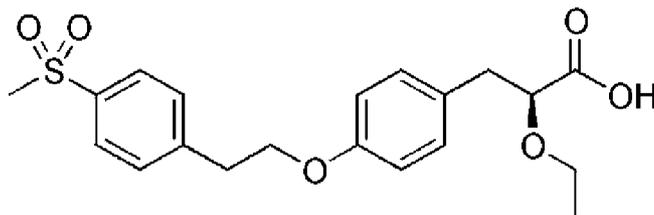
Алеглитазар описан, например, в публикации Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, Nicholls SJ, Rydén L, Neal B, Malmberg K, Wedel H, Buse JB, Henry RR, Weichert A, Cannata R, Svensson A, Volz D, Grobbee DE; AleCardio Investigators. *JAMA*. 2014 Apr 16; 311(15):1515-25, и представлен структурной формулой,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



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

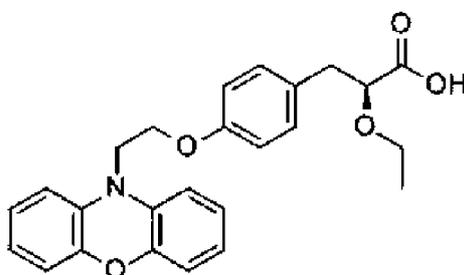


Тезаглитазар описан, например, в публикации Bays H, McElhattan J, Bryzinski BS; GALLANT 6 Study Group. *Diab Vasc Dis Res.* 2007 Sep; 4(3):181-93, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



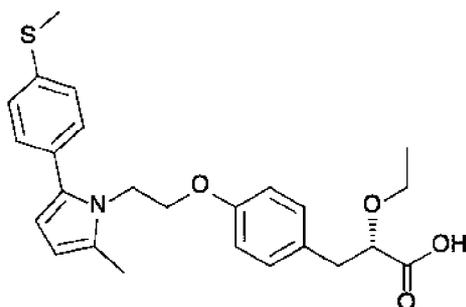
10

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

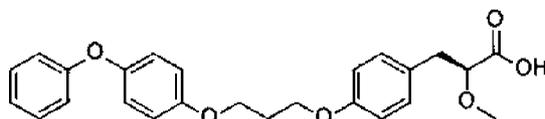


15

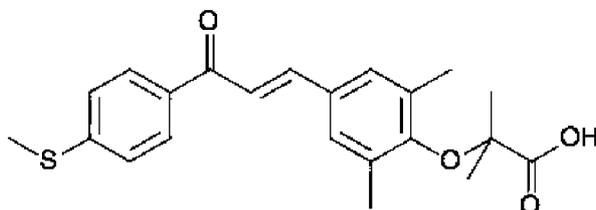
Сароглитазар описан, например, в публикации Agrawal R. *Curr Drug Targets.* 2014 Feb; 15(2):151-5, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



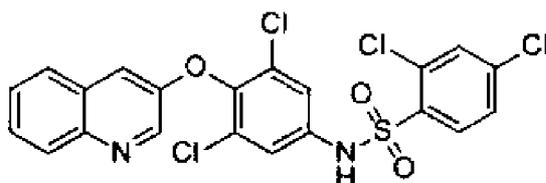
Навеглитазар описан, например, в публикации Ahlawat P, Srinivas NR. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008 Jul-Sep; 33(3):187-90. GW501516 описан, например, в публикации Wang X, Sng MK, Foo S, Chong HC, Lee WL, Tang MB, Ng KW, Luo B, Choong C, Wong MT, Tong BM, Chiba S, Loo SC, Zhu P, Tan NS. *J Control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



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



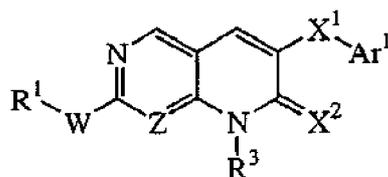
INT131 описан, например, в публикации Taygerly JP, McGee LR, Rubenstein SM, Houze JB, Cushing TD, Li Y, Motani A, Chen JL, Frankmoelle W, Ye G, Learned MR, Jaen J, Miao S, Timmermans PB, Thoolen M, Kearney P, Flygare J, Beckmann H, Weizmann J, Lindstrom M, Walker N, Liu J, Biermann D, Wang Z, Hagiwara A, Iida T, Aramaki H, Kitao Y, Shinkai H, Furukawa N, Nishiu J, Nakamura M. *Bioorg Med Chem.* 2013 Feb 15; 21(4):979-92, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



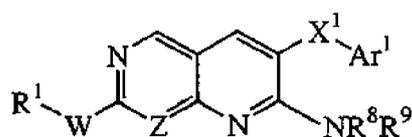
Активация PPAR агонистом PPAR обычно является эффективной в концентрации от нижнего наномолярного диапазона до нижнего микромолярного диапазона, например, в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации активация PPAR является слабой или частичной, т.е. в способах согласно настоящему изобретению используют агонист PPAR, который в описанной аналитической системе обеспечивает максимальную активацию рецептора PPAR от 10% до 100% по сравнению с эталонным агонистом PPAR, который известен как вызывающий максимальную активацию PPAR.

### Ингибиторы p38

10 Термин «ингибитор p38» в данном контексте относится к лекарству, которое ингибирует митоген-активируемую протеинкиназу p38 (MAP), такую как p38- $\alpha$  (MAPK14), p38- $\beta$  (MAPK11), p38- $\gamma$  (MAPK12 / ERK6) и/или p38- $\delta$  (MAPK13 / SAPK4). Термин «ингибитор p38» включает ингибиторы p38, такие как соединения формул I и II



Формула I



Формула II

15 или их фармацевтически приемлемые соли, где  
 Z представляет собой N или CH;  
 W представляет собой NR<sup>2</sup>;  
 X<sup>1</sup> представляет собой O, NR<sup>4</sup> (где R<sup>4</sup> представляет собой водород или алкил), S или CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;  
 20 X<sup>2</sup> представляет собой O или NR<sup>7</sup>;  
 Ar<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил;  
 R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R<sup>21</sup>-R<sup>22</sup>, где

$R^{21}$  представляет собой алкилен или  $-C(=O)-$ , и  $R^{22}$  представляет собой алкил или алкокси;

$R^1$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом  
 5 циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил,  $R^{12}$ - $SO_2$ -гетероциклоамино (где  $R^{12}$  представляет собой галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил),  $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$  (где  $Y^1$  и  $Y^2$ , каждый независимо, либо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и  $R^{11}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкокси,  
 10 амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

$R^3$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$  (где  $R^{31}$  представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкокси, амино, моноалкиламино или  
 15 диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или  $NR^{32}-Y^3-R^{33}$  (где  $Y^3$  представляет собой  $-C(O)$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{34}$ ,  $S(O)_2$  или  $S(O)_2NR^{35}$ ;  $R^{32}$ ,  $R^{34}$  и  $R^{35}$  независимо представляют собой водород или алкил; и  $R^{33}$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

20  $R^7$  представляет собой водород или алкил; и

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил,  $-C(O)-R^{81}$  (где  $R^{81}$  представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкокси, арилокси, амино, моно- или диалкиламино, ариламино или  
 25 арил(алкил)амино), или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют  $=CR^{82}R^{83}$  (где  $R^{82}$  и  $R^{83}$  независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил).

30 Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют представленное ниже значение:

«Ацил» означает радикал  $-C(O)R$ , где  $R$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил,

циклоалкилалкил и фенилалкил являются такими, как описано в данном документе. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и т.п.

5 «Ациламино» означает радикал  $-NR'C(O)R$ , где  $R'$  представляет собой водород или алкил, и  $R$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил являются такими, как описано в данном документе. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, формиламино, ацетиламино, циклогексилкарбониламино, циклогексилметил-карбониламино, бензоиламино, 10 бензилкарбониламино и т.п.

«Алкокси» означает радикал  $-OR$ , где  $R$  представляет собой алкил, как описано в данном документе. Примеры представляют собой метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.п.

15 «Алкил» означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, состоящий из одного-шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, состоящий из трех-шести атомов углерода. Примеры представляют собой метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, пентил и т.п.

20 «Алкилен» означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, состоящий из одного-шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, состоящий из трех-шести атомов углерода. Примеры представляют собой метилен, этилен, 2,2-диметилэтилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и т.п.

25 «Арил» означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, который необязательно замещен независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси,  $Y-C(O)-R$  (где  $Y$  отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и  $R$  представляет собой водород, алкил, 30 галогеналкил, галогеналкокси, гидрокси, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), гетероалкила, гетероалкилокси, гетероалкиламино, галогена, нитро, циано, амино, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсульфониламино,

гетероалкилсульфонамино, сульфонамидо, метилендиокси, этилендиокси, гетероциклила или гетероциклилалкила. Более конкретно, термин «арил» включает, но не ограничивается этим, фенил, хлорфенил, метоксифенил, 2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 1-нафтил, 2-нафтил и их производные. В предпочтительном варианте реализации термин «арил» относится к 2,4-дифторфенилу.

«Арилокси» означает радикал  $-OR$ , где  $R$  представляет собой арил, как описано в данном документе, например, фенокси.

«Арилоксикарбонил» означает радикал  $R-C(=O)-$ , где  $R$  представляет собой арилокси, например, феноксикарбонил.

«Циклоалкил» относится к насыщенному одновалентному циклическому углеводородному радикалу, состоящему из трех-семи кольцевых атомов углерода или, более конкретно, к определенным соединениям, перечисленным в прилагаемых таблицах или описанным в примерах. Понятно, что такие радикалы также могут быть сгруппированы в группу, охватывающую только такие радикалы, но лишь первого или второго приоритетного применения, или применения обоих приоритетов, например, циклопропил, циклобутил, циклогексил, 4-метилциклогексил и т.п.

«Циклоалкилалкил» означает радикал  $-R^aR^b$ , где  $R^a$  представляет собой алкиленовую группу, и  $R^b$  представляет собой циклоалкильную группу, как описано в данном документе, например, циклогексилметил и т.п.

«Замещенный циклоалкил» означает циклоалкильный радикал, как описано в данном документе, в котором один, два или три (предпочтительно один) кольцевых атома водорода независимо заменены на циано или  $-Y-C(O)R$  (где  $Y$  отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и  $R$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксигруппу, алкокси, амино, моноалкиламино, диалкиламино или необязательно замещенный фенил) или, более конкретно, определенные соединения, перечисленные в прилагаемых таблицах или описанные в примерах.

«Диалкиламино» означает радикал  $-NRR'$ , где  $R$  и  $R'$  независимо представляют собой алкильную, гидроксипропанную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как описано в данном документе. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, диметиламино, метилэтиламино, ди(1-метилэтил)амино, (метил)гидроксиметил)амино, (циклогексил)(метил)амино, (циклогексил)(этил)амино,

(циклогексил)(пропил)амино, (циклогексилметил)(метил)амино, (циклогексилметил)-(этил)амино и т.п.

«Галоген» означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор и хлор.

«Галогеналкил» означает алкил, замещенным одним или более одинаковыми или различными атомами галогена, например,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$  и т.п.

«Гетероалкил» означает алкильный радикал, как описано в данном документе, в котором один, два или три атома водорода заменены на заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$  (где  $n$  равен 0 или 1, если оба  $\text{R}^b$  и  $\text{R}^c$  независимо представляют собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и 0, если нет), и  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$  (где  $n$  равен целому числу от 0 до 2), при этом следует понимать, что точка присоединения гетероалкильного радикала находится у атома углерода, и  $\text{R}^a$  представляет собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил;  $\text{R}^b$  и  $\text{R}^c$ , каждый независимо, представляют собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилсульфонил, аминосульфони́л, моно- или диалкиламиносульфони́л, аминоалкил, моно- или диалкиламиноалкил, гидроксисалкил, алкоксисалкил, гидроксисалкилсульфони́л или алкоксисалкилсульфони́л; и если  $n$  равен 0, то  $\text{R}^d$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил, и если  $n$  равен 1 или 2, то  $\text{R}^d$  представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, амина́, ациламина́, моноалкиламина́ или диалкиламина́. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 1-гидроксиметилэтил, 3-гидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил, 2-гидрокси-1-метилпропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 2-метилсульфонилэтил, аминосульфони́лметил, аминосульфони́лэтил, аминосульфони́лпропил, метиламиносульфони́лметил, метиламиносульфони́лэтил, метиламиносульфони́лпропил и т.п., предпочтительно 2-гидроксипропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил или 2-гидрокси-1-метилэтил.

«Гетероалкилкарбонил» означает группу  $\text{R}^a\text{-C}(=\text{O})-$ , где  $\text{R}^a$  представляет собой гетероалкильную группу. Иллюстративные примеры включают ацетилксиметилкарбонил, аминометилкарбонил, 4-ацетилокси-2,2-диметилбутан-2-оил, 2-амино-4-метилпентан-2-оил и т.п.

«Гетероалкилокси» означает группу  $R^a-O-$ , где  $R^a$  представляет собой гетероалкильную группу. Иллюстративные примеры включают  $Me-C(=O)-O-CH_2-O-$  и т.п.

5 «Гетероалкилоксикарбонил» означает группу  $R^a-C(=O)$ , где  $R^a$  представляет собой гетероалкилокси. Иллюстративные примеры включают 1-ацетилокси-метоксикарбонил ( $Me-C(=O)-OCH_2-O-C(=O)-$ ) и т.п.

10 «Гетероарил» означает одновалентный моноциклический или бициклический радикал из 5-12 кольцевых атомов, содержащий по меньшей мере одно ароматическое кольцо, которое содержит один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, и остальные кольцевые атомы представляют собой C, при этом следует  
15 понимать, что точка присоединения гетероарильного радикала находится в ароматическом кольце. Гетероарильное кольцо необязательно замещено независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксид, алкокси, галогена, нитро или циано. Более конкретно, термин «гетероарил» включает, но не  
20 органичивается этим, пиридил, фуранил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пирролил, пиразолил, пиримидинил, бензофуранил, тетрагидробензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, хинолил, тетрагидрохинолинил, изохинолил, бензимидазолил, бензизоксазолил или бензотиенил, имидазо[1,2-  
а]пиридинил, имидазо[2,1-b]тиазолил и их производные.

25 «Гетероаралкил» означает радикал  $-R^aR^b$ , где  $R^a$  представляет собой алкиленовую группу, и  $R^b$  представляет собой гетероарильную группу, например, пиридин-3-илметил, имидазолилэтил, пиридинилэтил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил и т.п.

30 «Замещенный гетероалкилом циклоалкил» означает циклоалкильный радикал, как описано в данном документе, где один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале заменены на гетероалкильную группу, причем следует понимать, что гетероалкильный радикал присоединен к циклоалкильному радикалу углерод-углеродной связью. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, 1-гидроксиметилциклопентил, 2-гидроксиметилциклогексил и т.п.

«Гетерозамещенный циклоалкил» означает циклоалкильный радикал, как описано в данном документе, где один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале заменены на заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из гидроксид, алкоксид, амин, ациламин, моноалкиламин, диалкиламин, оксо ( $C=O$ ), имино, гидроксимино ( $=NOH$ ),  $NR'SO_2R^d$  (где  $R'$  представляет собой водород или алкил, и  $R^d$  представляет собой алкил, циклоалкил, гидроксидалкил, амин, моноалкиламин или диалкиламин),  $-X-Y-C(O)R$  (где  $X$  представляет собой  $O$  или  $NR'$ ,  $Y$  представляет собой алкилен или отсутствует,  $R$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкоксид, амин, моноалкиламин, диалкиламин или необязательно замещенный фенил, и  $R'$  представляет собой  $H$  или алкил) или  $-S(O)_nR$  (где  $n$  представляет собой целое число от 0 до 2), так что если  $n$  равен 0, то  $R$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил или тиенил, и если  $n$  равен 1 или 2, то  $R$  представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, тиенил, амин, ациламин, моноалкиламин или диалкиламин. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, 2-, 3- или 4-гидроксициклогексил, 2-, 3- или 4-аминоциклогексил, 2-, 3- или 4-метансульфонамидо-циклогексил и т.п., предпочтительно 4-гидроксициклогексил, 2-аминоциклогексил или 4-метансульфонамидо-циклогексил.

«Гетерозамещенный циклоалкилалкил» означает радикал  $R^aR^b$ -, где  $R^a$  представляет собой гетерозамещенный циклоалкильный радикал, и  $R^b$  представляет собой алкиленовый радикал.

«Гетероциклоамино» означает насыщенную одновалентную циклическую группу из 4-8 кольцевых атомов, где один кольцевой атом представляет собой  $N$ , и остальные кольцевые атомы представляют собой  $C$ . Иллюстративные примеры включают пиперидин и пирролидин.

«Гетероциклил» означает насыщенный или ненасыщенный неароматический циклический радикал из 3-8 кольцевых атомов, где один или два кольцевых атома представляют собой гетероатомы, выбранные из  $N$ ,  $O$  или  $S(O)_n$  (где  $n$  представляет собой целое число от 0 до 2), и остальные кольцевые атомы представляют собой  $C$ , причем один или два атома  $C$  могут быть необязательно заменены на карбонильную группу. Гетероциклильное кольцо может быть необязательно замещено независимо

одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гетероалкила, галогена, нитро, циано, цианоалкила, гидроксид, алкокси, амина, моноалкиламино, диалкиламино, аралкила,  $-(X)_n-C(O)R$  (где X представляет собой O или NR', n равен 0 или 1, R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксид (если n равен 0), алкокси, амина, моноалкиламино, диалкиламино или необязательно замещенный фенил, и R' представляет собой H или алкил), -алкилен- $C(O)R^a$  (где R<sup>a</sup> представляет собой алкил, OR или NR'R'', и R представляет собой водород, алкил или галогеналкил, и R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил) или - $S(O)_nR$  (где n представляет собой целое число от 0 до 2), так что если n равен 0, то R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и если n равен 1 или 2, то R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амина, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино или гетероалкил. Более конкретно, термин «гетероциклил» включает, но не ограничивается этим, тетрагидропиранил, пиперидино, N-метилпиперидин-3-ил, пиперазино, N-метилпирролидин-3-ил, 3-пирролидино, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-1-оксид, тиоморфолино-1,1-диоксид, 4-(1,1-диоксо-тетрагидро-2H-тиопиранил), пирролинил, имидазолинил, N-метансульфонилпиперидин-4-ил и их производные.

«Гетероциклилалкил» означает радикал  $-R^aR^b$ , где R<sup>a</sup> представляет собой алкиленовую группу, и R<sup>b</sup> представляет собой гетероциклильную группу, как описано выше, например, тетрагидропиранил-2-илметил, 2- или 3-пиперидинилметил, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил и т.п.

«(Гетероциклил)(циклоалкил)алкил» означает алкильный радикал, в котором два атома водорода заменены на гетероциклильную группу и циклоалкильную группу.

«(Гетероциклил)(гетероарил)алкил» означает алкильный радикал, в котором два атома водорода заменены на гетероциклильную группу и гетероарильную группу.

«Гетероциклил-спиро-циклоалкил» означает спиро-радикал, состоящий из циклоалкильного кольца и гетероциклического кольца, где каждое кольцо содержит от 5 до 8 кольцевых атомов, и указанные два кольца имеют только один общий атом углерода, при этом следует понимать, что точка присоединения гетероциклил-спиро-циклоалкильного радикала находится в циклоалкильном кольце. Spiro-радикал образуется, если два атома водорода от одного атома углерода циклоалкильного радикала заменены на гетероциклильную группу, как описано в данном документе, и

может быть необязательно замещен алкилом, гидрокси, гидроксиалкилом или оксо. Примеры включают, но не ограничиваются этим, 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,3-диазаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,4-дион-1,3-диазаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-9-ил, (3-гидроксиметил-3-метил)-1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-9-ил и т.п.

«Гидроксиалкил» означает алкильный радикал, как описано в данном документе, замещенный одной или более, предпочтительно одной, двумя или тремя гидрокси-группами, при условии, что к одному атому углерода присоединено не более одной гидрокси-группы. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, предпочтительно 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил. Соответственно, в данном контексте термин «гидроксиалкил» использован для определения подмножества гетероалкильных групп.

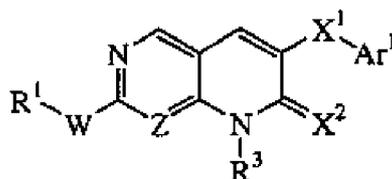
«Моноалкиламино» означает радикал  $-NHR$ , где R представляет собой алкильную, гидроксиалкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как описано выше, например, метиламино, (1-метилэтил)амино, гидроксиметиламино, циклогексиламино, циклогексилметиламино, циклогексилэтиламино и т.п.

«Необязательно замещенный фенил» означает фенильное кольцо, которое необязательно замещено независимо одним или более заместителями, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гетероалкила, галогена, нитро, циано, амина, метилendiокси, этилендиокси и ацила.

«Фармацевтически приемлемая соль» соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота,

гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфовая кислота, этансульфовая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфовая кислота, бензолсульфовая кислота, 4-хлорбензолсульфовая кислота, 2-нафталинсульфовая кислота, 4-толуолсульфовая кислота, камфорсульфовая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, полученные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или при его координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п.

В одном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемые соли, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR<sup>2</sup>;

X<sup>1</sup> представляет собой O, NR<sup>4</sup> (где R<sup>4</sup> представляет собой водород или алкил), S или CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X<sup>2</sup> представляет собой O или NR<sup>7</sup>;

Ar<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R<sup>21</sup>-R<sup>22</sup>, где

$R^{21}$  представляет собой алкилен или  $-C(=O)-$ , и  $R^{22}$  представляет собой алкил или алкокси;

$R^1$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил,  $R^{12}$ - $SO_2$ -гетероциклоамино (где  $R^{12}$  представляет собой галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил),  $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$  (где  $Y^1$  и  $Y^2$ , каждый независимо, либо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и  $R^{11}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

$R^3$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$  (где  $R^{31}$  представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или  $NR^{32}-Y^3-R^{33}$  (где  $Y^3$  представляет собой  $-C(O)$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{34}$ ,  $S(O)_2$  или  $S(O)_2NR^{35}$ ;  $R^{32}$ ,  $R^{34}$  и  $R^{35}$  независимо представляют собой водород или алкил; и  $R^{33}$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил; и

$R^7$  представляет собой водород или алкил; и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $X^1$  представляет собой  $NR^4$ , и  $X^2$  представляет собой  $NR^7$ , или каждый  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой O, где  $R^4$  и  $R^7$  являются такими, как описано выше.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где W представляет собой  $NR^2$ , где  $R^2$  представляет собой водород, алкил, ацил или алкоксикарбонил, предпочтительно водород или алкил, более предпочтительно водород.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^1$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^1$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил или цианоалкил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^1$  представляет собой циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$  (где  $R^{31}$  представляет собой водород, алкил, гидроксил, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино) или ацил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил или цианоалкил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой циклоалкил или циклоалкилалкил.

5 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где оба  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой O.

10 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^1$  представляет собой алкил или гетероалкил.

15 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^1$  представляет собой гетероалкил, предпочтительно 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропил или 2-гидрокси-1-метилэтил.

20 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой алкил или гетероалкил.

25 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой алкил, предпочтительно метил.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где  $R^3$  представляет собой гетероалкил, предпочтительно 2-гидроксипропил.

30 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где W представляет собой NH.

В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где Z представляет собой N.

5 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где Ar<sup>1</sup> представляет собой арил, предпочтительно замещенный арил, более предпочтительно арил, замещенный двумя галогенными заместителями, наиболее предпочтительно арил, замещенный двумя галогенными заместителями в орто- и пара-положении.

10 В дополнительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где X<sup>1</sup> представляет собой NR<sup>4</sup>, и X<sup>2</sup> представляет собой NR<sup>7</sup>, или каждый X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой O, где R<sup>4</sup> и R<sup>7</sup> являются такими, как описано выше; и где

15 R<sup>1</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или (гетероциклил)(циклоалкил)алкил; и где

20 R<sup>3</sup> представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R<sup>31</sup> (где R<sup>31</sup> представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино или диалкиламино) или ацил; и где

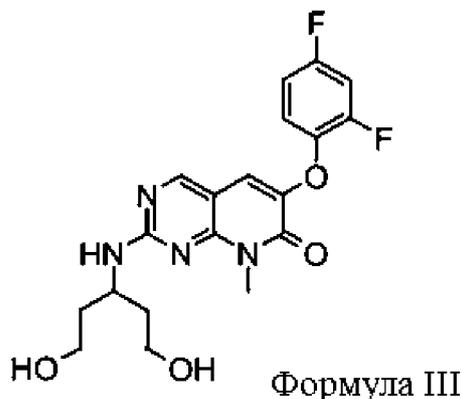
W представляет собой NR<sup>2</sup>, причем R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, ацил или алкоксикарбонил; и где

Ar<sup>1</sup> представляет собой арил; и где

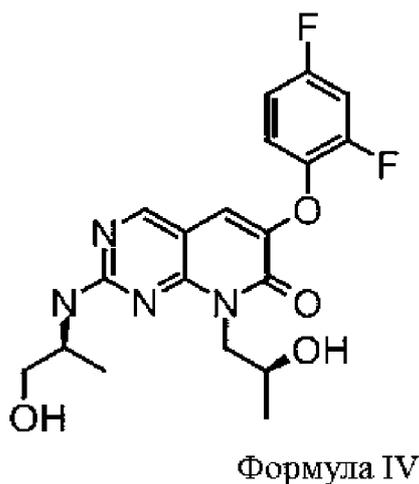
25 Z представляет собой N.

В предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I, где каждый X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой O, и где Z представляет собой N, и где W представляет собой NH, и где Ar<sup>1</sup> представляет собой замещенный арил, и где R<sup>1</sup> представляет собой гетероалкил, и где R<sup>3</sup> представляет собой алкил или гетероалкил.

В особенно предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой памапимод, имеющий химическое название 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он и химическую формулу III, или его фармацевтически приемлемую соль.



В другом предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой R9111, имеющий химическое название 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[(*S*)-2-гидрокси-1-метилэтиламино]-8-[(*S*)-2-гидроксипропил]-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он и химическую формулу IV, или его фармацевтически приемлемую соль.

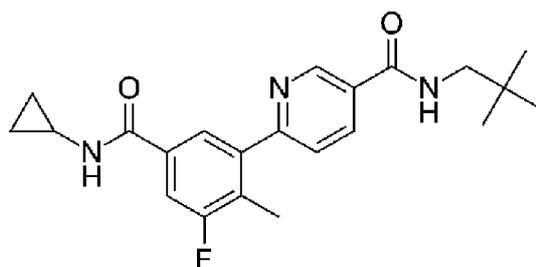


В другом предпочтительном варианте реализации ингибитор р38 согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, или их фармацевтически

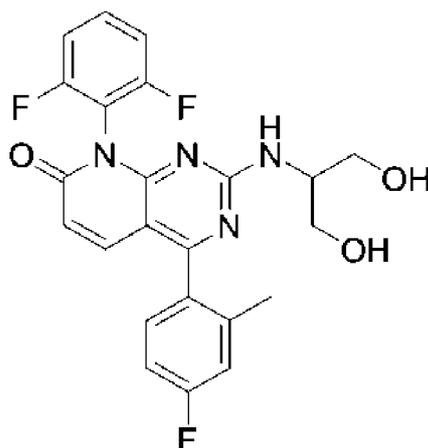
приемлемых солей. В более предпочтительном варианте реализации ингибитор p38 согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, или их фармацевтически приемлемых солей.

Памапимод и его синтез описаны, например, в WO2008/151992 и в WO2002/064594, а также, например, в публикации Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity *J Pharmacol Exp Ther.* December 2008 327:610-619.

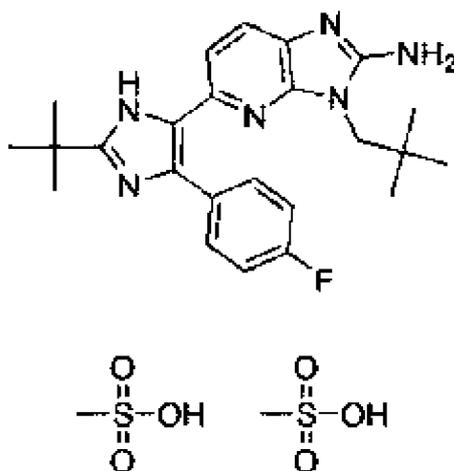
Лосмапимод описан, например, в публикации Cheriyan J, Webb AJ, Sarov-Blat L, Elkhawad M, Wallace SM, Mäki-Petäjä KM, Collier DJ, Morgan J, Fang Z, Willette RN, Lepore JJ, Cockcroft JR, Sprecher DL, Wilkinson IB. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia. *Circulation.* 2011 Feb 8; 123(5):515-23, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



Дилмапимод описан, например, в публикации Christie JD, Vaslef S, Chang PK, May AK, Gunn SR, Yang S, Hards K, Kahl L, Powley WM, Lipson DA, Bayliffe AI, Lazaar AL. A Randomized Dose-Escalation Study of the Safety and Anti-Inflammatory Activity of the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Dilmapimod in Severe Trauma Subjects at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2015 Sep; 43(9):1859-69, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:

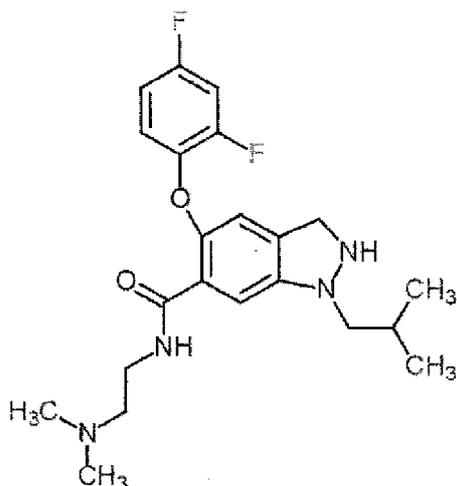


LY2228820 описан, например, в публикации Campbell RM, Anderson BD, Brooks NA, Brooks HB, Chan EM, De Dios A, Gilmour R, Graff JR, Jambrina E, Mader M, McCann D, Na S, Parsons SH, Pratt SE, Shih C, Stancato LF, Starling JJ, Tate C, Velasco JA, Wang Y, Ye XS. Characterization of LY2228820 dimesylate, a potent and selective inhibitor of p38 MAPK with antitumor activity. *Mol Cancer Ther.* 2014 Feb; 13(2):364-74, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:

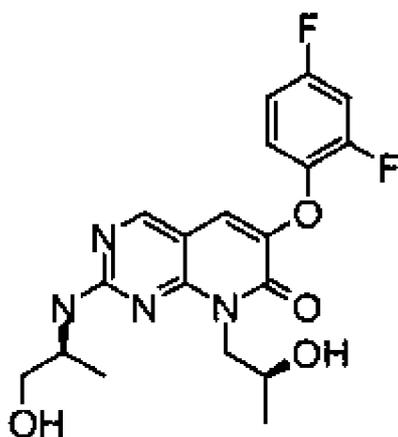


AZD7624 описан в публикации Patel N, Cunoosamy D, Hegelund-Myrback T, Pehrson R, Taib Z, Jansson P, Lundin S, Greenaway S, Clarke G, Siew L. AZD7624, an inhaled p38 inhibitor for COPD, attenuates lung and systemic inflammation after LPS Challenge in humans. *Eur Resp J.* DOI: 10.1183/13993003.1 Sept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

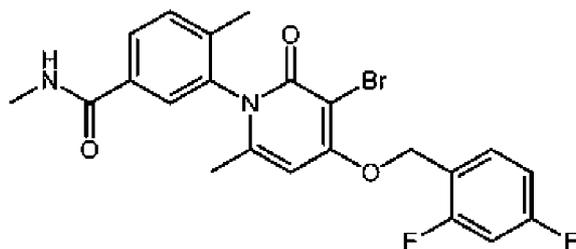
ARRY-371797 описан, например, в публикации Muchir A, Wu W, Choi JC, Iwata S, Morrow J, Homma S, Worman HJ. Abnormal p38 $\alpha$  mitogen-activated protein kinase signaling in dilated cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. *Hum Mol Genet.* 2012 Oct 1; 21(19):4325-33, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



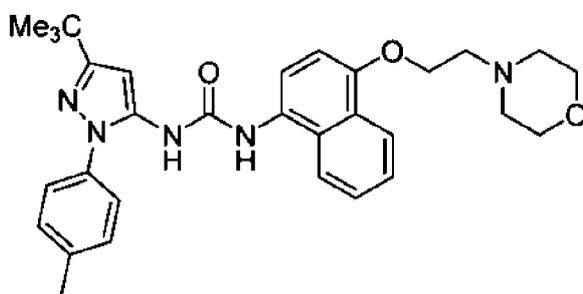
- R9111 и его синтез описаны, например, в WO2005/047284 и, например, в публикации Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity *J Pharmacol Exp Ther.* December 2008 327:610-619, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



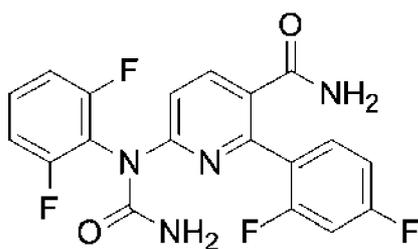
- PH-797804 описан, например, в публикации Xing L, Devadas B, Devraj RV, Selness SR, Shieh H, Walker JK, Mao M, Messing D, Samas B, Yang JZ, Anderson GD, Webb EG, Monahan JB. Discovery and characterization of atropisomer PH-797804, a p38 MAP kinase inhibitor, as a clinical drug candidate. *ChemMedChem.* 2012 Feb 6; 7(2):273-80, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



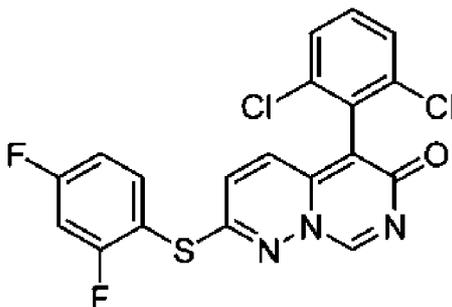
BIRB 796 описан, например, в публикации Dietrich J, Hulme C, Hurley LH. The design, synthesis, and evaluation of 8 hybrid DFG-out allosteric kinase inhibitors: a structural analysis of the binding interactions of Gleevec, Nexavar, and BIRB-796. *Bioorg Med Chem.* 2010 Aug 1; 18(15):5738-48, и представлен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



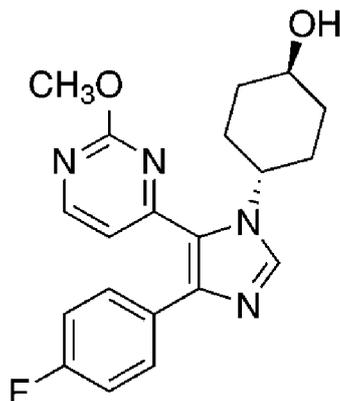
VX-702 описан, например, в публикации Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum.* 2009 May; 60(5):1232-41,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



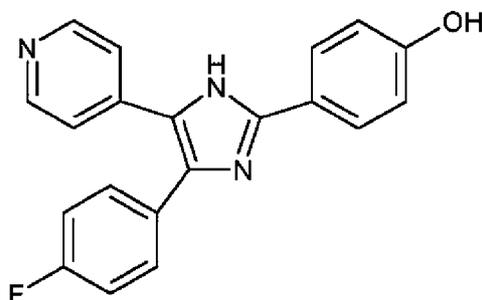
VX-745 описан, например, в публикации Duffy JP, Harrington EM, Salituro FG, Cochran JE, Green J, Gao H, Bemis GW, Evindar G, Galullo VP, Ford PJ, Germann UA, Wilson KP, Bellon SF, Chen G, Taslimi P, Jones P, Huang C, Pazhanisamy S, Wang YM, Murcko MA, Su MS. The Discovery of VX-745: A Novel and Selective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



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

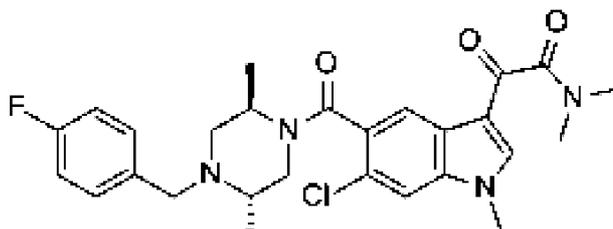


SB202190 описан, например, в публикации Hirose M, Nakahara M, Otosaka R, Imoto A, Okazaki T, Takahashi S. The p38 pathway inhibitor SB202190 activates MEK/MAPK to stimulate the growth of leukemia cells. Leuk Res. 2009 May; 33(5):693-9, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:

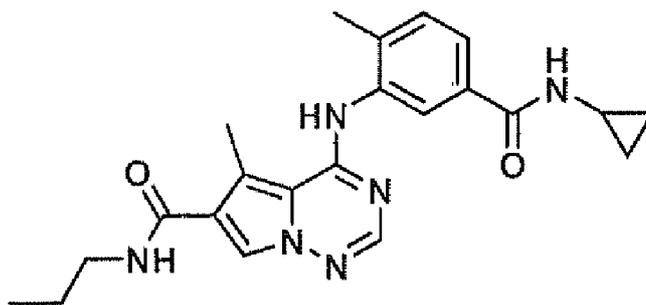


SCIO469 описан, например, в публикации Sokol L, Cripe L, Kantarjian H, Sekeres MA, Parmar S, Greenberg P, Goldberg SL, Bhushan V, Shammo J, Hohl R, Verma A, Garcia-Manero G, Li YP, Lowe A, Zhu J, List AF. Randomized, dose-escalation study of the p38α

MAPK inhibitor SCIO-469 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2013 Apr; 27(4):977-80, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



BMS 582949 описан, например, в публикации Liu C, Lin J, Wroblewski ST, Lin S, Hynes J, Wu H, Dyckman AJ, Li T, Wityak J, Gillooly KM, Pitt S, Shen DR, Zhang RF, McIntyre KW, Salter-Cid L, Shuster DJ, Zhang H, Marathe PH, Doweiko AM, Sack JS, Kiefer SE, Kish KF, Newitt JA, McKinnon M, Dodd JH, Barrish JC, Schieven GL, Leftheris K. Discovery of 4-(5-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenylamino)-5-methyl-N-propylpyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide (BMS-582949), a clinical p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2010 Sep 23; 53(18):6629-39, и представлен структурной формулой, изображенной ниже:



В дополнительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, содержащая

- (a) агонист PPAR;
- (b) соединение формулы I, как описано в данном документе; и необязательно
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

20

В дополнительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая

- (a) агонист PPAR;
- (b) соединение формулы II, как описано в данном документе; и необязательно

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

В дополнительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция,  
5 содержащая

(а) агонист гамма-PPAR;

(b) соединение формулы I, как описано в данном документе; и необязательно

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

10

В дополнительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция,  
содержащая

(а) агонист гамма-PPAR;

(b) соединение формулы II, как описано в данном документе; и необязательно

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

В предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция,  
содержащая

20 (а) агонист гамма-PPAR;

(b) соединение формулы I, как описано в данном документе; и необязательно

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

где указанный агонист гамма-PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона,  
30 росиглитазона, троглитазона и INT131 или их фармацевтически приемлемых солей; и

где оба  $X^1$  и  $X^2$  в указанном соединении формулы I представляют собой O; и

где Z в указанном соединении формулы I представляет собой N; и

где W в указанном соединении формулы I представляет собой NH; и

где  $Ar^1$  в указанном соединении формулы I представляет собой арил; и

30 где  $R^1$  в указанном соединении формулы I представляет собой гетероалкил; и

где  $R^3$  в указанном соединении формулы I представляет собой алкил.

В более предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая

(a) агонист гамма-PPAR;

5 (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль, или R9111 или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

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

10 где указанный агонист гамма-PPAR выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона и троглитазона или их фармацевтически приемлемых солей.

В особенно предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая

(a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль;

15 (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

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

20 В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая

(a) пиоглитазона гидрохлорид;

(b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

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

25

### **Комбинации:**

30 Как описано выше, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR, такой как пиоглитазон или его фармацевтически приемлемая соль, и ингибитор р38, такой как памапимод или его фармацевтически приемлемая соль. Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой, например, комбинированный препарат или фармацевтическую композицию для одновременного, отдельного или последовательного применения.

Термин «комбинированный препарат» в данном контексте относится, в частности, к «набору компонентов» в том смысле, что дозу указанного агониста PPAR и дозу указанного ингибитора р38 можно вводить независимо, либо в отдельных формах, либо с использованием различных фиксированных комбинаций с определенными количествами активных ингредиентов. Отношение количества агониста PPAR к количеству ингибитора р38, подлежащее введению в комбинированном препарате, может варьироваться, например, в соответствии с потребностями подгруппы пациентов, подлежащих лечению, или в соответствии с потребностями одного пациента, и такие потребности могут отличаться в зависимости от возраста, пола, массы тела и т.д. пациента. Отдельные части комбинированного препарата (набора компонентов) можно вводить одновременно или последовательно, например, в хронологической последовательности, например, в разные моменты времени и с одинаковыми или различными временными интервалами для любой части указанного набора компонентов.

15

Термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации фиксированных доз (FDC), которая содержит агонист PPAR и ингибитор р38, объединенные в одну лекарственную форму, которая имеет предварительно определенную комбинацию соответствующих доз.

20

Фармацевтическую комбинацию можно также использовать в качестве дополнительной терапии. В данном контексте «дополнительная» или «дополнительная терапия» означает совокупность реагентов для применения в терапии, при этом субъект, принимающий такую терапию, начинает первую схему лечения с применением одного или более реагентов до начала второй схемы лечения с применением одного или более других реагентов в дополнение к первой схеме лечения, так что не все реагенты, используемые в такой терапии, начинают применять в одно время. Например, можно добавлять терапию с ингибитором р38 пациенту, уже принимающему терапию с агонистом PPAR.

30

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, т.е. комбинацию фиксированных доз.

- 5 В дополнительном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинированный препарат.

10 Количество агониста PPAR и ингибитора р38, подлежащее введению, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное используемое соединение, состояние болезни и его тяжесть, в соответствии с определенными обстоятельствами, сопутствующими данному случаю, включая, например, конкретный вводимый агонист PPAR, способ введения, состояние, подлежащее лечению, область-мишень, подлежащая лечению, и субъекта или реципиента, подлежащего лечению.

15 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и соединение формулы I или II, где указанный агонист PPAR и указанное соединение формулы I или II присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

20 Выражение «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относится к количеству, способному вызывать один или более следующих эффектов у субъекта, принимающего комбинацию согласно настоящему изобретению: (i) подавление или остановка роста опухоли, включая снижение скорости  
25 роста опухоли или инициацию полной остановки роста; (ii) уменьшение количества опухолевых клеток; (iii) уменьшение размера опухоли; (iv) уменьшение количества опухолей; (v) подавление метастаза (т.е. уменьшение, замедление или полную остановку) инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; (vi) усиление противоопухолевой иммунной реакции, которая может, но не обязательно должна  
30 приводить к регрессии или устранению опухоли; (vii) облегчение до некоторой степени одного или более симптомов, связанных с раком; (viii) увеличение выживаемости без

прогрессирования (PFS) и/или общей выживаемости (OS) субъекта, принимающего указанную комбинацию.

5 В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и соединение формулы I или II, причем указанный агонист PPAR и указанное соединение формулы I или II присутствуют в количестве, обеспечивающем аддитивный терапевтический эффект.

10 В данном контексте термин «аддитивный» означает, что эффект, достигаемый с применением фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, приблизительно равен сумме эффектов, возникающих в результате применения указанных противораковых агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора p38, в качестве монотерапии. Преимущественно, аддитивный эффект обеспечивает более высокую эффективность в тех же дозах и может приводить к более продолжительной  
15 реакции на терапию.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и соединение формулы I или II, причем указанный агонист PPAR и указанное соединение формулы I или II  
20 присутствуют в количестве, обеспечивающем синергетический терапевтический эффект.

В данном контексте термин «синергетический» означает, что эффект, достигаемый с применением фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению,  
25 больше суммы эффектов, возникающих в результате применения указанных противораковых агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора p38, в качестве монотерапии. Преимущественно, такая синергия обеспечивает более высокую эффективность в тех же дозах и может приводить к более продолжительному ответу на терапию.

30

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор p38 и агонист PPAR, где количество указанного

агониста PPAR в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 45 мг, или от примерно 0,1 до примерно 30 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,8 до примерно 10 мг, или от примерно 0,1 до примерно 5 мг.

5

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, 10 примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, 15 примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг.

В одном варианте реализации агонист PPAR вводят субъекту в дозе, которая ниже дозы, необходимой для лечения диабета с применением агониста PPAR. В 20 дополнительном варианте реализации агонист PPAR вводят субъекту в дозе, которая в 8-20 раз ниже, чем верхняя доза, одобренная для лечения диабета, в частности, в 8-20 раз ниже, чем верхняя доза, прошедшая оценку и испытание для лечения диабета у людей. Верхняя доза, прошедшая оценку и испытание для лечения диабета у людей, например, для агониста гамма-PPAR, такого как пиоглитазон, обычно составляет 25 примерно 30-45 мг/сутки. В дополнительном варианте реализации, в используемой дозе PPAR общие побочные эффекты, наблюдаемые в дозах, используемых при лечении диабета, являются сниженными или не обнаруживаемыми.

В одном варианте реализации агонист PPAR вводят субъекту в дозе, которая ниже 30 активной дозы для антидиабетического или анти-дислипидемического эффекта указанного агониста PPAR, в частности, в дозе, которая ниже активной дозы для антидиабетического или анти-дислипидемического эффекта агониста PPAR у людей.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации меньше дозы, обычно необходимой для лечения диабета пиоглитазоном. Типичная схема введения пиоглитазона при  
5 лечении диабета составляет 15-45 мг пиоглитазона один раз в сутки.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет примерно 5 мг.  
10

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет примерно 2 мг.

15 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от  
20 примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от  
25 примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно  
30 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг или примерно 300 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг или примерно 150 мг.

5

В дополнительном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 75 мг.

10

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 45 мг, или от примерно 0,1 до примерно 30 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,8 до примерно 10 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг.

25

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг или примерно 150 мг.

30

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая памапимод и пиоглитазон, где количество памапимода в указанной комбинации составляет примерно 75 мг, и при этом количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет от примерно 2 мг до примерно 5 мг.

#### **Фармацевтические композиции:**

Как указано выше, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте относится к носителю, или вспомогательному веществу, или разбавителю, который подходит для применения у людей и/или животных, не вызывая неоправданных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергические реакции), соразмерно с разумным соотношением пользы/риска. Он может представлять собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или жидкую среду для доставки предложенных соединений субъекту.

#### **Лекарственные формы и способы введения:**

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно подходит для энтерального введения, такого как парентеральное или ректальное введение, субъекту и содержит терапевтически эффективное количество активных ингредиентов и один или более подходящих фармацевтически приемлемых носителей.

Если не указано иное, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению получают способом, известным per se, например, посредством обычного смешивания, гранулирования, процессов нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. При получении комбинации для пероральной лекарственной формы можно использовать обычную фармацевтическую среду, например, воду, гликоли, масла, спирты, носители, такие как крахмалы, сахара или микрокристаллическая

целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Благодаря простоте их введения, таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительными пероральными лекарственными формами, в которых используют твердые фармацевтические носители.

5

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для энтерального введения. Предпочтительными являются комбинации для перорального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию фиксированных доз.

10

Фармацевтическая комбинация для энтерального введения представляет собой, например, единичную лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или суппозиторий.

15

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

20

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция представляет собой таблетку с замедленным высвобождением.

25

В дополнительном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предназначена для перорального введения, причем указанная композиция выполнена с возможностью обеспечения медленного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Таким образом, указанная композиция может увеличивать  $T_{max}$  или уменьшать  $C_{max}$ , или

30

одновременно увеличивать  $T_{\max}$  и уменьшать  $C_{\max}$ , по сравнению с композицией с мгновенным высвобождением.

5 « $C_{\max}$ » означает пиковую концентрацию лекарства в плазме. « $T_{\max}$ » означает время с момента введения до достижения  $C_{\max}$ .

Композиция с замедленным высвобождением, по сравнению с композицией с мгновенным высвобождением, содержит один или более агентов, которые действуют для увеличения продолжительности высвобождения АФИ; например, АФИ можно 10 внедрять в матрицу и/или покрывать мембраной, которая в любом случае обеспечивают сдерживание (уменьшение) скорости диффузии АФИ в ЖК тракте.

Дополнительные или альтернативные, например, альтернативные материалы, которые можно включать в композицию для достижения медленного высвобождения, 15 представляют собой гидрофобные полимеры, например, этилцеллюлозу или полимер метакриловой кислоты, или их комбинацию. Такие полимеры, используемые по отдельности или в комбинации, могут содержаться в покрытии или могут быть включены в смесь с АФИ (т.е. могут быть использованы в качестве материала матрицы), или могут присутствовать и в покрытии, и в смеси с АФИ.

20 Другие дополнительные или альтернативные, например, альтернативные материалы, которые можно включать в композицию для достижения медленного высвобождения, представляют собой нерастворимые эродируемые материалы, например, воск или гидрированное растительное масло, или их комбинацию. Такие материалы, 25 используемые по отдельности или в комбинации, могут содержаться в покрытии или могут быть включены в смесь с АФИ (т.е. могут быть использованы в качестве материала матрицы), или могут присутствовать и в покрытии, и в смеси с АФИ.

Разовое содержание активных ингредиентов в отдельной дозе не обязательно должно 30 составлять терапевтически эффективное количество, поскольку такое количество может быть достигнуто посредством введения нескольких единичных доз. Композиция

согласно настоящему изобретению может содержать, например, от примерно 10% до примерно 100% терапевтически эффективного количества активных ингредиентов.

5 Если фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинированный препарат, то указанный агонист PPAR не обязательно вводить в той же лекарственной форме, что и указанный ингибитор р38.

#### **Схема введения доз:**

10 Иллюстративная схема лечения предусматривает введение один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, через день, два раза в неделю, один раз в неделю. Комбинацию согласно настоящему изобретению обычно вводят несколько раз. Интервалы между единичными дозами могут составлять, например, менее суток, сутки, один раз в два дня, два раза в неделю или один раз в неделю. Комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в виде постоянного, непрерывного лечения. Комбинацию  
15 согласно настоящему изобретению также можно вводить по схеме, по которой субъект принимает циклы лечения, прерываемые периодом отдыха от лекарств или периодом отсутствия лечения. Таким образом, комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с выбранными выше интервалами в течение непрерывного периода, составляющего одну неделю или ее часть, в течение двух  
20 недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель или в течение шести недель, а затем прекращать на период, составляющий одну неделю или ее часть, на две недели, на три недели, на четыре недели, на пять недель или на шесть недель. Совокупность интервала лечения и интервала без лечения называют циклом. Цикл можно повторять один или более раз. Можно использовать два или более  
25 различных циклов в комбинации для повторения лечения один или более раз. Интервалы также могут быть нерегулярными, в соответствии с измеренными уровнями указанного агониста PPAR и/или указанного ингибитора р38 в крови пациента. В предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят один раз в сутки. В иллюстративной схеме лечения  
30 агонист PPAR можно вводить в дозе 0,1 – 100 мг в сутки, и ингибитор P38 можно вводить в дозе 1 – 300 мг в сутки.

**Применение комбинаций согласно настоящему изобретению для лечения рака**

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения, предложена фармацевтическая комбинация, описанная в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства.

5

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения, предложена фармацевтическая комбинация, описанная в данном документе, для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

10 Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

15 Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

20 Также предложен способ предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, описанной в данном документе.

Термины «лечить»/«лечение» в данном контексте включают: (1) отсрочку возникновения клинических симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния, развивающегося у животного, в частности, у  
25 млекопитающего и особенно у человека, который может быть склонен или предрасположен к указанному заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, но еще не испытывает или не демонстрирует клинические или субклинические симптомы заболевания, расстройства или патологического состояния;  
30 (2) подавление заболевания, расстройства или патологического состояния (например, остановку, снижение или отсрочку развития заболевания, или его рецидива в случае поддерживающего лечения, по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома); и/или (3) облегчение патологического состояния (т.е.

инициацию регрессии заболевания, расстройства или патологического состояния, или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Польза для пациента, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо по меньшей мере ощутимой для пациента или лечащего врача. Однако следует понимать, что при введении лекарственного средства пациенту для лечения заболевания, результат не всегда может представлять собой эффективное лечение.

В данном контексте «отсрочка развития» означает увеличение времени до возникновения симптома рака или маркера, ассоциированного с раком, или замедление усиления тяжести симптома рака. Кроме того, «отсрочка развития» в данном контексте включает реверсирование или подавление развития заболевания. «Подавление» прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает предупреждение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

Превентивное лечение включает профилактическое лечение. При превентивном применении фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту, предположительно страдающему или имеющему риск развития рака. При терапевтическом применении фармацевтическую комбинацию вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий от рака, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного блокирования симптомов заболеваний. Количество, эффективное для такого применения, зависит от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарства, а также от решения лечащего врача.

Если состояние субъекта не улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить постоянно, то есть в течение продолжительного периода времени, включая всю продолжительность жизни субъекта, с целью облегчения или иного сдерживания или ограничения симптомов заболевания или патологического состояния субъекта.

Если состояние субъекта улучшается, указанную фармацевтическую комбинацию можно вводить непрерывно; альтернативно, дозу вводимых лекарств можно временно

уменьшить или временно прекратить их прием на некоторое время (т.е. «отдых от лекарств»).

После возникновения улучшения состояния пациента, в случае необходимости, вводят поддерживающую дозу фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению. Затем необязательно уменьшают дозу или частоту введения, или оба параметра в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется облегченное заболевание.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, гематологического рака и рак почки.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого у субъекта.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого, рака яичника или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого, рака яичника или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта, причем указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого, и предпочтительно представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, и указанный рак яичника предпочтительно представляет собой эпителиальный рак яичника, и указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака

кишечника, рака толстой и прямой кишки, и рака анального канала, и предпочтительно представляет собой рак толстой и прямой кишки.

5 В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта.

10 В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта, причем указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого, и предпочтительно представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, и  
15 указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки, и рака анального канала, и предпочтительно представляет собой рак толстой и прямой кишки.

20 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака молочной железы у субъекта.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака мочевого пузыря у субъекта.

30 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака печени у субъекта.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака ЖК тракта у субъекта.

- 5 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения гематологического рака у субъекта.

- 10 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака почки у субъекта.

- 15 В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого у субъекта, причем указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого. Предпочтительно, указанный рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого.

- 20 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака яичника у субъекта, причем указанный рак яичника предпочтительно представляет собой эпителиальный рак яичника.

- 25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака предстательной железы у субъекта, причем указанный рак предстательной железы предпочтительно представляет собой ацинарную аденокарциному.
- 30

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая

комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака молочной железы у субъекта, причем указанный рак молочной железы выбран из протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы и инвазивной лобулярной карциномы.

5

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака мочевого пузыря у субъекта, причем указанный рак мочевого пузыря выбран из переходно-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы и саркомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака печени у субъекта, причем указанный рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, гепатобластомы и холангиокарциномы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки, и рака анального канала. Указанный вариант реализации является особенно предпочтительным. Предпочтительно, указанный рак ЖК тракта представляет собой рак толстой и прямой кишки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения гематологического рака у субъекта, причем указанный гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза

(СМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (СЛЛ), лимфомы, миелодиспластического синдрома (МДС) и множественной миеломы.

5 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака почки у субъекта, причем указанный рак почки представляет собой почечно-клеточную аденокарциному.

10 В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.

15 В дополнительном предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, причем указанный рак выбран из группы, состоящей из рака ЖК тракта, гематологического рака и рака почки.

20 В более предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения у субъекта метастатического рака, предпочтительно метастатического рака, выбранного из группы, состоящей из метастатического рака легкого, метастатического рака яичника, метастатического рака предстательной железы, метастатического рака молочной железы, метастатического рака мочевого пузыря, метастатического рака печени, метастатического рака  
25 желудочно-кишечного (ЖК) тракта и метастатического рака почки, более предпочтительно метастатического рака ЖК тракта, метастатического рака яичника или метастатического рака легкого, еще более предпочтительно метастатического рака ЖК  
30 тракта или метастатического рака легкого, наиболее предпочтительно метастатического рака ЖК тракта, выбранного из метастатического рака пищевода, метастатического рака желудка, метастатического рака кишечника, метастатического рака толстой и

прямой кишки и метастатического рака анального канала, в частности, метастатического рака толстой и прямой кишки, или метастатического рака легкого, выбранного из метастатической немелкоклеточной карциномы легкого и метастатической мелкоклеточной карциномы легкого, в частности, метастатической немелкоклеточной карциномы легкого.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
  - 10 (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
  - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.

15 Подходящие агонисты PPAR являются такими, как описано выше. В предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой агонист гамма-PPAR, в частности, пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

20 Подходящие ингибиторы киназы p38 представляют собой ингибиторы киназы p38, ингибирующие P38-альфа, P38-бета, P38-гамма или P38-дельта, или их комбинации, предпочтительно ингибирующие P38-альфа и/или P38-бета, более предпочтительно ингибирующие P38-альфа. Дополнительные подходящие ингибиторы киназы p38 представляют собой соединения формулы I или II, как описано выше. Дополнительные

25 подходящие ингибиторы киназы p38 представляют собой ингибиторы киназы p38, выбранные из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, или ингибиторы киназы p38, выбранные из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, ARRY-

30 371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, в частности, памапимода и/или R9111, более конкретно памапимода или его фармацевтически приемлемой соли.

Раковые заболевания легких или раковые заболевания яичников являются такими, как описано выше. Предпочтительные раковые заболевания легких представляют собой немелкоклеточную карциному легкого или мелкоклеточную карциному легкого, и более предпочтительно немелкоклеточную карциному легкого, и предпочтительный 5 рак яичника представляет собой эпителиальный рак яичника.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
  - (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
  - 10 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта, причем указанный ингибитор киназы p38 предпочтительно ингибирует P38-альфа, P38-бета, P38-гамма или P38-дельта или их 15 комбинации; более предпочтительно ингибирует P38-альфа и/или P38-бета.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
  - (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
  - 20 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта, причем указанный ингибитор киназы p38 выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, AZD7624, ARRY- 25 371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей, или указанный ингибитор киназы p38 выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 или их 30 фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
  - (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно
- 5 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.
- 10 В особенно предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:
- (a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно гидрохлорид пиоглитазона;
  - (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно
- 15 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.
- 20 В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:
- (a) агонист PPAR;
  - (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
  - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- 25 для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта, причем указанный агонист PPAR активирует альфа-PPAR, гамма-PPAR или дельта-PPAR, или их комбинации.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- 30 (a) агонист PPAR;
- (b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта, причем указанный агонист PPAR активирует

5 гамма-PPAR.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(а) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта, причем указанный агонист PPAR выбран из

15 пиоглитазона, троглитазона, росиглитазона, фенофибрата, клофибрата, гемфиброзила, алеглитазара, мураглитазара, тезаглитазара, рагаглитазара, сароглитазара, GFT505, навеглитазара, GW501516 и INT131 или их фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

20 (а) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

25 для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта, причем указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

30 (а) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

(с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,  
для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.

5

В дополнительном предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (а) пиоглитазона гидрохлорид;
- (b) ингибитор киназы p38; и необязательно

10 (с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,  
для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.

15 В пятом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (а) агонист PPAR;
- (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
- (с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных

20 веществ или носителей,  
для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта.

25 Подходящие агонисты PPAR являются такими, как описано выше. В предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой агонист гамма-PPAR, в частности, пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

30 Подходящие ингибиторы киназы p38 представляют собой ингибиторы киназы p38, ингибирующие P38-альфа, P38-бета, P38-гамма или P38-дельта, или их комбинации, предпочтительно ингибирующие P38-альфа и/или P38-бета, более предпочтительно ингибирующие P38-альфа. Дополнительные подходящие ингибиторы киназы p38 представляют собой соединения формулы I или II, как описано выше. Дополнительные

- подходящие ингибиторы киназы p38 представляют собой ингибиторы киназы p38, выбранные из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, или ингибиторы киназы p38,
- 5 выбранные из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, в частности, памапимода и/или R9111, более конкретно памапимода или его фармацевтически приемлемой соли.
- 10 Раковые заболевания легких или раковые заболевания ЖК тракта являются такими, как описано выше. Предпочтительные раковые заболевания легких представляют собой немелкоклеточную карциному легкого или мелкоклеточную карциному легкого, и более предпочтительно немелкоклеточную карциному легкого, и предпочтительные раковые заболевания ЖК тракта выбраны из рака пищевода, рака желудка, рака
- 15 кишечника, рака толстой и прямой кишки и рака анального канала, и более предпочтительно рака толстой и прямой кишки.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

- (a) агонист PPAR;
- 20 (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный ингибитор киназы p38
- 25 предпочтительно ингибирует P38-альфа, P38-бета, P38-гамма или P38-дельта или их комбинации; более предпочтительно ингибирует P38-альфа и/или P38-бета.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный ингибитор киназы p38 выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей, или ингибитор киназы p38 выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745, SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949 или их фармацевтически приемлемых солей.

10

В предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта.

20 В особенно предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно гидрохлорид пиоглитазона;

(b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта.

30 В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный агонист PPAR активирует

5 альфа-PPAR, гамма-PPAR или дельта-PPAR, или их комбинации.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(а) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный агонист PPAR активирует гамма-PPAR.

15

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(а) агонист PPAR;

(b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный агонист PPAR выбран из пиоглитазона, троглитазона, росиглитазона, фенофибрата, клофибрата, гемфиброзила, алеглитазара, мураглитазара, тезаглитазара, рагаглитазара, сароглитазара, GFT505, 25 навеглитазара, GW501516 и INT131 или их фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(а) агонист PPAR;

30 (b) ингибитор киназы p38; и необязательно

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

для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

- 5 В дополнительном предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:
- (a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль;
  - (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
  - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных
- 10 веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта.

- В дополнительном предпочтительном варианте реализации предложена
- 15 фармацевтическая комбинация, содержащая:
- (a) пиоглитазона гидрохлорид;
  - (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
  - (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных
- 20 веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта.

## Примеры

Приведенные примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его.

### ПРИМЕР 1

#### 5 **Оценка противоопухолевой эффективности памапимода и пиоглитазона гидрохлорида по отдельности и в комбинации в модели подкожного ксенотрансплантата карциномы легкого A549 у самок бестимусных «голых» мышей *in vivo***

*Общий дизайн исследования:*

10 Исследование состояло из 4 экспериментальных групп, каждая из которых содержала 10 самок бестимусных «голых» мышей после рандомизации (подробная информация представлена ниже в таблице 1). На 0 день в левый бок всех самок бестимусных «голых» мышей, включенных в исследование, подкожно имплантировали  $2 \times 10^6$  клеток опухоли A549 в 100 мкл смеси PBS:Matrigel (1:1). Затем два раза в неделю измеряли

15 размер первичных опухолей (по понедельникам и пятницам) с помощью штангенциркуля. На 21 день, после того как средний объем первичных опухолей достиг приблизительно  $100\text{-}200 \text{ мм}^3$ , 40 животных, несущих опухоль, разделяли блоковой рандомизацией на 4 группы по 10 животных в соответствии с последними замерами

20 первичной опухоли (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2003). На следующий день (22 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в таблице 1).

Пиоглитазон HCL (10 мг/кг) и памапимод (100 мг/кг) вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4) один раз в сутки р.о. на 22-45 дни.

25 Животным из группы 1 вводили 10 мл/кг контрольного носителя (0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8) один раз в сутки р.о. в течение того же периода времени.

Исследование прекращали на 46 день. Всех животных усыпляли и проводили вскрытие.

Первичные опухоли собирали и взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

30

**Таблица 1: Дизайн исследования**

Группа	Соединение	Доза	Способ введения	Схема	Количество животных
1	Контроль с носителем <sup>1)</sup>	10 мл/кг	р.о.	1х в сутки на 22-45 дни	10
2	пиоглитазона HCl	10 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 22-45 дни	10
3	памапимод	100 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 22-45 дни	10
4	пиоглитазона HCl + памапимод	10 мг/кг + 100 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 22-45 дни	10

1) 0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8

*Экспериментальные животные:*

Линия	самки, бестимусные, «голые» (Cr1:NU(NCr)-Foxn1 <sup>tm</sup> )
5 Поставщик	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7; 97633 Зульцфельд; Германия
Общее количество животных	54 (40 после рандомизации)
Возраст при поставке	4-5 недель
Идентификация	Маркировка с помощью татуировок
10 Акклиматизация	11 дней

*Клетки-мишени (клетки опухоли для имплантации):*

Клеточная линия:	A549
CRQ №:	011
15 Происхождение:	из карциномы легкого белого европейца
Инкубация:	при 37 °C с 10% CO <sub>2</sub>
Хранение:	94% FCS / 6% ДМСО

20 Клетки A549 выращивали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы GlutaMax 1 с 10% FCS, 100 ед. пенициллина/мл и 100 мкг стрептомицина/мл. Клетки A549 выращивали в увлажненной атмосфере из 90% воздуха и 10% диоксида углерода при 37 °C. Среду обычным образом меняли каждые 3 дня.

*Метод испытания (имплантация опухоли):*

На 0 день в левый бок 54 самок бестимусных «голых» мышей подкожно имплантировали  $2 \times 10^6$  клеток опухоли A549 в 100 мкл смеси PBS:Matrigel (1:1). Затем три раза в неделю измеряли массу животных (по понедельникам, средам и пятницам; весы: Mettler Toledo PB602-L). Размер первичных опухолей измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля (ручной штангенциркуль, ОМС Fontana). Размер опухолей рассчитывали по формуле  $W^2 \times L/2$  (L= длина, и W= перпендикулярная ширина опухоли,  $L > W$ ). На 21 день, после того как средний объем первичных опухолей достиг приблизительно 100-200 мм<sup>3</sup>, 40 животных, несущих опухоль, разделяли блоковой рандомизацией на 4 группы по 10 животных в соответствии с последними замерами первичной опухоли (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2003). На следующий день (22 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в таблице 1).

#### 15 *Условия содержания животных:*

Условия	Оптимальные гигиенические условия, с кондиционированием воздуха посредством 10-15 замен воздуха в час, и непрерывной проверкой среды по требуемым диапазонам температуры $22 \pm 3$ °C и относительной влажности 45-65%, 12 часов искусственного флуоресцентного освещения / 12 часов темноты.
Размещение	не более 4 животных на одну вентилируемую клетку (IVC)
Корм	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH
25	Ferdinand Gabriel Weg 16; D-59494, Зоэст
Вода	Водопроводная вода (автоклавированная)

#### *Контроль с носителем:*

Идентификация	Носитель
30 Описание	0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8

Условия хранения                      Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в защищенном от света месте при 2 °С – 8 °С

### 5    *Лекарственная форма*

Рецептуры лекарственных форм пиоглитазона HCl и памапимода для доклинических исследований на мышах основаны на массе мышей 20 г и объеме зонда 0,2 мл. Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в защищенном от света месте при 2 °С – 8 °С

10

#### *Лечение:*

Способ	р.о.
Частота введения	1х в сутки на 22-45 дни
Объем дозы	10 мл/кг (объемы корректировали в соответствии с массой отдельных животных)
Уровни доз	см. таблицу 1

15

#### *Наблюдения:*

Жизнеспособность / смертность	Ежедневно
Клинические признаки	Ежедневно
Масса тела	Три раза в неделю (понедельник, среда и пятница)
Объем опухоли	Два раза в неделю (понедельник и пятница), измеряя с помощью штангенциркуля

20

### 25    *Вскрытие:*

При вскрытии животных взвешивали и усыпляли смещением шейных позвонков. Первичные опухоли собирали и взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

#### *Статистический анализ:*

30    Объем первичных опухолей анализировали с помощью описательного анализа данных (среднее, СОС, медиана и интерквартильный диапазон). Статистический анализ данных эффективности проводили, используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в

скобках). Анализ всех данных проводили с помощью GraphPad Prism 5 из программного обеспечения GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США.

*Результаты:*

5 Исследование состояло из четырех экспериментальных групп, каждая из которых содержала 10 самок бестимусных «голых» мышей после рандомизации. На 0 день всем животным подкожно имплантировали  $2 \times 10^6$  клеток опухоли A549. После рандомизации лечение начинали на 22 день. Пиоглитазон HCL и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно), а также в комбинации (группа 4) и сравнивали с  
10 соответствующим контрольным образцом с носителем (группа 1).  
На 46 день исследование прекращали, т.е. всех животных усыпляли и проводили вскрытие для оценки роста опухоли.

Влияние лечения на рост опухоли

- 15 • После вскрытия вырезали первичные опухоли и определяли объем и сырую массу опухолей (фиг. 1 и 2).
- Пиоглитазон HCL, введенный отдельно (группа 2), вызывал заметное уменьшение размера опухолей и массы опухолей, по сравнению с контрольным образцом, приближающееся к статистической значимости.
- 20 • Памапимод, введенный отдельно (Группа 3), также вызывал заметное уменьшение и объема опухолей, и массы опухолей, которое было существенным для объема опухолей и близким к существенному для массы опухолей.
- Комбинация пиоглитазона HCL и памапимода (группа 4) вызывала существенное уменьшение и объема опухолей, и массы опухолей, по сравнению с контрольным образцом с носителем. Кроме того, степень уменьшения объема и  
25 массы опухолей для комбинации пиоглитазона HCL и памапимода была больше, чем эффект каждого агента в отдельности. Полученные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевая эффективность двух исследуемых соединений, пиоглитазона HCL и памапимода, заметно выше при введении в комбинации, по сравнению с отдельным введением.

30

ПРИМЕР 2

**Оценка противоопухолевой эффективности памапимода и пиоглитазона гидрохлорида по отдельности и в комбинации в ортотопической сингенной модели карциномы толстой кишки CT26wt у самок мышей BALB/c in vivo**

*Общий дизайн исследования:*

- 5 Исследование состояло из 4 экспериментальных групп, каждая из которых содержала 12 самок мышей BALB/c после рандомизации (подробная информация представлена ниже в таблице 1). На 0 день  $0,5 \times 10^5$  клеток CT26wt\_LLN, суспендированных в 15 мкл смеси PBS:Matrigel (1:2), ортотопически имплантировали в слепую кишку всех животных, включенных в исследование. В течение следующего периода рост
- 10 первичной опухоли проверяли один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день, используя способ in vivo билюминесцентной визуализации. На 2 день 48 животных рандомизировали на 4 группы по 12 животных в соответствии с текущими результатами in vivo билюминесцентной визуализации (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический
- 15 генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2016). Таким образом, обнаруженные сигналы люциферазы использовали в качестве критерия рандомизации. На следующий день (3 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в таблице 1). В каждом случае лечение осуществляли в дозе 10 мл/кг 1х в сутки р.о. на 3-20 дни.
- 20 Пиоглитазон HCL (25 мг/кг) и памапимод (100 мг/кг) вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4) один раз в сутки р.о. Животным из группы 1 вводили 10 мл/кг контрольного носителя (0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8) один раз в сутки р.о. На 20 день исследование прекращали вследствие опухолевой нагрузки. Всех животных
- 25 усыпляли и проводили вскрытие. Первичные опухоли собирали и взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

**Таблица 2: Дизайн исследования**

Группа	Соединение	Доза	Способ введения	Схема	Количество животных
1	Контроль с носителем <sup>2)</sup>	10 мл/кг	р.о.	1х в сутки на 3-20 дни	12

2	пиоглитазона HCl	25 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 3-20 дни	12
3	памапимод	100 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 3-20 дни	12
4	пиоглитазона HCl + памапимод	25 мг/кг + 100 мг/кг	р.о. + р.о.	оба: 1х в сутки на 3-20 дни	12

1) Все животные, перечисленные в данном контексте, имели общий индекс /16; 2) 0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8

*Экспериментальные животные:*

5	Линия	самки BALB/c (BALB/cAnNCrl)
	Поставщик	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7; 97633 Зульцфельд; Германия
	Общее количество животных	60 (48 после рандомизации)
	Возраст при поставке	4-5 недель
10	Идентификация	Маркировка с помощью татуировок
	Акклиматизация	С 18 по 22 ноября 2016 г.

*Клетки-мишени (клетки опухоли для имплантации)*

15	Клеточная линия:	CT26wt_LLN
	CPQ №:	364
	Происхождение:	из рака толстой кишки мышей BALB/c
	Родительская клеточная линия:	CPQ № 238
	Инкубация:	при 37 °C с 5% CO <sub>2</sub>
20	Хранение:	94% FCS / 6% ДМСО

Клетки мышинной опухоли CT26wt предварительно трансфицировали с получением клеточной линии, экспрессирующей люциферазу светлячков, CT26wt\_LLN. Клетки CT26wt\_LLN выращивали в среде RPMI-1640 с высоким содержанием глюкозы  
25 GlutaMax 1 с добавлением 10% FCS, 100 ед. пенициллина/мл и 100 мкг стрептомицина/мл. Клетки стандартным образом разделяли каждые 3 дня.

*Метод испытания (имплантация опухоли):*

На 0 день, перед операцией и через 24 часа после операции всем животным вводили подкожную инъекцию обезболивающего препарата мелоксикама (Metacam®; 1 мг/кг). После анестезии мышей с помощью 2,5 об. процента изофлурана в сочетании с потоком кислорода 0,6 л/мин., в процессе операции рассекали брюшную полость мышей и обнажали слепую кишку. 0,5 x 10<sup>5</sup> клеток Ct26wt\_LLN, суспендированных в 15 мкл смеси PBS:Matrigel (1:2), ортотопически имплантировали в слепую кишку 60 самок мышей BALB/c. Таким образом, клетки осторожно вводили между слепой кишкой и брыжейкой тонкой кишки. После возврата слепой кишки в исходное положение кожу смыкали зажимными скобками. Затем три раза в неделю измеряли массу животных (по понедельникам, средам и пятницам; весы: Mettler Toledo PB602-L). Рост опухоли проверяли один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день, используя способ *in vivo* биолюминесцентной визуализации. На 2 день 48 животных рандомизировали на 4 группы по 12 животных в соответствии с текущими результатами *in vivo* биолюминесцентной визуализации (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2016). Таким образом, обнаруженные сигналы люциферазы использовали в качестве критерия рандомизации. На следующий день (3 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в таблице 2).

20

*Условия содержания животных:*

Условия	Оптимальные гигиенические условия, с кондиционированием воздуха посредством 10-15 замен воздуха в час, и непрерывной проверкой среды по требуемым диапазонам температуры 22 ± 2 °C и относительной влажности 45-65%, 12 часов искусственного флуоресцентного освещения / 12 часов темноты.
Размещение	не более 4 животных на одну вентилируемую клетку (IVC)
Корм	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH

30

Ferdinand Gabriel Weg 16; D-59494, Зоэст

Вода

Водопроводная вода (автоклавируемая)

5 *Контроль с носителем:*

Идентификация                      Носитель

Описание                              0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80,  
0,9% бензилового спирта, pH 4,810 Условия хранения                      Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две  
недели и хранили в защищенном от света месте при 2 °C – 8  
°C*Лекарственные формы:*15 Рецептуры лекарственных форм пиоглитазона HCl и памапимода для доклинических  
исследований на мышах основаны на массе мышей 20 г и объеме зонда 0,2 мл.  
Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в  
защищенном от света месте при 2 °C – 8 °C*Лечение:*

20 Способ                                      р.о.

Частота введения                      1x в сутки на 3-20 дни

Объем дозы                                10 мл/кг (объемы корректировали в соответствии с массой  
отдельных животных)

Уровни доз                                см. таблицу 2

25

*Наблюдения:*

Жизнеспособность / смертность      Ежедневно

Клинические признаки                      Ежедневно

Масса тела                                Три раза в неделю (понедельник, среда и пятница)

30 Проверка роста опухоли:                      Один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день с помощью  
in vivo биоломинесцентной визуализации*In vivo биоломинесцентная визуализация:*

В течение всего исследования рост опухоли проверяли один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день, используя способ *in vivo* билюминесцентной визуализации. Для этого за 7 минут до обезболивания мышам вводили внутривентральную (*i.p.*) инъекцию 150 мг/кг D-люциферина. Излучение света измеряли через 10 минут после инъекции с помощью видеокамеры на базе прибора с зарядовой связью в течение 1-5 минут, используя систему билюминесцентной визуализации NightOWL LB 981 (Berthold Technologies, Германия).

#### *Вскрытие:*

10 На 20 день животных усыпляли смещением шейных позвонков. Первичные опухоли собирали, взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

#### *Статистический анализ:*

15 Объем первичных опухолей анализировали с помощью описательного анализа данных (среднее, СОС, медиана и интерквартильный диапазон). Статистический анализ данных эффективности проводили, используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках). Анализ всех данных проводили с помощью GraphPad Prism 5 из программного обеспечения GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США.

#### 20 *Результаты:*

Исследование состояло из четырех экспериментальных групп, каждая из которых содержала 12 самок мышей BALB/c после рандомизации. На 0 день  $0,5 \times 10^5$  клеток CT26wt\_LLN, суспендированных в 15 мкл смеси PBS:Matrigel (1:2), ортотопически имплантировали в слепую кишку всех животных, включенных в исследование. После рандомизации животных на 2 день в соответствии с результатами *in vivo* билюминесцентной визуализации, на следующий день (3 день) начинали лечение. Пиоглитазон HCL и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно), а также в комбинации (группа 4) и сравнивали с соответствующим контрольным образцом с носителем (группа 1).

30 На 20 день исследование прекращали, т.е. животных усыпляли и проводили вскрытие для оценки роста опухоли.

#### Влияние лечения на рост опухоли

*Общие наблюдения*

- После вскрытия вырезали первичные опухоли и определяли объем и сырую массу опухолей (фиг. 3 и 4).
- 5 В отличие от отсутствия противоопухолевой эффективности в случае применения только пиоглитазона HCL (группа 2), при использовании только памапимода (группа 3), а также комбинированного лечения с использованием  
10 обоих соединений (группа 4), наблюдали заметную и сопоставимую противоопухолевую эффективность, которая была существенной для объема первичных опухолей (фиг. 3) и лишь немного ниже существенной для массы первичных опухолей (фиг. 4).
- Метастазы обнаружены у шести животных в контрольной группе с носителем, у четырех животных в группе с пиоглитазоном, у 2 животных в группе с памапимодом и у одного животного в группе с пиоглитазоном/памапимодом.  
15 Метастазы были расположены преимущественно в стенке брюшной полости, а также в брыжейке тонкой кишки.

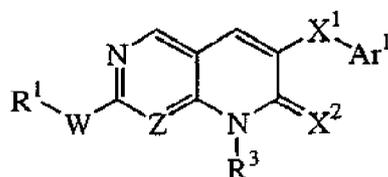
Комбинация пиоглитазона HCL и памапимода (группа 4) демонстрировала более выраженное уменьшение объема опухоли и массы опухоли по сравнению с каждым из указанных агентов в отдельности, что позволяет предположить, что пиоглитазон усиливает эффект памапимода в данной конкретной модели опухоли. Неожиданно  
20 было обнаружено, что количество животных с идентифицируемыми метастазами было наименьшим в группе с комбинированным лечением, по сравнению с каждым агентом в отдельности или контрольным носителем, что свидетельствует о синергетическом эффекте комбинации. Полученные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевая эффективность двух исследуемых соединений,  
25 пиоглитазона HCL и памапимода, выше при введении в комбинации, по сравнению с отдельным введением.

### Формула изобретения

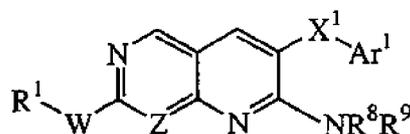
1) Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) агонист PPAR;

(b) соединение формулы I или II



Формула I



Формула II

5

или их фармацевтически приемлемые соли, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR<sup>2</sup>;

X<sup>1</sup> представляет собой O, NR<sup>4</sup> (где R<sup>4</sup> представляет собой водород или алкил), S

10 или CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X<sup>2</sup> представляет собой O или NR<sup>7</sup>;

Ar<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R<sup>21</sup>-R<sup>22</sup>, где

15 R<sup>21</sup> представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R<sup>22</sup> представляет собой алкил или алкокси;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>-гетероциклоамино (где R<sup>12</sup> представляет собой галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup> (где Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup>, каждый независимо, либо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R<sup>11</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксид, алкокси,

20

амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

$R^3$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$  (где  $R^{31}$  представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, амино, моноалкиламино или диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или  $NR^{32}-Y^3-R^{33}$  (где  $Y^3$  представляет собой  $-C(O)$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{34}$ ,  $S(O)_2$  или  $S(O)_2NR^{35}$ ;  $R^{32}$ ,  $R^{34}$  и  $R^{35}$  независимо представляют собой водород или алкил; и  $R^{33}$  представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

$R^7$  представляет собой водород или алкил; и

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил,  $-C(O)-R^{81}$  (где  $R^{81}$  представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкоксильный, арилоксильный, амино, моно- или диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино), или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют  $=CR^{82}R^{83}$  (где  $R^{82}$  и  $R^{83}$  независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил);  
и необязательно

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

2) Фармацевтическая комбинация по п. 1, содержащая:

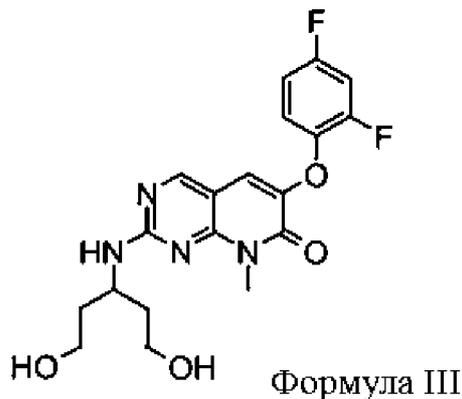
(а) агонист PPAR;

(б) соединение формулы I по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

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

3) Фармацевтическая комбинация по п. 2, отличающаяся тем, что указанное соединение формулы I представляет собой 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-

гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он (памапимод, формула III) или его фармацевтически приемлемую соль.

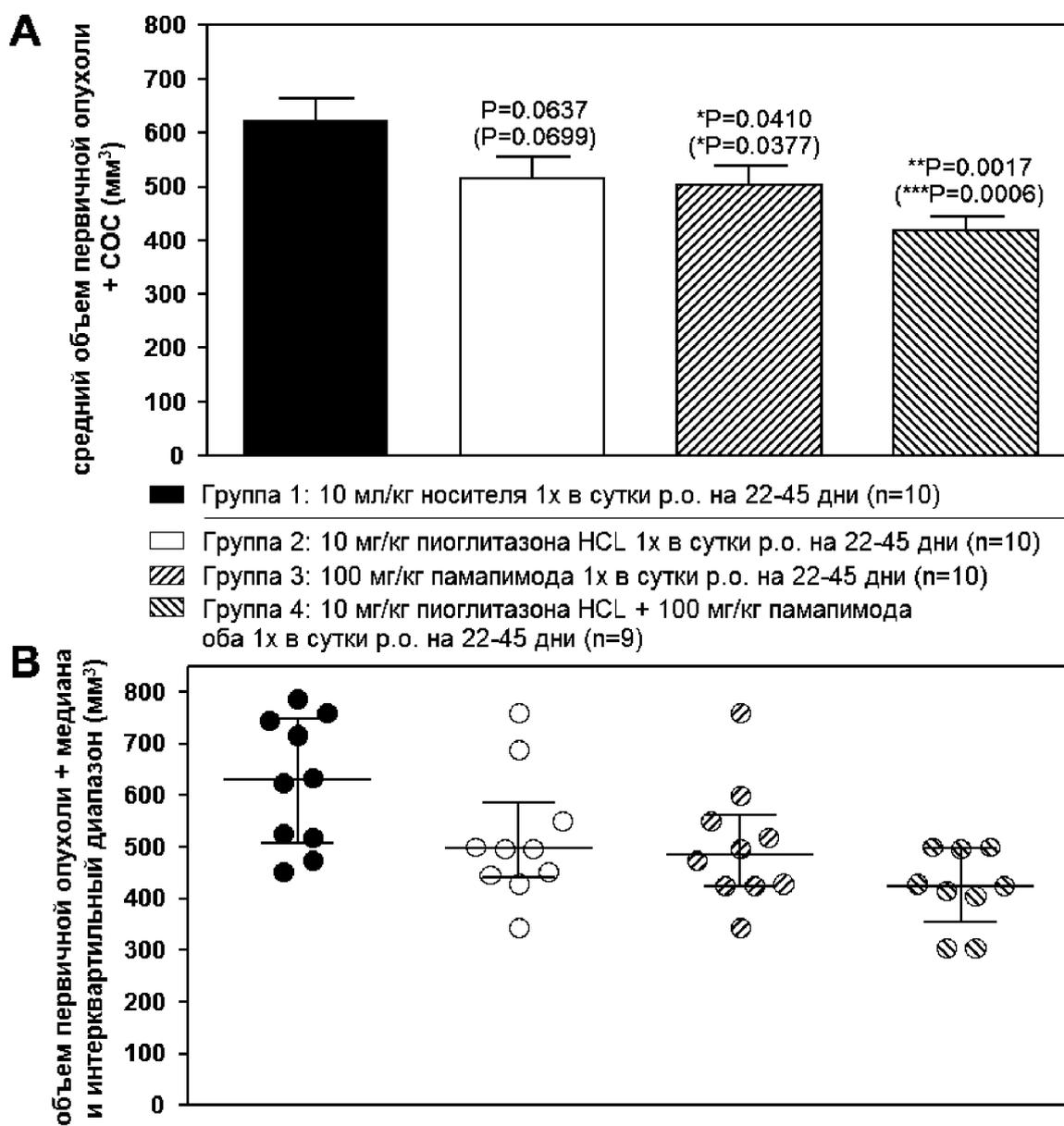


- 5 4) Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.
- 5) Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-4 для применения в качестве  
10 лекарственного средства.
- 6) Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-4 для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.
- 15 7) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 6, отличающаяся тем, что рак представляет собой метастатический рак.
- 8) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 6, отличающаяся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака яичника, рака предстательной  
20 железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, гематологического рака и рака почки.
- 9) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 8, отличающаяся тем, что  
(а) указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и  
25 мелкоклеточной карциномы легкого;

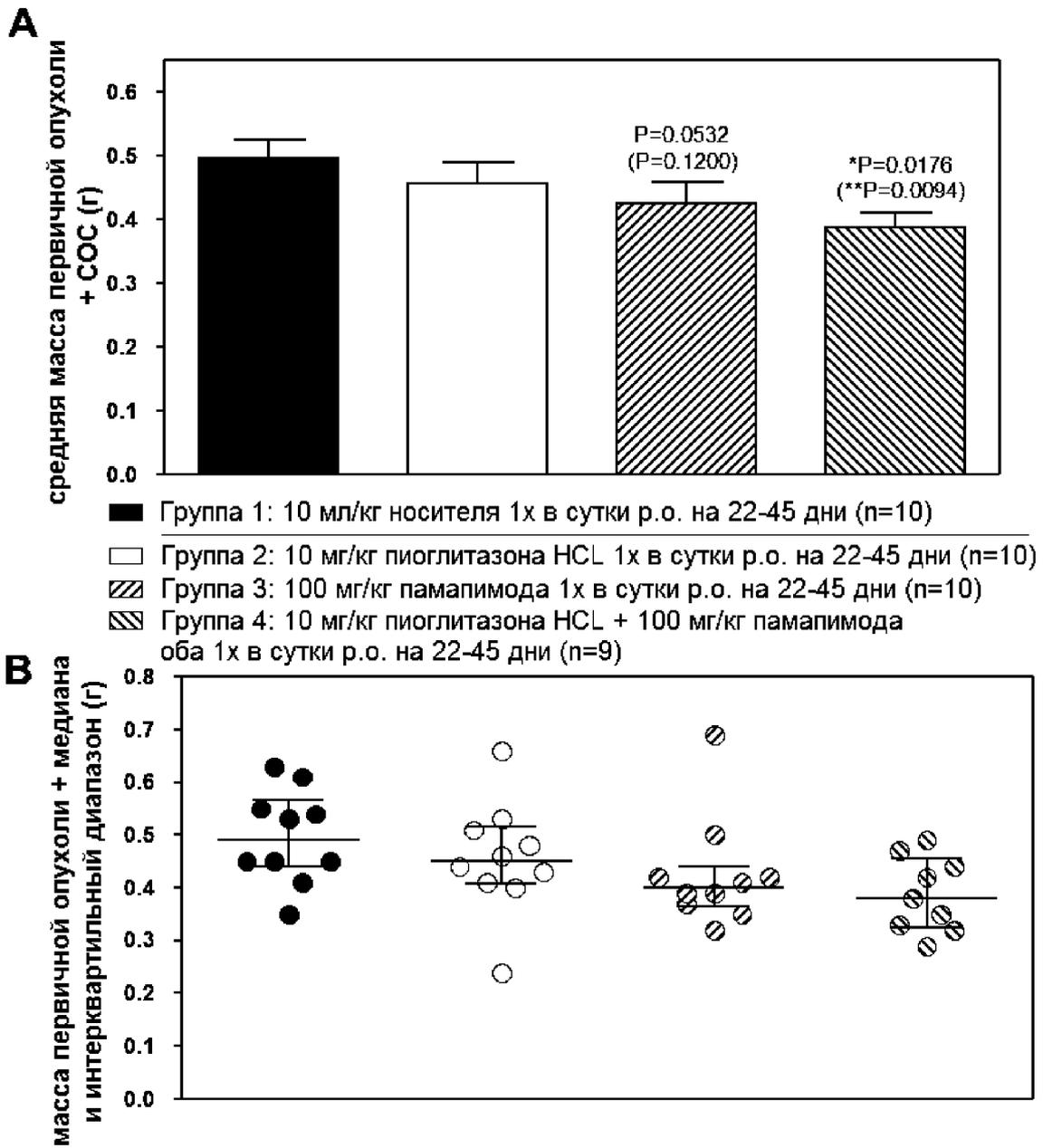
- (b) указанный рак молочной железы выбран из протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы и инвазивной лобулярной карциномы;
- (c) указанный рак мочевого пузыря выбран из переходно-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы и саркомы;
- 5 (d) указанный рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, гепатобластомы и холангиокарциномы;
- (e) указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки и рака анального канала;
- 10 (f) указанный гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы, миелодиспластического синдрома (MDS) и множественной миеломы;
- (g) указанный рак почки представляет собой почечно-клеточную аденокарциному.
- 15
- 10) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 6, отличающаяся тем, что указанный рак представляет собой рак ЖК тракта, рак легкого или рак яичника.
- 11) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 6, отличающаяся тем, что
- 20 указанный рак представляет собой рак легкого или рак яичника, или указанный рак легкого представляет собой рак легкого или рак ЖК тракта.
- 12) Фармацевтическая комбинация, содержащая:
- (a) агонист PPAR;
- 25 (b) ингибитор киназы p38; и необязательно
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей,
- для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника, или для применения в способе предупреждения, отсрочки
- 30 развития или лечения рака легкого или рака ЖК тракта у субъекта.

- 13) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 12, отличающаяся тем, что указанный ингибитор киназы P38 ингибирует P38-альфа и/или P38-бета.
- 14) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 12, отличающаяся тем, что указанный ингибитор киназы P38 выбран из группы, состоящей из памапимода, лосмапимода, дилмапимода, AZD7624, ARRY-371797, LY2228820, R9111, PH-797804, BIRB 796, VX-702, VX-745 SB 239063, SB202190, SCIO 469 и BMS 582949, или их фармацевтически приемлемых солей.
- 15) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 12, отличающаяся тем, что указанный ингибитор киназы P38 представляет собой памапимод или его фармацевтически приемлемую соль.
- 16) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 12, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR активирует гамма-PPAR.
- 17) Фармацевтическая комбинация для применения по п. 12, отличающаяся тем, что указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

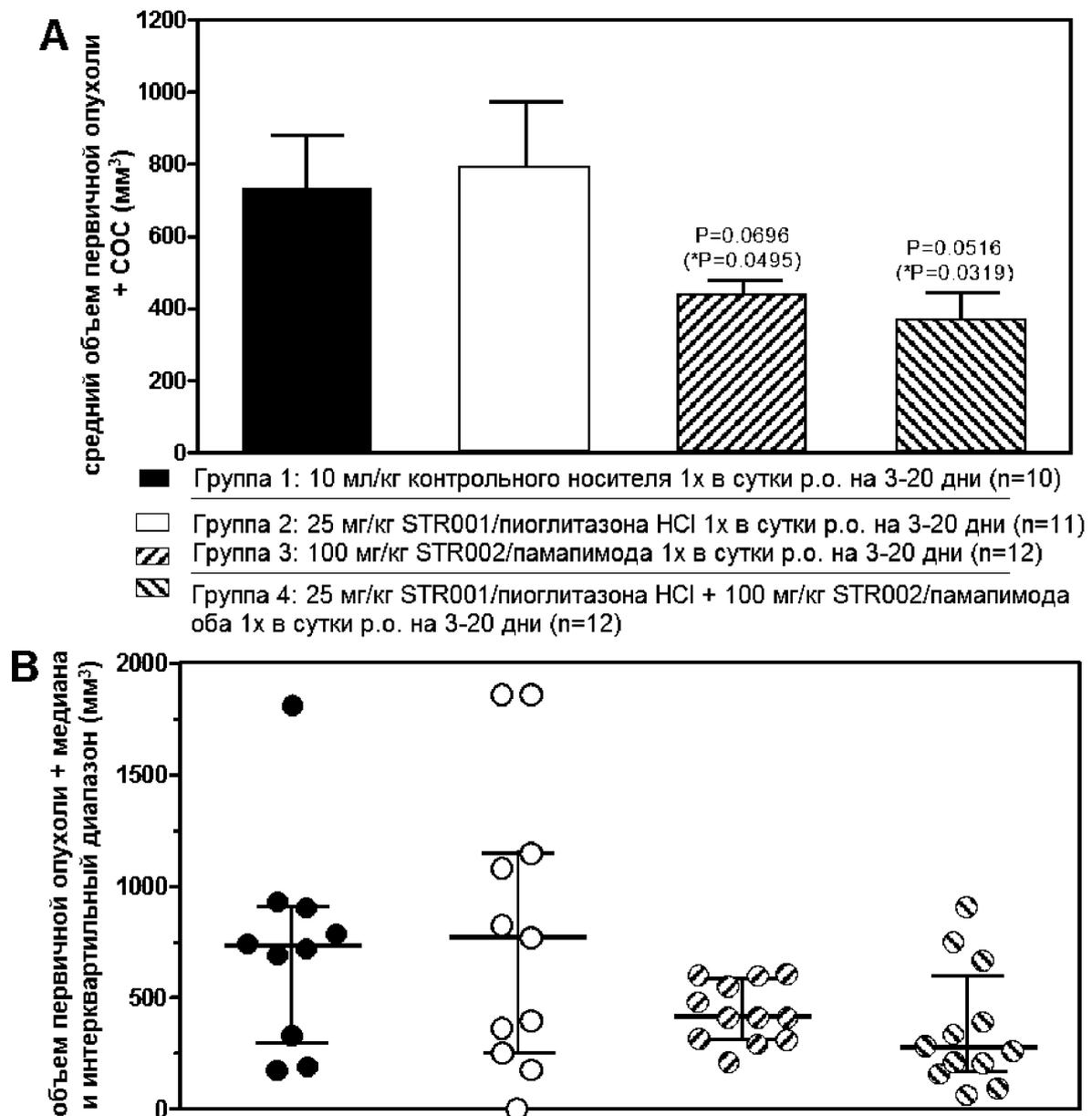
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4

