

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

(21)(22) Заявка: 2012108930/15, 11.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.08.2009 US 12/539,855

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2013 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.03.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/045133 (11.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/019798 (17.02.2011)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

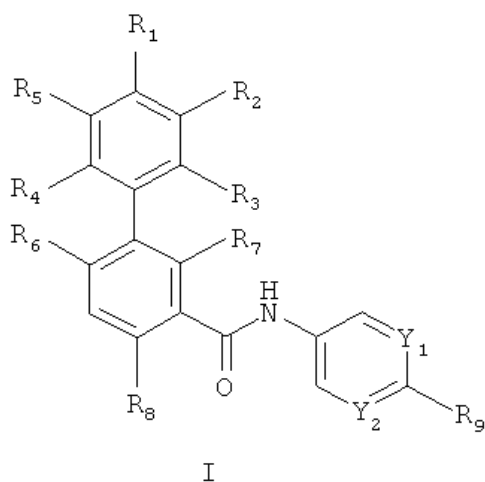
(71) Заявитель(и):

**НОВАРТИС АГ (СН),
ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ КОРТ ОФ ДЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ГЛАЗГО (GB)**

(72) Автор(ы):

**КОПЛЕНД Мхаири (GB),
ДОРШ Марион (US),
ЭРВИН Дейвид (GB),
МАНЛИ Пол У. (СН),
ПОЙКЕРТ Штефан (US)**(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОЗА**(57) **Формула изобретения**

1. Комбинация, включающая первый агент, который является ингибитором Smoothened, и второй агент, который является ингибитором BCR-ABL, где первый агент представляет собой соединение формулы I:



где Y₁ и Y₂ независимо выбраны из N и CR₁₀, где R₁₀ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆алкила, галогензамещенного C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы, галогензамещенной C₁-C₆алкоксигруппы и -OXNR_{10a}R_{10b}, где R_{10a} и R_{10b} независимо

выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила,

R_1 выбран из цианогруппы, галогена, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_6 - C_{10} арила, диметиламиногруппы, C_1 - C_6 алкилсульфанила и C_3 - C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенных одним или двумя C_1 - C_6 алкилами,

R_2 и R_5 независимо выбраны из группы, включающей водород, цианогруппу, галоген, C_1 - C_6 алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, галогензамещенную C_1 - C_6 алкоксигруппу и диметиламиногруппу,

R_3 и R_4 независимо выбраны из водорода, галогена, цианогруппы, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы; или R_1 и R_2 или R_1 и R_5 вместе с фенилом, к которому они оба присоединены, образуют C_5 - C_{10} гетероарил,

R_6 и R_7 независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы, при условии, что R_6 и R_7 оба не обозначают водород,

R_8 выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкил, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы,

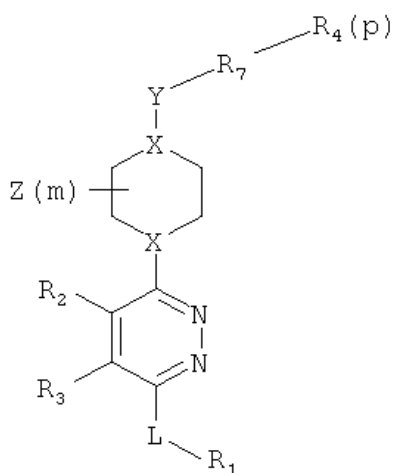
R_9 выбран из $-S(O)_2R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NR_{12a}R_{12b}$ и $-R_{11}$, где R_{11} выбран из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, R_{12a} и R_{12b} независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила и гидроксизамещенного C_1 - C_6 алкила,

где указанный арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил в составе R_9 необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_6 - C_{10} арил(C_0 - C_4)алкила, C_5 - C_{10} гетероарил(C_0 - C_4)алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила и C_3 - C_8 гетероциклоалкила,

где указанный арилалкильный заместитель в составе R_9 необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы и метилпиперазина; или его фармацевтически приемлемая соль,

или

соединения формулы (II):



(II)

и их фармацевтически приемлемые соли, где R_1 обозначает C_6 - C_{14} арил или 5-14-членный гетероарил, которые являются замещенными или незамещенными,

R_2 и R_3 независимо обозначают C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 алкил-ОН; или R_2 и R_3 вместе образуют конденсированный C_3 - C_{14} циклоалкил,

L обозначает связь, C_1 - C_8 алкилек, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_9-$, $-C_1$ - C_8 алкил-ОН-, $-C_1$ - C_8 галогеналкил, $-C(O)-$, $-NH-$ или $-O-$,

X и W независимо обозначают N или CR_5 и по крайней мере одна из групп X или W обозначает N ,

R_7 обозначает C_6 - C_{14} арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный циклогетероалкил,

R_4 обозначает замещенные или незамещенные C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-14-членный гетероарил, 3-14-членный циклогетероалкил, C_1 - C_8 алкоксигруппу, галоген, NR_6R_8 , $C(O)OR_6$, $C(O)NR_6R_8$, C_1 - C_8 галогеналкил, формил, карбалкоксигруппу, C_1 - C_8 алкил-ОН, $C(O)R_6$, SO_2R_6 , $C(O)NHC_1$ - C_8 алкил- R_6 , NR_6R_8 , $SO_2NR_6R_8$, OCF_3 , $NHC(O)R_6$, $CH_2OC(O)NR_6R_8$, $CH_2NR_6R_8$, $NHC(O)OR_6$, $NHC(O)NR_6R_8$, $CH_2NHSO_2R_6$, $CH_2NHC(O)OR_6$, $OC(O)R_6$ или $NHC(O)R_6$,

Z обозначает C_1 - C_8 алкил, CN , OH или галоген,

m и p независимо равны 0-3,

Y обозначает связь, C_1 - C_8 алкилен, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH(OH)-$ или $-C(O)NR_{10}$,

R_5 обозначает H , галоген, CN , низший алкил, OH , OCH_3 или OCF_3 ,

где R_1 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из C_1 - C_8 алкила, C_6 - C_{14} арила, галоген(C_1 - C_8)алкила, C_1 - C_8 алкоксигруппы, галогена, NH_2 , CN , OCF_3 , OH , $C(O)NR_6R_8$, $C(O)R_6$, NR_6R_8 , $NHC(O)R_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_8$;

R_9 и R_{10} независимо обозначают C_1 - C_8 алкил или H ,

R_6 и R_8 независимо обозначают H , C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-14-членный гетероарил, 3-14-членный циклогетероалкил, галоген(C_1 - C_8)алкил, C_1 - C_8 алкилОН, C_1 - C_8 алкоксигруппу; или два радикала R_6 , присоединенные к одному атому, могут образовывать кольцо, содержащее гетероатом; и

где R_4 , R_6 и R_8 являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_{14} циклоалкила, C_6 - C_{14} арила, 5-14-членного гетероарила, 3-14-членного циклогетероалкила, C_1 - C_8 алкил-ОН, OH , оксогруппы, галоген(C_1 - C_8)алкила, карбокси(C_1 - C_8)алкила или SO_2 (C_1 - C_8)алкила, галогена, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-NH_2$, или их соль.

2. Комбинация по п.1, где указанным первым агентом является [6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]амид 2-метил-4'-трифторметоксибифенил-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Комбинация по п.1, где указанным первым агентом является 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил]пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Комбинация по п.2, где указанным вторым агентом является ингибитор ABL, ингибитор ABL/Scr, ингибитор киназы Auroга или не-АТР конкурентный ингибитор BCR-ABL.

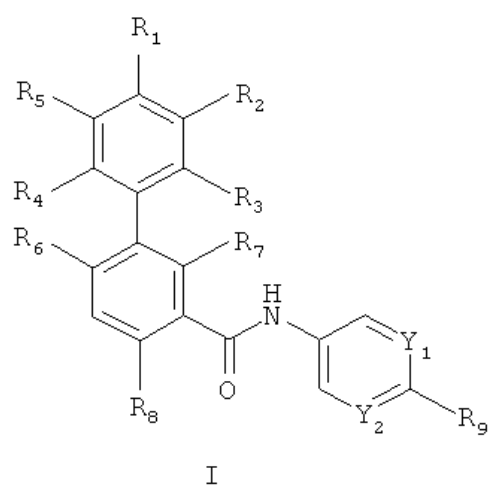
5. Комбинация по п.1, где указанный второй агент выбран из группы, включающей нилотиниб (AMN107), иматиниб (STI571), 2,6,9-тризамещенные аналоги пурина (например, AP23464), AZD-0530, бозутиниб (SKI-606), CPG070603, соединения пиридо [2,3-d]пириимидина (например, дазатиниб (BMS-354825)), PD166326, PD173955, PD180970), ON012380, 3-замещенные производные бензамида (например, INNO-406), МК-0457 (VX-680), РНА-739358, гидрохлорид ретаспимицина (IPI-504) и GNF-2.

6. Комбинация по п.5, где вторым агентом является нилотиниб.

7. Комбинация по п.6, где первым агентом является [6-(цис-2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]амид 2-метил-4'-трифторметоксибифенил-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Комбинация по п.6, где первым агентом является 2-[(R)-4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил]пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция, включающая первый агент, который является ингибитором Smoothed, и второй агент, который является ингибитором BCR-ABL, где первый агент представляет собой соединение формулы I:



где Y₁ и Y₂ независимо выбраны из N и CR₁₀, где R₁₀ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆алкила, галогензамещенного C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы, галогензамещенной C₁-C₆алкоксигруппы и -OXNR_{10a}R_{10b}, где R_{10a} и R_{10b} независимо выбраны из водорода и C₁-C₆алкила,

R₁ выбран из цианогруппы, галогена, C₁-C₆алкила, галогензамещенного C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы, галогензамещенной C₁-C₆алкоксигруппы, C₆-C₁₀арила, диметиламиногруппы, C₁-C₆алкилсульфанила и C₃-C₈гетероциклоалкила, необязательно замещенных одним или двумя C₁-C₆алкилами,

R₂ и R₅ независимо выбраны из группы, включающей водород, цианогруппу, галоген, C₁-C₆алкил, галогензамещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксигруппу, галогензамещенную C₁-C₆алкоксигруппу и диметиламиногруппу,

R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода, галогена, цианогруппы, C₁-C₆алкила, галогензамещенного C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы и галогензамещенной C₁-C₆алкоксигруппы; или R₁ и R₂ или R₁ и R₅ вместе с фенилом, к которому они оба присоединены, образуют C₅-C₁₀гетероарил,

R₆ и R₇ независимо выбраны из водорода, C₁-C₆алкила, галогензамещенного C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы и галогензамещенной C₁-C₆алкоксигруппы, при

условии, что R_6 и R_7 оба не обозначают водород,

R_8 выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы,

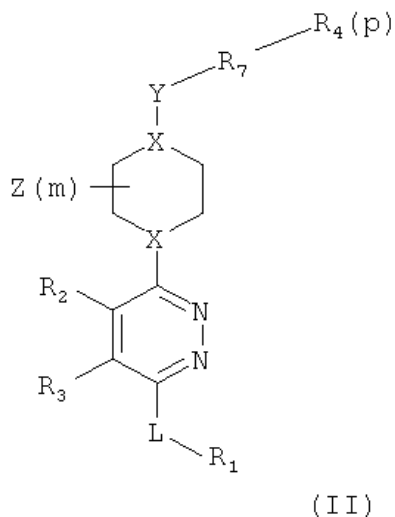
R_9 выбран из $-S(O)_2R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NR_{12a}R_{12b}$ и $-R_{11}$, где R_{11} выбран из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, R_{12a} и R_{12b} независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила и гидроксизамещенного C_1 - C_6 алкила,

где указанный арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил в составе R_9 необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_6 - C_{10} арил(C_0 - C_4)алкила, C_5 - C_{10} гетероарил(C_0 - C_4)алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила и C_3 - C_8 гетероциклоалкила,

где указанный арилалкильный заместитель в составе R_9 необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогензамещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы и метилпиперазина, или его фармацевтически приемлемую соль,

или

соединения формулы (II):



(II)

или их фармацевтически приемлемые соли, где

R_1 обозначает C_6 - C_{14} арил или 5-14-членный гетероарил, которые являются замещенными или незамещенными,

R_2 и R_3 независимо обозначают C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 алкил-ОН; или R_2 и R_3 вместе образуют конденсированный C_3 - C_{14} циклоалкил,

L обозначает связь, C_1 - C_8 алкилен, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_9-$, $-C_1$ - C_8 алкил-ОН-, -галоген(C_1 - C_8)алкил, $-C(O)-$, $-NH-$ или $-O-$,

X и W независимо обозначают N или CR_5 и по крайней мере одна из групп X или W обозначает N,

R_7 обозначает C_6 - C_{14} арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный циклогетероалкил,

R_4 обозначает замещенные или незамещенные C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-14-членный гетероарил, 3-14-членный циклогетероалкил, C_1 - C_8 алкоксигруппу, галоген, NR_6R_8 , $C(O)OR_6$, $C(O)NR_6R_8$, галоген(C_1 - C_8)алкил,

формил, карбалкоксигруппу, C_1 - C_8 алкил-ОН, $C(O)R_6$, SO_2R_6 , $C(O)NH(C_1-C_8)$ алкил- R_6 , NR_6R_8 , $SO_2NR_6R_8$, OCF_3 , $NHC(O)R_6$, $CH_2OC(O)NR_6R_8$, $CH_2NR_6R_8$, $NHC(O)OR_6$, $NHC(O)NR_6R_8$, $CH_2NHSO_2R_6$, $CH_2NHC(O)OR_6$, $OC(O)R_6$ или $NHC(O)R_6$,

Z обозначает C_1 - C_8 алкил, CN, OH или галоген,

m и p независимо равны 0-3,

Y обозначает связь, C_1 - C_8 алкилен, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH(OH)-$ или $-C(O)NR_{10}$,

R_5 обозначает H, галоген, CN, низший алкил, OH, OCH_3 или OCF_3 ,

где R_1 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из C_1 - C_8 алкила, C_6 - C_{14} арила, галоген(C_1 - C_8)алкила, C_1 - C_8 алкоксигруппы, галогена, NH_2 , CN, OCF_3 , OH, $C(O)NR_6R_8$, $C(O)R_6$, NR_6R_8 , $NHC(O)R_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_8$,

R_9 и R_{10} независимо обозначают C_1 - C_8 алкил или H,

R_6 и R_8 независимо обозначают H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-14-членный гетероарил, 3-14-членный циклогетероалкил, галоген(C_1 - C_8)алкил, C_1 - C_8 алкилОН, C_1 - C_8 алкоксигруппу; или два радикала R_6 , присоединенные к одному атому, могут образовывать кольцо, содержащее гетероатом, и

где R_4 , R_6 и R_8 являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_{14} циклоалкила, C_6 - C_{14} арила, 5-14-членного гетероарила, 3-14-членного циклогетероалкила, C_1 - C_8 алкил-ОН, OH, оксогруппы, галоген(C_1 - C_8)алкила, карбокси(C_1 - C_8)алкила или $SO_2(C_1-C_8)$ алкила, галогена, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-NH_2$ или их соль.

10. Применение комбинации по п.1 для получения лекарственного средства для лечения BCR-ABL-положительного лейкоза.

11. Применение по п.10, где BCR-ABL-положительным лейкозом является хронический миелогенный лейкоз, острый миелогенный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

12. Применение по п.11, где BCR-ABL-положительным лейкозом является хронический миелогенный лейкоз.