



(51) МПК

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017119219, 11.10.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.10.2011 US 61/547,308

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2014119339 11.10.2012

(43) Дата публикации заявки: 02.11.2018 Бюл. №
31

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

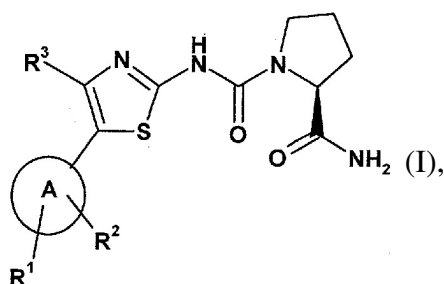
(72) Автор(ы):

ХУАН Сичжун (US),**КВАДТ Корнелия (CH),****ВАН Хой-Цинь (US),****ФРИТЧ Кристиан (CH),****ШНЕЛЛЬ Кристиан Рене (CH)**

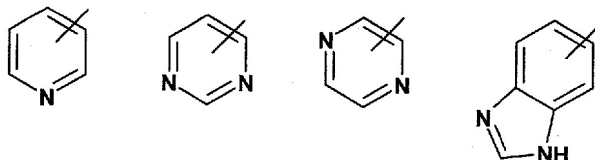
(54) 2-КАРБОКСАМИД ЦИКЛОАМИНО ПРОИЗВОДНЫЕ МОЧЕВИНЫ В КОМБИНАЦИИ С
ИНГИБИТОРАМИ HSP90 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:
соединение формулы (I),



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



R¹ представляет собой один из следующих заместителей: (1) незамещенный или замещенный, предпочтительно, замещенный C₁-C₇-алкил, где указанные заместители независимо выбраны из одной или нескольких, предпочтительно, от одной до девяти из следующих групп: дейтерий, фтор, или от одной до двух из следующих групп C₃-C₅

-циклоалкила; (2) необязательно замещенный C₃-C₅-циклоалкил, где указанные заместители независимо выбраны из одной или нескольких, предпочтительно, от одной до четырех из следующих групп: дейтерий, C₁-C₄-алкил (предпочтительно, метил), фтор, циано, аминокарбонил; (3) необязательно замещенный фенил, где указанные заместители независимо выбраны из одной или нескольких, предпочтительно, от одной до двух из следующих групп: дейтерий, галоген, циано, C₁-C₇-алкил, C₁-C₇-алкиламино, ди(C₁-C₇-алкил)амино, C₁-C₇-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₇-алкил)аминокарбонил, C₁-C₇-алкокси; (4) необязательно моно- или ди- замещенный амин; где указанные заместители независимо выбраны из следующих групп: дейтерий, C₁-C₇-алкил (который является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из дейтерия, фтора, хлора, гидроксид), фенилсульфонил (который является незамещенным или замещенным одним или несколькими, предпочтительно, одним, C₁-C₇-алкилом, C₁-C₇-алкокси, ди(C₁-C₇-алкил)амино-C₁-C₇-алкокси); (5) замещенный сульфонил; где указанный заместитель выбран из следующих групп: C₁-C₇-алкил (который является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из дейтерия, фтора), пирролидино, (который является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из дейтерия, гидроксид, оксо; в частности, один 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 одной или нескольких, предпочтительно, от одной до трех из следующих групп: дейтерий, фтор, хлор, диметиламино;

при исключении 2-амида 1-({5-[2-(трет-бутил)пиримидин-4-ил]-4-метилтиазол-2-ил} амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемую соль; и

(b), по меньшей мере, один ингибитор Hsp90 или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, где агент (a) выбран из 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-4-ил]тиазол-2-ил} амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Фармацевтическая комбинация по п.1, где агент (b) выбран из производного гелданамицина, танеспимицина (17-аллиламино-17-деметоксигелданамицина) (известный также как KOS-953 и 17-AAG); радицикола; метансульфоната 6-хлор-9-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-илметил)-9H-пурин-2-амин (известный также как CNF2024); IPI504; SNX5422; этиламида 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-морфолин-4-илметил-фенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (AUY922); и (R)-2-амино-7-[4-фтор-2-(6-метоксипиридин-2-ил)фенил]-4-метил-7,8-дигидро-6H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-она (HSP990) или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Фармацевтическая комбинация по п.1 для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении пролиферативного заболевания.

5. Фармацевтическая комбинация по п.4, где пролиферативным заболеванием является рак желудка; легких и бронхов; простаты; груди; поджелудочной железы; толстой кишки; прямой кишки; щитовидной железы; печени и внутрипеченочных желчных протоков; почек и почечной лоханки; мочевого пузыря; тела матки; шейки матки; яичников; множественная миелома; рак пищевода; острый миелобластный лейкоз; хронический миелолейкоз; лимфолейкоз; миелонидный лейкоз; рак мозга; полости рта и глотки; гортани; тонкого кишечника; неходжкинская лимфома; меланома; или

ворсинчатая аденома толстой кишки.

6. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативного заболевания, содержащая соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, один ингибитор Hsp90 или его фармацевтически приемлемую.

7. Применение фармацевтической комбинации по п.1 при получении лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

8. Применение по п.7, где пролиферативным заболеванием является рак желудка; легких и бронхов; простаты; груди; поджелудочной железы; толстой и прямой кишки; щитовидной железы; печени и внутрипеченочных желчных протоков; почек и почечной лоханки; мочевого пузыря; тела матки; шейки матки; яичников; множественная миелома; рак пищевода; острый миелобластный лейкоз; хронический миелолейкоз; лимфолейкоз; миелоидный лейкоз; рак мозга; полости рта и глотки; гортани; тонкого кишечника; неходжкинская лимфома; меланома; и ворсинчатая аденома толстой кишки.

9. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, и, по меньшей мере, одного ингибитора Hsp90 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ лечения пролиферативного заболевания по п.9, где пролиферативным заболеванием является рак желудка, легких и бронхов; простаты; груди; поджелудочной железы; толстой кишки и прямой кишки; щитовидной железы; печени и внутрипеченочных желчных протоков; почек и почечной лоханки; мочевого пузыря; тела матки; шейки матки; яичников; множественная миелома; пищевода; острый миелобластный лейкоз; хронический миелолейкоз; лимфолейкоз; миелоидный лейкоз; рак мозга; полости рта и глотки; гортани; тонкого кишечника; неходжкинская лимфома; меланома; и ворсинчатая аденома толстой кишки.

11. Способ лечения пролиферативного заболевания по п.9, где соединение формулы (I) выбрано из 2-амида 1-(4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)пиридин-4-ил]тиазол-2-ил)амида (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (соединение А).

12. Способ лечения пролиферативного заболевания по п.9, где ингибитор Hsp90 выбран из производного гелданамицина, танеспимицина (17-аллиламино-17-деметоксигелданамицина) (известного также как KOS-953 и 17-AAG); радицикола; метансульфоната 6-хлор-9-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-илметил)-9Н-пури-2-амина (известного также как CNF2024); IPI504; SNX5422; этиламида 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-морфолин-4-илметил-фенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (AU922); и (R)-2-амино-7-[4-фтор-2-(6-метоксипиридин-2-ил)фенил]-4-метил-7,8-дигидро-6Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-она (HSP990).

13. Способ по п.9, где соединение формулы (I) и ингибитор Hsp90 вводятся вместе в виде одной фармацевтической композиции.

14. Способ по п.9, где соединение формулы (I) и ингибитор Hsp90 вводятся в виде отдельных композиций или последовательно.

15. Набор, содержащий соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и листок-вкладыш или этикетку, обеспечивающую инструкцию по применению для лечения пролиферативного заболевания путем одновременного введения, по меньшей мере, одного ингибитора Hsp90 или его фармацевтически приемлемой соли.