

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015117483, 10.10.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.10.2012 US 61/712,869;
11.06.2013 US 61/833,561

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2016 Бюл. № 34

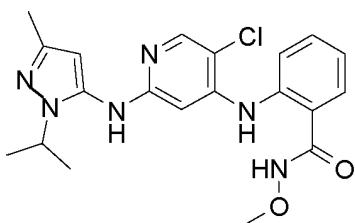
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.05.2015(86) Заявка РСТ:
US 2013/064260 (10.10.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/059095 (17.04.2014)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН ЭлЭлСи (US)(72) Автор(ы):
ОДЖЕР Курт Роберт (US),
ПЕДДАРЕДДИГАРИ Виджай Гопал Редди
(US)

(54) КОМБИНАЦИИ

(57) Формула изобретения

1. Комбинация, включающая:

(i) соединение структуры (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль; и

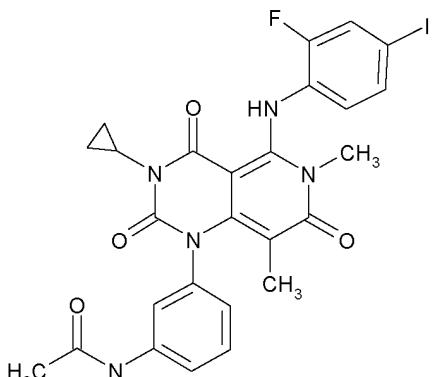
(ii) соединение структуры (II):

R U 2 0 1 5 1 1 7 4 8 3

A

2 0 1 5 1 1 7 4 8 3

R U



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

2. Комбинированный набор, включающий комбинацию по п. 1 вместе с фармацевтически приемлемым носителем или носителями.

3. Комбинация по любому из пп. 1 и 2, где количество соединения структуры (I) представляет собой количество, выбираемое из от 10 мг до 1000 мг, и такое количество вводят один или два раза в сутки, и количество соединения структуры (II) представляет собой количество, выбираемое из от 0,1 мг до 5 мг, и указанное количество вводят один раз в сутки.

4. Применение комбинации по любому из пп. 1-3 для изготовления лекарственного средства или лекарственных средств для лечения рака.

5. Способ лечения рака у человека, нуждающегося в этом, который включает *in vivo* введение терапевтически эффективного количества комбинации 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, и N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиридин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, такому человеку, где комбинацию вводят в течение установленного периода и где комбинацию вводят в течение периода времени.

6. Способ по п. 5, где количество 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из от около 20 мг до около 800 мг, и указанное количество вводят один или два раза в сутки, и количество N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиридин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбирают из от около 0,125 мг до около 5 мг, и такое количество вводят один раз в сутки.

7. Способ по п. 6, где количество гидрохлорида 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида выбирают из от около 20 мг до около 500 мг, и такое количество вводят один или два раза в сутки; и количество диметилсульфоксида N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиридин-1-ил]фенил}ацетамида выбирают из от около 0,125 мг до около 4 мг, и такое количество вводят один раз в сутки; и комбинацию вводят в течение периода по меньшей мере 14 последовательных дней.

8. Способ по п. 7, где гидрохлорид 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида и диметилсульфоксид N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-

тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида вводят в течение 12 часов друг от друга на протяжении от 1 до 3 последовательных дней с последующим введением гидрохlorида 2-[{5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил}амино]-N-(метилокси)бензамида в течение от 3 до 7 последовательных дней, необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

9. Способ лечения рака, выбиrаемого из: рака головного мозга (gliомы), глиобластомы, астроцитомы, мультиформной глиобластомы, синдрома Баннайана-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермита-Дуклоса, рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, опухоли Вильмса, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака легкого, рака печени, меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелолейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, лейкоза мантийных клеток, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломы, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкемии, злокачественной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака уретелия, рака легкого, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почки, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнных желез, печеночноклеточного рака, рака желудка, рака носоглотки, рака щеки, рака полости рта, GIST (желудочно-кишечной стромальной опухоли) и рака яичка; у человека, нуждающегося в этом, который включает *in vivo* введение терапевтически эффективного количества комбинации 2-[{5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил}амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, и N-{3-[3-цикlopропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, такому человеку, где комбинацию вводят в течение установленного периода и где комбинацию вводят в течение периода времени.

10. Способ по п. 9, где количество 2-[{5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил}амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из от около 10 мг до около 1000 мг и такое количество вводят один или два раза в сутки, и количество N-{3-[3-цикlopропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, выбирают из от около 0,1 мг до около 5 мг и такое количество вводят один раз в сутки.

11. Способ по п. 10, где количество гидрохlorида 2-[{5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил}амино]-N-(метилокси)бензамида выбирают из от около 20 мг до около 800 мг и такое количество вводят один или два раза в сутки, и количество диметилсульфоксида N-{3-[3-цикlopропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида выбирают из от около 0,125 мг до около 4 мг и такое количество вводят один раз в сутки, и комбинацию вводят в течение периода по меньшей мере 14 последовательных дней.

12. Способ по п. 11, где гидрохlorид 2-[{5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-

пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида и диметилсульфоксид N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида вводят в течение 12 часов друг от друга в течение от 1 до 3 последовательных дней с последующим введением 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида в течение от 3 до 7 последовательных дней необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

13. Способ по п. 9, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

14. Способ по п. 10, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

15. Способ по п. 11, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

16. Способ по п. 12, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

17. Способ лечения рака, выбираемого из: рака головного мозга (глиомы), глиобластомы, астроцитомы, мультиформной глиобластомы, синдрома Баннайана-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермита-Дуклоса, рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, опухоли Вильмса, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака легкого, рака печени, меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелолейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, лейкоза мантийных клеток, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломы, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкемии, злокачественной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака уретелия, рака легкого, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почки, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнных желез, печеночноклеточного рака, рака желудка, рака носоглотки, рака щеки, рака полости рта, GIST (желудочно-кишечной стромальной опухоли) и рака яичка; у человека, нуждающегося в этом, который включает *in vivo* введение терапевтически эффективного количества комбинации 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, и N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или

18. Способ по п. 17, где количество 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из от около 10 мг до около 1000 мг, и количество N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, выбирают из от около 0,125 мг до около 5 мг.

19. Способ по п. 18, где количество 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида, или его фармацевтически приемлемой соли, выбирают из от около 20 мг до около 800 мг, и количество N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, выбирают из от около 0,125 мг до около 4 мг.

20. Способ по п. 19, где 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид вводят в течение от 1 до 30 последовательных дней с последующим необязательным перерывом в приеме лекарственных средств от 1 до 14 дней, с последующим введением диметилсульфоксида N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида, в течение от 1 до 30 дней, необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

21. Способ по п. 17, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

22. Способ по п. 18, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

23. Способ по п. 19, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

24. Способ по п. 20, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

25. Способ по п. 20, где 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид вводят в течение от 1 до 21 последовательных дней, с последующим перерывом в приеме лекарственных средств от 3 до 10 дней, с последующим введением диметилсульфоксида N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида в течение от 1 до 21 дней, необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

26. Способ по п. 25, где рак выбирают из мезотелиомы, рака легкого, меланомы, глиобластомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи и рака эндометрия.

27. Способ по п. 6, где 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид и диметилсульфоксид N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-1-ил]фенил}ацетамида вводят в течение 12 часов друг от друга в

течение 2 последовательных дней, с последующим введением 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида в течение от 4 до 6 последовательных дней, необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

28. Способ по п. 7, где 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид и диметилсульфоксид N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиридин-1-ил]фенил}ацетамида вводят в течение 12 часов друг от друга в течение 2 дней в течение 7-дневного периода, и в течение других дней 7-дневного периода 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид вводят отдельно с последующим одним или более циклами повторного введения.

29. Способ по п. 12, где 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид и диметилсульфоксид N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиридин-1-ил]фенил}ацетамида вводят в течение 12 часов друг от друга в течение 2 последовательных дней, с последующим введением 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамида в течение от 4 до 6 последовательных дней, необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

30. Способ по п. 11, где 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид и диметилсульфоксид N-{3-[3-циклогексил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиридин-1-ил]фенил}ацетамида вводят в течение 12 часов друг от друга в течение 2 дней в течение 7-дневного периода, и в течение других дней 7-дневного периода 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]амино}-4-пиридинил)амино]-N-(метилокси)бензамид вводят отдельно необязательно с последующим одним или более циклами повторного введения.

31. Комбинация, включающая ингибитор FAK, или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор MEK, или его фармацевтически приемлемую соль.