



(51) МПК

A61K 31/506 (2006.01)*A61K 31/505* (2006.01)*A61K 31/501* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 35/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008143704/15, 05.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.04.2006 US 60/790,438

11.04.2006 US 60/791,150

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2010 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 20.05.2013 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: O'HARE T. et al "In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants" Cancer Research, 2005 Jun, 65(11), 4500-4505. O'HARE T. et al "AMN107: tightening the grip of imatinib" Cancer Cell, 2005 Feb. 7(2), 117-119. WO 2005/123719 A1, 29.12.2005. WO 2006034833 A1, (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 07.11.2008

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/053413 (05.04.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/116029 (18.10.2007)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

МАНЛИ Пол У. (СН)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(54) КОМБИНАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ А) ПИРИМИДИЛАМИНОБЕНЗАМИД И Б) ИНГИБИТОР КИНАЗЫ Thr315Ile

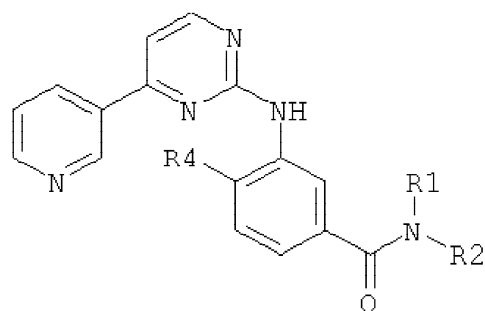
(57) Реферат:

Предложены: фармацевтическая комбинация для лечения пролиферативного заболевания, включающая а) пиримидиламинобензамид формулы А и б) ингибитор киназы Thr315Ile, представляющий собой (3-трифторметилфенил)амид 6-(2-

аминопиримидин-4-илок-си)нафталин-1-карбоновой кислоты, или [6-[[1-[[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фенил-амино]карбонил]-1H-индол-5-ил]окси]-4-пиримидил]ацетамид, N-[3-[[1-[6-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-

метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид, AP24534 или их комбинации в синергетически эффективном количестве, способ лечения или профилактики пролиферативного заболевания с использованием такой комбинации и способы лечения лейкоза (варианты). Показано: комбинация подавляет любые мутантные формы онкогенного белка Bcr-Abl. Это позволяет лечить пролиферативные заболевания, при которых наблюдается сверхэкспрессия указанного гена, в частности

лейкозов. 4 н. и 3 з.п. ф-лы.



соединение формулы А

(56) (продолжение):

06.04.2006. WO 2004/005281 A1, 15.01.2004. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2001, том I, с.11.

RU 2 4 8 1 8 4 0 C 2

RU 2 4 8 1 8 4 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61K 31/501** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61P 35/02** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008143704/15, 05.04.2007**(24) Effective date for property rights:
05.04.2007

Priority:

(30) Convention priority:

07.04.2006 US 60/790,438**11.04.2006 US 60/791,150**(43) Application published: **20.05.2010 Bull. 14**(45) Date of publication: **20.05.2013 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **07.11.2008**

(86) PCT application:

EP 2007/053413 (05.04.2007)

(87) PCT publication:

WO 2007/116029 (18.10.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

MANLI Pol U. (CH)

(73) Proprietor(s):

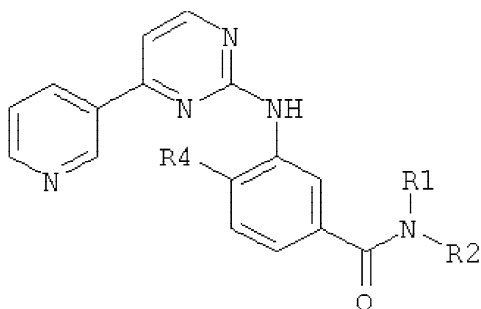
NOVARTIS AG (CH)**(54) COMBINATION, INCLUDING A) PYRIMIDYLAMINO BENZAMIDE AND B) KINASE Thr315Ile INHIBITOR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed are: pharmaceutical combination for treating proliferative disease, including a) pyrimidylaminobenzamide of formula A compound

and



b) kinase Thr315Ile inhibitor, representing (3-trifluoromethyl-phenyl)amide 6-(2-aminopyrimidin-

4yloxy)naphthalene-1-carboxylic acid, or [6-[[1-[[4-(4-methyl-1-piperasiny)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl-amino]carbonyl]-1H-indol-5-yl]oxy]-4-pyrimidyl]acetamide, N-[3-[[1-[6-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-1H-imidasol-2-yl]amino]-4-methylphenyl]-3-(4-methyl-1H-imidazole-1yl)-5-(trifluoromethyl)benzamide, AP24534 or their combinations in sinergetically effective quantity, method of treatment or prevention of proliferative disease with application of such combination and methods of treating leucosis (versions).

EFFECT: combination suppresses any mutant forms of oncogenic protein Bcr-Abl, makes it possible to treat proliferative diseases in which super-expression of said gene is observed, in particular, leucoses.

7 cl

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей а) пиримидиламинобензамид и б) агенты, которые ингибируют киназу Thr315Ile Bcr-Abl ("ингибитор Thr315Ile"), и к применению такой комбинации для лечения пролиферативных заболеваний, опосредованных активностью тирозинкиназы Abl, при которых наблюдается экспрессия гибридных белков Bcr-Abl или TEL-Abl. Такие пролиферативные заболевания включают опухоли, миеломы, лейкозы и т.д.

Несмотря на многочисленные способы лечения пациентов с пролиферативными заболеваниями, все еще существует необходимость в эффективных и безопасных антипролиферативных агентах, а также необходимость в их предпочтительном применении при комбинированном лечении.

В настоящее время установлено, что комбинации AMN107 с агентами, которые ингибируют киназу Thr315Ile Bcr-Abl, оказывают дополнительное благоприятное воздействие на пациентов с лейкозом, прежде всего на пациентов с хроническим миелолейкозом (CML), которые находятся в группе риска, в которой наблюдается экспрессия мутантных форм Bcr-Abl, или на пациентов, у которых мутантные формы уже существуют. Причиной этого является то, что AMN107 ингибирует большинство мутантных форм Bcr-Abl (32 формы из 33 исследованных форм), причем только мутант Thr315Ile является устойчивым к AMN107 и следовательно комбинации AMN107

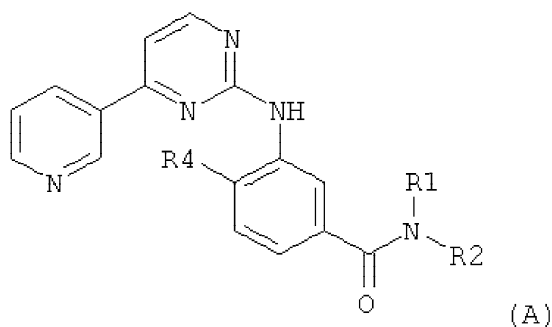
с ингибитором Thr315Ile являются чрезвычайно перспективными лекарственными агентами. Такие комбинации лекарственных агентов могут проявлять повышенную эффективность при лечении CML и острого лимфоцитарного лейкоза (ALL) у пациентов, у которых наблюдается экспрессия мутантной формы Bcr-Abl, и будут обеспечивать более благоприятный прогноз у пациентов группы риска развития заболевания, вызванного мутантной формой Bcr-Abl.

Краткое описание сущности изобретения

Неожиданно было установлено, что комбинация, включающая а) по крайней мере один пиримидиламинобензамид и б) ингибитор киназы Thr315Ile, например, как описано ниже, оказывает благоприятное действие на пролиферативные заболевания, такие как, например, опухоли, миеломы, лейкозы, псориаз, рестеноз, склеродерма и фиброз.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к применению пиримидиламинобензамидов формулы А:



где R₁ означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R₂ означает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковыми или различными радикалами R₃, циклоалкил, бензоциклоалкил,

гетероцикл, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, не содержащий или содержащий один атом кислорода и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

и R_3 означает гидроксильный, (низш.)алкоксильный, ацилоксильный, карбоксильный, (низш.)алкоксикарбонильный, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, аминоксильный, моно- или дизамещенный аминоксильный, циклоалкил, гетероцикл, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, и не содержащий или содержащий один атом кислорода, и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

или где R_1 и R_2 вместе означают алкилен, содержащий четыре, пять или шесть атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенные группой (низш.)алкил, циклоалкил, гетероцикл, фенил, гидроксильный, (низш.)алкоксильный, аминоксильный, моно- или дизамещенный аминоксильный, оксо-, пиридил-, пирозинил или пиримидинил,

бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода, оксоалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода, или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным группой (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонильный(низш.)алкил, карбоксильный(низш.)алкил, карбамоил(низш.)алкил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил(низш.)алкил, циклоалкил, (низш.)алкоксикарбонильный, карбоксильный, фенил, замещенный фенил, пиридинил, пиримидинил или пирозинил,

R_4 означает водород, (низш.)алкил или галоген

и N-оксид или фармацевтически приемлемую соль такого соединения для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения заболеваний, зависящих от киназы.

В настоящем изобретении использовали общую терминологию и предпочтительно следующие термины, если не указано иное.

Термин «низш.» означает радикал, содержащий включительно до 7, прежде всего включительно до 4 атомов углерода, радикалы с прямой или разветвленной цепью с одним или более разветвлениями.

Соединения, соли и т.п. во множественной форме означают также одно соединение, соль и т.п.

Любой асимметричный атом углерода присутствует в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации, предпочтительно в (R)- или (S)-конфигурации. Таким образом, соединения присутствуют в виде смеси изомеров или в виде индивидуальных изомеров, предпочтительно в виде энантиомерно чистых диастереомеров.

Изобретение относится также к возможным таутомерам соединений формулы А.

(Низш.)алкил предпочтительно включает алкил, содержащий от 1 до 7 включительно, предпочтительно от 1 до 4 включительно атомов углерода, с прямой или разветвленной цепью. (Низш.)алкил предпочтительно означает бутил, такой как н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пропил, такой как н-пропил или изопропил, этил или метил. (Низш.)алкил предпочтительно означает метил, пропил или трет-бутил.

(Низш.)ацил предпочтительно означает формил или (низш.)алкилкарбонильный, прежде всего ацетил.

Арильная группа означает ароматический радикал, который присоединен к

молекуле через связь, расположенную у атома углерода ароматического кольца. В предпочтительном варианте арил означает ароматический радикал, содержащий от 6 до 14 атомов углерода, прежде всего фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил или фенантренил, и является незамещенным или замещенным одним или более, предпочтительно до трех, прежде всего одним или двумя заместителями, прежде всего выбранными из группы, включающей amino, моно- или дизамещенный amino, галоген, (низш.)алкил, замещенный (низш.)алкил, (низш.)алкенил, (низш.)алкинил, фенил, гидрокси, этерифицированную гидроксигруппу в виде простых и сложных эфиров, нитро, циано, карбокси, этерифицированную карбоксигруппу, алканоил, бензоил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, амидино, гуанидино, уреидо, меркапто, сульфо, (низш.)алкилтио, фенилтио, фенил(низш.)алкилтио, (низш.)алкилфенилтио, (низш.)алкилсульфинил, фенилсульфинил, фенил(низш.)алкилсульфинил, (низш.)алкилфенилсульфинил, (низш.)алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенил(низш.)алкилсульфонил, (низш.)алкилфенилсульфонил, галоген(низш.)алкилсульфонил, такой как, прежде всего, трифторметансульфонил, дигидроксид бора ($-B(OH)_2$), гетероцикл, моно- или бициклический гетероарил, и (низш.)алкилендиокси, присоединенный к соседним атомам углерода в цикле, такой как метилендиокси. Арил более предпочтительно означает фенил, нафтил или тетрагидронафтил, который в каждом случае является незамещенным или независимо замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, прежде всего фтор, хлор или бром, гидрокси, гидрокси, этерифицированный (низш.)алкилом, таким как метил, галоген(низш.)алкил, например трифторметил или фенил; (низш.)алкилендиокси, присоединенный к двум соседним атомам углерода в цикле, например метилендиокси, (низш.)алкил, например метил или пропил, галоген(низш.)алкил, например трифторметил, гидрокси(низш.)алкил, например гидроксиметил или 2-гидрокси-2-пропил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, например метоксиметил или 2-метоксиэтил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, например метоксикарбонилметил, (низш.)алкинил, такой как 1-пропинил, этерифицированный карбокси, прежде всего (низш.)алкоксикарбонил, например метоксикарбонил, н-пропоксикарбонил или изопропоксикарбонил, N-моно-замещенный карбамоил, прежде всего карбамоил, монозамещенный (низш.)алкилом, таким как метил, н-пропил или изопропил; amino, (низш.)алкиламино, например метиламино, ди(низш.)алкиламино, например диметиламино или диэтиламино, (низш.)алкиленамино, например пирролидино или пиперидино, (низш.)оксаалкиленамино, например морфолино, (низш.)азаалкиленамино, например пиперазино, ациламино, например ацетиламино или бензоиламино, (низш.)алкилсульфонил, например метилсульфонил, сульфоамид или фенилсульфонил.

Циклоалкильная группа означает предпочтительно циклопропил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и является незамещенной или замещенной одним или более, прежде всего одним или двумя заместителями, выбранными из группы, определенной выше в качестве заместителей для арила, и наиболее предпочтительно из группы, включающей (низш.)алкил, такой как метил, (низш.)алкокси, такой как метокси или этокси, или гидрокси, и дополнительно оксогруппу, группу, конденсированную с бензольным кольцом, такую как бензоциклопентил или бензоциклогексил.

Замещенный алкил означает алкил, определенный выше, прежде всего (низш.)алкил, предпочтительно метил, который содержит один или более, прежде всего до трех заместителей, главным образом выбранных из группы, включающей

галоген, прежде всего, фтор, amino, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, N-(низш.)алканоиламино, гидрокси, циано, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил и фенил(низш.)алкоксикарбонил. Предпочтителен, прежде всего, трифторметил.

Моно- или дизамещенный amino означает, прежде всего, amino, замещенный
 5 одним или двумя радикалами, выбранными независимо один от другого из группы, включающей (низш.)алкил, такой как метил, гидрокси(низш.)алкил, такой как 2-гидроксиэтил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, такой как метоксиэтил, фенил(низш.)алкил, такой как бензил или 2-фенилэтил, (низш.)алканоил, такой как
 10 ацетил, бензоил, замещенный бензоил, в котором радикал фенил замещен, прежде всего, одним или более, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей нитро, amino, галоген, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, гидрокси, циано, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил и карбамоил, а также фенил(низш.)алкоксикарбонил, в котором
 15 радикал фенил является незамещенным или, прежде всего, замещенным одним или более, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей нитро, amino, галоген, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, гидрокси, циано, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил и карбамоил, и является предпочтительно N-(низш.)алкиламино, таким как N-метиламино, гидрокси(низш.)алкиламино, таким как 2-гидроксиэтиламино или 2-гидроксипропил, (низш.)алкокси(низш.)алкилом, таким как метоксиэтил, фенил(низш.)алкиламино, таким как бензиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, N-фенил(низш.)алкил-N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкилфениламино, (низш.)алканоиламино, таким
 25 как ацетиламино, или заместителем, выбранным из группы, включающей бензоиламино и фенил(низш.)алкоксикарбониламино, где радикал фенил в каждом случае является незамещенным или, прежде всего, замещенным группой нитро или amino, или также группой галоген, amino, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, гидрокси, циано, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил, карбамоил или аминокарбониламино. Дизамещенный amino означает также (низш.)алкиленамино, например пирролидино, 2-оксопирролидино или пиперидино, (низш.)оксаалкиленамино, например морфолино, или (низш.)азаалкиленамино, например пиперазино или N-замещенный пиперазино, такой
 35 как N-метилпиперазино или N-метоксикарбонилпиперазино.

Галоген означает предпочтительно фтор, хлор, бром или иод, прежде всего фтор, хлор или бром.

Этерифицированный гидрокси в виде простого эфира означает предпочтительно
 40 (C₆-C₂₀)алкокси, такой как n-децилокси, (низш.)алкокси (предпочтительный), такой как метокси, этокси, изопропилокси или трет-бутилокси, фенил(низш.)алкокси, такой как бензилокси, фенилокси, галоген(низш.)алкокси, такой как трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или 1,1,2,2-тетрафторэтокси или (низш.)алкокси, который замещен группой моно- или бициклический гетероарил, включающей один или два атома азота,
 45 предпочтительно (низш.)алкокси, который замещен группой имидазолил, такой как 1H-имидазол-1-ил, пирролил, бензимидазолил, такой как 1-бензимидазолил, пиридил, прежде всего 2-, 3- или 4-пиридил, пиримидинил, прежде всего, 2-пиримидинил, пиазинил, изохинолинил, прежде всего 3-изохинолинил, хинолинил, индолил или
 50 тиазолил.

Этерифицированный гидрокси в виде сложного эфира означает, прежде всего, (низш.)алканоилокси, бензоилокси, (низш.)алкоксикарбонилокси, такой как трет-бутоксикарбонилокси или фенил(низш.)алкоксикарбонилокси, такой как

бензилоксикарбонилокси.

Этерифицированный карбокси в виде сложного эфира означает, прежде всего, (низш.)алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, метоксикарбонил или этоксикарбонил, фенил(низш.)алкоксикарбонил или фенилоксикарбонил.

Алканойл в основном означает алкилкарбонил, прежде всего (низш.)алканойл, например ацетил.

N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил является замещенным, прежде всего, одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил и гидроксид(низш.)алкил или (низш.)алкилен, окса(низш.)алкилен или аза(низш.)алкилен, необязательно замещенный у концевой атома азота.

Моно- или бициклическая гетероарильная группа, не содержащая или содержащая один, два или три атома азота в цикле, и не содержащая или содержащая один атом кислорода, и не содержащая или содержащая один атом серы, которая в каждом случае является незамещенной или моно- или полизамещенной, означает гетероциклический остаток, который является ненасыщенным циклом, присоединенным к остальной части молекулы формулы I, и является предпочтительно циклом, в котором в связывающем цикле, но необязательно также в любом конденсированном цикле по крайней мере один атом углерода заменен на гетероатом, выбранный из группы, включающей атомы азота, кислорода и серы, и связывающий цикл предпочтительно включает от 5 до 12, более предпочтительно 5 или 6 атомов в цикле, и который является незамещенным или замещенным одним или более, прежде всего одним или двумя заместителями, выбранными из группы, определенной выше в качестве заместителя для арила, более предпочтительно группой (низш.)алкил, такой как метил, (низш.)алкокси, такой как метокси или этокси или гидроксид.

Предпочтительную моно- или бициклическую гетероарильную группу выбирают из группы, включающей 2H-пирролил, пирролил, имидазолил, бензимидазолил, пиразолил, индазолил, пуринил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 4H-хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалил, хиназолинил, хинолинил, птеридинил, индолизинил, 3H-индолил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, фуразанил, бензо[d]пиразолил, тиенил и фуранил. Более предпочтительно моно- или бициклическую гетероарильную группу выбирают из группы, включающей пирролил, имидазолил, такой как 1H-имидазол-1-ил, бензимидазолил, такой как 1-бензимидазолил, индазолил, прежде всего 5-индазолил, пиридил, прежде всего 2-, 3-, или 4-пиридил, пиримидинил, прежде всего 2H-пиримидинил, пиразинил, изохинолинил, прежде всего 3-изохинолинил, хинолинил, прежде всего 4- или 8-хинолинил, индолил, прежде всего 3-индолил, тиазолил, бензо[d]пиразолил, тиенил и фуранил. В одном предпочтительном варианте пиридил замещен гидроксигруппой в орто-положении в отношении атома азота и, следовательно, существует, по крайней мере частично, в форме соответствующего таутомера, например в форме пиридин-(1H)2-она. В другом предпочтительном варианте пиримидинил замещен гидроксигруппой в положениях 2 и 4 в отношении атома азота и, следовательно, существует в нескольких таутомерных формах, например в форме пиримидин-(1H,3H)2,4-диона.

Гетероциклическая система означает, прежде всего, пяти-, шести- или семичленную гетероциклическую систему, содержащую один или два гетероатома, выбранных из

группы, включающей азот, кислород и серу, и гетероцикл является ненасыщенным или полностью или частично насыщенным и является незамещенным или замещенным, прежде всего, группой (низш.)алкил, такой как метил, фенил(низш.)алкил, такой как бензил, оксо или гетероарил, такой как 2-пиперазинил.

5 Гетероцикл означает, прежде всего, 2- или 3-пирролидинил, 2-оксо-5-пирролидинил, пиперидинил, N-бензил-4-пиперидинил, N-(низш.)алкил-4-пиперидинил, N-(низш.)алкилпиперазинил, морфолинил, например 2- или 3-морфолинил, 2-оксо-1Н-азепин-3-ил, 2-тетрагидрофуранил или 2-метил-1,3-диоксолан-2-ил.

10 Солями являются, прежде всего, фармацевтически приемлемые соли соединений формулы А.

Такие соли получают, например, в виде кислотно-аддитивных солей, предпочтительно при взаимодействии с органическими и неорганическими кислотами, соединений формулы I, содержащих основной атом азота, прежде всего, в виде

15 фармацевтически приемлемых солей. Пригодные неорганические кислоты включают, например, галогенводородные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота или фосфорная кислота. Пригодные органические кислоты включают, например, карбоновую, фосфоновую, сульфоновую или сульфаминовую кислоты,

20 например уксусную кислоту, пропионовую кислоту, октановую кислоту, декановую кислоту, додекановую кислоту, гликолевую кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, адипиновую кислоту, пимелиновую кислоту, субериновую кислоту, азелаиновую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, аминокислоты, такие как глутаминовая или аспарагиновая кислота,

25 малеиновую кислоту, гидроксималеиновую кислоту, метилмалеиновую кислоту, циклогексанкарбоновую кислоту, адамантанкарбоновую кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, фталевую кислоту, фенилуксусную кислоту, миндальную кислоту, коричную кислоту, метан- или

30 этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 1,5-нафталиндисульфоновую кислоту, 2-, 3- или 4-метилбензолсульфоновую кислоту, метилсерную кислоту, этилсерную кислоту, додецилсерную кислоту, N-циклогексилсульфаминовую кислоту, N-метил-, N-этил- или N-пропилсульфаминовую

35 кислоту или другие органические протонные кислоты, такие как аскорбиновая кислота.

В присутствии отрицательно заряженных радикалов, таких как карбокси- или сульфогруппы, образуются соли оснований, например соли металлов или аммония,

40 такие как соли щелочных металлов или соли щелочно-земельных металлов, например соли натрия, калия, магния или кальция, или соли аммония при взаимодействии с аммиаком или пригодными органическими аминами, такими как третичные моноамины, например триэтиламин или три(2-гидроксиэтил)амин, или соли гетероциклических оснований, например N-этилпиперидина или N,N'-

45 диметилпиперазина.

Если в одной молекуле присутствуют основная и кислотная группы, соединение формулы А образует также внутренние соли.

Для выделения или очистки используют также фармацевтически неприемлемые соли, например пикраты или перхлораты. В фармацевтике используют только

50 фармацевтически приемлемые соли или свободные соединения (если их можно использовать в составе фармацевтических препаратов), и такие соли являются предпочтительными.

В связи со сходством структуры новых соединений в свободной форме и в форме солей, включая соли, которые используют в качестве промежуточных производных, например, при очистке или идентификации новых соединений, любая ссылка на свободные соединения, описанные в данном контексте, означает также ссылку на соответствующие соли.

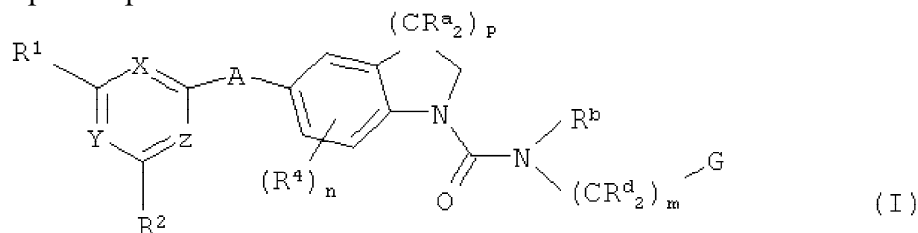
Соединения формулы А и способы их получения описаны в заявке WO 04/005281, опубликованной 15 января 2004 г., которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительным соединением является 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид.

Комбинации по настоящему изобретению включают соединения, которые ингибируют активность тирозинкиназы Thr315 Bcr-Abl. Такие соединения или агенты в данном контексте называются «ингибиторами Thr315le».

Соответствующие ингибиторы Thr315le включают, например,

а. Соединения, описанные в WO 05/039486, WO 05/03869, WO 05/123719, WO 03/099771, WO 02/057259 и WO 04/00083, включены в данный контекст в качестве ссылки. Предпочтительным соединением, описанным в WO 05/123719, является N-[3-[[1-[6-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль.

б. Циклические диарилмочевины формулы I или их соли, эфиры, N-оксиды или пролекарства:



где p равно 1, 2 или 3,

m равно 1, 2 или 3,

n равно 1, 2 или 3,

A означает CR^c, S, NR^c или O, где R^c означает H или (низш.)алкил,

X, Y и Z каждый независимо выбирают из группы, включающей N или C-R³, где по крайней мере два из X, Y и Z означают N, и

каждый R^a и R^d независимо выбирают из группы, включающей водород и (низш.)алкил,

каждый R^b означает водород или (низш.)алкил,

каждый R¹, R² и R³ независимо выбирают из группы, включающей органический или неорганический остаток, и неорганический остаток выбирают, прежде всего, из группы, включающей галоген, прежде всего хлор, гидроксил, этерифицированный гидроксил в виде простого и сложного эфира, циано, азо (N=N=N) и нитро, и

где органический остаток является замещенным или незамещенным и присоединен через связующую группу, -L¹-, и органический остаток выбирают, прежде всего, из группы, включающей водород и (низш.)алкил, прежде всего, C₁-C₆алкил, (низш.)алкенил или (низш.)алкинил с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный одним или более заместителем и/или прерванный одним или более гетероатомом, (низш.)алкокси, прежде всего метокси или этокси, (низш.)алканойл,

ароил, гетероароил, карбокси, карбоксамидо, который не замещен или замещен C_1 - C_6 алкилом с прямой или разветвленной цепью, amino, циклическую группу, например циклоалкил, например циклогексил, фенил, пиррол, имидазол, пиразол, изоксазол, оксазол, тиазол, пиридазин, пиримидин, пиразин, пиридил, индол, изоиндол, индазол, пурин, индолизидин, хинолин, изохинолин, хиназолин, птеридин, хинолизидин, пиперидил, пиперазинил, пирролидин, морфолинил и тиоморфолинил, или моно- или ди-замещенный amino, amino, необязательно замещенный группой гидрокарбил, и гидрокарбил выбирают, например, из группы, включающей (низш.)алкил, прежде всего C_1 - C_6 алкил с прямой или разветвленной цепью, циклоалкил, прежде всего циклогексил, карбокси, (низш.)алканойл, прежде всего ацетил, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алкилсульфонил, ароил, такой как бензойл или никотинойл, карбоциклическую группу, например фенил, гетероциклическую группу и гетероциклический остаток является замещенным или незамещенным,

и $-L^1$ -, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома в цепи (например, выбранных из атомов C, N, O и S), и необязательно выбранный из группы, включающей C_1 , C_2 , C_3 или C_4 алкил, например алкил, необязательно прерванный $-O-$ или $-NH-$ связью, и/или алкил, содержащий в конечном фрагменте связь $-O-$ или $-NH-$, O, N или S, и где $-L^1$ - означает также карбонил,

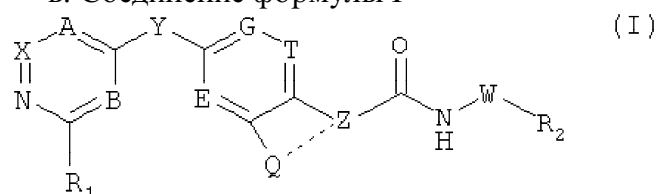
где по крайней мере один из R^1 , R^2 или R^3 не означает водород, и где Z означает $C-R^3$ или R^1 не означает H или R^2 или оба остатка не означают Cl, где, если X означает CR^3 , R^3 и R^1 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют пяти- или шестичленный ненасыщенный цикл, содержащий, по крайней мере, один атом азота,

R^4 выбирают из группы, включающей органический или неорганический остаток, например R^4 выбирают из группы, включающей галоген, (низш.)алкил, галоген(низш.)алкил, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, гидрокси, этерифицированную гидроксигруппу в виде простого и сложного эфира, (низш.)алкокси, фенил, замещенный фенил, например фенил(низш.)алкокси, (низш.)алканойлокси, (низш.)алканойл, amino, моно- или дизамещенный amino, амидино, уреидо, меркапто, N-гидроксиамидино, гуанидино, амидино(низш.)алкил, сульфо, сульфоамойл, карбамоил, циано, циано(низш.)алкил и нитро.

R^4 обычно выбирают из группы, включающей гидрокси, (низш.)алкил или галоген (предпочтительно F или Cl), n предпочтительно равно 0 или 1.

Циклические диарилмочевины формулы I и способ их получения описаны в патенте РСТ//EP2005/010408, опубликованном 6 апреля 2006 г. в заявке WO 2006/034833, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительным соединением является [6-[[1-[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фениламино]карбонил]-1H-индол-5-ил]окси]-4-пиримидинил] ацетамид.

в. Соединение формулы I



где R_1 означает H, галоген, $-C_0-C_7-O-R_3$, $-C_0-C_7-NR_4R_5$ или $-C(=O)-R_6$,

R_2 означает замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероцикл, или

R_3 означает H или незамещенный или замещенный (низш.)алкил,

R_4 и R_5 независимо выбирают из группы, включающей H, незамещенный или замещенный (низш.)алкил, (низш.)алкилкарбонил, где остаток (низш.)алкила необязательно замещен, и (низш.)алкоксикарбонил, где остаток (низш.)алкила необязательно замещен,

R_6 означает H, незамещенный или замещенный (низш.)алкил, (низш.)алкокси, где остаток (низш.)алкила необязательно замещен, или незамещенный моно- или дизамещенный амина,

A, B и X независимо выбирают из группы, включающей $C(R_7)$ - или N,

E, G и T независимо выбирают из группы, включающей $C(R_8)$ - или N,

R_7 и R_8 независимо выбирают из группы, включающей H, галоген и незамещенный или замещенный (низш.)алкил,

Y означает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂- или -CH₂-CH₂-,

Z означает CH или N, и Q означает C_1 - C_4 алкилен или C_2 - C_4 алкенилен, где C_1 - C_4 алкилен или C_2 - C_4 алкенилен необязательно замещены и где один или более атомов углерода в составе указанного C_1 - C_4 алкилена или C_2 - C_4 алкенилена заменены на гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, и связь между Q и Z, обозначенная пунктирной линией, означает простую связь, при условии, что Z означает N, а Q не означает незамещенный неразветвленный C_1 - C_4 алкилен,

или

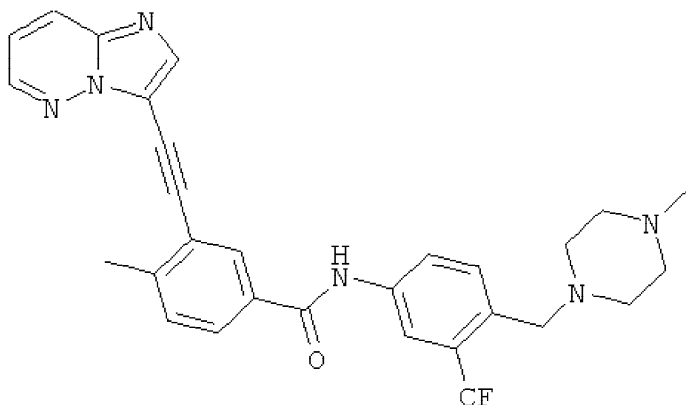
Z означает C и Q имеет значение, как определено выше, где связь между Q и Z, обозначенная пунктирной линией, является двойной связью, и

W отсутствует или означает C_1 - C_3 алкилен,

или их таутомер или их соль.

Соединения формулы I и способ их получения описаны в патенте PCT/IB2005/004030, опубликованном 8 июня 2006 г. в заявке WO 2006/059234, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительным соединением является (3-трифторметилфенил)амид 6-(2-аминопиримидин-4-илокси)нафталин-1-карбоновой кислоты.

г. Дополнительными соединениями являются соединения AP24534 (понатиниб: 3-2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид)



фирмы Ariad Pharmaceuticals, Inc. и XL228 фирмы Exelixis, Inc.

Аналогичным образом в объем изобретения включены фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, соответствующие рацематы, диастереоизомеры, энантиомеры, таутомеры, а также соответствующие кристаллические модификации указанных соединений, например, в виде сольватов, гидратов и полиморфных форм, которые описаны в настоящем контексте. Соединения, используемые в качестве активных ингредиентов в комбинациях по изобретению, получают и вводят, как описано в цитированных документах, соответственно. В объем настоящего изобретения включена также комбинация более двух отдельных активных ингредиентов, указанных выше, то есть фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению включает три активных ингредиента или более.

В настоящем изобретении предлагаются:

1. Фармацевтическая комбинация, включающая

а) пиримидиламинобензамид формулы А, и

б) по крайней мере один ингибитор Thr315Ile.

2. Способ лечения или профилактики пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что комбинации вводят указанному субъекту, например, совместно или последовательно, терапевтически эффективное количество пиримидиламинобензамида формулы А и ингибитора Thr315Ile, например, как описано выше.

Примеры пролиферативных заболеваний включают, например, опухоли, лейкозы, псориаз, рестеноз, склеродерму и фиброз. Предпочтительным является, прежде всего, лечение лейкоза, такого как CML, и лейкоза, устойчивого к иматинибу (Gleevec® или STI571).

3. Фармацевтическая комбинация, которая определена выше в п.1), например, для применения в способе, который определен выше в п.2).

4. Фармацевтическая комбинация, которая определена выше в п.1) для применения при получении лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, который определен выше в п.2).

5. Фармацевтическая комбинация, определенная в п.1), в которой агентом является 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Способ лечения лейкоза, который заключается в том, что вводят комбинацию ингибитора Thr315Ile и пиримидиламинобензамида формулы А.

7. Способ лечения лейкоза, который заключается в том, что вводят комбинацию ингибитора Thr315Ile и 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамида.

8. Способ, определенный в п.7), в котором ингибитор Thr315Ile выбирают из группы, включающей (3-трифторметилфенил)амид 6-(2-аминопиримидин-4-илокси)нафталин-1-карбоновой кислоты, [6-[[1-[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фениламино]карбонил]-1Н-индол-5-ил]окси]-4-пиримидил]ацетамид, N-[3-[[1-[6-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1Н-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид, XL228, AP24534 и их комбинации.

Эффективность комбинации по изобретению в способе, описанном в данном контексте, можно оценивать при испытаниях на моделях животных, а также в клинических испытаниях, например, согласно методам, описанным в данном

контексте.

А. Комбинированное лечение

Пригодными клиническими испытаниями являются, например, испытания с открытой этикеткой и увеличением дозы с участием пациентов с пролиферативными заболеваниями. Такие испытания подтверждают, прежде всего, синергизм активных ингредиентов в составе комбинации по изобретению. Благоприятное действие на псориаз или рассеянный склероз можно оценивать непосредственно по результатам указанных испытаний, которые известны специалистам в данной области техники.

Указанные испытания являются, прежде всего, пригодными для сравнения действия с использованием активных ингредиентов в режиме монотерапии и комбинации по изобретению. Предпочтительно дозу агента (а) увеличивают до достижения предельно допустимой дозы, а агент (б) вводят в фиксированной дозе. В другом варианте агент (а) вводят в фиксированной дозе, а дозу агента (б) увеличивают. Каждому пациенту агент (а) вводят в виде суточных или дробных доз. При указанных испытаниях эффективность лечения определяют, например, через 12, 18 или 24 недели, оценивая симптомы в баллах каждые 6 недель.

При ведении фармацевтической комбинации по изобретению наблюдается не только благоприятный эффект, например синергетический терапевтический эффект, например, при снижении интенсивности, замедлении прогрессирования или подавлении симптомов, но также другие неожиданно благоприятные эффекты, например снижение побочных эффектов, улучшение качества жизни или снижение заболеваемости по сравнению с монотерапией, при которой вводят только один фармацевтически активный ингредиент, содержащийся в составе комбинации по изобретению.

Дополнительное преимущество заключается в использовании более низких доз активных ингредиентов в составе комбинации по изобретению, например, в большинстве случаев можно вводить не только более низкие дозы, но и вводить их более редко, что снижает побочные действия или их тяжесть.

Термин "совместное введение" или "комбинированное введение" или т.п., использованный в данном контексте, означает введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включает курсы лечения, при которых агенты необязательно вводят одним и тем же способом введения или в одно и то же время.

В одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая количество комбинации по изобретению, которое оказывает совместный лечебный эффект при лечении или профилактике пролиферативных заболеваний. В данной композиции агент (а) и агент (б) можно вводить совместно, один после другого или отдельно в одной комбинированной лекарственной форме или в двух отдельных лекарственных формах. Стандартная лекарственная форма также включает фиксированную комбинацию.

Фармацевтические композиции для отдельного введения агента (а) и агента (б) или для введения в виде фиксированной комбинации, то есть одной галеновой композиции, включающей по крайней мере два компонента комбинации (а) и (б), согласно изобретению получают известным способом, и указанные композиции являются приемлемыми для введения энтеральным способом, таким как пероральный или ректальный, и парентеральным способом млекопитающим (теплокровным животным), включая человека, и указанные композиции включают терапевтически эффективное количество по крайней мере одного фармакологически активного компонента комбинации в отдельности, например, как описано выше, или в

комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, прежде всего, пригодным для энтерального или парентерального введения.

Пригодные фармацевтические композиции содержат, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 99,9%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 60% активного ингредиента(ов), Фармацевтическими препаратами для энтерального или парентерального введения при комбинированном лечении являются, например, такие стандартные лекарственные формы, как таблетки с сахарным покрытием, таблетки, капсулы или суппозитории или ампулы. Если не указано иное, их получают известным способом, например, с использованием стандартного смешивания, грануляции, нанесения сахарного покрытия, растворения или лиофилизации. Следует отметить, что содержание компонента комбинации в индивидуальной дозе необязательно должно составлять эффективное количество, т.к. необходимое эффективное количество достигается при введении множества стандартных лекарственных форм.

Прежде всего, терапевтически эффективное количество каждого компонента комбинации по изобретению вводят одновременно или последовательно и в любом порядке, а компоненты можно вводить каждый в отдельности или в виде фиксированной комбинации. Например, способ профилактики или лечения пролиферативных заболеваний по изобретению заключается в том, что (1) вводят первый агент (а) в свободном виде или в форме фармацевтически приемлемой соли, и (2) вводят агент (б) в свободном виде или в форме фармацевтически приемлемой соли одновременно или последовательно в любом порядке, в совместном терапевтически эффективном количестве, предпочтительно в синергетически эффективном количестве, например, в виде суточных или дробных доз, как описано в данном контексте. Индивидуальные компоненты комбинации по изобретению можно вводить каждый в отдельности в различные моменты времени в ходе курса лечения или одновременно в виде дробных доз или в виде одной лекарственной формы. Кроме того, термин «введение» также означает введение пролекарства компонента комбинации, который *in vivo* превращается в компонент комбинации как таковой. Следовательно, настоящее изобретение включает все такие курсы лечения одновременного или поочередного лечения и термин «введение» следует интерпретировать соответственно.

Эффективная доза каждого компонента комбинации, используемого в составе комбинации по изобретению, в значительной степени зависит от конкретного соединения или используемой фармацевтической композиции, способа введения, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению. Таким образом, курс лечения с использованием комбинации по изобретению выбирают в соответствии с различными факторами, включая способ введения и состояние функции почек и печени пациента. Эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для снижения интенсивности симптомов, замедления или подавления заболевания, определяет врач-клиницист или терапевт. Точную оптимальную дозу, при введении которой достигается эффективная концентрация активных ингредиентов без токсичности, определяют по данным кинетики доставки активных ингредиентов в участки-мишени.

Суточные дозы агентов (а) и (б) в значительной степени зависят от различных факторов, например используемого соединения, конкретного состояния, предназначенного для лечения, и требуемого эффекта. Однако в основном

удовлетворительные результаты достигаются при введении агента (а) в суточной дозе от приблизительно 0,03 до приблизительно 5 мг/кг/сут, прежде всего от 0,1 до 5 мг/кг/сут, например от 0,1 до 2,5 мг/кг/сут в виде однократной дозы или в виде разделенных доз. Агент (а) и агент (б) вводят любым стандартным способом, прежде всего энтерально, например перорально, например в форме таблеток, капсул, 5 питьевых растворов или парентерально, например, в виде растворов или суспензий для инъекций. Пригодные стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат от приблизительно 0,02 до приблизительно 50 мг активного ингредиента, обычно от 0,1 до 30 мг, например, агента (а) или (б) в смеси с одним или 10 более фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Агент (б) вводят человеку в суточной дозе от 0,5 до 1000 мг. Пригодные для перорального введения стандартные лекарственные формы включают от 15 приблизительно 0,1 до 500 мг активного ингредиента в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

При введении фармацевтической комбинации по изобретению наблюдается не только благоприятный эффект, например синергетический терапевтический эффект, например, при подавлении разрегулированной пролиферации кроветворных 20 стволовых клеток или при снижении прогрессирования лейкоза, такого как CML или AML, или подавлении роста опухолей, но также наблюдаются неожиданно другие благоприятные эффекты, например снижение побочных эффектов, улучшение качества жизни или снижение заболеваемости по сравнению с лечением в режиме монотерапии, при которой используют только один из фармацевтически активных 25 ингредиентов, содержащихся в составе комбинации по изобретению.

Дополнительное преимущество заключается в использовании более низких доз активных ингредиентов в составе комбинации по изобретению, например, в 30 большинстве случаев можно вводить не только более низкие дозы, но и вводить их более редко, что соответствует требованиям пациентов, проходящих курс лечения.

Б. Заболевания, предназначенные для лечения

Термин "пролиферативное заболевание" включает, без ограничения перечисленным, опухоли, псориаз, рестеноз, склеродерму и фиброз,

Термин "злокачественное заболевание крови" относится, прежде всего, к лейкозам, 35 прежде всего, к лейкозам, при которых наблюдается экспрессия Bcr-Abl, c-Kit или Fit-3, и термин включает, без ограничения перечисленным, хронический миелолейкоз (CML) и острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), прежде всего острый лимфоцитарный лейкоз положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+ALL), а также лейкоз, 40 устойчивый к STI571 (или устойчивый к иматинибу) и клетки, экспрессирующие устойчивые к иматинибу мутанты Bcr-abl, такие как Bcr-Abl^{T3151}

Термин «солидная опухоль» означает, прежде всего, рак яичников, рак молочной железы, рак ободочной кишки и в основном рак желудочно-кишечного тракта, рак 45 шейки матки, рак легкого, например мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, мочевого пузыря, рак предстательной железы или саркома Капоши.

Следовательно, комбинации по изобретению, которые ингибируют активность указанных протеинкиназ, прежде всего указанных в данном контексте 50 тирозинпротеинкиназ, можно использовать для лечения заболеваний, зависящих от протеинкиназ. Заболеваниями, зависящими от протеинкиназ, являются, прежде всего, пролиферативные заболевания, предпочтительно доброкачественные или, прежде всего, злокачественные опухоли (например, карцинома почек, печени, надпочечников,

мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы и множественные опухоли шеи и головы, а также лейкозы). При введении комбинации по изобретению может наблюдаться регрессия опухолей и подавление метастазирования и роста (микро)метастаз. Кроме того, их можно использовать при эпидермальной гиперпролиферации (например, псориаз), гиперплазии предстательной железы и при лечении новообразований, прежде всего, эпителиального характера, например карциномы молочной железы. Комбинацию по изобретению можно также использовать для лечения заболеваний иммунной системы, в развитии которых принимают участие несколько или, прежде всего, отдельные тирозинпротеинкиназы, кроме того, комбинации по настоящему изобретению можно также использовать для лечения заболеваний центральной или периферической нервной системы, в развитии которых принимает участие сигнал передачи по крайней мере одной тирозинпротеинкиназы, прежде всего, выбранной из указанных выше.

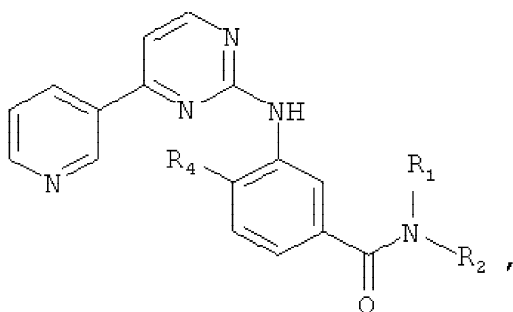
При хроническом миелолейкозе (CML) взаимно сбалансированная хромосомная транслокация в кроветворных стволовых клетках (КСК) приводит к образованию гибридного гена Bcr-Abl, который кодирует онкогенный гибридный белок Bcr-Abl. В то время как ABL кодирует строгорегулируемую тирозинпротеинкиназу, которая играет фундаментальную роль в регуляции пролиферации, адгезии и апоптоза клеток, гибридный ген Bcr-Abl кодирует конститутивно активируемую киназу, которая трансформирует КСК в фенотип, характеризующийся разрегулированной клональной пролиферацией, снижая способность клеток к адгезии к строме костного мозга и снижая апоптозный ответ на митогенные стимулы, что способствует накоплению прогрессирующих более злокачественных трансформаций. Образующиеся гранулоциты не способны развиваться в зрелые лимфоциты и поступают в кровоток, что приводит к дефициту зрелых клеток в кровотоке и увеличивает чувствительность к инфекции. Описаны АТФ-конкурентные ингибиторы Bcr-Abl, которые предотвращают активацию митогенных и антиапоптозных путей киназ (например, киназа P-3 и STAT5), что приводит к гибели клеток фенотипа Bcr-Abl и к эффективному лечению CML.

Таким образом, комбинации по настоящему изобретению предназначены, прежде всего, для лечения заболеваний, при которых наблюдается сверхэкспрессия указанного гена, прежде всего, лейкозов, таких как, например, лейкозы CML или ALL.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация для лечения пролиферативных заболеваний, включающая

а) пиримидиламинобензамид формулы А



где R_1 означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R_2 означает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более
 5 одинаковыми или различными радикалами R_3 , циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, не содержащий или содержащий один атом кислорода и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные
 10 группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными, и R_3 означает гидроксильный, (низш.)алкокси, ацилокси, карбокси,

(низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, амино, моно- или дизамещенный амино, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или моно-
 15 или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, и не содержащий или содержащий один атом кислорода, и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

или где R_1 и R_2 вместе означают алкилен, содержащий четыре, пять или шесть
 20 атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенные группой (низш.)алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, гидроксильный, (низш.)алкокси, амино, моно- или дизамещенный амино, оксо, пиридил, пирозинил или пиримидинил, бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода, оксоалкилен, содержащий один атом
 25 кислорода и три или четыре атома углерода, или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным группой (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, карбамоил(низш.)алкил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил(низш.)алкил,
 30 циклоалкил, (низш.)алкоксикарбонил, карбокси, фенил, замещенный фенил, пиридинил, пиримидинил или пирозинил,

R_4 означает водород, (низш.)алкил или галоген,
 и N-оксид или фармацевтически приемлемую соль такого соединения и
 35 б) по крайней мере один ингибитор Thr315Ile, выбранный из группы, включающей (3-трифторметилфенил)амид 6-(2-аминопиримидин-4-илокси)нафталин-1-карбоновой кислоты, [6-[[1-[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фениламино]карбонил]-1H-индол-5-ил]окси]-4-пиримидинил]ацетамид, N-[3-[[1-[6-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид, AP24534 и их
 40 комбинации,

в синергетически эффективном количестве.

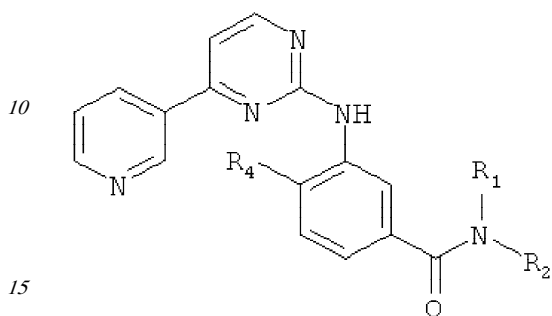
2. Фармацевтическая комбинация по п.1 для применения в способе по п.5.

3. Фармацевтическая комбинация по п.1 для применения при получении
 45 лекарственного средства, предназначенного для применения в способе по п.5.

4. Фармацевтическая комбинация по п.1, в которой агентом а) является 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид.

5. Способ лечения или профилактики пролиферативного заболевания у субъекта,
 50 нуждающегося в таком лечении, который заключается в совместном введении указанному субъекту, например, совместно или последовательно терапевтически эффективного количества по крайней мере одного ингибитора Thr315Ile, выбранного

из группы, включающей (3-трифторметилфенил)амид 6-(2-аминопиримидин-4-илокси)нафталин-1-карбоновой кислоты, [6-[[1-[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фениламино]карбонил]-1H-индол-5-ил]окси]-4-пиримидил]ацетамид, N-[3-[[1-[6-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид, AP24534 и их комбинации, и пиримидиламинобензамида формулы А



где R₁ означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацил-окси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R₂ означает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковыми или различными радикалами R₃, циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероциклил, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, не содержащий или содержащий один атом кислорода и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

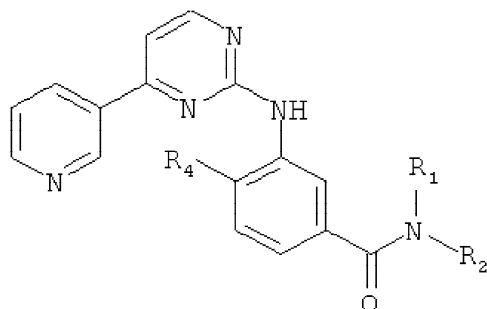
и R₃ означает гидрокси, (низш.)алкокси, ацилокси, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, амино, моно- или дизамещенный амино, циклоалкил, гетероциклил, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, и не содержащий или содержащий один атом кислорода, и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

или где R₁ и R₂ вместе означают алкилен, содержащий четыре, пять или шесть атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенные группой (низш.)алкил, циклоалкил, гетероциклил, фенил, гидрокси, (низш.)алкокси, амино, моно- или дизамещенный амино, оксо, пиридил, пиперазинил или пиримидинил, бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода, оксоалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода, или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным группой (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, карбамоил(низш.)алкил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил(низш.)алкил, циклоалкил, (низш.)алкоксикарбонил, карбокси, фенил, замещенный фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперазинил,

R₄ означает водород, (низш.)алкил или галоген или N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли такого соединения.

6. Способ лечения лейкоза, который заключается во введении комбинации ингибитора Thr315Ile, выбранного из группы, включающей (3-трифторметилфенил)амид 6-(2-аминопиримидин-4-илокси)нафталин-1-карбоновой кислоты, [6-[[1-

[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фениламино]карбонил]-1Н-индол-5-ил]окси]-4-пиримидил]ацетамид, N-[3-[[1-[6-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1Н-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид, AP24534 и их комбинации, и пиримидиламинобензамида формулы А



где R₁ означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R₂ означает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковыми или различными радикалами R₃, циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероцикл, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, не содержащий или содержащий один атом кислорода и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

и R₃ означает гидроксильный, (низш.)алкокси, ацилокси, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, амино, моно- или дизамещенный амино, циклоалкил, гетероцикл, арил или моно- или бициклический гетероарил, не содержащий или содержащий один, два или три атома азота в цикле, и не содержащий или содержащий один атом кислорода, и не содержащий или содержащий один атом серы, и указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

или где R₁ и R₂ вместе означают алкилен, содержащий четыре, пять или шесть атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенные группой (низш.)алкил, циклоалкил, гетероцикл, фенил, гидроксильный, (низш.)алкокси, амино, моно- или дизамещенный амино, оксо, пиридил, пиперазинил или пиримидинил, бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода, оксоалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода, или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным группой (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, карбамоил(низш.)алкил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил(низш.)алкил, циклоалкил, (низш.)алкоксикарбонил, карбокси, фенил, замещенный фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперазинил,

R₄ означает водород, (низш.)алкил или галоген, или N-оксида или фармацевтически приемлемой соли такого соединения.

7. Способ лечения лейкоза, который заключается во введении комбинации ингибитора Thr315Ile, выбранного из группы, включающей (3-трифторметил-фенил)амид 6-(2-аминопиримидин-4-илокси)нафталин-1-карбоновой кислоты, [6-[[1-[[4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фениламино]карбонил]-1Н-

индол-5-ил]окси]-4-пиримидил]ацетамид, Н-[3-[[1-[6-(циклопропил-амино)-4-
пиримидинил]-1Н-имидазол-2-ил]амино]-4-метилфенил]-3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-
5-(трифторметил)бензамид, AP24534 и их комбинации,
и 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1Н-имидазол-1-
ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамида.

10

15

20

25

30

35

40

45

50