

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015108755, 14.08.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.08.2012 US 61/683,790

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2016 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.03.2015(86) Заявка РСТ:
US 2013/054848 (14.08.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO /2014/028566 (20.02.2014)

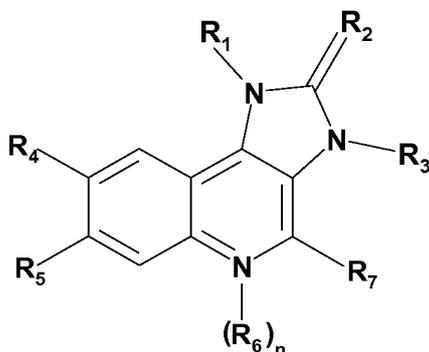
Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Автор(ы):

**КАПОНИГРО Джордано (US),
ХУАН Сичжун (US),
ЛЕХАР Джозеф (US),
ВАН Хой-Цинь (US)**(54) **КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА Р1К3 И ИНГИБИТОРА С-МЕТ**(57) **Формула изобретения**1. Фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор (а) фосфатидилинозитол
3-киназы, выбранный из группы, состоящей из соединения формулы (I),

(I),

где R₁ является нафтилом или фенилом, где указанный фенил замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; низшего алкила, незамещенного или замещенного галогеном, циано, имидазолилом или триазолилом; циклоалкила; amino, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкилсульфонила, низшего алкокси и низшего алкокси-низшего алкиламино;

пиперазинила, незамещенного или замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и низшего алкилсульфонила; 2-оксо-пирролидинила; низшего алкокси-низшего алкила; имидазолила; пиразолила; и триазолила;

R₂ является O или S;

R₃ является низшим алкилом;

R₄ является пиридилом, незамещенным или замещенным галогеном, циано, низшим алкилом, низшим алкокси или пиперазинилом, незамещенным или замещенным низшим алкилом; пиримидинилом, незамещенным или замещенным низшим алкокси; хинолинилом, незамещенным или замещенным галогеном; хиноксалинилом; или фенилом, замещенным алкокси

R₅ является водородом или галогеном;

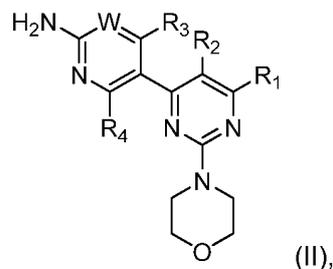
n равняется 0 или 1;

R₆ является оксидо;

при условии, что если n=1, то N-атом, несущий радикал R₆, имеет положительный заряд;

R₇ является водородом или амино;

или соединения формулы (II),



где W является CR_w или N, где

R_w выбран из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) циано,
- (3) галогена,
- (4) метила,
- (5) трифторметила,
- (6) сульфонила;

R₁ выбран из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) циано,
- (3) нитро,
- (4) галогена,
- (5) замещенного и незамещенного алкила,
- (6) замещенного и незамещенного алкенила,
- (7) замещенного и незамещенного алкинила,
- (8) замещенного и незамещенного арила,
- (9) замещенного и незамещенного гетероарила,
- (10) замещенного и незамещенного гетероциклила,
- (11) замещенного и незамещенного циклоалкила,
- (12) -COR_{1a},

- (13) $-\text{CO}_2\text{R}_{1a}$,
- (14) $-\text{CONR}_{1a}\text{R}_{1b}$,
- (15) $-\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$,
- (16) $-\text{NR}_{1a}\text{COR}_{1b}$,
- (17) $-\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$,
- (18) $-\text{OCOR}_{1a}$,
- (19) $-\text{OR}_{1a}$,
- (20) $-\text{SR}_{1a}$,
- (21) $-\text{SOR}_{1a}$,
- (23) $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$, где

R_{1a} , и R_{1b} независимо выбраны из группы, состоящей из:

- (a) водорода,
- (b) замещенного и незамещенного алкила,
- (c) замещенного и незамещенного арила,
- (d) замещенного и незамещенного гетероарила,
- (e) замещенного и незамещенного гетероциклила, и
- (f) замещенного и незамещенного циклоалкила;

R_2 выбран из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) циано,
- (3) нитро,
- (4) галогена,
- (5) гидроксид,
- (6) амина,
- (7) замещенного и незамещенного алкила,
- (8) $-\text{COR}_{2a}$, и
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$, где

R_{2a} , и R_{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из:

- (a) водорода, и
- (b) замещенного и незамещенного алкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) циано,
- (3) нитро,
- (4) галогена,
- (5) замещенного и незамещенного алкила,
- (6) замещенного и незамещенного алкенила,
- (7) замещенного и незамещенного алкинила,
- (8) замещенного и незамещенного арила,
- (9) замещенного и незамещенного гетероарила,
- (10) замещенного и незамещенного гетероциклила,
- (11) замещенного и незамещенного циклоалкила,
- (12) $-\text{COR}_{3a}$,
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$,
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$
- (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$,

(16) $-OR_{3a}$,

(17) $-SR_{3a}$,

(18) $-SOR_{3a}$,

(19) $-SO_2R_{3a}$, где

R_{3a} , и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из:

(a) водорода,

(b) замещенного и незамещенного алкила,

(c) замещенного и незамещенного арила,

(d) замещенного и незамещенного гетероарила,

(e) замещенного и незамещенного гетероциклила, и

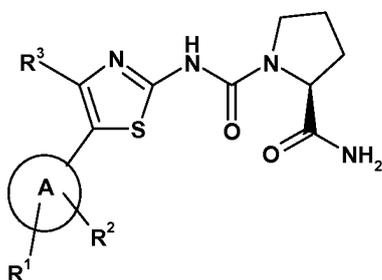
(f) замещенного и незамещенного циклоалкила; и

R_4 выбран из группы, состоящей из

(1) водорода, и

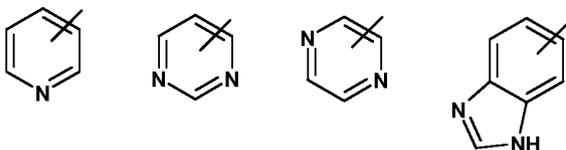
(2) галогена,

и соединения формулы (III)



(III),

где А представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



R^1 представляет собой один из следующих заместителей: (1) незамещенный или замещенный, предпочтительно замещенный C_1 - C_7 -алкил, где указанные заместители независимо выбраны из одного или нескольких, предпочтительно от одного до девяти из следующих фрагментов: дейтерия, фтора или от одного до двух из следующих фрагментов C_3 - C_5 -циклоалкила; (2) необязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил, где указанные заместители независимо выбраны из одного или нескольких, предпочтительно от одного до четырех из следующих фрагментов: дейтерия, C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно метила), фтора, циано, аминокарбонила; (3) необязательно замещенный фенила где указанные заместители независимо выбраны из одного или нескольких, предпочтительно от одного до двух из следующих фрагментов: дейтерия, гало, циано, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкиламино, ди(C_1 - C_7 -алкил)амино, C_1 - C_7 -алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_7 -алкил)аминокарбонила, C_1 - C_7 -алкокси; (4) необязательно моно- или дизамещенный амин; где указанные заместители независимо выбраны из следующих фрагментов: дейтерия, C_1 - C_7 -алкила (который не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, фтора, хлора, гидроксид), фенилсульфонила (который не замещен или замещен одним или несколькими, предпочтительно одним C_1 - C_7 -алкилом, C_1 - C_7 -алкокси,

ди(C₁-C₇-алкил)амино-C₁-C₇-алкокси); (5) замещенный сульфонил; где указанный заместитель выбран из следующих фрагментов: C₁-C₇-алкила (который не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, фтора), пирролидино, (который не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, оксо; в частности одного оксо); (6) фтор, хлор;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой (1) водород, (2) фтор, хлор, (3) необязательно замещенный метил, где указанные заместители независимо выбраны из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех из следующих фрагментов: дейтерия, фтора, хлора, диметиламино,

или его фармацевтически приемлемую соль, и (b), по меньшей мере, один ингибитор рецепторной тирозинкиназы с-Met или его фармацевтически приемлемую соль для одномоментного, раздельного или последовательного введения для применения в лечении пролиферативного заболевания.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой ингибитором фосфатидилинозитол 3-киназы является 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-ил-2,3-дигидро-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-фенил]-пропионитрил (СОЕДИНЕНИЕ А), 8-(6-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметил-фенил)-1,3-дигидро-имидазо[4,5-с]хинолин-2-он (СОЕДИНЕНИЕ В), 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламин (СОЕДИНЕНИЕ С) и (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновая кислота 2-амид 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амид) (СОЕДИНЕНИЕ D) или их фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой ингибитором рецепторной тирозинкиназы с-Met является 2-фтор-N-метил-4-[7-хинолин-6-ил-метил]-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид, ARQ197 (tavantinib), AMG458, GSK1363089 (XL880 или foretinib), PF2341066 (crizotinib), или их фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая комбинация по п. 1, при которой пролиферативным заболеванием является с-Met-зависимое пролиферативное заболевание.

5. Фармацевтическая комбинация по п. 1, при которой пролиферативным заболеванием является рак.

6. Фармацевтическая комбинация по п. 1, при которой пролиферативным заболеванием является рак, выбранный из группы, состоящей из доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, холангиокарциномы, ободочной и прямой кишки, пищевода, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, носоглотки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, эндометрия, саркомы костно-мышечной системы, саркомы мягких тканей, множественной миеломы, лимфомы, Т-клеточного лейкоза-лимфомы взрослого, острого миелоидного лейкоза, хронического миелолейкоза, глиобластомы, астроцитомы, меланомы, мезотелиомы и опухоли Вильма и т.п.

7. Фармацевтическая комбинация по п. 1, при которой пролиферативным заболеванием является рак легких (например, немелкоклеточный рак легких) или глиобластома.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую комбинацию по любому пп. 1-3 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

9. Способ лечения пролиферативного заболевания, содержащий введение нуждающемуся в этом индивидууму фармацевтической комбинации по п. 1 в количестве, которое является в совокупности терапевтически эффективным по отношению к

указанному пролиферативному заболеванию.

10. Способ ингибирования образования метастазов у индивидуума с раком, содержащий введение нуждающемуся в этом индивидууму фармацевтически эффективного количества фармацевтической комбинации по п. 1.

11. Способ по п. 9, где пролиферативным заболеванием является с-Met-зависимое пролиферативное заболевание.

12. Способ по п. 9 или 10, где пролиферативным заболеванием или раком является рак, выбранный из группы, состоящей из доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, холангиокарциномы, ободочной и прямой кишки, пищевода, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, носоглотки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, эндометрия, саркомы костно-мышечной системы, саркомы мягких тканей, множественной миеломы, лимфомы, Т-клеточного лейкоза-лимфомы взрослого, острого миелоидного лейкоза, хронического миелолейкоза, глиобластомы, астроцитомы, меланомы, мезотелиомы и опухоли Вильма и т.п.

13. Способ по пп. 9 или 10, где лечение содержит введение количества терапевтического средства (а) и количества терапевтического средства (б) отдельно или последовательно.

14. Применение комбинации по п. 1 для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

15. Применение по п. 14, при котором пролиферативным заболеванием является с-Met-зависимое пролиферативное заболевание.

16. Применение по п. 14, при котором пролиферативным заболеванием является рак.

17. Применение по п. 14, при котором пролиферативным заболеванием является рак, выбранный из группы, состоящей из молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, холангиокарциномы, ободочной и прямой кишки, пищевода, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, носоглотки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, эндометрия, саркомы костно-мышечной системы, саркомы мягких тканей, множественной миеломы, лимфомы, Т-клеточного лейкоза-лимфомы взрослого, острого миелоидного лейкоза, хронического миелолейкоза, глиобластомы, астроцитомы, меланомы, мезотелиомы и опухоли Вильма и т.п.

18. Фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор фосфатидилинозитол 3-киназы, выбранный из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина (СОЕДИНЕНИЕ С) и (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновая кислота 2-амид 1-(4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил)-амида (СОЕДИНЕНИЕ D), или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор рецепторной тирозинкиназы с-Met 2-фтор-N-метил-4-[7-хинолин-6-ил-метил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении пролиферативного заболевания.

19. Серийная упаковка, содержащая фармацевтическую комбинацию по пп. 1-3 вместе с инструкциями для ее одномоментного, отдельного или последовательного введения при лечении пролиферативного заболевания.